

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Institut für medizinische Psychologie und Systemneurowissenschaften

Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Straube

# Neuronale Korrelate von antizipatorischer Angst bei Spinnenphobie

**INAUGURAL-DISSERTATION**

zur

Erlangung des doctor medicinae dentium

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Heinemann, Carolin Eva

aus Essen

2021

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen-Wilhelms  
Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Ulrich Müller

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Straube
2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Udo Dannowski

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2021

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Medizinische Psychologie und Systemneurowissenschaften  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Straube  
Referent: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Straube  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Udo Dannlowski

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **Neuronale Korrelate von antizipatorischer Angst bei Spinnenphobie**

Heinemann, Carolin Eva

Die Spinnenphobie zeichnet sich aus durch eine übermäßige, irrationale Angst vor Spinnen und resultiert in der Regel in einem ausgeprägten, für Personen mit spezifischen Phobien typischen Vermeidungsverhalten. Mehrere Studien beschäftigten sich bereits mit den Mechanismen der Furchtgeneralisierung und der Erwartungsangst. Jedoch existieren bislang keine Forschungsergebnisse bezüglich des Zusammenspiels dieser Mechanismen und der entsprechenden neuronalen Korrelate. Im Rahmen der hier vorliegenden funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT)-Studie wurden die neuronalen Aktivitäten bei 31 SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu 31 gesunden KontrollprobandInnen während antizipatorischer Intervalle mittels videobasierter Symptomprovokation untersucht.

Im Vergleich zu den Kontrollprobanden ohne Befunde bewerteten die PhobikerInnen den Stimulus, auf den ein phobieassoziiertes Video folgte, als signifikant unangenehmer, aufwühlender und angstausslösender als jene, auf die ein neutrales oder kein Video folgte. Die Analyse der fMRT-Daten ergab für die PhobikerInnen im Vergleich zu den KontrollprobandInnen signifikant stärkere Aktivierungen im bed nucleus of the stria terminalis (BNST), in der Insula, dem Thalamus und dem präfrontalem Kortex. Diese Hirnregionen zeigten Aktivierungen sowohl im phasischen Antizipationsintervall (erste Sekunde) als auch im anhaltenden Intervall (zweite bis zehnte Sekunde). Zudem konnte für die PhobikerInnen in den meisten Regionen ein Generalisierungsgradient berichtet werden. Die Aktivierungen in der Amygdala erreichten nicht das zuvor festgelegte Signifikanzniveau.

Die Hyperaktivitäten bei den PhobikerInnen in BNST, Insula, Thalamus und PFC deuten auf eine emotionale Reaktion auf die visuellen Antizipationsstimuli hin, insbesondere in Erwartung des aversiven Videos. Eine Unterscheidung zwischen phasischem und anhaltendem Antizipationsintervall konnte nicht bestätigt werden.

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2021



## Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Neuronale Korrelate von antizipatorischer Angst bei Spinnenphobie

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt):

Institut für Medizinische Psychologie und Systemneurowissenschaften am  
Universitätsklinikum Münster

unter der Anleitung von:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Straube

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

---

Ort, Datum

---

Name

---

Unterschrift



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Spinnenphobie.....</b>	<b>3</b>
2.1.1 Epidemiologie .....	4
2.1.2 Ätiologie.....	4
2.1.2.1 Störungsspezifische Theorien .....	4
2.1.2.2 Der transdiagnostische Erklärungsansatz .....	6
<b>2.2 Antizipatorische Angst.....</b>	<b>7</b>
<b>2.3 Furchtgeneralisierung .....</b>	<b>8</b>
<b>2.4 Neuronale Korrelate antizipatorischer Angst und der Furchtgeneralisierung ...</b>	<b>8</b>
2.4.1 Amygdala und BNST .....	9
2.4.2 Insula .....	12
2.4.3 Präfrontaler Kortex.....	13
2.4.4 Thalamus .....	16
<b>2.5 Symptomprovokation mit Videomaterial.....</b>	<b>17</b>
<b>3 Problemstellung und Hypothesen.....</b>	<b>19</b>
<b>4 Material und Methoden.....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Studiendesign .....</b>	<b>22</b>
<b>4.2 Stichprobe.....</b>	<b>22</b>
<b>4.3 Fragebögen .....</b>	<b>24</b>
<b>4.4 Stimulusmaterial.....</b>	<b>24</b>
<b>4.5 Ablauf der Untersuchungen .....</b>	<b>25</b>

4.6	Statistische Analyse der soziodemographischen Daten, klinischen Fragebögen und Ratingdaten .....	29
4.7	fMRT-Datenakquisition und -analyse .....	29
5	Ergebnisse.....	33
5.1	Ratingdaten .....	33
5.2	fMRT-Daten .....	37
6	Diskussion .....	50
6.1	Ratingdaten .....	50
6.2	fMRT-Daten .....	51
6.2.1	Insula .....	52
6.2.2	Thalamus .....	53
6.2.3	Präfrontaler Kortex.....	54
6.2.3.1	ACC .....	54
6.2.3.2	OFC.....	55
6.2.4	BNST.....	56
6.2.5	Amygdala .....	57
6.3	Limitationen und Ausblick .....	58
7	Zusammenfassung und Fazit .....	61
8	Literatur.....	63
9	Danksagung .....	77
10	Lebenslauf.....	78
11	Anhang .....	I

## Abkürzungsverzeichnis

ACC	Anteriorer cingulärer Kortex
ANOVA	Analysis of variance
AR	Autoregressives Modell
BNST	Bed nucleus of the stria terminalis
BOLD	Blood oxygenation level-dependent
CBP	Cluster-basierte Permutation
CBT	Kognitive Verhaltenstherapie
COR	koronal
dACC	Dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
dmPFC	Dorsomedialer präfrontaler Kortex
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
EEG	Elektroenzephalografie
fmPFC	Frontomedialer präfrontaler Kortex
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of view (Sichtfeld)
GLM	General Linear Model
GS	Generalisierungsstimulus
ICD	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems
ITI	Inter trial interval
L	links
IOFC	Lateraler orbitofrontaler Kortex
MNI	Montreal Neurological Institute

mOFC	Medialer orbitofrontaler Kortex
mPFC	Medialer präfrontaler Kortex
MPRAGE	Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo
OFC	Orbitofrontaler Kortex
PFC	Präfrontaler Kortex
R	rechts
ROI	Region of interest (Region von Interesse)
SAG	sagittal
SAM	Self-Assessment Manikin
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SPQ	Spider Phobia Questionnaire
STAI	State-Trait-Angstinventar
TE	Time of echo (Echozeit)
TR	Time of repition (Repititionszeit)
TRA	transversal
US	Unkonditionierter Stimulus
VAS	Visuelle Analogskala

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Stimulus A-D .....	25
<b>Abbildung 2:</b> Standbilder zweier verwendeter Videos (Spinne/ Kugel).....	25
<b>Abbildung 3:</b> Schema des zeitlichen Versuchsablaufs, CS= konditionierter Stimulus, GS= Generalisierungsstimulus, ITI= Inter-Trial Intervall, s=Sekunden .....	27
<b>Abbildung 4:</b> SAM- und VAS-Skala zur Bewertung der einzelnen Stimuli .....	28
<b>Abbildung 5:</b> Verwendete Masken zur Untersuchung von Aktivitäten in der Amygdala (links) und dem Bed Nucleus of the Stria Terminalis (rechts).....	32
<b>Abbildung 6:</b> Ergebnis des Valenz-Ratings. SP = SpinnenphobikerInnen, HC = gesunde Kontrollen, CS = konditionierter Stimulus, GS = Generalisierungsstimulus. Bewertung nach 9-Punkte-Self-Assessment Manikin Skala: 1 = "sehr unangenehm", 9 = "sehr angenehm" ....	34
<b>Abbildung 7:</b> Ergebnis des Arousal-Ratings. SP = SpinnenphobikerInnen, HC = gesunde Kontrollen, CS = konditionierter Stimulus, GS = Generalisierungsstimulus. Bewertung nach 9-Punkte-Self-Assessment Manikin Skala: 1 = "ruhig", 9 = "stark aufgewühlt".....	35
<b>Abbildung 8:</b> Ergebnis des Angst-Ratings. SP = SpinnenphobikerInnen, HC = gesunde Kontrollen, CS = konditionierter Stimulus, GS = Generalisierungsstimulus. Bewertung nach 9-Punkte-Self-Assessment Manikin Skala: 1 = "keine Angst", 9 = "sehr starke Angst".....	35
<b>Abbildung 9:</b> Bewertung der Wahrscheinlichkeit für die Präsentation eines aversiven Videos nach den unterschiedlichen Stimuli. SP = SpinnenphobikerInnen, HC = gesunde Kontrollen, CS = konditionierter Stimulus, GS = Generalisierungsstimulus, Prob aR = Wahrscheinlichkeit für aversiven Reiz. Bewertung auf einer Visuellen-Analog-Skala: 0% = „sehr unwahrscheinlich“, 100% = „sehr wahrscheinlich“.....	36
<b>Abbildung 10:</b> ROI Analyse, höhere Aktivierung des linken BNST für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  x y z  =  -9 0 4 . .....	40
<b>Abbildung 11:</b> ROI Analyse, höhere Aktivierung des linken BNST für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  x y z  =  -9 4 2 . .....	40
<b>Abbildung 12:</b> ROI Analyse, höhere Aktivierung der rechten agranulären Insula für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf	

Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |34|23|4|$ . ..... 41

**Abbildung 13:** ROI Analyse, höhere Aktivierung der linken agranulären und dysgranulären Insula für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |1|-46|1|$ . ..... 41

**Abbildung 14:** ROI Analyse, höhere Aktivierung der rechten agranulären Insula für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |39|19|-5|$ . ..... 42

**Abbildung 15:** ROI Analyse, höhere Aktivierung der linken agranulären Insula für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-28|21|7|$ . ..... 42

**Abbildung 16:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des cingulären Kortex (\*pregenuale Region 32, rostroventrale Region 24) bilateral für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-1|20|31|$ . ..... 43

**Abbildung 17:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des cingulären Kortex (\*ventrale Region 23) bilateral für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-1|-42|5|$ . ..... 43

**Abbildung 18:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des cingulären Kortex (\*pregenuale + subgenuale Region 32) bilateral für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-1|43|12|$ . ..... 44

**Abbildung 19:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des cingulären Kortex (\*rostroventrale Region 24) bilateral für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der

durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert $\pm$ Standardfehler). MNI Koordinaten $ x y z  =  6 26 32 $ . .....	44
<b>Abbildung 20:</b> ROI Analyse, höhere Aktivierung des rechten orbitalen Gyri (*laterale Region 11) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert $\pm$ Standardfehler). MNI Koordinaten $ x y z  =  25 44 -15 $ . .....	45
<b>Abbildung 21:</b> ROI Analyse, höhere Aktivierung des rechten Thalamus (*sensorischer, posterior parietaler, occipitaler, kaudal temporaler, lateral prä-frontaler) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert $\pm$ Standardfehler). MNI Koordinaten $ x y z  =  19 -26 16 $ . .....	46
<b>Abbildung 22:</b> ROI Analyse, höhere Aktivierung des linken Thalamus (*medial prä-frontaler, prä-motorischer, rostral temporaler, kaudal temporaler, lateral prä-frontaler) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert $\pm$ Standardfehler). MNI Koordinaten $ x y z  =  -10 -5 -3 $ . .....	46
<b>Abbildung 23:</b> ROI Analyse, höhere Aktivierung des bilateralen Thalamus (*medial prä-frontaler, rostral temporaler, kaudal temporaler) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert $\pm$ Standardfehler). MNI Koordinaten $ x y z  =  4 -14 12 $ . .....	47
<b>Abbildung 24:</b> ROI Analyse, höhere Aktivierung des rechten Thalamus (*medial prä-frontaler, posterior parietaler, occipitaler, kaudal temporaler, lateral prä-frontaler) SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert $\pm$ Standardfehler). MNI Koordinaten $ x y z  =  13 -23 10 $ . .....	47
<b>Abbildung 25:</b> ROI Analyse, höhere Aktivierung des linken Thalamus (*medial prä-frontaler, rostral temporaler, kaudal temporaler, lateral prä-frontaler) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert $\pm$ Standardfehler). MNI Koordinaten $ x y z  =  -7 2 9 $ . .....	48
<b>Abbildung 26:</b> ROI Analyse, höhere Aktivierung des linken Thalamus (*prä-motorischer, sensorischer, lateral prä-frontaler) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen	

(HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert $\pm$ Standardfehler). MNI Koordinaten $ x y z  =  -7 -14 -5 $ . .....	48
<b>Abbildung 27:</b> Analyse des phasischen General Linear Model (GLM) mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ ; höhere Aktivierung der linken Amygdala (hier grün dargestellt) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-). Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert $\pm$ Standardfehler). .....	49
<b>Tabelle 1:</b> Demographische Daten .....	23
<b>Tabelle 2:</b> ANOVA der Ratingdaten .....	33
<b>Tabelle 3:</b> ROI Analyse, signifikant erhöhte Aktivierungen bei SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen für den Kontrast (CS+) > (CS-), phasisch; R= rechts, L= links, BNST= bed nucleus of the stria terminalis, PFC= prä-frontaler Kortex; $p < 0,005$ unkorrigiert, (df)=60.....	38
<b>Tabelle 4:</b> ROI Analyse, signifikant erhöhte Aktivierungen bei SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen für den Kontrast (CS+) > (CS-), anhaltend; R= rechts, L= links, BNST= bed nucleus of the stria terminalis, PFC = prä-frontaler Kortex; $p < 0,005$ unkorrigiert, (df)=60.....	39
<b>Tabelle 5:</b> Differenzen zwischen den mittleren Bewertungen von CS+ und CS- für SpinnenphobikerInnen (SP) und KontrollprobandInnen (HC) für Valenz, Arousal und Angst. ....	51

## 1 Einleitung

Mit einer weltweiten Lebenszeitprävalenz von 7,4% sind spezifische Phobien als häufige psychische Störungen zu betrachten (1). Die Untergruppe der Tierphobien, unter die auch die Spinnenphobie fällt, repräsentiert dabei mit einem Anteil von 8% die zweithäufigste Form der spezifischen Phobie (2). Die Spinnenphobie zeichnet sich aus durch eine übermäßige, irrationale Angst vor Spinnen und resultiert in der Regel in einem ausgeprägten, für Personen mit spezifischen Phobien typischen Vermeidungsverhalten (3). Situationen, in denen die Konfrontation mit einer Spinne wahrscheinlich ist, werden aktiv gemieden. Eine Konfrontation mit dem phobogenen Objekt führt zu einer extremen Angstreaktion, die großen psychischen Stress verursacht und häufig auch mit vegetativen Symptomen im Sinne von Herzrasen, Blutdruckanstieg und Schweißausbrüchen einhergeht (4, 5). Eine vergleichbare Angstreaktion kann auch ausgelöst werden durch Objekte, die dem phobogenen Reiz optisch ähneln oder auf andere Weise mit ihm verknüpft sind (6, 7). Diesen evolutionär bedingten Mechanismus nennt man Furchtgeneralisierung (8–10). Ein weiteres charakteristisches Merkmal spezifischer Phobien ist, dass phobiebezogene Objekte und Situationen eine Erwartungsangst (antizipatorische Angst) auslösen. Diese äußert sich in psychischer und körperlicher Anspannung gepaart mit erhöhter Wachsamkeit und wirkt verstärkend auf das bereits beschriebene Vermeidungsverhalten (11, 12).

Es wurden bereits einige bildgebende Studien zu spezifischen Phobien und anderen Formen von Angsterkrankungen durchgeführt, um das an der Verarbeitung emotionaler Reize beteiligte neuronale Netzwerk zu untersuchen (13–17). Dabei rückten unter anderem die Amygdala, der bed nucleus of the stria terminalis (BNST), die Insula, der Thalamus sowie der präfrontale Kortex in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit (18–20). All diese Regionen zeigten in der Regel erhöhte Aktivierungen in angstausslösenden Situationen. Jedoch konnte in einigen Fällen keine differentielle Aktivierung der Amygdala festgestellt werden (20–22). Untersuchungen zur Furchtgeneralisierung (7, 23–27) konnten bislang insbesondere die Beteiligung von Insula und präfrontalem Kortex herausstellen. Auch hinsichtlich der Erwartungsangst konnten Aktivierungen der oben genannten Hirnareale berichtet werden (20, 28, 29). In Bezug auf die antizipatorische Angst entwickelte sich aus Tiermodellen die Hypothese, dass initial insbesondere die Amygdala beteiligt sei, worauf eine anhaltende Aktivierung des BNST folge (30). Die Studienlage diesbezüglich ist derzeit jedoch noch sehr heterogen (13, 15, 18, 29, 31).

Noch nicht erforscht wurde bisher, wie Furchtgeneralisierung und Erwartungsangst zusammenhängen beziehungsweise inwiefern Generalisierungsstimuli (GS) eine Erwartungsangst auslösen und welche Hirnregionen dabei aktiviert oder deaktiviert werden. Die Erforschung dieser Grundlagen ist das Ziel der vorliegenden Studie. Des Weiteren soll geprüft werden, ob sich die bisherigen Ergebnisse bezüglich der Furchtgeneralisierung auf die Spinnenphobie übertragen lassen. Auch die Hypothese unterschiedlicher Aktivitäten bei phasischer und anhaltender Erwartungsangst soll betrachtet werden. Dazu werden funktionelle Magnetresonanztomographie-Messungen (fMRT) durchgeführt, bei denen vor dem Hintergrund der oben genannten Studienergebnisse der Fokus auf Aktivierungen der Amygdala, der Insula, des Thalamus und des präfrontalen Kortex liegen soll. Die Symptomprovokation erfolgt dabei mittels im ersten Teil des Experiments konditionierter Stimuli, auf die phobieassoziiertes oder neutrales Videomaterial folgt. Der Einsatz von Videomaterial erwies sich innerhalb vielfältiger Studien als besonders effektiv bei der Provokation von Symptomen (32–35).

## **2 Theoretischer Hintergrund**

### **2.1 Spinnenphobie**

Die Spinnenphobie wird nach den gängigen Klassifikationssystemen psychischer Erkrankungen DSM-V (fünfte Version des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen der American Psychiatric Association) und ICD-10 (Internationale Klassifikation Psychischer Störungen der Weltgesundheitsorganisation) der Kategorie der Tierphobie zugeordnet. Diese ist eine der vier Untergruppen, in die das Störungsbild der spezifischen Phobie unterteilt wird (3). Eine spezifische Phobie zeichnet sich aus durch eine übermäßige, irrationale Angst, die durch die Konfrontation mit spezifischen Objekten oder Situationen ausgelöst wird. Häufig ist den betroffenen Personen bewusst, dass ihre Angst unangemessen oder übertrieben ist, es scheint ihnen jedoch nicht möglich, sie zu kontrollieren. Diese extreme Angstreaktion äußert sich sowohl in psychischem als auch in physischem Stress und führt nicht selten zu einer vegetativen Reaktion mit starkem Herzrasen, Blutdruckanstieg und Schweißausbrüchen im Sinne einer potenziellen Kampf- oder Fluchtreaktion (4, 5). Da dieser Stress für die Betroffenen im Alltag sehr belastend ist, entwickelt sich in der Regel ein ausgeprägtes Vermeidungsverhalten (3). Der Spider Phobia Questionnaire (SPQ) fragt diesbezüglich zum Beispiel das Vermeiden eines Gangs in den Keller ab (36). Zusätzlich weisen spezifische Phobien eine hohe Komorbiditätsrate auf. Circa 24% der Patienten werden im Laufe ihres Lebens mit nur einer einzigen spezifischen Phobie diagnostiziert; 26,4% berichten an zweien, 23,6% an drei spezifischen Phobien zu leiden (37). Auch eine Assoziation mit der Entwicklung anderer Angststörungen, zum Beispiel einer sozialen Phobie, Agoraphobie, Panikstörung und generalisierten Angststörung, sowie ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Ausbildung depressiver Störungen und Suchterkrankungen wurde festgestellt (37–39). Die spezifische Phobie wird aufgrund dieser Forschungsergebnisse zunehmend als Risikofaktor für die Entstehung späterer psychologischer Erkrankungen betrachtet (1, 40). Gleichzeitig verläuft eine spezifische Phobie häufig positiv; etwa 60% der betroffenen Patienten erleben eine teilweise oder vollständige spontane Remission (41). Es wird des Weiteren davon ausgegangen, dass bis zu 90% der an einer Phobie leidenden Patienten in Abhängigkeit von bestimmten Voraussetzungen (z.B. einem frühen Störungsbeginn) von einer Verhaltenstherapie profitieren (42).

### 2.1.1 Epidemiologie

Die spezifische Phobie zeigt weltweit eine Lebenszeitprävalenz von 7,4% und kann damit als eine weit verbreitete psychische Störung betrachtet werden (1). In Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz bei über 9% (1). Die spezifische Phobie ist die häufigste unter den Angsterkrankungen (43). Unter Männern und Frauen sind die am weitesten verbreiteten spezifischen Phobien die vor Spinnen, Ungeziefer, Mäusen und Schlangen sowie vor Höhen (44); laut einer schwedischen Studie ist die Tierphobie mit etwa 8% die zweithäufigste Form der spezifischen Phobie (2). Kennzeichnend ist, dass Frauen beinahe doppelt so häufig vom Störungsbild der spezifischen Phobie betroffen sind wie Männer; bei der Tierphobie ist dieser Unterschied noch deutlicher ausgeprägt (2). Zusätzlich ist die in der Regel frühe Entwicklung für die spezifische Phobie bezeichnend: im Mittel tritt sie erstmals im Alter von acht bis zehn Jahren auf (1, 2, 45). Bezüglich der Tierphobie zeigte sich im Rahmen einer Erhebung, dass sich die Phobie bei keiner der miteinbezogenen Personen erst im Erwachsenenalter manifestiert hatte (46).

### 2.1.2 Ätiologie

Die genaue Entstehung spezifischer Phobien ist nicht abschließend geklärt. Es wurden allerdings seit der Mitte des 20. Jahrhunderts verschiedene Erklärungsmodelle entwickelt. Dabei kann unterschieden werden zwischen den störungsspezifischen Modellen (47–50) und dem aktuell immer mehr Beachtung findenden transdiagnostischen Modell (51, 52).

#### 2.1.2.1 Störungsspezifische Theorien

Ein viel beachtetes Entstehungsmodell wurde 1960 von Mowrer publiziert und enthielt die Zwei-Faktoren-Theorie (47). Diese baut auf der These auf, dass für die Entstehung einer Spezifischen Phobie die klassische Konditionierung verantwortlich ist, während die operante Konditionierung für deren Aufrechterhaltung sorgt. Bei der klassischen Konditionierung nach Pavlov (53) wird ein zunächst neutraler Stimulus durch wiederholte gekoppelte Präsentation eines aversiven, angst- oder schmerzauslösenden Stimulus (unconditioned stimulus, US) mit diesem assoziiert, sodass sich der neutrale Stimulus zu einem konditionierten Stimulus (conditioned stimulus, CS) wandelt. Im weiteren Verlauf verursacht bereits die Präsentation desselben die entsprechende Angstreaktion, ohne dass tatsächlich ein aversiver Reiz eintritt. Bezogen auf die Entstehung einer Spinnenphobie besagt die Zwei-Faktoren-Theorie folglich, dass ein einmaliges aversives Erlebnis mit einer Spinne diese zu einem konditionierten

Stimulus werden lässt und so zur Ausbildung der Phobie führt. Bei der operanten Konditionierung lernt eine Person, dass ein bestimmtes Handlungsmuster positive Konsequenzen hat (positive Verstärkung) oder zum Ausbleiben negativer Konsequenzen führt (negative Verstärkung) (47). Dieses Handlungsmuster wäre im Hinblick auf Personen mit Spinnenphobie das bereits beschriebene aktive Vermeidungsverhalten. Die Zwei-Faktoren-Theorie wurde insbesondere vor dem Hintergrund kritisiert, dass sich Befragungen zufolge viele von einer spezifischen Phobie Betroffene nicht an ein aversives Erlebnis mit dem phobogenen Objekt erinnern können (54). Die klassische Konditionierung als alleinige Entstehungsursache ist daher fragwürdig.

Ergänzt wurde Mowrers Theorie durch das Preparedness Modell von Seligman (50). Es wurde 1971 formuliert und postuliert, dass bestimmte aversive Reiz-Reaktions-Verbindungen leichter erlernt werden, weil sie evolutionär relevant sind und zu einem Überlebensvorteil führen. Demnach sollen sich spezifische Phobien vor evolutionär gefährlichen Objekten und Situationen, wie zum Beispiel bestimmten Tieren, großen Höhen oder Dunkelheit, häufiger entwickeln als vor evolutionär ungefährlichen, wie etwa Steckdosen (50). Auf derart evolutionär gefährliche Stimuli lässt sich nach Öhmann und Kollegen zudem einfacher eine Angst konditionieren, welche auch entsprechend intensiver ausfällt (55). Eine Prädisposition für spezifische Phobien vor potenziell gefährlichen Reizen soll nach Seligman auch genetisch gegeben sein (50).

Rachmans Three-Pathway-Theorie (49) erweitert Mowrers Modell um zwei weitere mögliche Entstehungswege spezifischer Phobien: das Modelllernen und das Instruktionlernen. Demgemäß kann nicht nur ein direktes aversives Erlebnis die spezifische Phobie auslösen, sondern auch das Nachahmen bestimmter Verhaltensweisen, beispielsweise der Eltern, sowie Berichte über aversive Erlebnisse anderer. Unterstützt wird diese These durch eine im Jahr 1996 durchgeführte Studie von Merckelbach und Kollegen, der zufolge 41% der an einer Spinnenphobie leidenden Kinder von einer direkten aversiven Erfahrung mit einer Spinne berichten konnten, 18% eine phobische Reaktion der Eltern miterlebt hatten und 5 % Informationen hinsichtlich von Spinnen ausgehender Gefahr erhalten hatten (56).

Ein weiteres störungsspezifisches Modell ist das Vulnerabilitäts-Stress-Modell, das von einer genetischen Prädisposition und einer Abhängigkeit von bestimmten Umweltfaktoren bei der Entstehung einer spezifischen Phobie ausgeht (48). Vulnerabilität bezeichnet die Empfindlichkeit eines Menschen gegenüber negativen Erlebnissen und Einflüssen. Sie ist

erwiesener Weise erhöht bei Kindern, die eine Tendenz zur Verhaltensinhibition aufweisen, also auf unbekannte Reize vornehmlich mit Rückzug und Hemmung reagieren (*behavioural inhibition*) (57, 58), sowie bei Kindern, die besonders anfällig für Ekel sind (*disgust sensitivity*) (59). Umweltfaktoren, die diese Vulnerabilität modulieren, sind neben einem überbehütenden Erziehungsstil auch frühe Erfahrungen von Kontrollverlust (48). Im Rahmen einer Zwillingsstudie konnte eine Korrelation von 30 bis 40 Prozent zwischen der Entstehung einer spezifischen Phobie mit genetischen Faktoren gezeigt werden (60).

#### 2.1.2.2 Der transdiagnostische Erklärungsansatz

Studien, die auf dem transdiagnostischen Ansatz beruhen, gehen von Dysfunktionen in Kognition und Verhalten beim Vorliegen von Angststörungen aus, die mit der Aufrechterhaltung letzterer zusammenhängen, und zielen darauf ab, diese Dysfunktionen mittels Verhaltensparadigmen und elektrophysiologischen Messungen (fMRT, EEG, Eye Tracking etc.) sichtbar zu machen und zu belegen (52). Verschiedene derartige Studien wiesen bei ProbandInnen mit Spinnenphobie gegenüber KontrollprobandInnen ohne derartige Befunde einen erhöhten Zustand der Wachsamkeit (*hypervigilance*) nach in Situationen, in denen das Auftreten von Spinnen wahrscheinlich ist (61, 62), sowie eine selektiv erhöhte Aufmerksamkeit für Spinnen generell (62). Eine Studie von Aue und Kollegen zeigte, dass PhobikerInnen die Wahrscheinlichkeit, in bestimmten Situationen auf eine Spinne statt auf eine Schlange oder einen Vogel zu treffen, systematisch überschätzen (63). In der gesunden Kontrollgruppe war dies nicht der Fall. Zudem konnte in einer Eye-Tracking-Studie gezeigt werden, dass SpinnenphobikerInnen ihre Aufmerksamkeit im Vergleich zu gesunden KontrollprobandInnen zunächst schneller auf den phobogenen Reiz richten, ihm anschließend jedoch visuell ausweichen, also mit einem strategischen Vermeidungsverhalten reagieren (64). Die Studien, auf die hier Bezug genommen wird, deuten auf eine Veränderung der Aufmerksamkeitsausrichtung hin.

Auch die bereits in den störungsspezifischen Erklärungsmodellen (47, 49) aufgegriffene Furchtkonditionierung ist Gegenstand transdiagnostischer Untersuchungen. Hierbei kommen klassischerweise Paradigmen zum Einsatz, bei denen in einer Lern- beziehungsweise Konditionierungsphase zunächst ein neutraler Stimulus in Verbindung mit einem aversiven Reiz (unconditioned stimulus, US) – zumeist auditiver oder visueller Art (15, 20, 28, 32) – in einer definierten Anzahl von Durchgängen präsentiert wird, sodass dieser Reiz zu einem konditionierten Stimulus (CS+) wird. In der Regel wird zusätzlich ein neutraler Stimulus mit einem nicht-aversiven Reiz gekoppelt (CS-); man spricht in diesem Fall von „differential

conditioning“ (65). CS- ist dabei der „safety cue“, auf den nie ein aversiver Reiz folgt (6). Auf diese Weise lässt sich in nachfolgenden physiologischen Messungen und expliziten Ratings die konditionierte Furchtreaktion erfassen. Hinsichtlich der Spinnenphobie ergab unter anderem eine Studie von Mosig und Kollegen, dass SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu gesunden KontrollprobandInnen im Rahmen eines nicht mit der Spinnenphobie assoziierten Paradigmas (*de novo Stimuli*) CS+ als deutlich aversiver bewerteten als CS- (66). Aufgrund dieser Ergebnisse wird vermutet, dass phobische Patienten über eine erhöhte assoziative Lernfähigkeit verfügen, die durch eine geringere Schwelle zur Wahrnehmung von Hinweisreizen für aversive Reize erklärt werden könnte (66).

Weitere häufig beobachtete Charakteristika von Angststörungen sind die hierbei dysfunktionalen Prinzipien der Furchtgeneralisierung sowie der Erwartungsangst (antizipatorische Angst). Auf diese soll in den nachfolgenden zwei Kapiteln gesondert eingegangen werden.

## **2.2 Antizipatorische Angst**

Kennzeichnend für spezifische Phobien und andere Angststörungen ist, dass die Betroffenen die bereits beschriebenen Angstreaktionen nicht nur bei direkter Konfrontation mit dem phobogenen Reiz erleben. Schon wenn sie auf phobiebezogene Objekte oder Situationen treffen, wird eine sogenannte Erwartungsangst ausgelöst, die sogar als stärker bewertet wird als die Angst in direkter Konfrontation (11, 12). Dieser Zustand der Erwartung zeichnet sich aus durch psychische und körperliche Anspannung beziehungsweise Nervosität gepaart mit erhöhter Wachsamkeit (11, 12). Antizipatorische Angst wirkt verstärkend auf das oben genannte, für Phobien typische Vermeidungsverhalten. Durch die ausbleibende Konfrontation mit dem gefürchteten Reiz ist es schwieriger, die Ängste zu therapieren. Daher zielen Therapien auch auf die Überwindung der Erwartungsangst ab, indem die Patienten aufgefordert werden, sich aktiv in gefürchtete Situationen zu begeben (35).

Zur Untersuchung der Erwartungsangst werden in der Regel antizipatorische Intervalle definierter oder undefinierter Länge nach der Präsentation konditionierter Stimuli in den zeitlichen Ablauf eines hierfür entworfenen Experiments eingefügt, während derer die ProbandInnen das Erscheinen des phobogenen Reizes erwarten (15, 20).

### **2.3 Furchtgeneralisierung**

Ein weiterer Mechanismus, der bei der Untersuchung von Patienten mit Angststörungen in den letzten Jahren zum Forschungsgegenstand geworden ist, da er bei eben diesen Patienten verstärkt zu Tage treten scheint, ist der der Furchtgeneralisierung (8–10). Der Begriff Furchtgeneralisierung bezeichnet, dass eine Furchtreaktion nicht nur durch den phobogenen Reiz an sich, sondern auch durch optisch ähnliche oder auf andere Weise mit dem Reiz verknüpfte Stimuli ausgelöst werden kann (6, 7, 67). Dieser Mechanismus ist eine evolutionäre Antwort auf lebensbedrohliche Stimuli, da nur in seltenen Fällen zweimal der exakt gleiche Stimulus angetroffen wird (68). Vor fast einem Jahrhundert zeigte Pavlov, dass Töne, die in ihrer Frequenz dem ursprünglich konditionierten Stimulus ähneln, auch eine ähnliche Reaktion auslösen (53).

Zur Untersuchung von Generalisierungsprozessen werden in der Regel zusätzlich zu CS+ und CS- weitere Stimuli eingesetzt, die eine möglichst genau definierte prozentuelle Ähnlichkeit zu CS+ beziehungsweise CS- aufweisen (Generalisierungsstimuli, GS) (69). Im Folgenden kann entsprechend untersucht werden, inwieweit und wie stark eine Furchtreaktion durch diese Generalisierungsstimuli auslöst wird. Im Rahmen von Angststörungen kann in der Regel eine verminderte Hemmung der Angstreaktion bei Präsentation von safety cues (CS-) sowie eine erhöhte Angstreaktion auf Generalisierungsstimuli beobachtet werden (9, 67, 69). Einige Studien konnten einen Generalisierungsgradienten feststellen. Dunsmoor und Kollegen konditionierten eine aus Blau und Grün bestehende Hybridfarbe mit einem elektrischen Schock (CS+) und entweder Blau oder Grün als safety cue (CS-) und stellten eine umso stärker erhöhte Hautleitfähigkeit (als Maß für die Furchtreaktion) fest, je mehr eine präsentierte Farbe CS+ ähnelte (23). Weitere Studien übertrugen die Untersuchung eines solchen Gradienten auf die bei der Verarbeitung von Angst beteiligten Hirnregionen.

Auf diese bei der Furchtgeneralisierung und der Erwartungsangst beteiligten Regionen sowie die aktuellen Forschungsergebnisse soll im folgenden Kapitel eingegangen werden.

### **2.4 Neuronale Korrelate antizipatorischer Angst und der Furchtgeneralisierung**

In den vergangenen Jahren deckten Forscher ein komplexes Netzwerk von Hirnregionen auf, das an der Analyse emotionaler Stimuli beteiligt ist. Dazu gehören unter anderem der Thalamus, die Amygdala, die Insula sowie der präfrontale Kortex inklusive des orbitofrontalen Kortex und des anterioren cingulären Kortex (19). Je nach emotionaler

Situation oder Aufgabe sind unterschiedliche Regionen involviert (19). Studien, die sich mit der Angst auseinandersetzen, wurden sowohl mit gesunden ProbandInnen (13–16) als auch mit ProbandInnen, die an einer Angststörung leiden (18, 20, 28, 29, 70) durchgeführt. Dabei rückten die oben genannten Regionen in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. Studien zur Untersuchung der Erwartungsangst legten zudem eine Beteiligung des BNST (bed nucleus of the stria terminalis) offen. Auf Basis dieser Studien lag auch in der vorliegenden Studie der Fokus auf der Untersuchung der Aktivitäten in Amygdala, BNST, Insula, PFC und Thalamus. Nachfolgend sollen diese Regionen vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage näher beschrieben werden.

#### 2.4.1 Amygdala und BNST

Die Amygdala ist eine heterogene Struktur im medialen Teil des Temporallappens, die aus einer Gruppe von Kernen besteht und vielfältige kortikale sowie limbische Verbindungen aufweist (71). Durch diese Verbindungen nimmt die Amygdala eine zentrale Rolle in vielen verschiedenen Prozessen ein, zum Beispiel beim Lernen, dem Gedächtnis und bei der Aufmerksamkeitssteuerung (19). Ihre Kerne können in drei Hauptgruppen unterteilt werden. Den größten Anteil bildet der basolaterale Kernkomplex; hierüber empfängt die Amygdala Informationen von allen sensorischen Systemen (19). Die zweite Hauptgruppe bildet der zentromediale Komplex, der aus dem zentralen und dem medialen Kern besteht. Letzterer ist zuständig für angeborene Reaktionen auf emotionaler, aber unter anderem auch auf vegetativer Ebene (19). Der dritte und kleinste Hauptkomplex ist der kortikale Kern; er ist insbesondere am Riechvorgang beteiligt (19). Die Amygdala spielt bei der Verarbeitung emotionaler Reize eine zentrale Rolle und ist insbesondere an der schnellen Verarbeitung und Bewertung dieser beteiligt (72–74). Auch bei der Verwertung furcht- und phobieassoziierter Reize (72, 73), speziell bei der Furchtkonditionierung (73, 75), kommt der Amygdala eine wesentliche Bedeutung zu. Gemeinsam mit der Insula und dem ACC bildet sie das „fear network“ (76). Eine Läsion der Amygdala resultiert in einem Fehlen von angemessenen Angstreaktionen. Dies untersuchte und demonstrierte unter anderem die Studie von Feinstein und Kollegen, in der die Patientin S.M. einen Mangel an Vorsicht und Misstrauen in für die meisten Menschen furchterregenden Situationen zeigte (72). Im Rahmen von Studien, die mit funktioneller Magnetresonanztomographie arbeiten, zeigt die Amygdala bei PhobikerInnen im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe Hyperaktivitäten während der Präsentation phobieassoziierter Stimuli wie Bildern (77) oder Wörtern (78). Dies spricht für die Wichtigkeit der Amygdala bei der Pathophysiologie spezifischer Phobien (77, 79, 80). Alpers

und Kollegen fanden zudem Hinweise darauf, dass die Amygdala auch dann aktiviert wird, wenn – im Falle jener Studie – die ProbandInnen mit Spinnenphobie ihre Aufmerksamkeit nicht auf den aversiven Stimulus richten (81).

Der *bed nucleus of the stria terminalis* (BNST) bezeichnet eine, mit etwa 190mm<sup>3</sup> recht kleine, Region bilateral im ventralen Vorderhirn, die über vielfältige Verbindungen zu limbischen als auch Hirnstammregionen verfügt, darunter die Amygdala, die Insula und der Thalamus (14, 82). Er zählt zur erweiterten Amygdala und weist in vielerlei Hinsicht Ähnlichkeiten mit ebenjener auf, unter anderem bezüglich der Entwicklung und der Zellarchitektur, aber auch die Chemorezeptoren und die strukturellen Verbindungen betreffend (82). In Tierstudien, sowie in jüngster Vergangenheit auch beim Menschen, konnte seine zentrale Rolle bei der Verarbeitung von Stress als auch bei der damit in Zusammenhang stehenden Entwicklung von Angst- und Suchterkrankungen aufgezeigt werden (82). Damit könnte der BNST in Zukunft ein neuer Angriffspunkt bei der Behandlung derartiger Erkrankungen werden. Auch ist er Gegenstand verschiedener Studien zum Thema antizipatorischer Angst geworden. Alvarez und Kollegen wiesen in einer Studie im Jahr 2011 bei gesunden ProbandInnen die herausragende Bedeutung des BNST insbesondere bei der Verarbeitung zeitlich nicht vorhersagbarer aversiver Stimuli nach (83). Im Rahmen einer aktuellen Studie zeigte sich eine veränderte Aktivität des BNST als Reaktion auf zeitlich unvorhersagbare aversive Stimuli bei ProbandInnen mit einer sozialen Phobie, die insbesondere auf einer beeinträchtigten Interaktion mit anderen Hirnregionen zu beruhen schien (84).

Im Überblick über diverse fMRT-Studien zeigt sich eine unterschiedliche neuronale Aktivierung in Abhängigkeit vom betrachteten Zeitpunkt des antizipatorischen Intervalls. Es ergab sich die Hypothese, dass sich die initiale, phasische Reaktion insbesondere durch eine Aktivierung der Amygdala auszeichnet, während im weiteren Verlauf unter anderem eine anhaltende Aktivierung des *bed nucleus of the stria terminalis* (BNST) beobachtet werden kann. Dies bestätigte sich in einigen Studien (18, 29, 30). Jedoch liegen gleichermaßen Studien vor, in denen keine phasische Aktivierung der Amygdala festgestellt werden konnte (20, 85). Shackman und Fox verweisen in ihrem Review von 2016 auf die enge Verbindung von Amygdala und BNST und stellen heraus, dass beide Regionen im Rahmen angstinduzierender Paradigmen sowohl phasische als auch anhaltende Aktivierungen zeigen (31). Choi und Kollegen fanden bei gesunden ProbandInnen eine erhöhte Aktivität des BNST während einer relativ kurzen, 1,75-5,75 Sekunden andauernden Phase Antizipation aversiver

Stimuli. Das eigentlich auf die Untersuchung einer phasischen Reaktion ausgelegte Experiment führte zu der Überlegung, dass das phasische Intervall tatsächlich kürzer als angenommen sein könnte (13). Insgesamt ergibt sich ein sehr heterogenes Bild. Während einige Studien sowohl bei gesunden ProbandInnen als auch bei ProbandInnen, die an einer Panikstörung, einer posttraumatischen Belastungsstörung oder einer generalisierten Angststörung litten, eine erhöhte Aktivität der rechten Amygdala in der initialen Phase der Antizipation feststellen konnten (15, 18, 28, 70), existieren zugleich mehrere Studien, in denen keine Aktivierung der Amygdala messbar war (16, 21). Auch in Bezug auf die Spinnenphobie ergibt sich kein einheitliches Bild. Während Münsterkötter und Kollegen eine phasische, bilaterale Aktivierung der Amygdala fanden (29), blieben derartige Ergebnisse in anderen Studien aus (20, 86). Als Grund für das Ausbleiben einer Aktivierung der Amygdala trotz ihrer zentralen Rolle bei der Verarbeitung phobieassoziiertes Reize wird insbesondere das Design der Experimente diskutiert. Straube und Kollegen gaben zu bedenken, dass die Amygdala möglicherweise insbesondere an der Erkennung phobogener Reize sowie der schnellen Einleitung von Reaktionen auf Verhaltens- und vegetativer Ebene beteiligt ist und weniger an der Verarbeitung anhaltender Angstsituationen (20). Jensen und Kollegen sahen den Grund für die ausbleibende Aktivierung der Amygdala darin, dass in ihrem Paradigma keine klassische Konditionierungsphase durchlaufen werden musste, während derer die Amygdala besonders involviert zu sein scheint (16). In der bereits erwähnten Studie von Wik und Kollegen konnte nur eine verminderte Aktivierung im visuellen Kortex festgestellt werden, was mit einem starken Vermeidungsverhalten erklärt werden könnte (86, 87). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es noch weiterer Untersuchungen bedarf, um die Beteiligung von Amygdala und BNST an der Verarbeitung antizipatorischer Angstintervalle in Abhängigkeit von unterschiedlichen Einflussfaktoren während des Experiments genauer zu beleuchten. Hinsichtlich der Furchtgeneralisierung konnte die Rolle der Amygdala bislang nicht eindeutig identifiziert werden (7). Es konnte keine signifikante Amygdala-Aktivität bei Konfrontation mit Generalisierungsstimuli nachgewiesen werden, jedoch scheint die Amygdala verstärkte neuronale Verbindungen zu anderen Hirnregionen aufzuweisen, die an der Generalisierung beteiligt sind (25, 88). Insbesondere zur Furchtgeneralisierung und deren neuronaler Korrelate bei Spinnenphobie liegen bis dato generell nur vereinzelte Studienergebnisse vor (7, 89).

#### 2.4.2 Insula

Die Insula ist Teil der Großhirnrinde und liegt, versteckt unter Anteilen des Frontal-, Parietal- und Temporallappens, in der Tiefe der lateralen Sulci des menschlichen Gehirns (90). Die menschliche Insula wird durch den zentralen insulären Sulcus in einen anterioren und einen posterioren Anteil unterteilt, welche über unterschiedliche Verbindungen zu anderen Hirnregionen verfügen. Unter anderem werden der Insula über eine direkte Verbindung mit dem Thalamus Informationen sowohl aus dem Körperinneren als auch von den äußeren Sinnesorganen zugeführt. Auch mit der Amygdala, dem lateralen Anteil des BNST, dem ACC und dem PFC steht die Insula in enger Verbindung. Einzigartig an der Insula des Menschen sowie großer Affen, Elefanten und einiger Zetazeen ist das Vorliegen eines besonderen Zelltyps, der „von Economo Neuronen“. Ihre genaue Funktion konnte noch nicht abschließend geklärt werden, jedoch ist bekannt, dass von Economo Neuronen nur bei Spezies mit großen Gehirnen und fortgeschrittenen sozialen Fähigkeiten vorhanden sind. Dies führte Forscher zu der Annahme, dass diese Zellen eine übergeordnete Rolle bei komplexen sozialen und emotionalen Prozessen spielen (90).

Studien weisen darauf hin, dass die Insula an einer Vielzahl von Funktionen beteiligt ist: neben der Verarbeitung sensorischer Reize sowie von Gefühlen und Emotionen spielt sie auch eine bedeutende Rolle bei der Kontrolle motorischer und vegetativer Aktivität, der Risikoabschätzung, dem Treffen von Entscheidungen, dem Körper- und Selbstbewusstsein sowie bei komplexen sozialen Funktionen wie dem Empfinden und Ausdruck von Mitleid (90, 91). Eine steigende Anzahl von fMRT-Studien beleuchtet zudem die Beteiligung der Insula an psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen (18, 28, 73). Bei der Verarbeitung von Emotionen scheint es keine Rolle zu spielen, auf welche Weise sie ausgelöst werden; die Insula reagiert gleichermaßen auf Sprache, Geräusche, Bilder und Berührungen (90). Eine besonders große Bedeutung scheint der Insula bei der Prozessierung von Angst zuzukommen. Wie die Amygdala ist sie Teil des „fear network“ (73). Auch bei gesunden ProbandInnen korreliert die Aktivität der Insula sowohl mit situativer („state anxiety“) als auch mit in der Persönlichkeit verankerter („trait anxiety“) Angst. Im Rahmen klassischer Konditionierungsparadigmen zeigt sie eine erhöhte Aktivität (15, 20, 32). Tierstudien, in denen eine Unterdrückung unterschiedlicher Subregionen der Insula vorgenommen wurde, unterstrichen die Rolle der Insula insbesondere auch beim Erlernen und Erkennen antizipatorischer Stimuli, insbesondere der *safety cues* (CS-) (92). Die Insula scheint folglich in Angst-unterhaltende und Angst-unterdrückende Schaltkreise involviert zu

sein (90). Paulus und Kollegen stellten die Hypothese auf, dass die Entstehung von Angsterkrankungen mit der Aufgabe der Insula, körperliche Empfindungen zu verarbeiten, zusammenhängt. Personen, die an Angsterkrankungen leiden, zeigen demnach eine beeinträchtigte interozeptive Wahrnehmung und neigen dazu, auf veränderte Körpersignale mit Angst, Sorge und Vermeidungsverhalten zu reagieren (93).

Auch im Rahmen von Studien, die die Aktivierung von Hirnarealen während antizipatorischer Paradigmen untersuchten, konnte eine eindeutige Beteiligung der Insula sowohl an phasischen als auch an anhaltenden Angstreaktionen festgestellt werden (15, 18, 20, 28). Jedoch sei die ebenfalls zu beobachtende Aktivierung des ACC ein besserer Prädiktor für subjektive Erwartungsangst (20). Des Weiteren ist die Insula maßgeblich an der Generalisierung beteiligt. In mehreren Studien konnte ein Generalisierungsgradient identifiziert werden (24, 25, 27, 94). Onat und Büchel interpretierten ihre Studienergebnisse dahingehend, dass der Insula die Funktion zukommt, eine Bedrohung genau zu identifizieren. Diese Funktion könnte bei Patienten mit spezifischen Phobien eingeschränkt sein (27). Diese Studienergebnisse beziehen sich jedoch auf andere Angststörungen; auch hier liegen noch keine eindeutigen Erkenntnisse im Hinblick auf die Spinnenphobie vor.

### 2.4.3 Präfrontaler Kortex

Der präfrontale Kortex ist Teil des Frontallappens und verfügt über vielfältige Verbindungen zu anderen Hirnregionen, unter anderem zum limbischen System, zu dem auch die Amygdala gehört. Er wird in einen orbitofrontalen, einen medialen und einen lateralen Anteil unterteilt. Beim medialen und lateralen Teil unterscheidet man wiederum ventrale und dorsale Bereiche (95). In Studien, die sich mit der Untersuchung von Angsterkrankungen beschäftigten, konnten veränderte Aktivitäten insbesondere im DMPFC und im ACC festgestellt werden (20, 87, 96–98). Die Aktivierung dieser Regionen wird mit dem bewussten, emotionalen Erleben von Angst in Verbindung gebracht. Anders als bei der Amygdala, die auch reagiert, wenn aversive Stimuli nicht bewusst wahrgenommen werden (81), treten die Aktivierungen im DMPFC und ACC nur dann auf, wenn die ProbandInnen ihre Aufmerksamkeit auf die angstinduzierenden Stimuli richten (87, 99). Auch Paradigmen zur Untersuchung von Erwartungsangst lösten mehrfach Aktivierungen von DMPFC und ACC aus (16, 20, 21).

Der ACC gehört zum FMPFC und kann unter anderem in einen rostralen, einen ventralen und einen pregenualen Anteil unterteilt werden. Zusammen mit der Amygdala und der Insula

bildet der ACC das „fear network“ (97). Alle drei Regionen zeigen im Rahmen von klassischen Konditionierungsexperimenten Aktivierungen sowohl bei der Präsentation konditionierter Stimuli als auch bei der Extinktion der konditionierten Angstreaktion (97). Die Extinktion ist ein wichtiger Prozess bei der Behandlung von Angsterkrankungen. Dabei wird im Paradigma der Stimulus wiederholt ohne den aversiven Reiz präsentiert, wodurch die konditionierte Angst schrittweise eliminiert wird. Die angstausslösende Reaktion der Amygdala wird reguliert, indem sie unterdrückt wird (73). Studien berichten von Aktivierungen des ACC nicht nur in Anwesenheit aversiver Stimuli, sondern auch in Erwartung derselben, zum Beispiel schmerzhafter Stimuli (16, 21, 22) oder Panikattacken (100). Auch bei der Verarbeitung aversiver Stimuli im Rahmen spezifischer Phobien und anderer Angsterkrankungen zeigten sich Aktivierungen (20, 87, 99). Untersuchungen von ProbandInnen mit sozialer Phobie zeigten dagegen keine Aktivierung in Erwartung, in der Öffentlichkeit eine Rede halten zu müssen (101). Diese Diskrepanz zu Studien mit spinnenphobischen Patienten könnte dadurch zustande kommen, dass im Rahmen letzterer Untersuchungen das Eintreten aversiver Situationen zeitlich nicht vorhersagbar war, sodass die SpinnenphobikerInnen ihre Umwelt mit dauerhaft gesteigerter Aufmerksamkeit betrachteten und sich handlungsbereit hielten (20). Es handelt sich dabei folglich um unterschiedliche Angst-Muster; der dorsale ACC scheint insbesondere für antizipatorische Situationen mit erhöhter Handlungsbereitschaft relevant zu sein (20). Mit einer Erfolgsrate von 25 bis 30% kann eine Angstsymptomatik bei Patienten, die auf andere Therapien nicht ansprechen, durch eine Cingulotomie mit Schädigung des dorsalen ACC deutlich reduziert werden (102). Während der dorsale ACC mit kognitiven Vorgängen wie der Kontrolle der Aufmerksamkeit oder der Entscheidung über eine Reaktion in Verbindung gebracht wird (98), wird dem rostralen ACC zugeschrieben, mit dem emotionalen Bewusstsein zu korrelieren (98, 103). Der pregenuale ACC spielt einigen Studien zufolge insbesondere bei der Antizipation aversiver Stimuli eine führende Rolle (17, 22). In einigen Situationen kommt es zu Deaktivierungen des rostralen ACC; hierzu gehört das Bearbeiten von Aufgaben, die eine hohe Aufmerksamkeit erfordern, sowie Situationen, in denen viele sensorische Eindrücke verarbeitet werden müssen (98). Aktivierungen des ACC scheinen folglich ein Gleichgewicht zwischen intro- und extrospektiver Aufmerksamkeit anzuzeigen (20).

Ähnlich dem ACC spielt der menschliche DMPFC eine hervorstechende Rolle bei der Verarbeitung von Emotionen (103) sowie hinsichtlich Selbstbewusstsein und Selbstwahrnehmung (104). In Zusammenhang mit auf das Selbst bezogenen Aufgaben lässt

sich eine gesteigerte Aktivität des DMPFC feststellen, wohingegen Aufgaben, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern und vom Selbst ablenken, die Aktivität senken (104). Auch das Nachvollziehen emotionaler Zustände anderer Personen steht in Verbindung mit einer erhöhten Aktivität des DMPFC. Daher wird ihm eine besondere Rolle im Rahmen von altruistischem Verhalten zugeschrieben (105). In Bezug auf Angstreaktionen ist der MPFC für die sogenannte Top-Down Kontrolle zuständig. Er erhält Input vom Hippocampus und dem Thalamus und leitet die Informationen an die Amygdala weiter (106). Bei der Untersuchung der Pathophysiologie spezifischer Phobien zeigt der DMPFC Aktivierungen während der Provokation von Symptomen mittels phobogener Stimuli (35, 87, 107).

Auch der orbitofrontale Anteil des PFC (OFC) übernimmt Aufgaben im Rahmen der Emotionsverarbeitung, insbesondere in unklaren oder unvorhersehbaren Situationen (108). Speziell spielt er eine Rolle bei der Kontrolle emotionalen Verhaltens, der Entscheidungsfindung und der Unterdrückung übertriebener Reaktionen (109, 110) sowie der Regulation und Adaption sozialen Verhaltens (111). Der OFC verfügt über vielfältige Verbindungen zu anderen Hirnregionen. Er erhält unter anderem Input vom sensorischen Kortex, der Amygdala und dem Thalamus und projiziert seinerseits in die Amygdala, den ACC, den Hypothalamus und weitere Regionen (108). Verschiedene Studienergebnisse legen eine Unterteilung des OFC in einen medialen und einen lateralen Anteil nahe, denen jeweils unterschiedliche Funktionen zukommen (112, 113). Demnach ist eine gesteigerte Aktivität im medialen OFC (mOFC) in subjektiv positiven Situationen zu beobachten, wie etwa in Erwartung einer Belohnung oder beim Betrachten attraktiver Gesichter (113). Im lateralen OFC (lOFC) kommt es hingegen zu erhöhter Aktivität als Reaktion auf Reize, die die Abwesenheit einer Belohnung signalisieren, auf unangenehme Gerüche und Berührungen oder während der Antizipation aversiver Bilder (17, 113). Aus diesen Forschungsergebnissen ergab sich die Hypothese, dass bei ProbandInnen, die an einer Angststörung leiden, entweder eine gesteigerte Funktion des lOFC oder aber eine verminderte Funktion des mOFC vorliege (113). Dilger und Kollegen berichteten entsprechend von einer erhöhten Aktivierung des lOFC bei SpinnenphobikerInnen während der Betrachtung phobogener Bilder (114). Läsionen des OFC führen sowohl bei Primaten als auch beim Menschen zu Impulsivität, emotionalen Ausbrüchen, Aggressivität und erhöhter Risikobereitschaft (115). Die Initiierung eines angemessenen Verhaltens als Reaktion auf emotionale Stimuli und die Analyse ihrer potentiellen Konsequenzen (112, 113) scheint nicht mehr stattfinden zu können. Fox und Kollegen stellten im Rahmen einer Studie mit Primaten zudem fest, dass eine Läsion des OFC

zu einem veränderten Metabolismus im BNST führt, und vermuten, dass die Aufgaben des OFC auch die Modulierung der Funktion des BNST umfassen (116).

Sowohl im ACC (24, 25) als auch im DMPFC (26, 67) konnten positive Generalisierungsgradienten nachgewiesen werden. Für den OFC liegen derzeit keine entsprechenden Studienergebnisse vor.

#### 2.4.4 Thalamus

Der Thalamus ist eine symmetrische, nahe der Mittellinie gelegene Hirnstruktur. Er bildet die größte Formation im Diencephalon und liegt, den dritten Ventrikel umgebend, zwischen Kortex und Mittelhirn (79). Der Thalamus spielt eine Schlüsselrolle in der Verarbeitung sensorischer Reize (117), insbesondere visueller (118, 119). Er setzt sich aus vielen Kerngebieten zusammen, die vor allem zur gesamten Großhirnrinde starke Verbindungen aufweisen. Den unterschiedlichen Kernen kommen jeweils spezifische Aufgaben zu. Der paraventriculäre und der parateniale Kern verfügen beispielsweise hauptsächlich über Verbindungen zu limbischen, subkortikalen Strukturen wie der Amygdala und dem Nucleus accumbens. Dadurch sind sie insbesondere bei affektivem Verhalten involviert, etwa bei Angstreaktionen (120). Ein wichtiger Aspekt bei der Beteiligung des Thalamus an der Angstkonditionierung ist, dass die sensorischen Informationen über zwei separate Wege an die Amygdala geleitet werden (121). Der auch *low road* genannte Weg bezeichnet eine direkte Verbindung von Thalamus und Amygdala, über den die Informationen schnell und ohne vorherige Filterung durch das Bewusstsein übermittelt werden. Der andere Weg, auch *high road* genannt, ist etwas langsamer. Hier werden die im Thalamus empfangenen sensorischen Reize zunächst an den sensorischen Kortex geleitet und dort analysiert. Erst dann werden die Informationen an die Amygdala weitergegeben. Dieses Zwei-Wege-System wird relevant in Gefahrensituationen. Über die *low road* wird der Körper auf eine Kampf- oder Fluchtreaktion vorbereitet, die jedoch nur ausgeführt wird, wenn die Information über die *high road* bestätigt wird (19, 121).

Zusammen mit der Amygdala, dem ACC, dem Hypothalamus, dem Hippocampus und dem MPFC ist der Thalamus an der neuronalen Verarbeitung von Angst beteiligt. Gemeinsam werden in diesen Regionen Angstreaktionen auf unmittelbare Bedrohungen generiert und moduliert (106). fMRT-Studien zeigten eine erhöhte Aktivierung des Thalamus als Reaktion auf phobogene Stimuli bei Patienten mit sozialer Phobie (122, 123), dentaler Phobie (124),

post-traumatischer Belastungsstörung (125) sowie spezifischer Phobie (79, 80, 126), auch bei SpinnenphobikerInnen (20, 127) im Vergleich zu gesunden VergleichsprobandInnen. Iper und Kollegen stellten im Rahmen einer Studie mit Patienten, die an einer spezifischen Phobie litten, fest, dass der Thalamus die einzige betrachtete Hirnregion war, in der nach einer kognitiv-behavioralen Therapie (CBT) weiterhin eine erhöhte Aktivierung vorlag. In der Amygdala und weiteren Regionen kam es zu Deaktivierungen. Es wurde daraufhin die Hypothese aufgestellt, dass eine CBT ihre Wirkung durch die Unterbrechung des Austauschs zwischen Amygdala und Thalamus entfaltet (80). Dieser Hypothese widersprechen die Ergebnisse von Straube und Kollegen. Diese stellten auch im Thalamus eine reduzierte Aktivität nach CBT bei ProbandInnen mit Spinnenphobie fest (35). Auch bei der Antizipation schmerzhafter oder phobogener Stimuli konnte bereits mehrfach eine erhöhte Thalamusaktivität nachgewiesen werden (20, 128). Erhöhte Thalamusaktivitäten zeigten sich auch im Rahmen von Generalisierungsparadigmen (94). Diese hängen vermutlich mit der Rolle des Thalamus bei der Verarbeitung sensorischer Reize zusammen (121). Nach dem Modell von Lissek und Kollegen erfolgt der eigentliche Generalisierungsprozess im Sinne eines Abgleichs mit einer Gedächtnisrepräsentation des CS+ erst nach Weiterleitung der erhaltenen Informationen an den Hippocampus (67).

## **2.5 Symptomprovokation mit Videomaterial**

Um Angst und andere Emotionen unter kontrollierten Bedingungen erforschen zu können, ist es essenziell, diese verlässlich bei den ProbandInnen auslösen zu können. Zu diesem Zweck haben sich verschiedene experimentelle Vorgehensweisen etabliert. Neben dem Einsatz von Bildern (20), Geräuschen (15) und Musik sowie skriptbasierter sozialer Interaktion (129) oder Imagination (130) hat sich insbesondere die Verwendung von Videomaterial bewährt (34). Mehreren Studien zufolge lassen sich Emotionen unter experimentellen Bedingungen besonders effektiv mittels Videomaterial provozieren (32–34). Entsprechend erfolgte der Einsatz von Filmclips bereits bei der Untersuchung der Aktivierung von Hirnarealen bei diversen Angsterkrankungen, wie der sozialen Phobie (32), der Zahnarztphobie (131) und der Tierphobie (35). Dabei werden den phobischen ProbandInnen in der Regel Videos mit aversivem Inhalt sowie neutrale Videos präsentiert und die jeweiligen Reaktionen verglichen. Als Kontrollgruppe dienen zumeist gesunde ProbandInnen (32), jedoch kann auch die gleiche Gruppe von PhobikerInnen vor beziehungsweise nach einer therapeutischen Intervention untersucht werden (35, 132), um eine Beurteilung des Therapieeffekts zu ermöglichen. Wik

und Kollegen wählten zur Untersuchung von antizipatorischer Angst ein anderes Vorgehen; sie zeigten in einer Studie den tierphobischen Teilnehmern neutrale Filmausschnitte, in denen die ProbandInnen jedoch phobogene Reize erwarteten (133). Auf diese Weise sollte ein anhaltender Zustand antizipatorischer Angst erreicht werden.

### 3 Problemstellung und Hypothesen

Die Untersuchung von antizipatorischer Angst und Generalisierungseffekten erfolgte bereits vielfach sowohl bei gesunden ProbandInnen als auch bei ProbandInnen, die an einer Spinnenphobie leiden (7, 15, 20, 29, 63). Bisher nicht untersucht wurde, wie Generalisierung und Erwartungsangst zusammenhängen beziehungsweise inwiefern Generalisierungsstimuli (GS) eine Erwartungsangst auslösen und welche Hirnregionen dabei aktiviert oder deaktiviert werden. Die Erforschung dieser Grundlagen ist das Ziel der vorliegenden Studie. Der Fokus soll dabei insbesondere darauf liegen, ob hinsichtlich der neuronalen Korrelate Unterschiede zwischen der phasischen und der anhaltenden Aktivierung (15) bei der antizipatorischen Angst bestätigt werden können. Zudem soll das Vorliegen eines Generalisierungsgradienten (23) überprüft werden.

Unmittelbar im Anschluss an das Experiment wurden die ProbandInnen gebeten, in einem Rating alle Stimuli, die ihnen präsentiert wurden, hinsichtlich Valenz, Arousal und ausgelöster Angst zu bewerten. Voraussetzung für die statistische Verwertbarkeit dieser Bewertungen ist, dass die Konditionierung sowohl bei den PhobikerInnen als auch bei den KontrollprobandInnen erfolgreich war, das heißt, dass von beiden Gruppen erkannt wurde, auf welchen Stimulus immer ein Spinnenvideo und auf welchen Stimulus immer ein neutrales Video folgte. In Bezug auf die Ratingdaten wurden gemäß den bisherigen Erkenntnissen im Bereich von Angstkonditionierung und –generalisierung folgende Hypothesen aufgestellt:

**Hypothese R1** Der Stimulus, der in der Konditionierungsphase mit einem Spinnenvideo gekoppelt wurde (CS+), wird von den SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu den anderen Stimuli signifikant am negativsten empfunden (Valenz). Von den KontrollprobandInnen wird CS+ dagegen nicht negativer empfunden als die anderen Stimuli.

**Hypothese R2** Der Stimulus, der in der Konditionierungsphase mit einem Spinnenvideo gekoppelt wurde (CS+), bewirkt bei den SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu den anderen Stimuli ein signifikant stärkeres Arousal. Bei den KontrollprobandInnen löst CS+ im Vergleich zu den anderen Stimuli kein erhöhtes Arousal aus.

**Hypothese R3** Der Stimulus, der in der Konditionierungsphase mit einem Spinnenvideo gekoppelt wurde (CS+), löst bei den SpinnenphobikerInnen ein signifikant stärkeres Gefühl von Angst aus als die anderen Stimuli; bei den KontrollprobandInnen ist dies nicht der Fall.

**Hypothese R4** Der Stimulus, der CS+ stark ähnelt (GS+), wird von den SpinnenphobikerInnen als signifikant negativer als CS- und GS- bewertet, jedoch signifikant

positiver als CS+. GS+ bewirkt ein etwas geringeres Arousal als CS+ und löst ein signifikant weniger starkes Gefühl von Angst aus als CS+ (Generalisierungseffekt), jedoch jeweils stärker als GS- und CS-. Von den KontrollprobandInnen wird GS+ nicht signifikant negativer bewertet als CS- und GS-, bewirkt kein signifikantes Arousal und löst kein signifikantes Gefühl von Angst aus (kein Generalisierungseffekt).

**Hypothese R5** Der Stimulus, der in der Konditionierungsphase mit einem Kugelvideo gekoppelt wurde (CS-), sowie derjenige, der diesem ähnelt (GS-), werden von den SpinnenphobikerInnen als signifikant weniger negativ empfunden als CS+ und GS+, bewirken ein geringeres Arousal als diese und erzeugen kein oder nur ein geringes Gefühl von Angst. Die KontrollprobandInnen bewerten GS- und CS- nicht signifikant negativer als GS+ und CS+ und erleben aufgrund ihrer Präsentation weder Arousal noch Angst.

**Hypothese R6** Insgesamt ist die Differenz in der Wertung von CS+ und CS- hinsichtlich Valenz, Arousal und Angst bei den SpinnenphobikerInnen signifikant größer als die entsprechende Differenz bei den KontrollprobandInnen, d.h.  $(CS^{+sp} - CS^{-sp}) > (CS^{+Hc} - CS^{-Hc})$ .

**Hypothese R7** Bei der Bewertung von CS+, GS+, GS- und CS- hinsichtlich Valenz, Arousal und Angst lässt sich bei den SpinnenphobikerInnen im Gegensatz zu den KontrollprobandInnen ein Generalisierungsgradient feststellen, d.h. für Valenz  $CS- > GS- > GS+ > CS+$  bzw. für Arousal und Angst  $CS+ > GS+ > GS- > CS-$ .

Bei der Analyse der neuronalen Korrelate lag der Fokus auf Gehirnarealen, die laut aktueller Studien bei der Verarbeitung angstauslösender Reize eine hervorstechende Rolle spielen (15, 18, 20, 29, 70, 73, 87, 134). Vor dem Hintergrund dieser Studienergebnisse wurden hinsichtlich der neuronalen Daten folgende Hypothesen formuliert:

**Hypothese N1** Die Präsentation von CS+ bewirkt im Kontrast zu CS- bei den SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu den KontrollprobandInnen eine signifikant erhöhte phasische Aktivierung von Amygdala, Insula, Thalamus und PFC sowie eine signifikant erhöhte anhaltende Aktivierung von BNST, Insula, Thalamus und PFC.

**Hypothese N2** Die Präsentation von GS+, GS- und CS- führen bei den SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu CS+ zu geringeren Aktivierungen oder Deaktivierungen der in N1 benannten Hirnareale. Bei den KontrollprobandInnen gibt es zwischen den Aktivierungsgeraden aller Stimuli keine signifikanten Abweichungen.

**Hypothese N3** Hinsichtlich der Aktivierungen zeigt sich bei den SpinnenphobikerInnen ein „Generalisierungsgradient“ – d.h. (Aktivierung bei CS+) > (Aktivierung bei GS+) > (Aktivierung bei GS-) > (Aktivierung bei CS-). Die Präsentation von GS+ löst bei den SpinnenphobikerInnen eine geringfügig schwächere Aktivierung der in N1 benannten Hirnareale (phasisch und anhaltend) aus als CS+, jedoch eine stärkere als GS- und CS-. CS- verursacht die geringsten Aktivierungen. Bei den KontrollprobandInnen lässt sich hingegen kein Generalisierungseffekt in den betreffenden Hirnarealen feststellen.

## **4 Material und Methoden**

### **4.1 Studiendesign**

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist eine Between-Groups-Studie zum Vergleich neuronaler Daten und Verhaltensdaten von ProbandInnen mit Spinnenphobie und gesunden KontrollprobandInnen. Die ausgewerteten Daten wurden im Rahmen eines Kooperationsprojekts im Sonderforschungsbereich 58 zu Furcht, Angst und Angsterkrankungen erhoben. Das Projekt wurde von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster genehmigt (Ethikvotum: 2016-212-b-S).

### **4.2 Stichprobe**

Die Rekrutierung der SpinnenphobikerInnen erfolgte über Annoncen in verschiedenen Printmedien Münsters sowie über Flyer und Plakate, die an öffentlichen Orten ausgelegt oder aufgehängt wurden. Für die gesunde Kontrollgruppe wurden hauptsächlich Personen kontaktiert, die bereits an anderen Studien zu Angsterkrankungen teilgenommen und Interesse an weiteren Studien bekundet hatten. Insgesamt wurden die Daten von 38 PhobikerInnen und 33 KontrollprobandInnen erhoben.

Die Studienteilnahme erfolgte auf freiwilliger Basis und wurde mit einer Aufwandsentschädigung von 10 Euro je Stunde entlohnt. PhobikerInnen und KontrollprobandInnen mussten festgelegte Einschlusskriterien erfüllen. Für beide Gruppen galten Volljährigkeit, Rechtshändigkeit sowie fließende Deutschkenntnisse als Teilnahmevoraussetzungen. Aufgrund genetischer Untersuchungen im Rahmen des Kooperationsprojekts wurden nur ProbandInnen kaukasischer Herkunft (Eltern und Großeltern) eingeschlossen.

Um die Spinnenphobie zu diagnostizieren, wurde mit dem Spider Phobia Questionnaire (SPQ) (36) gearbeitet. Hier musste eine Summe von mindestens 20 erreicht werden, um als „SpinnenphobikerIn“ in die Studie eingeschlossen werden zu können. Im Rahmen eines ersten Diagnostiktermins wurde außerdem ein Strukturiertes Klinisches Interview (SKID-I) nach DSM-IV (Achse I) (3) durchgeführt, um eventuelle psychische Komorbiditäten auszuschließen und die Spinnenphobie als einziges Angstleiden zu identifizieren. Eine vergangene oder aktuelle, leichte bis mittelschwere Depression ohne stationäre Aufnahme und/oder Medikation war kein Ausschlussgrund, da diese häufig in Kombination mit Phobien auftritt (38, 39). Jedoch war dies bei keinem der in diese Auswertung einbezogenen

ProbandInnen der Fall. Die SpinnenphobikerInnen konnten nur dann in die Studie eingeschlossen werden, wenn bis dato keine Konfrontations- beziehungsweise Expositionstherapie aufgrund der Phobie durchgeführt und an keiner medizinischen oder psychologischen Studie mit Verwendung von Videomaterial teilgenommen worden war.

Die KontrollprobandInnen durften an keiner somatischen oder psychologischen Erkrankung leiden und keine übermäßige Angst vor Spinnen haben. Im Zweifelsfall wurde auch hier der SPQ zu Rate gezogen.

Die Einnahme verschreibungspflichtiger, zentral wirksamer Medikamente war in beiden Gruppen ein Ausschlussgrund.

Von den ursprünglich 72 gemessenen StudienteilnehmerInnen mussten zwei aufgrund eines zu geringen Ergebnisses im SPQ (<20), sechs wegen übermäßiger Kopfbewegungen (über 3mm in eine beliebige Richtung) während der fMRT-Messung sowie zwei aufgrund unvollständiger Ratingdaten aus der Auswertung ausgeschlossen werden, sodass die finale Stichprobe aus 31 SpinnenphobikerInnen und 31 gesunden KontrollprobandInnen bestand. Unter den PhobikerInnen befanden sich 28 Frauen und 3 Männer; der Altersdurchschnitt lag bei 26,9 Jahren. Die Gruppe der KontrollprobandInnen setzte sich aus 27 Frauen und 4 Männern zusammen, deren Altersdurchschnitt bei 24,7 Jahren lag. Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf ihr Alter (Tabelle 1).

(N=64)	PhobikerInnen		KontrollprobandInnen		Statistik	
	(n=31)		(n=31)			
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>p</i> -Wert	<i>t</i> -Wert
Alter	26,90	8,27	24,68	2,88	0,162	1,42
SPQ (nHC=11)	22,71	2,13	5,36	4,15	< 0,01	17,79
STAI-S	38,90	8,18	32,55	5,32	< 0,01	3,63

**Tabelle 1:** Demographische Daten

### **4.3 Fragebögen**

Im Rahmen des Diagnostiktermins musste jede/r SpinnenphobikerIn den Spider Phobia Questionnaire (SPQ) ausfüllen. Vor Beginn der Messung machte außerdem jede/r ProbandIn Angaben über sein aktuelles Befinden mithilfe der STAI-State Angstskaala.

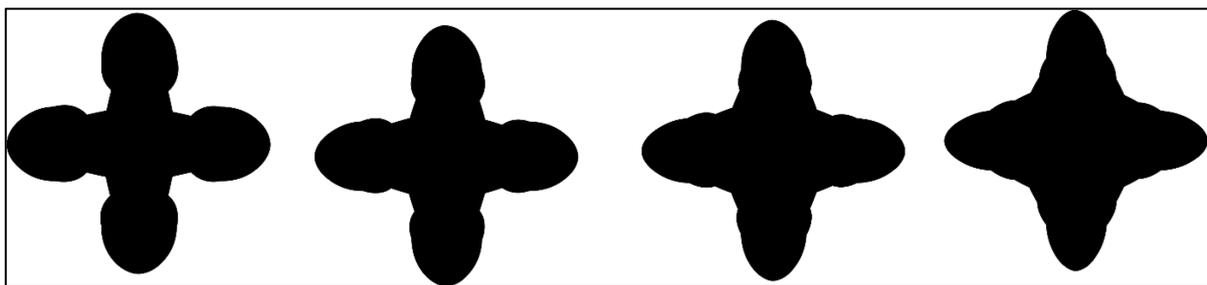
Der SPQ (Anhang A: Spider Phobia Questionnaire) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, um die Spinnenangst einer Testperson zu quantifizieren (36). Er umfasst 31 Aussagen, die der Proband mit „wahr“ (zutreffend) oder „falsch“ (nicht zutreffend) bewertet. Beim Bilden der Summe werden einige Antworten invertiert gewertet, sodass im Maximalfall ein Wert von 31 erreicht werden kann. Um an den Messungen im Rahmen der vorliegenden Studie teilnehmen zu können, war eine Summe von mindestens 20 Voraussetzung.

Das STAI (Anhang B: State-Trait Anxiety Inventory, State Angstskaala) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen, deren Zweck es ist, zwischen Angst als Zustand (state) und Angst als Persönlichkeitsmerkmal (trait) zu differenzieren (135). Dafür werden zwei Skalen, bestehend aus jeweils 20 zu beurteilenden Aussagen, genutzt. Die vor der Messung von den ProbandInnen bearbeitete STATE-Angstskaala enthält zehn positiv und zehn negativ formulierte Aussagen, die anhand einer 4-Punkte Skala vom Likert-Typ bewertet werden müssen (1 = trifft „überhaupt nicht“ zu bis 4 = trifft „sehr“ zu) und sich darauf beziehen, wie die Testperson sich augenblicklich fühlt. Bei der Bildung der Summe müssen die positiv formulierten Aussagen invertiert werden. Es können Summen von 20 bis 80 erreicht werden; höhere Werte korrelieren positiv mit einem höheren Angstlevel, müssen jedoch vor dem Hintergrund der äußeren Umstände interpretiert werden (135). Tabelle 1 zeigt die von den ProbandInnen erreichten Werte.

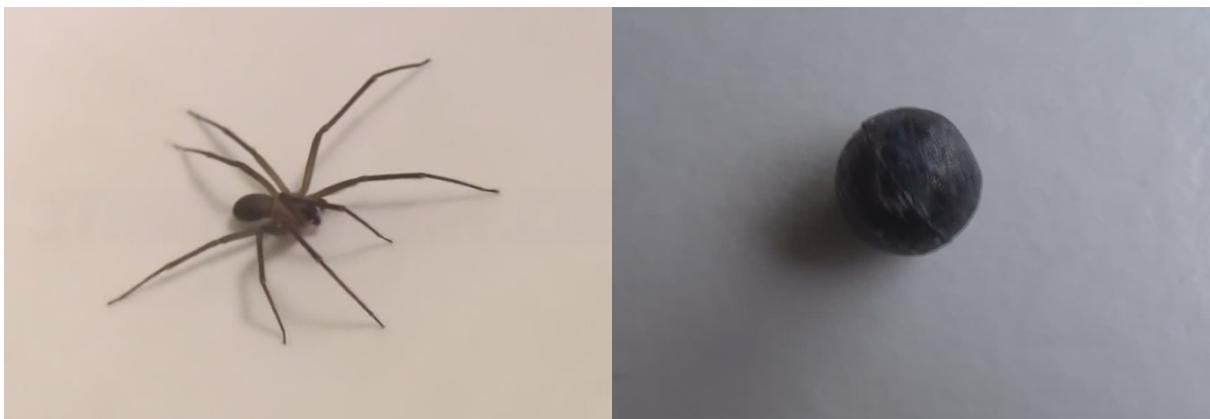
### **4.4 Stimulusmaterial**

Im Rahmen des Paradigmas kamen insgesamt vier Stimuli zum Einsatz (Abbildung 1). Stimulus A und D wurden manuell erstellt, während für die Generierung von Stimulus B und C das Adobe Illustrator (Version CC 2017, 21.0) Blend Tool verwendet wurde. Stimulus B und C weisen jeweils 66,6%ige Ähnlichkeit mit entweder Stimulus A oder D auf und 33,3%ige Ähnlichkeit mit dem entsprechend anderen. Je nach Version der Aufgabe wurde (ausgeglichen unter allen ProbandInnen) entweder Stimulus A (Version 1) oder Stimulus D (Version 2) mit Videos von sich über eine weiße Oberfläche bewegendes Spinnen assoziiert

(CS+). Es handelte sich dabei um in deutschen Haushalten vorkommende große Winkelspinnen (*Eratigena atrica*). Der Stimulus mit der jeweils geringsten Ähnlichkeit zu CS+ wurde mit neutralen Videos von über eine weiße Oberfläche rollenden Kugeln assoziiert (CS-). Stimulus B und C waren in keiner der Versionen mit Videos assoziiert, sondern dienten als Generalisierungsstimuli (GS+, GS-). Abbildung 2 zeigt beispielhafte Momentaufnahmen aus den verwendeten Videos. Die ProbandInnen wurden im Rahmen des Experiments dazu instruiert, die einzelnen Stimuli genau zu betrachten und die Taste unter ihrem rechten Zeigefinger zu drücken, wenn eine Form ihre Farbe von Schwarz zu Grau änderte (Oddball).



*Abbildung 1: Stimulus A-D*



*Abbildung 2: Standbilder zweier verwendeter Videos (Spinne/ Kugel)*

#### **4.5 Ablauf der Untersuchungen**

Die StudienteilnehmerInnen wurden über Annoncen in Zeitungen sowie über im öffentlichen Raum angebrachte Plakate und Internetwerbung angeworben. Im Rahmen eines ersten Telefonscreenings wurden die Studie vorgestellt, grundlegende Ein- und Ausschlusskriterien abgefragt sowie die Eignung zur Teilnahme an einer fMRT-Studie abgeklärt. Im Anschluss an das Interview wurde mit den KontrollprobandInnen ein Termin für die fMRT-Messung

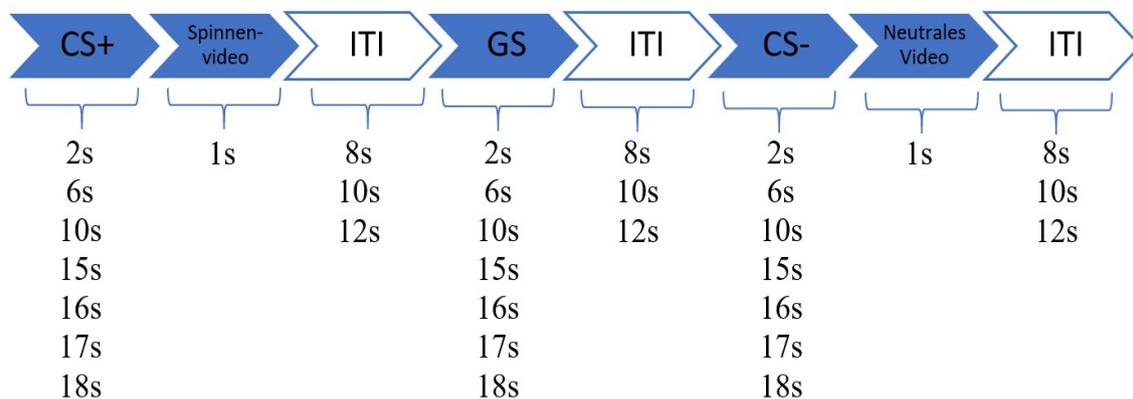
vereinbart. Da die SpinnenphobikerInnen im Rahmen des Kooperationsprojekts mehrere Termine und Messungen durchliefen, wurde mit diesen zunächst ein Termin zur weiterführenden Diagnostik verabredet, in dessen Rahmen unter anderem der SPQ abgefragt sowie das SKID durchgeführt wurde. Bei Erfüllen der Einschlusskriterien konnte dann ein Termin für die fMRT-Messung abgesprochen werden.

Die fMRT-Messungen wurden im *Translational Research Imaging Center* (TRIC) der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster durchgeführt. Vor jeder Messung wurde den ProbandInnen eine schriftliche Teilnehmerinformation ausgehändigt. Anschließend erhielten sie eine Einverständniserklärung (Anhang C: Einverständniserklärung) zur Unterschrift. Es erfolgte eine erneute schriftliche sowie mündliche Aufklärung durch einen medizinisch-technischen Assistenten über die Teilnahmevoraussetzungen an einer fMRT-Messung.

Vor Beginn der Messung wurden die ProbandInnen mit doppeltem Gehörschutz ausgestattet und erhielten eine Notklingel. Über die Scanner-kompatiblen Kopfhörer erfolgte außerdem die mündliche Instruktion durch den Versuchsleiter, der sich im angrenzenden Kontrollraum befand. Die rechte Hand der ProbandInnen wurde über einer Antwortbox positioniert; über das Betätigen der Taste unter dem Zeigefinger konnten die ProbandInnen durch das Experiment navigieren und auf den Oddball-Stimulus reagieren. Anschließend wurden die ProbandInnen instruiert, während des Experiments ruhig zu liegen. Über einen Spiegel hatten sie Sicht auf eine halbtransparente Glasscheibe, auf die das Monitorbild projiziert wurde. Auf diesem wurde zunächst eine Bilderserie präsentiert, während derer eine anatomische Aufnahme angefertigt wurde. Zur Präsentation der Bilder wurde die Software Presentation (Version 17.2, Neurobehavioral Systems, Inc., Berkeley, CA, USA) genutzt.

Das eigentliche Paradigma bestand aus drei Teilen, von denen jeder durch allgemeine Instruktionen eingeleitet wurde. Im ersten Teil wurden den ProbandInnen alle Stimuli einmal präsentiert (Baseline). In der darauffolgenden Konditionierungsphase wurden alle Stimuli erneut präsentiert; dieses Mal entweder assoziiert mit einem Spinnenvideo (CS+) oder mit einem neutralen Video (CS-) oder aber ohne ein darauffolgendes Video (GS+, GS-). Im Vorhinein wurden die ProbandInnen darüber informiert, dass nach einer bestimmten Form immer ein Spinnenvideo, nach einer anderen Form immer ein Video von einer rollenden Kugel gezeigt werden würde, wobei das zeitliche Intervall bis zur Präsentation jedoch variieren würde. Die Aufgabe des ProbandInnen lautete, alles genau zu betrachten und beim Farbwechsel einer Form die entsprechende Taste zu betätigen. In der dritten Phase, während derer die funktionelle Messung durchgeführt wurde, bearbeiteten die ProbandInnen das

eigentliche Antizipationsexperiment. In Abständen von 8 bis 12 Sekunden, während derer ein Fixationskreuz zu sehen war (variables Inter-Trial Intervall), wurden die verschiedenen Stimuli in unregelmäßigen Abständen und Reihenfolgen eingeblendet. Auf den Stimulus CS+ folgte eins von vier Spinnenvideos. Auf den Stimulus CS- folgte eins von vier neutralen Kugelvideos. Auf die anderen Stimuli (GS+, GS-) folgte kein Video. Über diesen Ablauf wurden die ProbandInnen im Rahmen der Instruktionen aufgeklärt. Während des Experiments war es erneut die Aufgabe der ProbandInnen, beim Farbwechsel eines Stimulus die Taste zu drücken. Dies geschah während des Experiments insgesamt viermal (Trial 11, 28, 36 und 51). Die Präsentationsdauer der Stimuli variierte zwischen zwei und achtzehn Sekunden. Jedes Video dauerte 1000ms (Abbildung 3). Insgesamt umfasste das Paradigma 60 Trials.

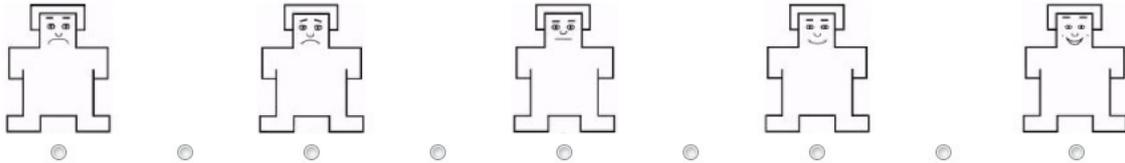


**Abbildung 3:** Schema des zeitlichen Versuchsablaufs, CS= konditionierter Stimulus, GS= Generalisierungsstimulus, ITI= Inter-Trial Intervall, s= Sekunden

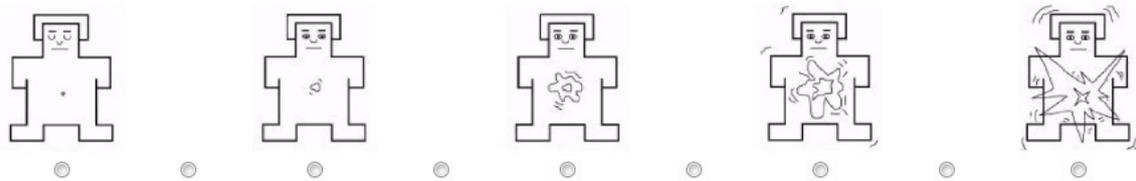
Im Anschluss an die fMRT-Messung füllten die ProbandInnen am Laptop ein Rating aus, in dessen Rahmen sie gebeten wurden, die einzelnen Stimuli sowie die verschiedenen Videos nach erneuter Präsentation derselben im Hinblick auf Valenz (1 = „sehr unangenehm“ bis 9 = „sehr angenehm“), Arousal (1 = „ruhig“ bis 9 = „stark aufwühlend“) und ausgelöster Angst (1 = „keine Angst“ bis 9 = „sehr starke Angst“) mithilfe einer neun-Punkte-Self-Assessment Manikin (SAM) Skala zu bewerten (Abbildung 4). Zusätzlich sollten sie mithilfe einer Visuellen Analogskala (VAS) angeben, wie wahrscheinlich es war, dass auf den jeweiligen Stimulus ein Spinnenvideo oder ein Kugelvideo folgte (0% = „überhaupt nicht wahrscheinlich“ bis 100% = „sehr wahrscheinlich“) (Abbildung 4). Des Weiteren sollten die ProbandInnen Angaben darüber machen, wie ängstlich beziehungsweise angespannt (1 =

„überhaupt nicht“ bis 9 = „sehr“) sie während des Experiments waren, inwieweit sie versuchten, ihre Angst beziehungsweise Anspannung herunter zu regulieren (1 = „überhaupt nicht“ bis 9 = „sehr stark“) und wie erfolgreich sie darin waren (1 = „überhaupt nicht“ bis 9 = „sehr erfolgreich“).

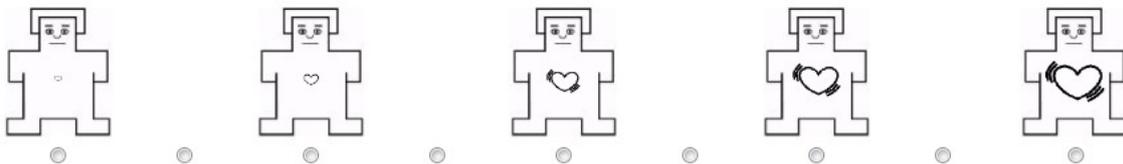
Bitte geben Sie an, wie angenehm oder unangenehm Sie diese Figur empfinden.



Bitte geben Sie an, wie ruhig/entspannt oder aufgeregt/aufgewühlt Sie diese Figur macht.



Bitte geben Sie an, wie stark diese Figur bei Ihnen Angst auslöst.



Wie wahrscheinlich war es während des Experiments, dass auf diese Figur ein Spinnenvideo folgte?



Abbildung 4: SAM- und VAS-Skala zur Bewertung der einzelnen Stimuli

#### **4.6 Statistische Analyse der soziodemographischen Daten, klinischen Fragebögen und Ratingdaten**

Die Auswertung der soziodemographischen Daten, klinischen Fragebögen und Ratingdaten erfolgte mittels der Statistiksoftware IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences; Version 25; International Business Machines Corporation, Armonk, NY, USA).

Zur Analyse der Ratingdaten wurde zunächst eine *repeated measures analysis of variance* (ANOVA) durchgeführt, um hinsichtlich der Kategorien Valenz, Arousal und Angst zu untersuchen. Dabei waren die Stimuli CS+, GS+, GS- und CS- als Innersubjektfaktoren und die Gruppenzugehörigkeit (PhobikerInnen/ gesunde KontrollprobandInnen) als Zwischensubjektfaktor definiert. Signifikante Differenzen zwischen den Gruppen wurden im Anschluss mithilfe von Post-hoc *t*-Tests für unabhängige Stichproben analysiert. Als statistisch signifikant wurden Effekte mit einem Signifikanzniveau von  $p \leq 0,05$  erachtet. Es erfolgte eine Korrektur des  $\alpha$ -Niveaus nach Bonferroni.

#### **4.7 fMRT-Datenakquisition und -analyse**

Zur Erhebung der neuronalen Daten wurden von jedem/r ProbandIn eine anatomische und eine funktionelle fMRT-Aufnahme mit einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen Magnetom Prisma von Siemens Healthcare („Magnetom PRISMA“, Siemens, Erlangen, Germany) angefertigt. Dieser ist mit einer Kopf-Hals-Spule mit 20 Empfangskanälen ausgestattet.

Während der anatomischen Aufnahme, die 4 Minuten und 58 Sekunden dauerte, wurde dem/der jeweiligen TeilnehmerIn über einen Bildschirm eine Diashow aus Tier- und Naturbildern präsentiert. Dies geschah mithilfe eines Beamers und eines Spiegels an der Kopfspule. Die Augen durften während der Aufnahme auch geschlossen werden. Die anatomische Aufnahme wurde mit einer hochauflösend T1-gewichteten *Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo* (MPRAGE)-Sequenz mit 192 Schichten (*slices*) durchgeführt (Repetitionszeit [TR] = 2130 ms; Echozeit [TE] = 2,28 ms; Voxelgröße = 1,0 x 1,0 x 1,0 mm; Schichtdicke = 1,0 mm; Sichtfeld [FOV] = 256 x 256 mm<sup>2</sup>; Anregungswinkel = 8°). Vor der Durchführung des oben beschriebenen Paradigmas und der währenddessen durchgeführten funktionellen fMRT-Messung wurde von den ProbandInnen im Rahmen des Termins noch ein weiteres, für diese Arbeit nicht relevantes Paradigma bearbeitet. Die funktionelle Aufnahme dauerte 23 Minuten und 20 Sekunden und wurde mit einer T2\*-gewichteten Echo-

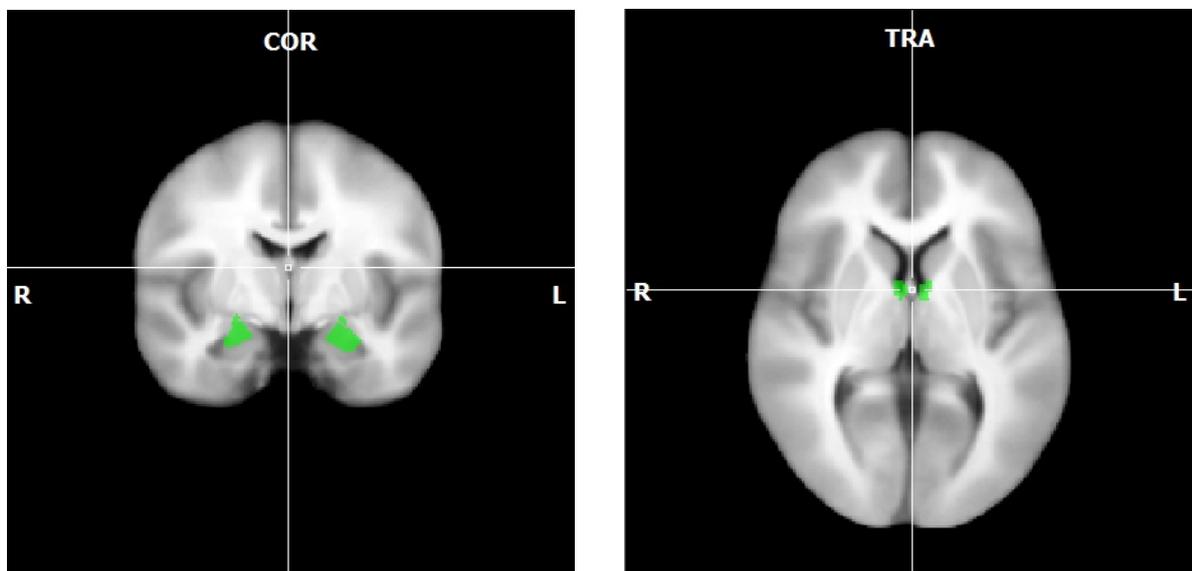
Planar-Sequenz (EPI) mit 42 Schichten durchgeführt (Repetitionszeit [TR] = 2300 ms; Echozeit [TE] = 30,0 ms; Voxelgröße = 3,0 x 3,0 x 3,0 mm; Schichtdicke = 3,0 mm; Sichtfeld [FOV] = 216 x 216 mm; Anregungswinkel = 90°). In dieser Zeit wurden 605 funktionelle Volumen akquiriert, von denen jedes den gesamten Kopf abdeckte.

Die Vorverarbeitung der anatomischen und funktionellen fMRT-Daten erfolgte mithilfe des BrainVoyager QX (Version 3.6, Brain Innovation, Maastricht, Niederlande). Die ersten fünf der 605 Volumen wurden aus der Analyse herausgenommen, damit eine gleichmäßige Gewebemagnetisierung garantiert werden konnte. Im weiteren Verlauf erfolgte eine Schichtaufnahmezeit- (*slice scan time correction* mit kubischer Spline-Interpolation) sowie eine Bewegungskorrektur mit dem ersten Volumen als Referenzvolumen. ProbandInnen, die sich im Rahmen der Messung mehr als drei Millimeter in jegliche Richtung bewegt hatten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Um eine Standardisierung aller Gehirne zu erreichen, wurde eine Transformation der anatomischen Aufnahmen in den Montreal Neurological Institute (MNI)-Raum durchgeführt. Dazu wurde das ICBM Template verwendet, welches eine Mittelung T1-gewichteter MRT-Aufnahmen junger Erwachsenengehirne beinhaltet. Nachdem die anatomischen und funktionellen Daten jeder Versuchsperson ko-registriert worden waren, erfolgte entsprechend die MNI-Transformation der funktionellen Daten. In einem ersten Schritt wurden ein Hochpassfilter mit zwei Zyklen pro Durchlauf (entspricht 0,0014 Hz) und eine Prozedur zum Entfernen von Lineartrends (*linear trend removal*) auf die funktionellen Rohdaten angewendet, um etwaige langsame Signaldrifts zu korrigieren. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurden die Volumenzeitverläufe nach der Ko-registrierung zusätzlich räumlich geglättet (*spatial smoothing*; 6 mm Halbwertsbreite des Filters) sowie noch einmal zeitlich gefiltert (Hochpassfilter: 0,022Hz) und geglättet (Halbwertsbreite des Filters in der Zeitdomäne: 2.8s).

Die statistische Analyse erfolgte unter Anwendung einer multiplen linearen Regression, welche für jeden Voxel zu jedem Messpunkt durchgeführt wurde. Autokorrelative Abhängigkeiten in den Daten wurden unter Schätzung eines AR(1)-Modells rechnerisch korrigiert. Zur Untersuchung phasischer und anhaltender Aktivierungen während der Antizipationsphase wurden zwei GLM (general linear models) berechnet. Im ersten GLM (*phasic fear*-Modell) wurde jeweils die erste Sekunde der aversiven und neutralen Antizipationsintervalle als Prädiktor *of interest* definiert, während die restliche Dauer der Antizipationsphase als Prädiktor *of no interest* integriert wurde. Im zweiten GLM (*sustained fear*-Modell) gingen die gesamten aversiven und neutralen Antizipationsintervalle

ausgenommen der ersten Sekunde als Prädiktoren *of interest* ein. Phasen während des Experiments, in denen die Stimuli präsentiert wurden, wurden in beiden GLM als *events of interest* definiert, während Phasen, in denen Videos präsentiert wurden, als *events of no interest* ins Modell gingen. Da die Dauer der Antizipationsintervalle zwischen zwei und achtzehn Sekunden variierte, wurde eine ereignisbezogene Mittelwertbildung (event-related averaging) auf diese spezifischen Anforderungen zugeschnitten und durchgeführt. Im Rahmen des *phasic fear*-Modells wurde jeweils nur die erste Sekunde eines jeden Intervalls betrachtet. Für das *sustained fear*-Modell wurde ein Cut-off bei 10 Sekunden gesetzt. Dadurch fielen bei jedem ProbandInnen insgesamt fünf Intervalle aufgrund zu geringer Dauer aus der Analyse heraus, während längere Intervalle auf 10 Sekunden gekürzt wurden. Unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur wurden relevante Hirnregionen als ROIs (*regions of interest*) festgelegt. Die anatomischen Informationen dazu stammen aus unterschiedlichen Gehirnatlanten. Für die Amygdala wurden die Regionen „zentromediale Amygdala rechts/links“ sowie „basolaterale Amygdala rechts/links“ aus der SPM Anatomy Toolbox des Forschungszentrums Jülich GmbH (136) verwendet. Der BNST wurde nach der Studie von Theiss und Kollegen definiert, im Rahmen derer probabilistische Karten (10%/ 25% /50% /75%) angefertigt wurden (137). In der hier vorliegenden Studie wurde diejenige Karte als Referenz gewählt, die auf einer 10%-igen Wahrscheinlichkeit für einen Voxel, Teil des BNST zu sein, basierte. Die beiden verwendeten Masken werden in Abbildung 5 dargestellt. Die ROIs für die Insula, den cingulären Kortex, den präfrontalen Kortex und den Thalamus wurden dem Brainnetome Atlas der Chinese Academy of Sciences (138) entnommen. Dabei wurde die in der vorliegenden Studie verwendete Maske für die Insula aus den Regionen „dorsale agranuläre Insula“, „ventrale agranuläre Insula“, „dorsale dysgranuläre Insula“, „ventrale dysgranuläre Insula“, „dorsale granuläre Insula“ sowie „hypergranuläre Insula“ generiert. Die Maske zur Untersuchung des cingulären Kortex enthielt die Brainnetome-Regionen „kaudale Region 23“, „ventrale Region 23“ und „dorsale Region 23“ sowie „kaudodorsale Region 24“, „rostroventrale Region 24“, „subgenuale Region 32“ und „pregenuale Region 32“. In die Maske des PFC wurden folgende ROIs mit einbezogen: „superiorer frontaler Gyrus, mediale Region 10“, „orbitaler Gyrus, Region 13“, „orbitaler Gyrus, mediale Region 14“, „orbitaler Gyrus, mediale Region 11“, „orbitaler Gyrus, laterale Region 11“ und „orbitaler Gyrus, orbitale Region 12-47“. Für die Maske des Thalamus wurden die ROIs „medialer prä-frontaler Thalamus“, „prä-motorischer Thalamus“, „sensorischer Thalamus“, „rostraler temporaler Thalamus“, „posteriorer parietaler Thalamus“, „okzipitaler Thalamus“, „kaudaler temporaler Thalamus“ und „lateraler prä-frontaler

Thalamus“ verwendet. Alle Masken wurden mit dem BrainVoyager generiert und bilateral im Rahmen der Testung angewendet. Zunächst wurde eine clusterbasierte Permutation (CBP; 5000 Iterationen,  $\text{Voxel-}\alpha = 0,005$ ;  $\text{Overall-}\alpha = 0,05$ ) mithilfe eines in-house MatLab-Skripts (MATLAB, 2016) durchgeführt. Mit Blick auf die Hypothesen wurde bei der Wahl der Testrichtung angenommen, dass die Aktivierungen bei den Patienten größer waren als bei den KontrollprobandInnen. Die durch die Permutation errechneten signifikanten Cluster wurden anschließend im BrainVoyager der ereignisbezogenen Mittelwertbildung unterzogen. Um diejenigen Hirnregionen zu identifizieren, die einen Konditionierungseffekt aufweisen, wurde als Kontrast CS+ gegen CS- (CS+: +1, CS-: -1) definiert. Auch GS+ gegen GS- (GS+: +1, GS-: -1) wurde getestet. Die Testungen erfolgten sowohl anhand des *phasic* als auch des *sustained fear*-GLM.



**Abbildung 5:** *Verwendete Masken zur Untersuchung von Aktivitäten in der Amygdala (links) und dem Basal Nucleus of the Stria Terminalis (rechts).*

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Ratingdaten

Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der ANOVA. Es ergaben sich signifikante Haupteffekte für Stimulus und Gruppe im Hinblick auf Valenz, Arousal und Angst. Bei der Analyse des Valenz-Ratings zeigte sich, dass die PhobikerInnen den CS- am angenehmsten bewerteten [ $M=7,42$ ] und die Bewertung der anderen Stimuli in Richtung CS+ graduell geringer wurde [ $M(GS-) = 6,71$ ;  $M(GS+) = 5,06$ ;  $M(CS+) = 2,90$ ]. Bei den KontrollprobandInnen ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Bewertung der Stimuli hinsichtlich ihrer Valenz (Abbildung 6).

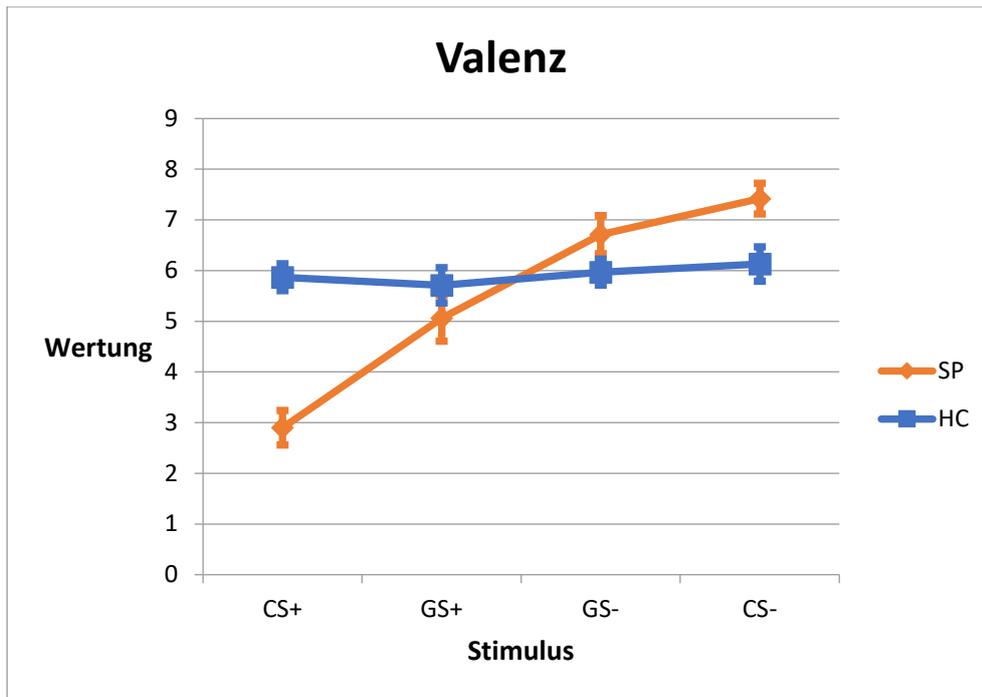
	<i>df=60</i>	F-Wert	p-Wert (Sig.)
Valenz	CS+ > GS+ > GS- > CS-	28,84	< 0,001
	Stimulus*Gruppe	23,13	< 0,001
Arousal	CS+ > GS+ > GS- > CS-	30,23	< 0,001
	Stimulus*Gruppe	23,52	< 0,001
Angst	CS+ > GS+ > GS- > CS-	30,01	< 0,001
	Stimulus*Gruppe	23,74	< 0,001

**Tabelle 2:** ANOVA der Ratingdaten

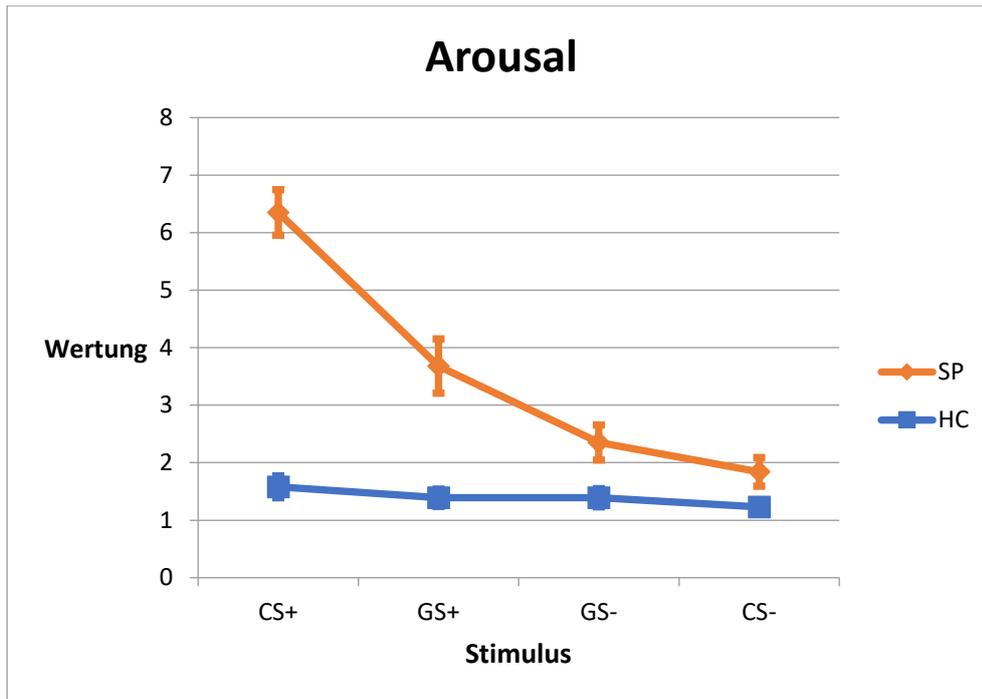
Hinsichtlich des Arousals ergab die Analyse der Ratingdaten in der PhobikerInnengruppe, dass CS+ als aufwühlender als die anderen Stimuli bewertet wurde [ $M = 6,35$ ]. GS+, GS- und CS- wurden stufenweise als weniger aufwühlend bewertet [ $M(GS+) = 3,68$ ;  $M(GS-) = 2,35$ ;  $M(CS-) = 1,84$ ]. In der Bewertung der Stimuli durch die KontrollprobandInnen zeigte sich wiederum kein signifikanter Unterschied (Abbildung 7).

In Bezug auf die Frage, wie angstausslösend die einzelnen Stimuli auf die ProbandInnen wirkten, zeigte die Analyse, dass CS+ von den PhobikerInnen als stärker angstausslösend als die anderen Stimuli bewertet wurde ( $M(CS+) = 6,13$ ). Wiederum wurden GS+, GS- und CS- graduell als weniger angstausslösend empfunden [ $M(GS+) = 3,52$ ;  $M(GS-) = 2,23$ ;  $M(CS-) = 1,68$ ]. Auch in diesem Rating zeigte die Bewertung durch die KontrollprobandInnen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Stimuli (Abbildung 8).

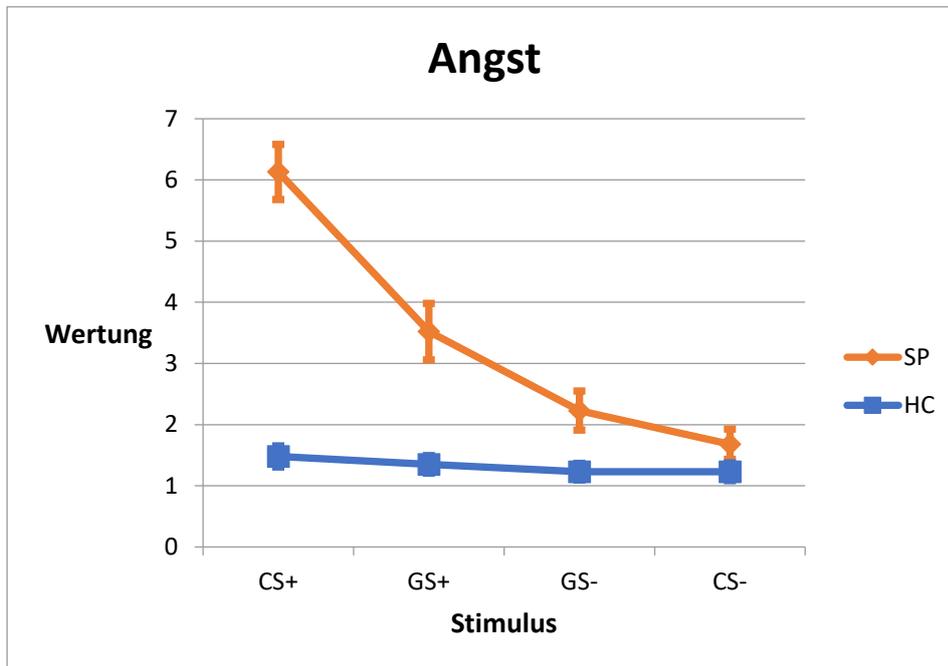
Bei der prozentualen Bewertung, wie wahrscheinlich die Präsentation eines aversiven Videos nach einem jeweiligen Stimulus war, ergab sich sowohl für die PhobikerInnen auch als für die KontrollprobandInnen von CS+ nach CS- graduell abfallenden Prozentzahlen [ $M(\text{CS+})^{\text{SP}} = 86,24\%$ ,  $M(\text{CS+})^{\text{HC}} = 67,55\%$ ;  $M(\text{CS-})^{\text{SP}} = 13,24\%$ ,  $M(\text{CS-})^{\text{HC}} = 21\%$ ]. Dies zeigt Abbildung 9.



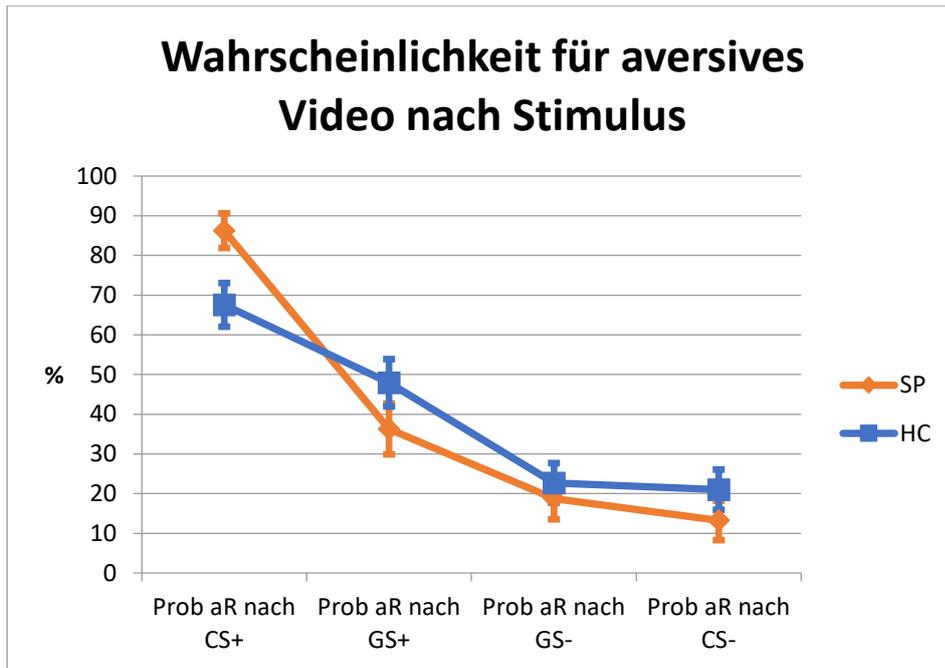
**Abbildung 6:** Ergebnis des Valenz-Ratings. SP = SpinnenphobikerInnen, HC = gesunde Kontrollen, CS = konditionierter Stimulus, GS = Generalisierungsstimulus. Bewertung nach 9-Punkte-Self-Assessment Manikin Skala: 1 = "sehr unangenehm", 9 = "sehr angenehm".



**Abbildung 7:** Ergebnis des Arousal-Ratings. SP = SpinnenphobikerInnen, HC = gesunde Kontrollen, CS = konditionierter Stimulus, GS = Generalisierungsstimulus. Bewertung nach 9-Punkte-Self-Assessment Manikin Skala: 1 = "ruhig", 9 = "stark aufgewühlt".



**Abbildung 8:** Ergebnis des Angst-Ratings. SP = SpinnenphobikerInnen, HC = gesunde Kontrollen, CS = konditionierter Stimulus, GS = Generalisierungsstimulus. Bewertung nach 9-Punkte-Self-Assessment Manikin Skala: 1 = "keine Angst", 9 = "sehr starke Angst".



**Abbildung 9:** Bewertung der Wahrscheinlichkeit für die Präsentation eines aversiven Videos nach den unterschiedlichen Stimuli. SP = SpinnenphobikerInnen, HC = gesunde Kontrollen, CS = konditionierter Stimulus, GS = Generalisierungsstimulus, Prob aR = Wahrscheinlichkeit für aversiven Reiz. Bewertung auf einer Visuellen-Analog-Skala: 0% = „sehr unwahrscheinlich“, 100% = „sehr wahrscheinlich“.

## 5.2 fMRT-Daten

Auf Basis des Permutationstests konnte eine signifikant erhöhte neuronale Aktivität für den Kontrast CS+ > CS- in BNST, Insula, cingulärem Kortex, OFC und Thalamus von SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu den KontrollprobandInnen nachgewiesen werden. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die 10 signifikant positiven Cluster für das phasische Antizipationsintervall. In Tabelle 4 werden sieben signifikante positive Cluster für die anhaltende Antizipationsreaktion berichtet. In allen Fällen waren die Aktivierungen bei den PhobikerInnen stärker als in der Kontrollgruppe.

In der Amygdala zeigten sich bei den SpinnenphobikerInnen im Vergleich zur den KontrollprobandInnen für den Kontrast CS+ > CS- keine erhöhten differentiellen Aktivitäten bei einem Signifikanzniveau von  $Voxel-\alpha = 0,005$  und  $Overall-\alpha = 0,05$ .

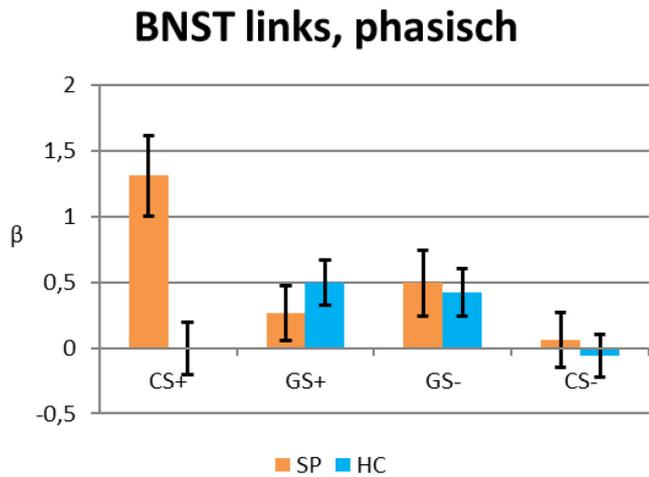
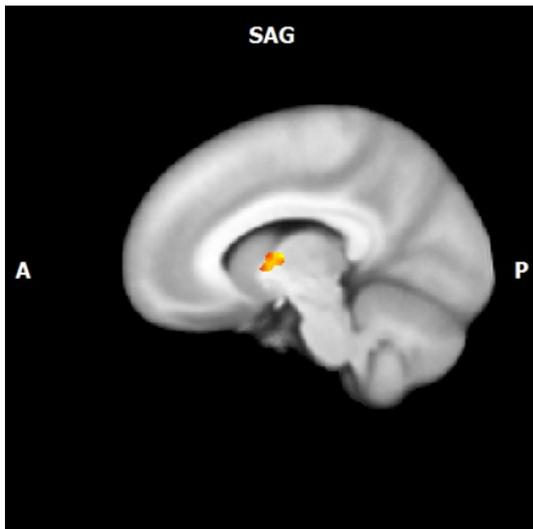
In den angefügten Abbildungen werden die aktivierten Regionen dargestellt. Die Diagramme veranschaulichen die unterschiedlichen Aktivierungsgrade dieser Regionen in Form von durchschnittlichen Betawerten (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler) als Reaktion auf die Präsentation von CS+, GS+, GS- und CS-. Die Abbildungen 10 bis 26 beschreiben die erhöhten Aktivierungen für den Kontrast CS+ > CS-. Abbildung 27 stellt die Aktivierung der Amygdala bei einem unkorrigierten Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  dar.

Region	Hemisphäre	SpinnenphobikerInnen > KontrollprobandInnen				
		x	y	z	max. t-Wert	Volumen (mm <sup>3</sup> )
<i>ROI</i>						
BNST	L	-9	-4	7	3,51	24
<i>Insula</i>						
- agranulär	R	36	26	-2	4,16	201
- agranulär + dysgranulär	L	-30	26	-2	4,08	249
<i>PFC</i>						
- orbital gyrus: laterale Region 11	R	24	44	-17	4,81	78
- pregenuale Region 32 + rostroventrale Region 24	R, L	0	11	28	3,70	312
- pregenuale + subgenuale Region 32	R, L	0	47	13	4,09	168
- ventrale Region 23	R, L	3	-43	4	4,36	120
<i>Thalamus</i>						
- sensorisch, posterior parietal, okzipital, kaudal temporal, lateral prä-frontal	R	24	-25	16	4,77	201
- medial prä-frontal, prä-motorisch, rostral temporal, kaudal temporal, lateral prä-frontal	L	-12	-7	-5	4,27	174
- medial prä-frontal, rostral temporal, kaudal temporal	R, L	3	-13	13	3,94	183

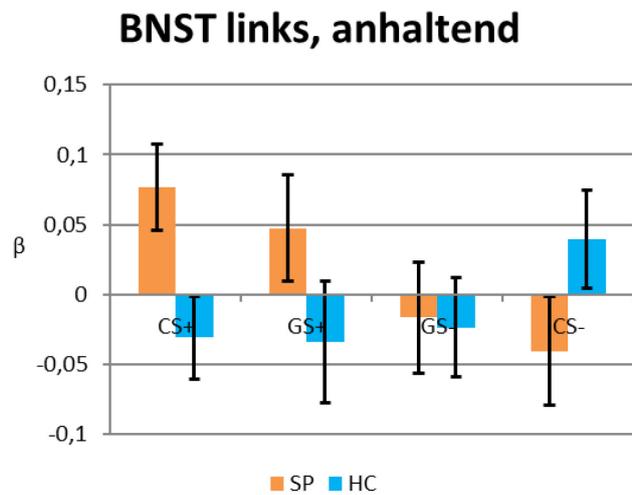
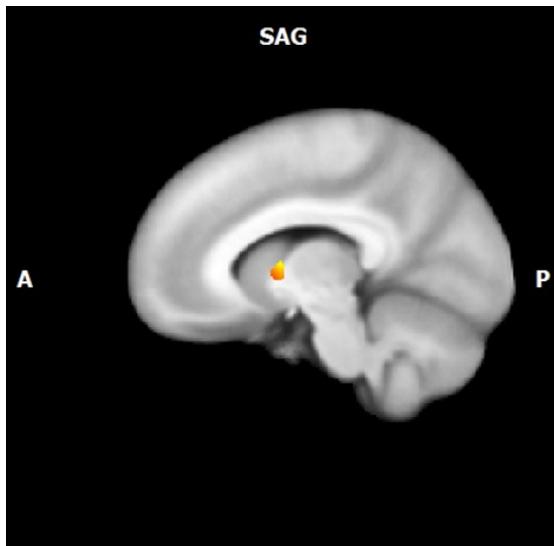
**Table 3:** ROI Analyse, signifikant erhöhte Aktivierungen bei SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen für den Kontrast (CS+) > (CS-), phasisch; R= rechts, L= links, BNST= bed nucleus of the stria terminalis, PFC= prä-frontaler Kortex;  $p < 0,005$  unkorrigiert, (df)=60.

Region	Hemisphäre	SpinnenphobikerInnen > KontrollprobandInnen				
		x	y	z	max. t-Wert	Volumen (mm <sup>3</sup> )
<i>ROI</i>						
BNST	L	-9	2	7	3,46	21
Insula						
- agranulär	R	36	26	-5	4,33	201
- agranulär	L	-27	23	-2	4,06	150
PFC						
- cingulärer Kortex: rostroventrale Region 24	R, L	3	8	28	3,96	246
Thalamus						
- medial prä-frontal, posterior parietal, okzipital, kaudal temporal, lateral prä-frontal	R	6	-19	10	3,25	60
- medial prä-frontal, rostral temporal, kaudal temporal, lateral prä-frontal	L	-9	2	7	3,45	69
- prä-motorisch, sensorisch, lateral prä-frontal	L	-3	-16	-8	4,38	129

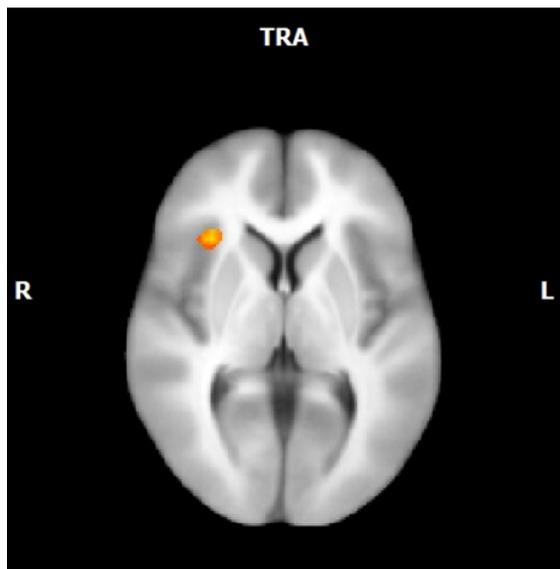
**Tabelle 4:** ROI Analyse, signifikant erhöhte Aktivierungen bei SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen für den Kontrast (CS+) > (CS-), anhaltend; R= rechts, L= links, BNST= bed nucleus of the stria terminalis, PFC = prä-frontaler Kortex;  $p < 0,005$  unkorrigiert, (df)=60.



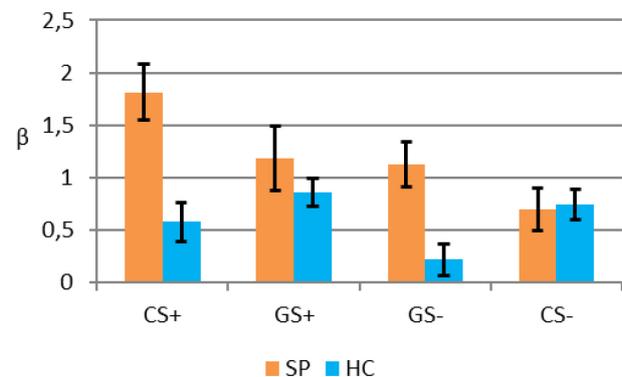
**Abbildung 10:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des linken BNST für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-9|0|4|$ .



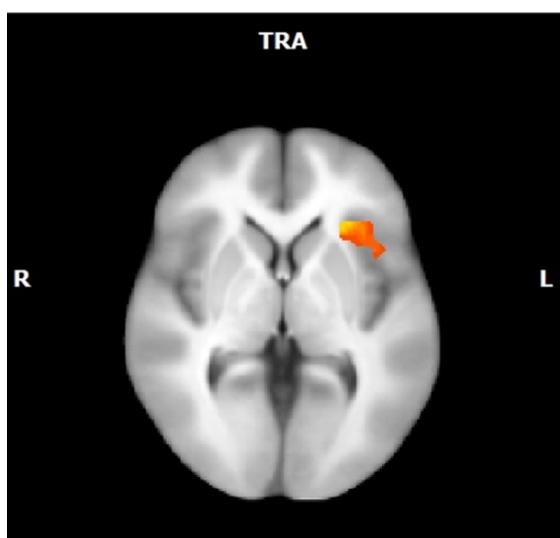
**Abbildung 11:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des linken BNST für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-9|4|2|$ .



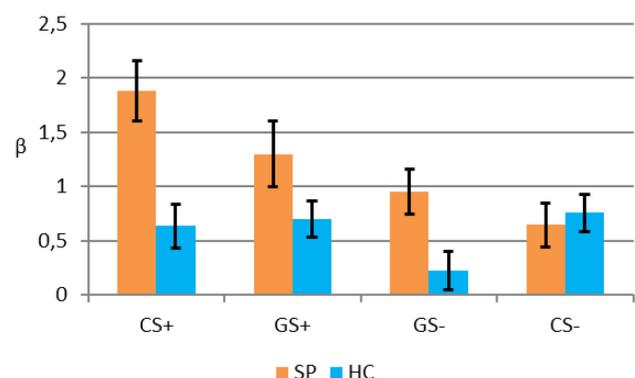
### Agranuläre Insula rechts, phasisch



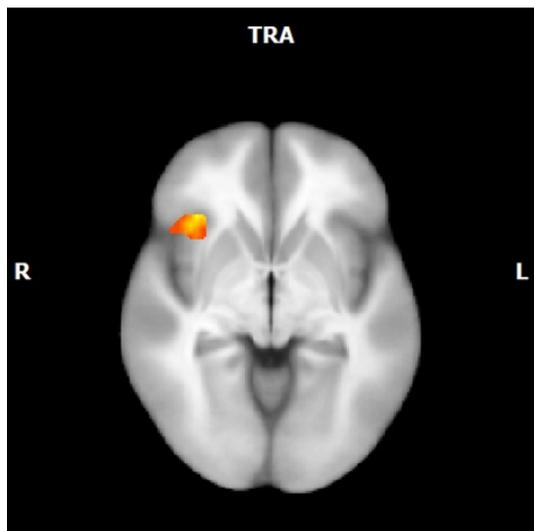
**Abbildung 12:** ROI Analyse, höhere Aktivierung der rechten agranulären Insula für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |34|23|4|$ .



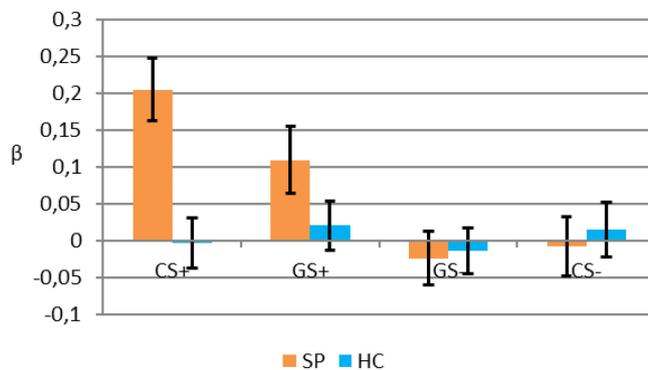
### Agranuläre + dysgranuläre Insula links, phasisch



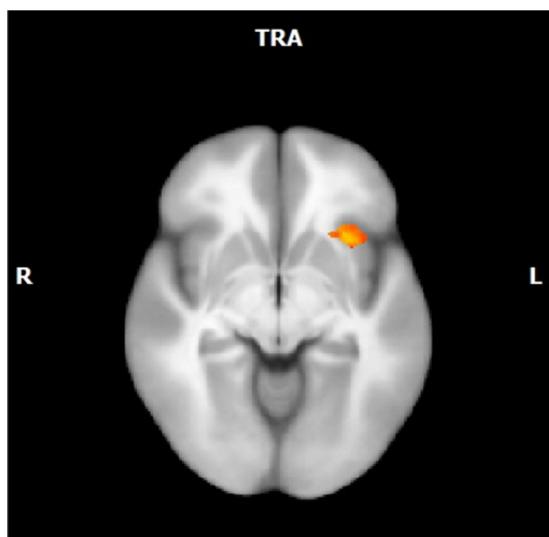
**Abbildung 13:** ROI Analyse, höhere Aktivierung der linken agranulären und dysgranulären Insula für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-1|-46|1|$ .



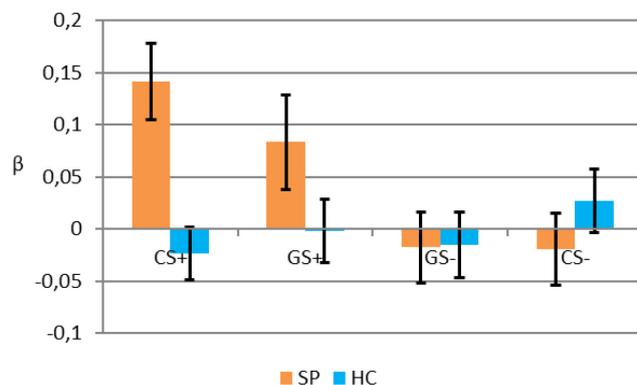
### Agranuläre Insula rechts, anhaltend



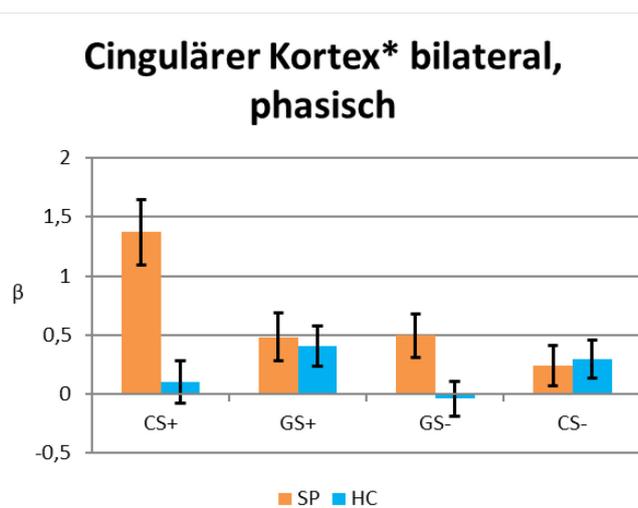
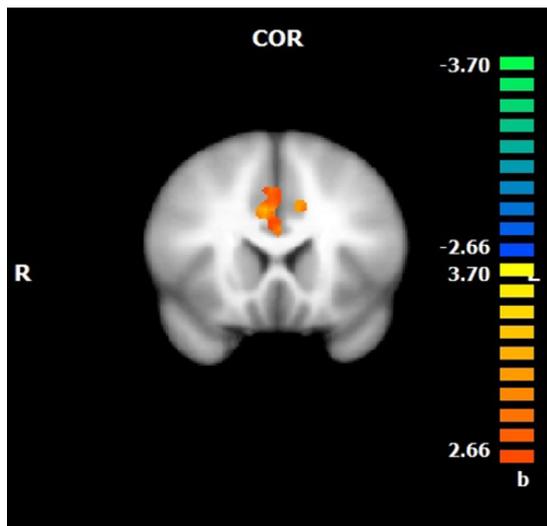
**Abbildung 14:** ROI Analyse, höhere Aktivierung der rechten agranulären Insula für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |39|19|-5|$ .



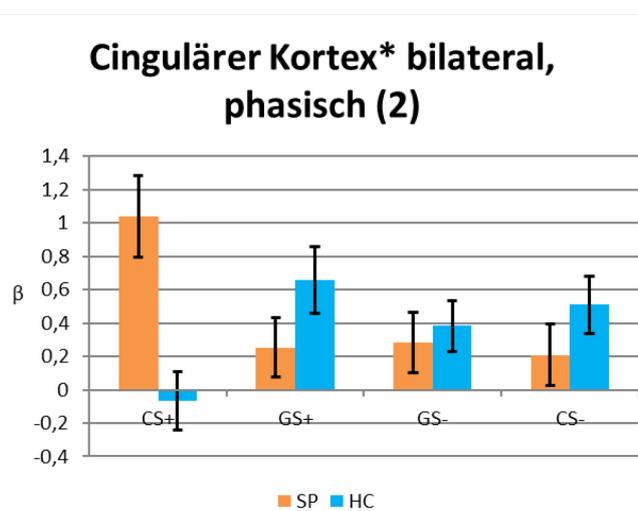
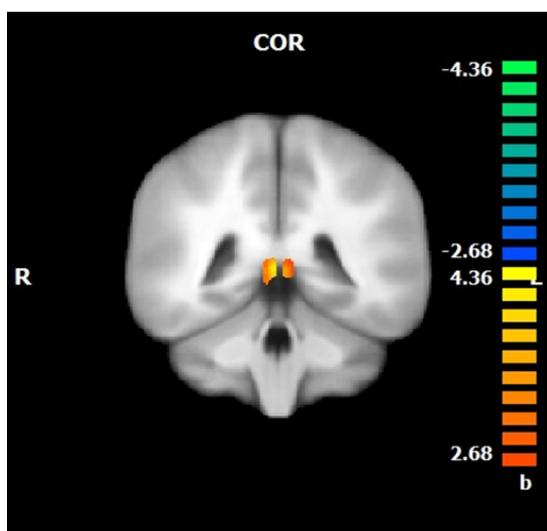
### Agranuläre Insula links, anhaltend



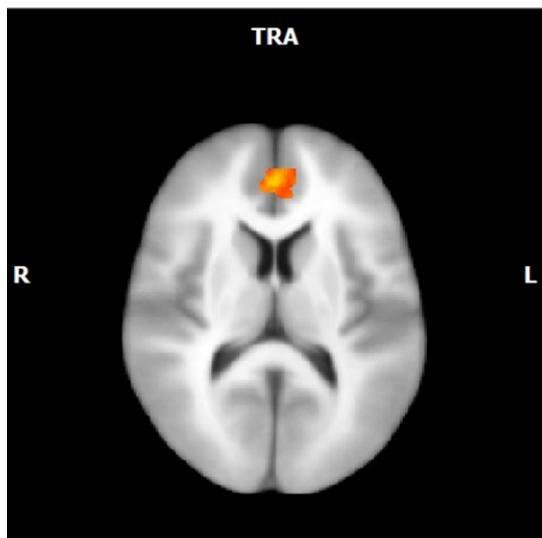
**Abbildung 15:** ROI Analyse, höhere Aktivierung der linken agranulären Insula für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-28|21|7|$ .



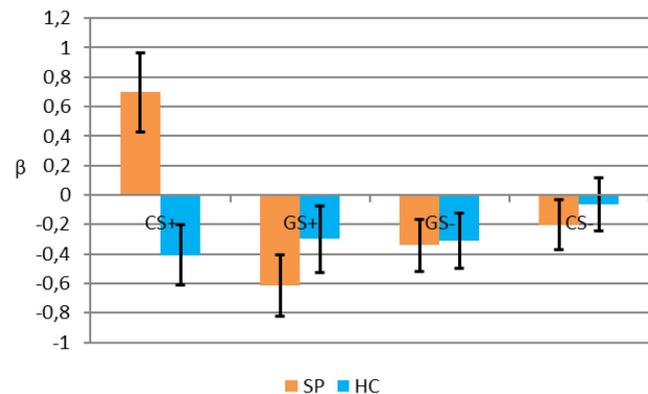
**Abbildung 16:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des cingulären Kortex (\*pregenuale Region 32, rostroventrale Region 24) bilateral für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-1|20|31|$ .



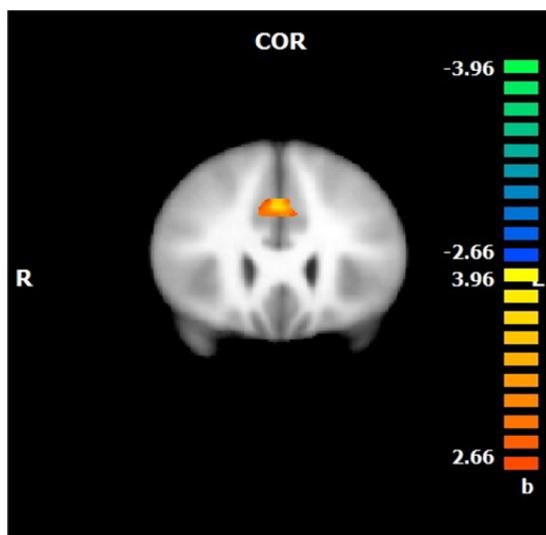
**Abbildung 17:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des cingulären Kortex (\*ventrale Region 23) bilateral für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-1|-42|5|$ .



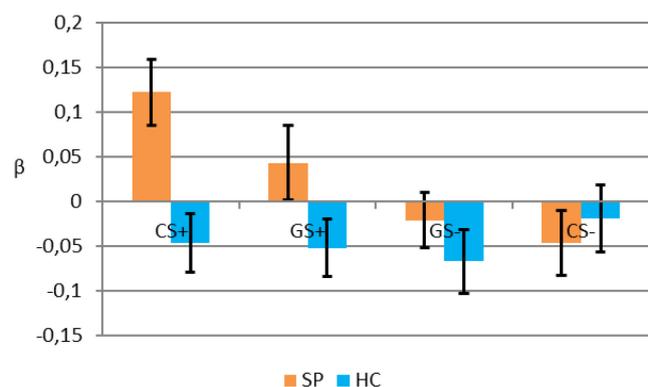
### Cingulärer Kortex\* bilateral, phasisch (3)



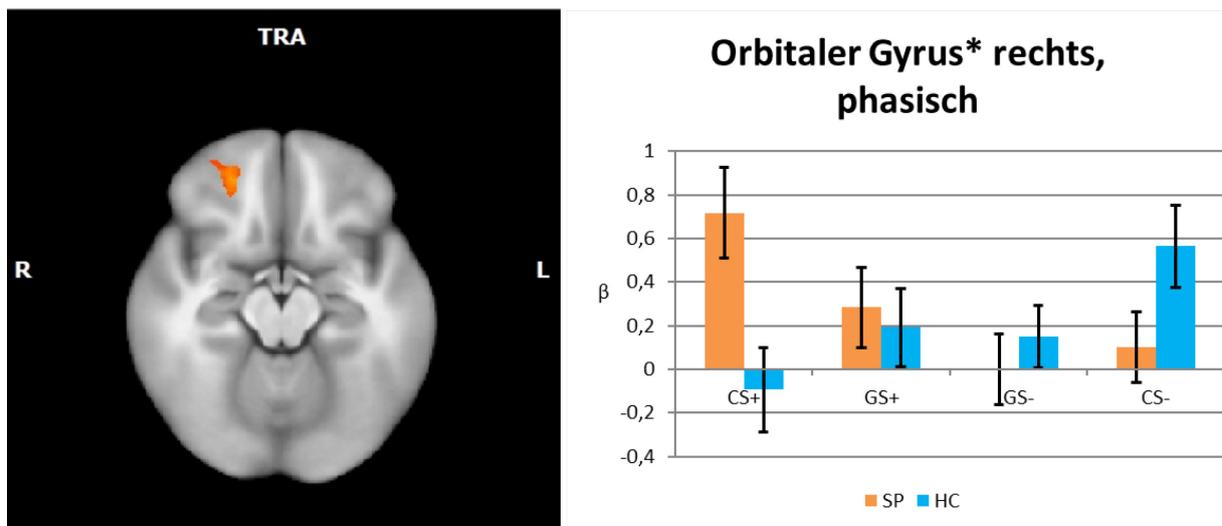
**Abbildung 18:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des cingulären Kortex (\*pregenuale + subgenuale Region 32) bilateral für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-1|43|12|$ .



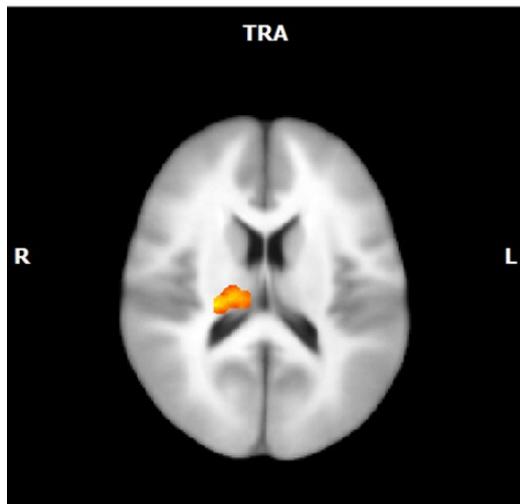
### Cingulärer Kortex\* bilateral, anhaltend



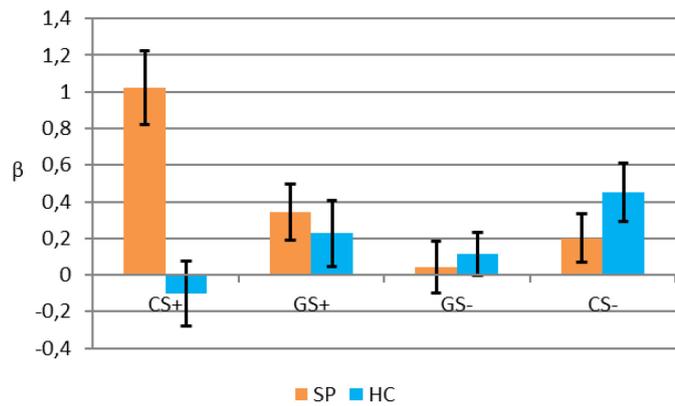
**Abbildung 19:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des cingulären Kortex (\*rostroventrale Region 24) bilateral für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |6|26|32|$ .



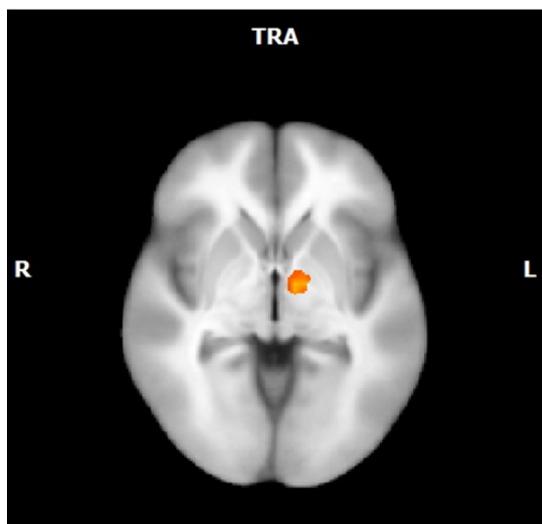
**Abbildung 20:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des rechten orbitalen Gyrius (\*laterale Region 11) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |25|44|-15|$ .



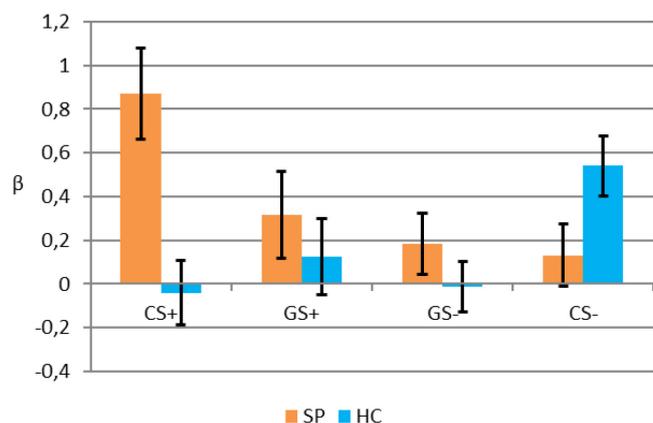
### Thalamus\* rechts, phasisch



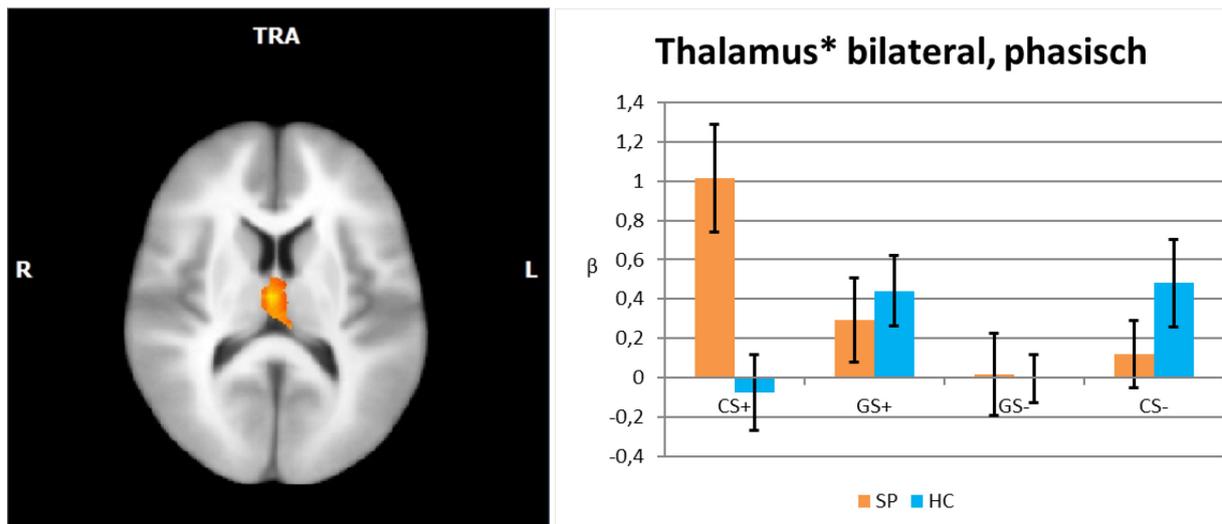
**Abbildung 21:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des rechten Thalamus (\*sensorischer, posterior parietaler, occipitaler, kaudal temporaler, lateral prä-frontaler) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |19|-26|16|$ .



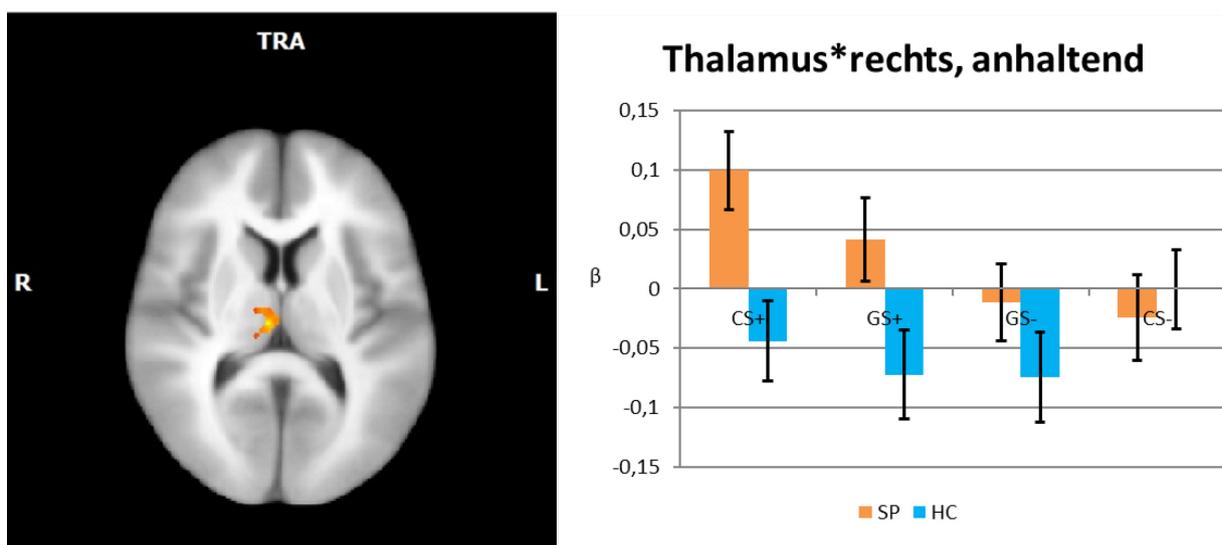
### Thalamus\* links, phasisch



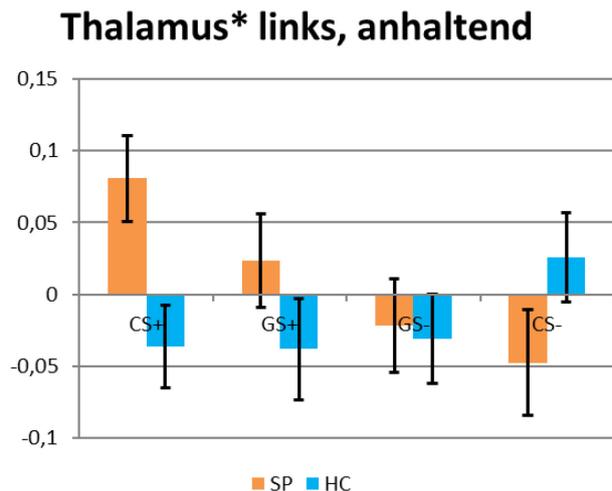
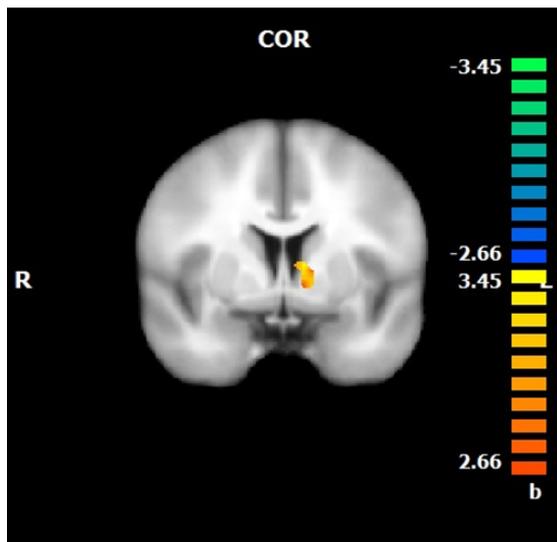
**Abbildung 22:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des linken Thalamus (\*medial prä-frontaler, prä-motorischer, rostral temporaler, kaudal temporaler, lateral prä-frontaler) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-10|-5|-3|$ .



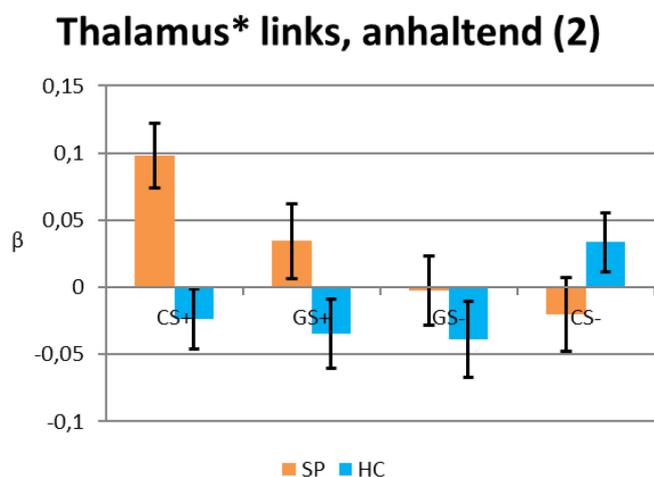
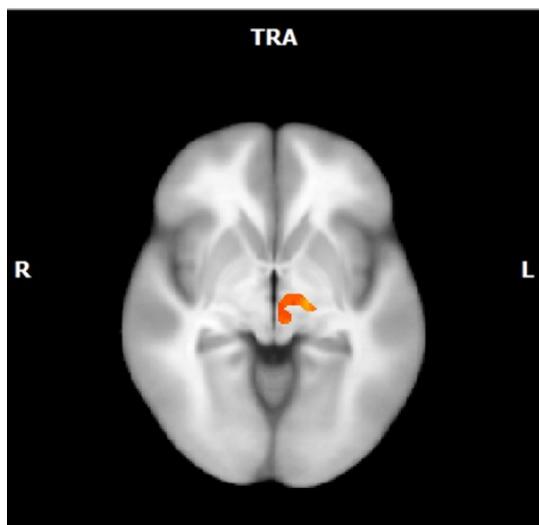
**Abbildung 23:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des bilateralen Thalamus (\*medial prä-frontaler, rostral temporal, kaudal temporal) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines phasischen Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |4|-14|12|$ .



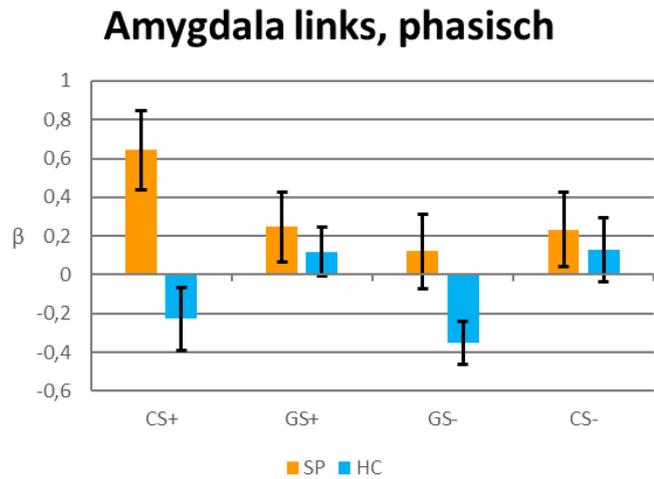
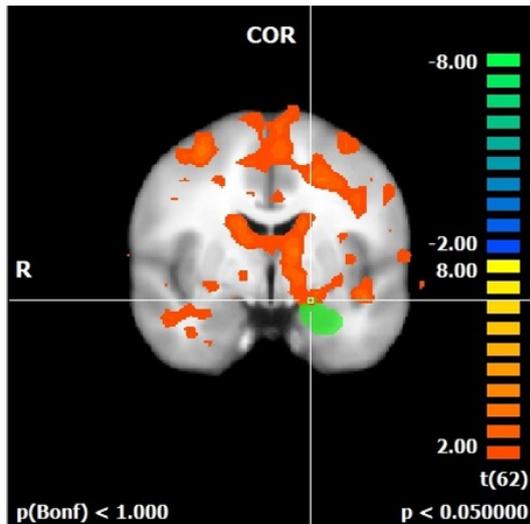
**Abbildung 24:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des rechten Thalamus (\*medial prä-frontaler, posterior parietaler, occipitaler, kaudal temporal, lateral prä-frontaler) SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |13|-23|10|$ .



**Abbildung 25:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des linken Thalamus (\*medial prä-frontaler, rostral temporal, kaudal temporal, lateral prä-frontaler) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-7|2|9|$ .



**Abbildung 26:** ROI Analyse, höhere Aktivierung des linken Thalamus (\*prä-motorischer, sensorischer, lateral prä-frontaler) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-) auf Basis eines anhaltenden Modells. Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert ± Standardfehler). MNI Koordinaten  $|x|y|z| = |-7|-14|-5|$ .



*Abbildung 27: Analyse des phasischen General Linear Model (GLM) mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$ ; höhere Aktivierung der linken Amygdala (hier grün dargestellt) für SpinnenphobikerInnen (SP) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (HC) im Kontrast (CS+) > (CS-). Grafische Darstellung der durchschnittlichen Betawerte von SP und HC (Mittelwert  $\pm$  Standardfehler).*

## 6 Diskussion

Nach aktuellem Wissensstand ist die hier vorliegende Studie die erste, die die neuronalen Korrelate des Mechanismus der Furchtgeneralisierung bei antizipativer Angst untersucht. Sie liefert erste Erkenntnisse, sollte jedoch um weitere Forschungsarbeit ergänzt werden.

### 6.1 Ratingdaten

Als Voraussetzung für die statistische Verwertbarkeit der sich auf Valenz, Arousal und Angst beziehenden Ratingdaten galt, dass sowohl bei den PhobikerInnen als auch bei den KontrollprobandInnen die Konditionierung erfolgreich war, also von beiden Gruppen verstanden wurde, auf welchen Stimulus ein Spinnenvideo und auf welchen ein neutrales Video folgte. Dass diese Prämisse erfüllt wurde, ist ersichtlich in Abbildung 9.

Von den SpinnenphobikerInnen wurde CS+ als signifikant unangenehmer, aufwühlender und angstauslösender bewertet als die anderen Stimuli. Die Bewertung durch die KontrollprobandInnen ergab dagegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Stimuli. Dies bestätigt die Hypothesen R1, R2 und R3. Abbildung 6, Abbildung 7 und Abbildung 8 veranschaulichen, dass GS+ von den SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu den KontrollprobandInnen als unangenehmer, aufwühlender und angstauslösender empfunden wurde als GS- und CS-, jedoch in geringerem Maße als CS+. Die Bewertung von GS- lag im Hinblick auf Valenz, Arousal und Angst jeweils zwischen der von GS+ und CS-. Es zeigt sich bei den PhobikerInnen folglich ein deutlicher Generalisierungsgradient, während in der Bewertung durch die gesunden KontrollprobandInnen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Stimuli bestehen. Damit können die Hypothesen R4, R5 und R7 als bestätigt angesehen werden. Berechnet man die Differenzen zwischen den durchschnittlichen Bewertungen von CS+ und CS- für SpinnenphobikerInnen und KontrollprobandInnen, so ergibt sich eine signifikant größere Differenz bei den PhobikerInnen. Dies zeigt Tabelle 5 und bestätigt somit die Hypothese R6.

	$ M(CS+) - M(CS-) $	
	<i>SP (n=31)</i>	<i>HC (n=31)</i>
Valenz	$ 2,90  -  7,42  =  -4,52 $	$ 5,87  -  6,13  =  -0,26 $
Arousal	$ 6,35  -  1,84  =  4,51 $	$ 1,58  -  1,23  =  0,35 $
Angst	$ 6,13  -  1,68  =  4,45 $	$ 1,48  -  1,23  =  0,25 $

**Tabelle 5:** Differenzen zwischen den mittleren Bewertungen von CS+ und CS- für SpinnenphobikerInnen (SP) und KontrollprobandInnen (HC) für Valenz, Arousal und Angst.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung bestätigen folglich alle auf die Ratingdaten bezogenen Hypothesen.

## 6.2 fMRT-Daten

Laut der Hypothese N1 wurde erwartet, dass die Präsentation von CS+ im Kontrast zu CS- bei den SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu den KontrollprobandInnen eine signifikant erhöhte phasische Aktivierung von Amygdala, Insula, Thalamus und PFC bewirkt sowie eine signifikant erhöhte anhaltende Aktivierung von BNST, Insula, Thalamus und PFC. Dies bestätigte sich teilweise. Die Analyse der vordefinierten Hirnareale (ROIs) ergab im Gruppenvergleich eine erhöhte phasische als auch anhaltende Aktivierung von BNST, Insula, PFC (cingulärer Kortex und OFC) und Thalamus, während sich die Aktivierung der Amygdala bei den SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu den KontrollprobandInnen weder nach dem phasischen noch nach dem anhaltenden Modell erhöht zeigte. Lediglich bei einem auf  $\alpha = 0,05$  gesenktem Signifikanzniveau konnte eine gesteigerte Aktivierung der rechten Amygdala bei den SpinnenphobikerInnen im Vergleich zu den gesunden KontrollprobandInnen berichtet werden. Demnach ist die differentielle Aktivität in der Amygdala zwar vorhanden, aber nicht als signifikant anzusehen. Wie in Hypothese N2 formuliert, galt die Annahme, dass CS+ in allen untersuchten Regionen unabhängig vom Modell (phasisch oder anhaltend) bei den SpinnenphobikerInnen die stärksten Aktivierungen auslöst. Abbildung 10 bis Abbildung 26 bestätigen diese Annahme. Bei den gesunden ProbandInnen ist dies nicht der Fall. Entgegen der Hypothese befinden sich deren Aktivierungen je Stimulus jedoch nicht etwa auf einem Level, sondern zeigen je nach Region bei unterschiedlichen Stimuli verstärkte oder verminderte Aktivierungen. Dabei ist keine Systematik erkennbar. Hypothese N3 beschreibt die Erwartung, dass sich bei den PhobikerInnen hinsichtlich der Aktivierungen ein Generalisierungsgradient zeigt; die

Aktivierungen seien folglich bei Präsentation von CS+ am größten, gefolgt von der Stärke der Aktivierungen bei GS+ und anschließend GS-. Die geringsten Aktivierungen würden durch die Präsentation von CS- ausgelöst. Dieser Generalisierungsgradient zeigt sich nach Analyse der ROIs in etwa der Hälfte der betrachteten Cluster (Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 13, Abbildung 15, Abbildung 19, Abbildung 22, Abbildung 24, Abbildung 25, Abbildung 26). Der in den anderen Fällen fehlende Gradient in Kombination mit der stets höchsten Aktivierung als Reaktion auf CS+ lässt vermuten, dass die Unterscheidung der Generalisierungsstimuli untereinander und von CS- entgegen der in den Ratingdaten gemachten Angaben nicht immer eindeutig getroffen werden konnte. Die Aktivierungen bei den gesunden ProbandInnen lassen, wie erwartet, keinen Gradienten erkennen.

### 6.2.1 Insula

Die bei den SpinnenphobikerInnen gemessenen, bilateral erhöhten Aktivierungen in der Insula sowohl während des phasischen als auch während des anhaltenden Antizipationsintervalls stehen in Einklang mit den bisherigen Studienergebnissen. Generell kommt der Insula die Verarbeitung sensorischer Reize zu (90); sie soll auch bei der Risikoabschätzung eine bedeutende Stellung einnehmen (91). Als Teil des *fear network* (73) ist die Insula auch beim Gesunden an der Prozessierung von Angst beteiligt. Ihr wird die Involvierung in Angst-unterhaltende und Angst-unterdrückende Schaltkreise zugeschrieben (90). Zudem zeigt die Insula im experimentellen Bereich erhöhte Aktivität bei klassischen Konditionierungsparadigmen (15, 20, 32). Im Tierversuch konnte des Weiteren ihre Rolle beim Erlernen und Erkennen insbesondere antizipatorischer Stimuli nachgewiesen werden (92). Phasische sowie anhaltende erhöhte Aktivierungen in der Insula konnten bereits bei der Untersuchung von gesunden ProbandInnen (15) und gleichwohl von ProbandInnen, die an einer Panikstörung (18), einer post-traumatischen Belastungsstörung (28) oder einer Spinnenphobie (20) litten, festgestellt werden. Im Hinblick auf die Beteiligung der Insula bei der Verarbeitung von Erwartungsangst ergibt sich also ein recht homogenes Studienbild. Bezüglich der Generalisierung konnte für die Insula in mehreren Studien ein Generalisierungsgradient aufgezeigt werden (24, 25, 27, 94). Diese Studien befassten sich jedoch mit anderen Angsterkrankungen und bezogen sich außerdem nicht auf das Antizipationsintervall. Ein Generalisierungsgradient im Rahmen eines herkömmlichen Generalisierungsparadigmas konnte für die Spinnenphobie bisher nicht gezeigt werden; die Untersuchung des Antizipationsintervalls auf einen derartigen Gradienten hin erfolgte nach aktuellem Wissensstand erstmalig innerhalb dieser Studie. Die Ergebnisse zeigen einen

deutlichen Generalisierungsgradienten bilateral in der Insula sowohl im phasischen als auch im anhaltenden Antizipationsintervall. Lediglich bei der Analyse der Aktivität während des anhaltenden Intervalls in der rechten Insula zeigt sich eine geringfügige Abweichung: CS- verursacht eine im Vergleich zu GS- etwas verminderte Aktivität (Abbildung 14). Diese Ergebnisse bestätigen die Beteiligung der Insula bei der Verarbeitung antizipatorischer Stimuli und deuten darauf hin, dass auch in dieser Phase, in der die Konfrontation mit dem tatsächlich phobogenen Objekt noch nicht stattgefunden hat (Antizipationsintervall), eine Generalisierung antizipatorischer Stimuli stattfindet. Weitere Untersuchungen zum Zusammenhang von Erwartungsangst und Generalisierung sollten nach Möglichkeit mit einer größeren Zahl von ProbandInnen und auch für andere Angsterkrankungen durchgeführt werden, um eine Verifikation der Ergebnisse dieser Studie sowie ihre Übertragung auf Angsterkrankungen allgemein zu ermöglichen.

### 6.2.2 Thalamus

Auch für den Thalamus konnten für die SpinnenphobikerInnen bilaterale Hyperaktivitäten im phasischen sowie anhaltenden Antizipationsintervall berichtet werden. Da dem Thalamus eine Schlüsselrolle bei der Verarbeitung sensorischer Reize zukommt (117), insbesondere visueller (118, 119), entspricht diese Aktivität nach der Präsentation visueller Stimuli im Rahmen dieser Untersuchung den Erwartungen. Zusätzlich wird dem Thalamus zugeschrieben, bei affektivem Verhalten involviert zu sein, zu welchem auch Angstreaktionen gezählt werden (120). Gemeinsam mit weiteren Hirnregionen, wie der Amygdala und dem Hippocampus, zu denen der Thalamus über vielfältige Verbindungen verfügt, ist er für die neuronale Verarbeitung solcher Angstreaktionen zuständig (106). In Studien, die sich auf die neuronalen Korrelate verschiedener Angsterkrankungen beziehen, konnte ein erhöhter Aktivierungsgrad des Thalamus als Reaktion auf phobogene Stimuli festgestellt werden (122–125). Dieses Bild ergab sich auch bei der Untersuchung der neuronalen Korrelate spezifischer Phobien (79, 80, 126), speziell auch der Spinnenphobie (20, 127). Als Hauptgrund für die gesteigerte Thalamusaktivität bei PhobikerInnen wird von einigen Forschern die thalamo-amygdaläre Verbindung angesehen (80). Nach dem perzeptuellen Modell der Furchtgeneralisierung nach Lissek und Kollegen (67) ist diese Verbindung auch der Grund für die Aktivität des Thalamus im Rahmen von Generalisierungsparadigmen (94). Er übernimmt die Aufgabe der Prozessierung und Weiterleitung sensorischer Reize an die Amygdala (*low road*) beziehungsweise den Hippocampus (*high road*) (121) – erst im Hippocampus erfolgt dann der

Generalisierungsprozess (67). Gesteigerte Thalamusaktivitäten konnten auch bei der Antizipation schmerzhafter oder phobogener Stimuli gemessen werden (20, 128). Diese Berichte können durch die vorliegende Studie bestätigt werden. Zusätzlich zeigt sich sowohl für das phasische als auch für das anhaltende Antizipationsintervall in der Mehrheit der analysierten Cluster ein Generalisierungsgradient. Dies könnte darauf hindeuten, dass die sensorischen Reize (Antizipationsstimuli), anders als im Modell von Lissek (67) konstatiert, schon im Thalamus zu unterschiedlich starken Aktivierungen führen und der Generalisierungsprozess folglich bereits vor der Weiterleitung an den Hippocampus beginnt. Wenn dies bei der Analyse antizipatorischer Stimuli geschieht, ist denkbar, dass Gleiches auch bei der Konfrontation mit direkt phobogenen Stimuli erfolgt. Zur Überprüfung dieses Aktivierungsmusters werden weitere Studien benötigt. Diese sollten nach Möglichkeit größere Probandenkohorten einschließen. Zudem sollten auch ProbandInnen untersucht werden, die an anderen Formen von Angsterkrankungen leiden, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu prüfen.

### 6.2.3 Präfrontaler Kortex

In der aktuellen Studie kam es zu signifikanten Unterschieden zwischen SpinnenphobikerInnen und KontrollprobandInnen in der Aktivierung des ventralen ACC bilateral sowie des rechten lateralen OFC. Auf diese Regionen soll im Folgenden gesondert eingegangen werden.

#### 6.2.3.1 ACC

Im ventralen ACC zeigten sich bei den PhobikerInnen insbesondere für CS+ erhöhte Aktivierungen im phasischen als auch anhaltenden Antizipationsintervall. Wie die Amygdala und die Insula ist der ACC nach Büchel und Kollegen Teil des *fear network* (97) und somit an der Prozessierung von Angstreaktionen beteiligt. Auch bei klassischen Konditionierungsparadigmen zeigte der ACC Aktivierungen (97). Diese treten einigen Studien zufolge jedoch nur dann auf, wenn die angstinduzierenden Stimuli bewusst wahrgenommen werden (87, 99). Des Weiteren ist der ACC maßgeblich daran beteiligt, Stimuli hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit einem positiven Ausgang einer Situation zu beurteilen (139). Dem ACC wird zudem die Verarbeitung und Interpretation emotionaler und speziell auch angstinduzierender Reize sowie die daraus folgende Kontrolle der Angstreaktion zugeschrieben (87, 103, 140). Dies scheint auch als Reaktion auf antizipatorische Stimuli zu

geschehen; mehrfach konnten Aktivierungen des ACC bei der Bearbeitung von Paradigmen zur Untersuchung der Erwartungsangst berichtet werden (16, 20–22, 100). Insbesondere dem pregenualen ACC, der auch in dieser Studie Aktivierungen zeigte, wird eine führende Rolle bei der Antizipation aversiver Stimuli zugesprochen (17, 22). Der rostrale ACC, der ebenfalls zum ventralen ACC gezählt wird und in der vorliegenden Studie Aktivierungen aufwies, soll vor allem mit dem emotionalen Bewusstsein korrelieren (98, 103).

Greenberg und Kollegen konnten für den ACC positive Generalisierungsgradienten aufzeigen (24, 25). Dies konnte in dieser Studie nicht eindeutig bestätigt werden. Nur vereinzelt (bilateral im rostroventralen ACC während des anhaltenden Antizipationsintervalls) ergab die Analyse einen Generalisierungsgradienten. In den anderen Clustern zeigt sich eine nach Onat und Büchel als „hyperscharf“ zu bezeichnende Differenzierung zwischen CS+ und den Generalisierungsstimuli sowie CS-. Diese wurde bislang jedoch für die Insula berichtet (27). Die in dieser Studie berichteten Aktivierungen des ACC in der Antizipationsphase stehen in Einklang mit den bislang dazu vorliegenden Studien (16, 20–22). Hingegen konnte kein Generalisierungsgradient für die Phase der Erwartungsangst aufgezeigt werden. Weitere Forschung zur Untersuchung dieser Sachverhalte sollte angestrebt werden.

#### 6.2.3.2 OFC

Bei der ROI Analyse ergab sich im Vergleich von den SpinnenphobikerInnen zu den gesunden KontrollprobandInnen ein annähernd gegensätzliches Aktivierungsmuster des rechten lateralen OFC im phasischen Antizipationsintervall. Während die PhobikerInnen insbesondere auf CS+ mit einer erhöhten Aktivierung reagierten, war diese bei den KontrollprobandInnen vermindert. Dieses Muster bestätigt die Hypothese, dass Personen, die an Angsterkrankungen leiden, eine verstärkte Funktion des lateralen OFC aufweisen (113). Nitschke und Kollegen machten ähnliche Beobachtungen bei gesunden ProbandInnen, denen aversive Bilder präsentiert wurden (17). Dem lateralen OFC wird im Gegensatz zum medialen OFC zugeschrieben, insbesondere in Situationen mit subjektiv negativem Ausgang oder negativen Eindrücken aktiv zu werden (108, 113). Der mOFC spricht hingegen auf subjektiv positive Situationen an (108, 113). Allgemein kommen dem OFC emotional regulierende und kontrollierende Aufgaben zu, unter anderem die Unterdrückung übertriebener emotionaler Reaktionen (109, 110, 113). Dazu leitet er die Informationen bezüglich der erwarteten

Belohnung auf unterschiedliches Verhalten in einer bestimmten Situation an Regionen, die für die Auswahl und Ausführung einer Handlung zuständig sind (141).

Das in dieser Studie berichtete Aktivierungsmuster bestätigt die von Milad und Kollegen aufgestellte Hypothese zur veränderten Funktion des OFC bei Angsterkrankungen und ermöglicht ihre Übertragung beziehungsweise Ausweitung auf die antizipative Angst. Tatsächlich scheint die Präsentation antizipatorischer Stimuli, die eine zeitlich unvorhersehbare Konfrontation mit einem aversiven – also subjektiv negativen – Reiz anzeigen (CS+), bei ProbandInnen, die an einer spezifischen Phobie leiden, eine verstärkte Aktivierung des lateralen OFC auszulösen, während Stimuli, die nicht phobogene Reize (CS-) ankündigen, in einer deutlich geringeren Aktivierung resultieren. Zudem ist ein annähernder Generalisierungsgradient erkennbar, der im Einklang mit der Rolle des OFC bei der Kontrolle emotionaler Stimuli steht. Weiterführende Studien zur Klärung der Beteiligung des OFC am Mechanismus der Erwartungsangst sowie zur weiteren Untersuchung hinsichtlich des Generalisierungsgradienten werden benötigt.

#### 6.2.4 BNST

Die ROI Analyse ergab im Vergleich von SpinnenphobikerInnen und gesunden KontrollprobandInnen eine erhöhte Aktivität des linken BNST sowohl im phasischen als auch im anhaltenden Antizipationsintervall. Die in Anlehnung an Davis und Kollegen (30) aufgestellte Hypothese, dass die Aktivität des BNST sich auf das anhaltende Intervall beschränke, welche bereits in einigen Studien bestätigt wurde (18, 29), konnte somit nicht verifiziert werden. Tatsächlich ergaben sich für das phasische Intervall sogar höhere Betawerte. Die Ergebnisse stehen somit im Einklang mit der Annahme von Shackman und Fox (31), dass der zentrale Kern der Amygdala und BNST ähnliche funktionale Aufgaben übernehmen und gleichermaßen in phasischem und anhaltendem Intervall antizipatorischer Angst beteiligt sind. Generell wird dem BNST zugeschrieben, insbesondere bei der Verarbeitung zeitlich nicht vorhersagbarer aversiver Stimuli beteiligt zu sein (83). Diese Kondition war durch die unterschiedlich langen Antizipationsintervalle auch in der vorliegenden Studie erfüllt. Eine aktuelle Studie führte die veränderte Aktivität des BNST als Reaktion auf zeitlich unvorhersagbare aversive Stimuli bei ProbandInnen mit einer sozialen Phobie auf eine beeinträchtigte Interaktion mit anderen Hirnregionen, wie der Amygdala und

dem PFC zurück (84). Ähnliche Forschungsergebnisse für andere Angsterkrankungen, wie etwa das Krankheitsbild der spezifischen Phobie, stehen aus.

Nach aktuellem Wissensstand gibt es bislang keine Studien, die die Aktivität des BNST hinsichtlich eines Generalisierungsgradienten untersucht haben. Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit weisen jedoch auf einen Gradienten insbesondere im anhaltenden antizipatorischen Intervall hin. Auch im phasischen Intervall deutet sich ein Generalisierungsgradient an. Weiterführende Untersuchungen zum Aktivierungsmuster des BNST auch im phasischen Antizipationsintervall sowie zum Vorliegen des Generalisierungsmechanismus während der Antizipation aversiver Stimuli sollten angefertigt werden.

#### 6.2.5 Amygdala

Entgegen der aufgestellten Hypothesen zeigten sich im Gruppenvergleich zwischen PhobikerInnen und gesunden ProbandInnen keine signifikant erhöhten Aktivitäten in der Amygdala. Lediglich bei der unkorrigierten Analyse des phasischen GLM mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  waren Aktivierungen in der linken Amygdala sichtbar. Der Amygdala wird eine zentrale Rolle bei der Reaktion auf emotionale Reize sowie insbesondere deren schneller Verarbeitung und Bewertung zugeschrieben (72–74). Hierzu zählt auch die Verwertung furcht- und phobieassoziiertes Reize (72, 73). Auch im Rahmen der klassischen Angstkonditionierung ist die Amygdala involviert (73, 75). Einige Studien konnten die gesteigerte Aktivierung der Amygdala im phasischen Antizipationsintervall, wie es von Davis und Kollegen hypothesiert wurde (30), bestätigen (18, 29). Shackman und Kollegen zufolge ist eine Aktivierung des zentralen Kerns der Amygdala zusammen mit dem BNST sogar sowohl im phasischen als auch im anhaltenden Antizipationsintervall zu erwarten (31). Entsprechend überraschend sind die Ergebnisse dieser ROI Analyse. Jedoch wurde auch in anderen Studien von ausbleibenden Aktivierungen der Amygdala berichtet (16, 20, 21, 85, 86). Dies legt nahe, dass dem Design des Experiments eine nicht unerhebliche Rolle zukommt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen erst bei einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  Unterschiede in der Aktivierung der Amygdala im Vergleich von PhobikerInnen und KontrollprobandInnen. Dies bedeutet, dass bei den SpinnenphobikerInnen keine signifikant höheren Aktivierungen ausgelöst wurden, gibt jedoch keinen Aufschluss darüber, in welchem Maße überhaupt Aktivierungen stattgefunden haben. Es ist anzunehmen, dass sowohl bei den

PhobikerInnen als auch bei den KontrollprobandInnen Aktivierungen zustande kamen, die sich in ihrem Ausmaß jedoch nicht signifikant unterschieden. Es gibt demnach vor dem Hintergrund der Ergebnisse dieser Arbeit keinen Anhalt dafür, dass die Funktion der Amygdala beim Vorliegen einer Tierphobie im Vergleich zu KontrollprobandInnen während des antizipatorischen Intervalls verändert ist, wie es sich im Rahmen von Studien zu anderen Angsterkrankungen, die den transdiagnostischen Erklärungsansatz verfolgen (52), mehrfach andeutete (18, 28, 29, 31). Jedoch ist zu beachten, dass, wie bereits oben betont, unter Umständen das Untersuchungsdesign und weitere Faktoren, wie beispielsweise die Voraussetzungen in der Vergleichsgruppe, erhebliche Auswirkungen auf die Ergebnisse der statistischen Auswirkung gehabt haben können. Darauf soll in Kapitel 6.3 noch einmal eingegangen werden.

Diese Arbeit gibt des Weiteren keinen Aufschluss darüber, inwieweit die Amygdala an der Prozessierung von Generalisierungsstimuli beteiligt ist. Hierzu konnten auch in bisherigen Studien keine eindeutigen Ergebnisse berichtet werden (25, 88). Zwar ist in der Antizipationsphase eine signifikant stärkere Aktivierung der Amygdala auf CS+ zu beobachten, jedoch zeigt sich eine eher steile Generalisierungskurve, die keinen eindeutigen Gradienten abbildet. Als zentrale Struktur bei der Verarbeitung von Emotionen sollte die Amygdala weiterhin in Studien, die Antizipations- und Generalisierungsprozesse untersuchen, Berücksichtigung finden, um ihre komplexe Beteiligung daran aufzudecken.

### **6.3 Limitationen und Ausblick**

Nach aktuellem Wissensstand ist die vorliegende Forschungsarbeit die Erste, die sich mit der Frage nach einem Generalisierungsgradienten während des Antizipationsintervalls im Rahmen der Untersuchung neuronaler Korrelate bei Patienten mit Angsterkrankungen beschäftigt. Rückblickend gibt es einige Faktoren, wie die Rekrutierung der ProbandInnen, insbesondere der gesunden Kontrollen, sowie die Rahmenbedingungen der fMRT-Messungen und den Aufbau des Paradigmas, die bei fortführender Forschung optimiert werden sollten.

Zum einen wurde bei der Rekrutierung der gesunden KontrollprobandInnen nur in Einzelfällen der SPQ erhoben. Zudem wurde kein SKID durchgeführt. Die ProbandInnen machten im Rahmen des Telefonscreenings lediglich Angaben dazu, ob subjektiv betrachtet eine Angst vor Spinnen besteht, und antworteten auf recht allgemein gefasste Screeningfragen zu psychologischen Leiden. Bei den SpinnenphobikerInnen erfolgte hingegen keine Erfassung

der Bildungsjahre, sodass eine vergleichende Berücksichtigung dieses Faktors nicht möglich war. Durch diese fehlenden Informationen war die umfassende Vergleichbarkeit der Gruppen beeinträchtigt. In Zukunft sollte die Durchführung des SPQ oder eines ähnlichen Fragebogens auch für die gesunden KontrollprobandInnen erfolgen und den Ein- oder Ausschluss einer Person nach einem zuvor festgelegten maximalen Punktwert bedingen. Auch die Durchführung eines SKID wäre zur verbesserten Vergleichbarkeit der Gruppen wünschenswert. Ein weiterer möglicher Kritikpunkt ist die Geschlechterverteilung in den Gruppen. Sowohl unter den PhobikerInnen als auch unter den KontrollprobandInnen befanden sich deutlich mehr Frauen als Männer. Die Verteilung in den Gruppen ist zwar vergleichbar, jedoch zeigten sich in Tierstudien Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede bei den beteiligten Hirnstrukturen während der Generalisierung (142), die beim Menschen so noch nicht untersucht wurden, deren mögliche Gültigkeit für den Menschen jedoch nicht auszuschließen ist. Dadurch sind die hier berichteten Ergebnisse nicht uneingeschränkt auf die gesamte Population übertragbar.

Zum anderen erfolgte die fMRT-Messung im Anschluss an einen anderen, für diese Studie nicht relevanten Messblock, der bereits etwa 30 Minuten dauerte, sodass davon auszugehen ist, dass einige ProbandInnen Ermüdungserscheinungen zeigten und während des Paradigmas entsprechend weniger wachsam und fokussiert waren. Derart lange Messzeiten sollten nach Möglichkeit vermieden werden, um eine uneingeschränkte Konzentration der ProbandInnen zu ermöglichen. Da den Angaben in den Ratings zufolge jedoch sowohl von den PhobikerInnen als auch von den gesunden ProbandInnen erkannt wurde, auf welchen Stimulus welches Video folgte und wie groß jeweils die ungefähre Wahrscheinlichkeit dafür war, kann davon ausgegangen werden, dass die Ermüdungserscheinungen im Rahmen dieses Experiments zu vernachlässigen waren.

Ein weiteres Ziel der Arbeit war es, die Anwendbarkeit der Unterscheidung zwischen einem phasischen und einem anhaltenden Antizipationsintervall für SpinnenphobikerInnen zu prüfen. Die Ergebnisse können diese Theorie nicht bestätigen. Das detektierte Aktivierungsmuster des BNST sowohl während des phasischen als auch während des anhaltenden Intervalls stimmen eher mit den Hypothesen von Shackman und Kollegen überein (31). Die in dieser Arbeit nicht signifikanten Aktivierungsunterschiede der Amygdala bei PhobikerInnen und KontrollprobandInnen könnten auf den Aufbau des Paradigmas zurückzuführen sein. Im Rahmen anderer Studien, in denen die Aktivierung der Amygdala entgegen der Erwartungen ausblieb, wurden als mögliche Erklärungen unter anderem

herangezogen, dass die Amygdala hauptsächlich während der Lernphase eines Konditionierungsparadigmas aktiviert werde (16) oder dass sie insbesondere an der Erkennung und schnellen Verarbeitung phobogener Reize beteiligt sei und weniger an der Verarbeitung anhaltender Angstsituationen (20). Chua und Kollegen geben zu bedenken, dass zwischen Angst (*fear*) und Ängstlichkeit/ Sorge (*anxiety*) unterschieden werden müsse, da sich beide Emotionen durch unterschiedliche Charakteristika auszeichnen. Im Vergleich zur Angst sei die Sorge weniger stimulus- und zeitgebunden (21). Daher können Ergebnisse der Angstforschung nicht ohne weiteres auf die Ängstlichkeit/ Sorge übertragen werden. Ähnlich schwierig wie die genaue Unterscheidung zwischen „Angst“ und „Sorge“ stellt sich auch die Definition von phasischem und anhaltendem Antizipationsintervall dar. Choi und Kollegen bauten in einer Studie von 2012 Antizipationsintervalle von 1,75 bis 5,75 Sekunden Länge ein und kamen zu dem Schluss, dass, anders als beabsichtigt, hauptsächlich anhaltende Reaktionen gemessen wurden (13). In der vorliegenden Arbeit wurde entsprechend nur die erste Sekunde nach Präsentation eines Stimulus als phasisches Intervall definiert. Dennoch steht eine exakte Definition der beiden Begriffe noch aus. Ähnlich verhält es sich auch mit der Quantifizierung der Furchtgeneralisierung. Bislang gibt es in der Literatur keine einheitliche Definition dazu, welche quantitativen Maße eine Generalisierung ausdrücken (27, 143). Die zukünftige präzise Definition der in diesem Abschnitt genannten Begriffe ist wünschenswert, um eine Vergleichbarkeit von Studien zu ermöglichen.

Zusammengefasst besteht sowohl auf dem Feld der Furchtgeneralisierung als auch dem der Erwartungsangst noch weiterer Forschungsbedarf. Eindeutige Definitionen sowie die Untersuchung verschiedener Angsterkrankungen und eventueller geschlechtsspezifischer Unterschiede in möglichst großen Probandengruppen sind vonnöten. Insbesondere das in dieser Arbeit erstmals untersuchte Zusammenspiel von Antizipation und Generalisierung bietet noch viel Raum für weiterführende Studien. Um in Anlehnung an den transdiagnostischen Ansatz zu untersuchen, ob die Mechanismen der Generalisierung und Antizipation bei den SpinnenphobikerInnen generell, also unabhängig von phobierelevanten Reizen, verändert beziehungsweise verstärkt ablaufen, sollten PhobikerInnen und KontrollprobandInnen in einem ähnlichen Experiment wie diesem, jedoch unter Verwendung aversiver, phobieunabhängiger Reize verglichen werden. Nur so kann sicher bestimmt werden, ob unabhängig von der bestehenden Phobie eine Abwandlung neuronaler Schaltkreise besteht.

## 7 Zusammenfassung und Fazit

Mit einer Lebenszeitprävalenz von 28,8% bilden die Angsterkrankungen die am häufigsten vorkommende Gruppe der im DSM-V definierten psychischen Störungen (144). Die spezifischen Phobien, zu denen auch die Spinnenphobie zählt, zeigen in Deutschland eine Lebenszeitprävalenz von 9% (1), womit sie als häufig vorkommende Erkrankungen angesehen werden können. Entsprechende Relevanz kommt der Frage nach Ursachen und möglichen Heilungswegen zu. Entgegen der klassischen Erklärungsmodelle zur Entstehung einer Phobie (47, 49, 50) versucht die heutige Forschung, dem transdiagnostischen Ansatz folgend, die beim Vorliegen von Angsterkrankungen bestehenden kognitiven Dysfunktionen mittels Verhaltensparadigmen und elektrophysiologischen Messungen sichtbar zu machen (52). Die funktionelle Magnetresonanztomografie ist eine der möglichen Messmethoden und wurde auch in der hier vorliegenden Studie angewendet. Sie dient der Identifikation von Aktivitäten in bestimmten Hirnregionen. Besondere Merkmale einer Phobie sind neben dem Erleben einer übertriebenen Angstreaktion (4, 5) und dem daraus in der Regel resultierenden aktiven Vermeidungsverhalten (3) der Mechanismus der Generalisierung (8, 9) sowie die Erwartungsangst (11, 12). In der vorliegenden Studie konnten im Rahmen eines kombinierten Antizipations-Generalisierungs-Paradigmas signifikant erhöhte Aktivitäten in BNST, Insula, präfrontalem Kortex und Thalamus bei ProbandInnen mit Spinnenphobie im Vergleich zu gesunden KontrollprobandInnen gemessen werden. In vorhergegangenen Studien wurden Amygdala, Insula und PFC häufig als das „fear network“ zusammengefasst (67, 76). Ihnen kommt eine zentrale Rolle bei der Reaktion auf emotionale Reize sowie insbesondere deren Verarbeitung und Bewertung zu. Der BNST übernimmt ähnliche Aufgaben wie die Amygdala, speziell aber die Prozessierung zeitlich nicht vorhersagbarer aversiver Stimuli (83). Entsprechend ist er vor allem für die Erforschung der Erwartungsangst relevant. Auch der Thalamus ist in die Verarbeitung von Angstreaktionen involviert (106), insbesondere, wenn diese durch visuelle Reize ausgelöst wurden (118, 119).

Für die Amygdala konnten im Rahmen dieses Paradigmas keine signifikant erhöhten Aktivitäten bei ProbandInnen mit Spinnenphobie im Vergleich zu gesunden KontrollprobandInnen festgestellt werden. Zudem konnten nicht für alle genannten Regionen Generalisierungsgradienten bestätigt werden. Der BNST zeigte entgegen der angewendeten Hypothese sowohl im phasischen als auch im anhaltenden Antizipationsintervall Aktivierungen. Es sollten nach Möglichkeit weitere Untersuchungen zum Zusammenhang von Erwartungsangst und Generalisierung mit einer größeren Anzahl ProbandInnen und auch

für andere Angsterkrankungen durchgeführt werden, um eine Verifikation der Ergebnisse dieser Studie sowie ihre Übertragung auf Angsterkrankungen allgemein zu ermöglichen. Dabei sollten insbesondere die hier erwähnten Hirnregionen Berücksichtigung finden, jedoch kann auch eine explorative Analyse interessante Erkenntnisse bringen.

## 8 Literatur

1. Wardenaar KJ, Lim CCW, Al-Hamzawi AO, Alonso J, Andrade LH, Benjet C et al. The cross-national epidemiology of specific phobia in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med* 2017; 47(10):1744–60. doi: 10.1017/S0033291717000174.
2. Fredrikson M, Annas P, Fischer H, Wik G. Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. *Behav Res Ther* 1996; 34(1):33–9. doi: 10.1016/0005-7967(95)00048-3.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. Washington DC: American Psychiatric Publ; 2013.
4. Globisch J, Hamm AO, Esteves F, Ohman A. Fear appears fast: temporal course of startle reflex potentiation in animal fearful subjects. *Psychophysiology* 1999; 36(1):66–75. doi: 10.1017/s0048577299970634.
5. Hamm AO, Cuthbert BN, Globisch J, Vaitl D. Fear and the startle reflex: blink modulation and autonomic response patterns in animal and mutilation fearful subjects. *Psychophysiology* 1997; 34(1):97–107. doi: 10.1111/j.1469-8986.1997.tb02420.x.
6. Boyle S, Roche B, Dymond S, Hermans D. Generalisation of fear and avoidance along a semantic continuum. *Cogn Emot* 2016; 30(2):340–52. doi: 10.1080/02699931.2014.1000831.
7. Dymond S, Schlund MW, Roche B, Whelan R. The spread of fear: symbolic generalization mediates graded threat-avoidance in specific phobia. *Q J Exp Psychol (Hove)* 2014; 67(2):247–59. doi: 10.1080/17470218.2013.800124.
8. Dunsmoor JE, Mitroff SR, LaBar KS. Generalization of conditioned fear along a dimension of increasing fear intensity. *Learn Mem* 2009; 16(7):460–9. doi: 10.1101/lm.1431609.
9. Vervliet B, Kindt M, Vansteenwegen D, Hermans D. Fear generalization in humans: impact of verbal instructions. *Behav Res Ther* 2010; 48(1):38–43. doi: 10.1016/j.brat.2009.09.005.
10. Vervliet B, Geens M. Fear generalization in humans: impact of feature learning on conditioning and extinction. *Neurobiol Learn Mem* 2014; 113:143–8. doi: 10.1016/j.nlm.2013.10.002.

11. Andrews G, Freed S, Teesson M. Proximity and anticipation of a negative outcome in phobias. *Behav Res Ther* 1994; 32(6):643–5. doi: 10.1016/0005-7967(94)90020-5.
12. Dubrovsky B, Solyom L, Barbas H. Characteristics of the contingent negative variation in patients suffering from specific phobias. *Biol Psychiatry* 1978; 13(5):531–40.
13. Choi JM, Padmala S, Pessoa L. Impact of state anxiety on the interaction between threat monitoring and cognition. *Neuroimage* 2012; 59(2):1912–23. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.102.
14. Grupe D, Nitschke J. Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature* 2013; (14):488–501. doi: 10.1038/nrn3524.
15. Herrmann MJ, Boehme S, Becker MPI, Tupak SV, Guhn A, Schmidt B et al. Phasic and sustained brain responses in the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation. *Hum Brain Mapp* 2016; 37(3):1091–102. doi: 10.1002/hbm.23088.
16. Jensen J, McIntosh AR, Crawley AP, Mikulis DJ, Remington G, Kapur S. Direct activation of the ventral striatum in anticipation of aversive stimuli. *Neuron* 2003; 40(6):1251–7. doi: 10.1016/S0896-6273(03)00724-4.
17. Nitschke JB, Sarinopoulos I, Mackiewicz KL, Schaefer HS, Davidson RJ. Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *Neuroimage* 2006; 29(1):106–16. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.068.
18. Brinkmann L, Buff C, Feldker K, Tupak SV, Becker MPI, Herrmann MJ et al. Distinct phasic and sustained brain responses and connectivity of amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in panic disorder. *Psychol Med* 2017; 47(15):2675–88. doi: 10.1017/S0033291717001192.
19. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Cognitive neuroscience: The biology of the mind*. 4.ed. New York, NY: Norton; 2014.
20. Straube T, Mentzel H-J, Miltner WHR. Waiting for spiders: brain activation during anticipatory anxiety in spider phobics. *Neuroimage* 2007; 37(4):1427–36. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.06.023.

21. Chua P, Krams M, Toni I, Passingham R, Dolan R. A functional anatomy of anticipatory anxiety. *Neuroimage* 1999; 9(6 Pt 1):563–71. doi: 10.1006/nimg.1999.0407.
22. Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM et al. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 1999; 284(5422):1979–81. doi: 10.1126/science.284.5422.1979.
23. Dunsmoor JE, LaBar KS. Effects of discrimination training on fear generalization gradients and perceptual classification in humans. *Behav Neurosci* 2013; 127(3):350–6. doi: 10.1037/a0031933.
24. Greenberg T, Carlson JM, Cha J, Hajcak G, Mujica-Parodi LR. Neural reactivity tracks fear generalization gradients. *Biol Psychol* 2013; 92(1):2–8. doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.12.007.
25. Greenberg T, Carlson JM, Cha J, Hajcak G, Mujica-Parodi LR. Ventromedial prefrontal cortex reactivity is altered in generalized anxiety disorder during fear generalization. *Depress Anxiety* 2013; 30(3):242–50. doi: 10.1002/da.22016.
26. Kaczurkin AN, Burton PC, Chazin SM, Manbeck AB, Espensen-Sturges T, Cooper SE et al. Neural substrates of overgeneralized conditioned fear in PTSD. *Am J Psychiatry* 2017; 174(2):125–34. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.15121549.
27. Onat S, Büchel C. The neuronal basis of fear generalization in humans. *Nat Neurosci* 2015; 18(12):1811–8. doi: 10.1038/nn.4166.
28. Brinkmann L, Buff C, Neumeister P, Tupak SV, Becker MPI, Herrmann MJ et al. Dissociation between amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in female post-traumatic stress disorder patients. *Hum Brain Mapp* 2017; 38(4):2190–205. doi: 10.1002/hbm.23513.
29. Münsterkötter AL, Notzon S, Redlich R, Grotegerd D, Dohm K, Arolt V et al. Spider or no spider? Neural correlates of sustained and phasic fear in spider phobia. *Depress Anxiety* 2015; 32(9):656–63. doi: 10.1002/da.22382.
30. Davis M, Walker DL, Miles L, Grillon C. Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(1):105–35. doi: 10.1038/npp.2009.109.

31. Shackman AJ, Fox AS. Contributions of the central extended amygdala to fear and anxiety. *J Neurosci* 2016; 36(31):8050–63. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0982-16.2016.
32. Boehme S, Mohr A, Becker MP, Miltner WH, Straube T. Area-dependent time courses of brain activation during video-induced symptom provocation in social anxiety disorder. *Biol Mood Anxiety Disord* 2014; 4:6. doi: 10.1186/2045-5380-4-6.
33. Gerrards-Hesse A, Spies K, Hesse FW. Experimental inductions of emotional states and their effectiveness: A review. *Br J Psychol* 1994; 85(1):55–78. doi: 10.1111/j.2044-8295.1994.tb02508.x.
34. Rottenberg J, Ray R, Gross J. Emotion Elicitation Using Films. In: Coan JA, Allen JJB, Hrsg. *Handbook of emotion elicitation and assessment*. New York: Oxford University Press; 2007. S. 9–28 (Series in Affective Science).
35. Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel H-J, Miltner WHR. Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage* 2006; 29(1):125–35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.07.007.
36. Klorman R, Weerts TC, Hastings JE, Melamed BG, Lang PJ. Psychometric description of some specific-fear questionnaires. *Behavior Therapy* 1974; 5(3):401–9. doi: 10.1016/S0005-7894(74)80008-0.
37. Curtis G, Magee WJ, Eaton WW, Wittchen H-U, Kessler RC. Specific fears and phobias. *Br J Psychiatry* 1998; 173(3):212–7. doi: 10.1192/bjp.173.3.212.
38. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6):617–27. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.617.
39. Magee WJ, Eaton WW, Wittchen HU, McGonagle KA, Kessler RC. Agoraphobia, simple phobia, and social phobia in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(2):159–68. doi: 10.1001/archpsyc.1996.01830020077009.
40. Jacobi F, Vossen A, Wittchen H-U. Komorbiditätsstrukturen bei Angststörungen – Häufigkeit und mögliche Implikationen. In: Margraf J, Schneider S, Hrsg. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. S. 433–47.

41. Trumpf J, Becker ES, Vriends N, Meyer AH, Margraf J. Rates and predictors of remission in young women with specific phobia: a prospective community study. *J Anxiety Disord* 2009; 23(7):958–64. doi: 10.1016/j.janxdis.2009.06.005.
42. Fischer-Klepsch M, Münchau N, Hand I. Misserfolge in der Verhaltenstherapie. In: Margraf J, Schneider S, Hrsg. *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009.
43. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(6):593–602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593.
44. Bourdon KH, Boyd JH, Rae DS, Burns BJ, Thompson JW, Locke BZ. Gender differences in phobias: Results of the ECA community survey. *J Anxiety Disord* 1988; 2(3):227–41. doi: 10.1016/0887-6185(88)90004-7.
45. Davis TE, Ollendick TH, Ost L-G. Intensive treatment of specific phobias in children and adolescents. *Cogn Behav Pract* 2009; 16(3):294–303. doi: 10.1016/j.cbpra.2008.12.008.
46. Marks IM, Gelder MG. Different ages of onset in varieties of phobia. *Am J Psychiatry* 1966; 123(2):218–21. doi: 10.1176/ajp.123.2.218.
47. Mowrer OH. *Learning Theory and Behavior*. New York: Holt; 1960.
48. Muris P, Merckelbach H, Jong PJ de, Ollendick TH. The etiology of specific fears and phobias in children: a critique of the non-associative account. *Behaviour Research and Therapy* 2002; 40(2):185–95. doi: 10.1016/S0005-7967(01)00051-1.
49. Rachman SJ. *Fear and courage*. Second edition. New York: W.H. Freeman; 1990.
50. Seligman MEP. Phobias and preparedness. *Behav Ther* 1971; 2(3):307–20. doi: 10.1016/S0005-7894(71)80064-3.
51. Harvey AG. *Cognitive behavioural processes across psychological disorders: A transdiagnostic approach to research and treatment*. Oxford: Oxford Univ. Press; 2004.
52. Mansell W, Harvey A, Watkins ER, Shafran R. Cognitive behavioral processes across psychological disorders: A Review of the Utility and Validity of the Transdiagnostic Approach. *Int J Cogn Ther* 2008; 1(3):181–91. doi: 10.1521/ijct.2008.1.3.181.

53. Pavlov PI. *Conditioned reflexes: An investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Oxford University Press 1927. doi: 10.5214/ans.0972-7531.1017309.
54. Hamm A. *Spezifische Phobien*. Göttingen, Bern, Wien, Toronto, Seattle, Oxford, Prag: Hogrefe; 2006. (Fortschritte der PsychotherapieBd. 27).
55. Öhman A, Mineka S. Fears, phobias, and preparedness: Toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Review* 2001; 108(3):483–522. doi: 10.1037//0033-295X.108.3.483.
56. Merckelbach H, Muris P, Schouten E. Pathways to fear in spider phobic children. *Behav Res Ther* 1996; 34(11-12):935–8. doi: 10.1016/S0005-7967(96)00052-6.
57. Biederman J, Rosenbaum JF, Hirshfeld DR, Faraone SV, Bolduc EA, Gersten M et al. Psychiatric correlates of behavioral inhibition in young children of parents with and without psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(1):21–6. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810130023004.
58. Hirshfeld DR, Rosenbaum JF, Biederman J, Bolduc EA, Faraone SV, Snidman N et al. Stable behavioral inhibition and its association with anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31(1):103–11. doi: 10.1097/00004583-199201000-00016.
59. Jong PJ de, Andrea H, Muris P. Spider phobia in children: disgust and fear before and after treatment. *Behav Res Ther* 1997; 35(6):559–62. doi: 10.1016/s0005-7967(97)00002-8.
60. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The genetic epidemiology of phobias in women. The interrelationship of agoraphobia, social phobia, situational phobia, and simple phobia. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49(4):273–81. doi: 10.1001/archpsyc.1992.01820040025003.
61. Michałowski JM, Matuszewski J, Drożdziel D, Koziejowski W, Rynkiewicz A, Jednoróg K et al. Neural response patterns in spider, blood-injection-injury and social fearful individuals: new insights from a simultaneous EEG/ECG-fMRI study. *Brain Imaging Behav* 2017; 11(3):829–45. doi: 10.1007/s11682-016-9557-y.
62. Mogg K, Bradley BP. Time course of attentional bias for fear-relevant pictures in spider-fearful individuals. *Behav Res Ther* 2006; 44(9):1241–50. doi: 10.1016/j.brat.2006.05.003.

63. Aue T, Høeppli M-E. Evidence for an encounter expectancy bias in fear of spiders. *Cogn Emot* 2012; 26(4):727–36. doi: 10.1080/02699931.2011.602241.
64. Pflugshaupt T, Mosimann UP, Wartburg R von, Schmitt W, Nyffeler T, Müri RM. Hypervigilance-avoidance pattern in spider phobia. *J Anxiety Disord* 2005; 19(1):105–16. doi: 10.1016/j.janxdis.2003.12.002.
65. Nees F, Heinrich A, Flor H. A mechanism-oriented approach to psychopathology: The role of Pavlovian conditioning. *Int J Psychophysiol* 2015; 98(2 Pt 2):351–64. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2015.05.005.
66. Mosig C, Merz CJ, Mohr C, Adolph D, Wolf OT, Schneider S et al. Enhanced discriminative fear learning of phobia-irrelevant stimuli in spider-fearful individuals. *Front Behav Neurosci* 2014; 8:328. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00328.
67. Lissek S, Bradford DE, Alvarez RP, Burton P, Espensen-Sturges T, Reynolds RC et al. Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: a parametric fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9(8):1134–42. doi: 10.1093/scan/nst096.
68. Jasnow AM, Lynch JF, Gilman TL, Riccio DC. Perspectives on fear generalization and its implications for emotional disorders. *J Neurosci Res* 2017; 95(3):821–35. doi: 10.1002/jnr.23837.
69. Lissek S, Biggs AL, Rabin SJ, Cornwell BR, Alvarez RP, Pine DS et al. Generalization of conditioned fear-potentiated startle in humans: experimental validation and clinical relevance. *Behav Res Ther* 2008; 46(5):678–87. doi: 10.1016/j.brat.2008.02.005.
70. Buff C, Brinkmann L, Bruchmann M, Becker MPI, Tupak S, Herrmann MJ et al. Activity alterations in the bed nucleus of the stria terminalis and amygdala during threat anticipation in generalized anxiety disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2017; 12(11):1766–74. doi: 10.1093/scan/nsx103.
71. Balleine BW, Killcross S. Parallel incentive processing: an integrated view of amygdala function. *Trends Neurosci* 2006; 29(5):272–9. doi: 10.1016/j.tins.2006.03.002.
72. Feinstein JS, Adolphs R, Damasio A, Tranel D. The human amygdala and the induction and experience of fear. *Curr Biol* 2011; 21(1):34–8. doi: 10.1016/j.cub.2010.11.042.
73. Holzschnieder K, Mulert C. Neuroimaging in anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2011; 13(4):453–61.

74. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003; 54(5):504–14. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00168-9.
75. Alvarez RP, Biggs A, Chen G, Pine DS, Grillon C. Contextual fear conditioning in humans: cortical-hippocampal and amygdala contributions. *J Neurosci* 2008; 28(24):6211–9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1246-08.2008.
76. Sehlmeier C, Schönig S, Zwitserlood P, Pfliederer B, Kircher T, Arolt V et al. Human fear conditioning and extinction in neuroimaging: a systematic review. *PLoS ONE* 2009; 4(6):e5865. doi: 10.1371/journal.pone.0005865.
77. Schienle A, Schäfer A, Hermann A, Rohrmann S, Vaitl D. Symptom provocation and reduction in patients suffering from spider phobia: an fMRI study on exposure therapy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257(8):486–93. doi: 10.1007/s00406-007-0754-y.
78. Straube T, Mentzel HJ, Glauer M, Miltner WHR. Brain activation to phobia-related words in phobic subjects. *Neurosci Lett* 2004; 372(3):204–8. doi: 10.1016/j.neulet.2004.09.050.
79. Del Casale A, Ferracuti S, Rapinesi C, Serata D, Piccirilli M, Savoia V et al. Functional neuroimaging in specific phobia. *Psychiatry Res* 2012; 202(3):181–97. doi: 10.1016/j.psychres.2011.10.009.
80. Ipser JC, Singh L, Stein DJ. Meta-analysis of functional brain imaging in specific phobia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67(5):311–22. doi: 10.1111/pcn.12055.
81. Alpers GW, Gerdes ABM, Lagarie B, Tabbert K, Vaitl D, Stark R. Attention and amygdala activity: an fMRI study with spider pictures in spider phobia. *J Neural Transm (Vienna)* 2009; 116(6):747–57. doi: 10.1007/s00702-008-0106-8.
82. Avery SN, Clauss JA, Blackford JU. The Human BNST: Functional Role in Anxiety and Addiction. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(1):126–41. doi: 10.1038/npp.2015.185.
83. Alvarez RP, Chen G, Bodurka J, Kaplan R, Grillon C. Phasic and sustained fear in humans elicits distinct patterns of brain activity. *Neuroimage* 2011; 55(1):389–400. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.11.057.

84. Clauss JA, Avery SN, Benningfield MM, Blackford JU. Social anxiety is associated with BNST response to unpredictability. *Depress Anxiety* 2019; 36(8):666–75. doi: 10.1002/da.22891.
85. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J et al. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 2000; 3(10):1049–56. doi: 10.1038/79871.
86. Wik G, Fredrikson M, Fischer H. Cerebral correlates of anticipated fear: a PET study of specific phobia. *Int J Neurosci* 1996; 87(3-4):267–76. doi: 10.3109/00207459609070845.
87. Straube T, Mentzel H-J, Miltner WHR. Neural mechanisms of automatic and direct processing of phobogenic stimuli in specific phobia. *Biol Psychiatry* 2006; 59(2):162–70. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.013.
88. Lissek S, Kaczkurkin AN, Rabin S, Geraci M, Pine DS, Grillon C. Generalized anxiety disorder is associated with overgeneralization of classically conditioned fear. *Biol Psychiatry* 2014; 75(11):909–15. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.07.025.
89. Lange I, Goossens L, Bakker J, Michielse S, Marcelis M, Wichers M et al. Functional neuroimaging of associative learning and generalization in specific phobia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 89:275–85. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.09.008.
90. Gogolla N. The insular cortex. *Curr Biol* 2017; 27(12):R580-R586. doi: 10.1016/j.cub.2017.05.010.
91. Singer T, Critchley HD, Preuschoff K. A common role of insula in feelings, empathy and uncertainty. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 2009; 13(8):334–40. doi: 10.1016/j.tics.2009.05.001.
92. Kusumoto-Yoshida I, Liu H, Chen BT, Fontanini A, Bonci A. Central role for the insular cortex in mediating conditioned responses to anticipatory cues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(4):1190–5. doi: 10.1073/pnas.1416573112.
93. Paulus MP, Stein MB. An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 2006; 60(4):383–7. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.042.

94. Dunsmoor JE, Prince SE, Murty VP, Kragel PA, LaBar KS. Neurobehavioral mechanisms of human fear generalization. *Neuroimage* 2011; 55(4):1878–88. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.041.
95. Förstl H. *Frontalhirn: Funktionen und Erkrankungen. 2., neu bearbeitete und erweiterte Auflage.* Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005.
96. Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7(4):268–77. doi: 10.1038/nrn1884.
97. Büchel C, Morris J, Dolan RJ, Friston KJ. Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron* 1998; 20(5):947–57. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80476-6.
98. Bush, Luu, Posner. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci (Regul Ed )* 2000; 4(6):215–22. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01483-2.
99. Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Fischman AJ, Jenike MA. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. *Biol Psychiatry* 1997; 42(6):446–52. doi: 10.1016/S0006-3223(97)00145-5.
100. Boshuisen ML, Ter Horst GJ, Paans AMJ, Reinders AATS, den Boer JA. rCBF differences between panic disorder patients and control subjects during anticipatory anxiety and rest. *Biol Psychiatry* 2002; 52(2):126–35. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01355-0.
101. Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fredrikson M. Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia: a PET study. *Biol Psychiatry* 2002; 52(11):1113–9. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01396-3.
102. Baer L, Rauch SL, Ballantine HT, Martuza R, Cosgrove R, Cassem E et al. Cingulotomy for intractable obsessive-compulsive disorder. Prospective long-term follow-up of 18 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(5):384–92. doi: 10.1001/archpsyc.1995.03950170058008.
103. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I. Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 2002; 16(2):331–48. doi: 10.1006/nimg.2002.1087.

104. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(7):4259–64. doi: 10.1073/pnas.071043098.
105. Waytz A, Zaki J, Mitchell JP. Response of dorsomedial prefrontal cortex predicts altruistic behavior. *J. Neurosci.* 2012; 32(22):7646–50. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6193-11.2012.
106. Duval ER, Javanbakht A, Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:115–26. doi: 10.2147/TCRM.S48528.
107. Reiman EM, Fusselman MJ, Fox PT, Raichle ME. Neuroanatomical correlates of anticipatory anxiety. *Science* 1989; 243(4894 Pt 1):1071–4. doi: 10.1126/science.2784226.
108. Elliott R, Dolan RJ, Frith CD. Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 2000; 10(3):308–17. doi: 10.1093/cercor/10.3.308.
109. Hofmann SG, Ellard KK, Siegle GJ. Neurobiological correlates of cognitions in fear and anxiety: a cognitive-neurobiological information-processing model. *Cogn Emot* 2012; 26(2):282–99. doi: 10.1080/02699931.2011.579414.
110. Padoa-Schioppa C, Assad JA. Neurons in the orbitofrontal cortex encode economic value. *Nature* 2006; 441(7090):223–6. doi: 10.1038/nature04676.
111. Kringelbach ML. The human orbitofrontal cortex: linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(9):691–702. doi: 10.1038/nrn1747.
112. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 2004; 72(5):341–72. doi: 10.1016/j.pneurobio.2004.03.006.
113. Milad MR, Rauch SL. The role of the orbitofrontal cortex in anxiety disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1121:546–61. doi: 10.1196/annals.1401.006.
114. Dilger S, Straube T, Mentzel H-J, Fitzek C, Reichenbach JR, Hecht H et al. Brain activation to phobia-related pictures in spider phobic humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003; 348(1):29–32. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00647-5.

115. Damasio A. Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav Brain Res* 1990; 41(2):81–94. doi: 10.1016/0166-4328(90)90144-4.
116. Fox AS, Shelton SE, Oakes TR, Converse AK, Davidson RJ, Kalin NH. Orbitofrontal cortex lesions alter anxiety-related activity in the primate bed nucleus of stria terminalis. *J. Neurosci.* 2010; 30(20):7023–7. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5952-09.2010.
117. Sherman SM, Guillery RW. Exploring the thalamus and its role in cortical function. 2nd Edition. Cambridge Mass.: MIT Press; 2006.
118. Grieve KL, Acuña C, Cudeiro J. The primate pulvinar nuclei: vision and action. *Trends Neurosci* 2000; 23(1):35–9. doi: 10.1016/s0166-2236(99)0142-4.
119. Robinson DL, Petersen SE. The pulvinar and visual salience. *Trends Neurosci* 1992; 15(4):127–32. doi: 10.1016/0166-2236(92)90354-b.
120. Vertes RP, Linley SB, Hoover WB. Limbic circuitry of the midline thalamus. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 54:89–107. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.014.
121. LeDoux JE. The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life. New York NY: Simon & Schuster; 1996.
122. Brühl AB, Rufer M, Delsignore A, Kaffenberger T, Jäncke L, Herwig U. Neural correlates of altered general emotion processing in social anxiety disorder. *Brain Res* 2011; 1378:72–83. doi: 10.1016/j.brainres.2010.12.084.
123. Giménez M, Pujol J, Ortiz H, Soriano-Mas C, López-Solà M, Farré M et al. Altered brain functional connectivity in relation to perception of scrutiny in social anxiety disorder. *Psychiatry Res* 2012; 202(3):214–23. doi: 10.1016/j.psychres.2011.10.008.
124. Hilbert K, Evens R, Maslowski NI, Wittchen H-U, Lueken U. Fear processing in dental phobia during crossmodal symptom provocation: an fMRI study. *Biomed Res Int* 2014; 2014:196353. doi: 10.1155/2014/196353.
125. Patel R, Spreng RN, Shin LM, Girard TA. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(9):2130–42. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.06.003.

126. Britton JC, Gold AL, Deckersbach T, Rauch SL. Functional MRI study of specific animal phobia using an event-related emotional counting stroop paradigm. *Depress Anxiety* 2009; 26(9):796–805. doi: 10.1002/da.20569.
127. Goossens L, Schruers K, Peeters R, Griez E, Sunaert S. Visual presentation of phobic stimuli: amygdala activation via an extrageniculostriate pathway? *Psychiatry Res* 2007; 155(2):113–20. doi: 10.1016/j.psychresns.2006.12.005.
128. Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P. Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *Neuroimage* 2003; 19(4):1738–47. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00184-8.
129. Coan JA, Allen JJB, Hrsg. *Handbook of Emotion Elicitation and Assessment*. New York: Oxford University Press; 2007. (Series in Affective Science). Verfügbar unter: <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=430388>.
130. Ji JL, Heyes SB, MacLeod C, Holmes EA. Emotional mental imagery as simulation of reality: fear and beyond—a tribute to Peter Lang. *Behav Ther* 2016; 47(5):702–19. doi: 10.1016/j.beth.2015.11.004.
131. Lueken U, Hoyer J, Siegert J, Gloster AT, Wittchen H-U. Symptom provocation in dental anxiety using cross-phobic video stimulation. *Eur J Oral Sci* 2011; 119(1):61–8. doi: 10.1111/j.1600-0722.2010.00790.x.
132. Paquette V, Lévesque J, Mensour B, Leroux J-M, Beaudoin G, Bourgouin P et al. “Change the mind and you change the brain”: effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage* 2003; 18(2):401–9. doi: 10.1016/S1053-8119(02)00030-7.
133. Wik G, Fredrikson M, Fischer H. Cerebral correlates of anticipated fear: a PET study of specific phobia. *Int J Neurosci* 1996; 87(3-4):267–76. doi: 10.3109/00207459609070845.
134. Avery SN, Clauss JA, Winder DG, Woodward N, Heckers S, Blackford JU. BNST neurocircuitry in humans. *Neuroimage* 2014; 91:311–23. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.01.017.
135. Laux L. *Das State-Trait-Angstinventar: Theoretische Grundlagen und Handanweisung*. Weinheim: Beltz; 1981. (Beltz Test).

136. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 2005; 25(4):1325–35. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.034.
137. Theiss JD, Ridgewell C, McHugo M, Heckers S, Blackford JU. Manual segmentation of the human bed nucleus of the stria terminalis using 3T MRI. *Neuroimage* 2017; 146:288–92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.11.047.
138. Fan L, Li H, Zhuo J, Zhang Y, Wang J, Chen L et al. The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cereb Cortex* 2016; 26(8):3508–26. doi: 10.1093/cercor/bhw157.
139. Rushworth MFS, Noonan MP, Boorman ED, Walton ME, Behrens TE. Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron* 2011; 70(6):1054–69. doi: 10.1016/j.neuron.2011.05.014.
140. Etkin A, Wager TD. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 2007; 164(10):1476–88. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07030504.
141. Wallis JD. Cross-species studies of orbitofrontal cortex and value-based decision-making. *Nat Neurosci* 2011; 15(1):13–9. doi: 10.1038/nn.2956.
142. Keiser AA, Turnbull LM, Darian MA, Feldman DE, Song I, Tronson NC. Sex differences in context fear generalization and recruitment of hippocampus and amygdala during retrieval. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42(2):397–407. doi: 10.1038/npp.2016.174.
143. Dunsmoor JE, Mitroff SR, LaBar KS. Generalization of conditioned fear along a dimension of increasing fear intensity. *Learn Mem* 2009; 16(7):460–9. doi: 10.1101/lm.1431609.
144. Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen H-U. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* 2012; 21(3):169–84. doi: 10.1002/mpr.1359.

## **9 Danksagung**

## 10 Lebenslauf

## 11 Anhang

### Anhang A: Spider Phobia Questionnaire (SPQ)

Dieser Fragebogen besteht aus 31 Aussagen, die Ihre Gefühle gegenüber Spinnen erfassen sollen. Jede Aussage kann wahr (W) oder falsch (F) sein. Versuchen Sie, sich zu entscheiden, ob die Aussage „wahr“ oder „falsch“ am *ehesten* Ihre Gefühle repräsentiert. Beziehen Sie sich dabei auf Gedanken oder Ereignisse, die Sie kürzlich erlebt haben. Kreuzen Sie bitte die zutreffende Antwort an.

Denken Sie daran, dass Ihre Informationen absolut vertraulich behandelt werden. Arbeiten Sie *zügig*, ohne lange bei einer Aussage zu verweilen. Wir möchten Ihren *ersten Eindruck* in diesem Fragebogen erfassen.

Fangen Sie nun an, arbeiten Sie *zügig* und achten Sie darauf, jede Frage zu beantworten.

1.	Ich vermeide es, in öffentliche Parks oder auf Campingplätze zu gehen, weil sich dort Spinnen aufhalten könnten.	W	F
2.	Ich bekäme es etwas mit der Angst zu tun, wenn ich eine Spielzeugspinne in meiner Hand halten würde.	W	F
3.	Wenn ich in einem Film sehe, wie eine Spinne auf einer Person herumkrabbelt, wende ich mich ab.	W	F
4.	Ich schaue mir ungern Bilder von Spinnen in Zeitschriften an.	W	F
5.	Wenn sich eine Spinne an der Decke über meinem Bett befindet, kann ich solange nicht schlafen, bis sie jemand für mich tötet.	W	F
6.	Ich erfreue mich daran, Spinnen beim Weben ihrer Netze zu beobachten.	W	F
7.	Bei dem Gedanken, eine harmlose Spinne zu berühren, bekomme ich fürchterliche Angst.	W	F
8.	Wenn mir jemand sagt, dass es irgendwo ringsum Spinnen gibt, werde ich nervös und in höchstem Maße angespannt.	W	F
9.	Ich würde nicht in den Keller gehen, um etwas zu holen, weil ich daran denken würde, dass sich dort Spinnen aufhalten könnten.	W	F
10.	Ich würde mich unbehaglich fühlen, wenn eine Spinne aus meinem Schuh krabbeln würde, den ich gerade aus dem Schrank geholt hätte	W	F
11.	Wenn ich eine Spinne sehe, fühle ich mich angespannt und ruhelos.	W	F
12.	Ich genieße es, Artikel über Spinnen zu lesen	W	F
13.	Mir wird übel, wenn ich eine Spinne sehe.	W	F
14.	Spinnen sind manchmal ganz nützlich.	W	F
15.	Mich schaudert es bei dem Gedanken an eine Spinne.	W	F
16.	Es macht mir nichts aus, in der Nähe einer harmlosen Spinne zu sein, wenn jemand bei mir ist, zu dem ich Vertrauen habe.	W	F
17.	Manche Spinnen sind sehr schön anzusehen.	W	F
18.	Ich glaube nicht, dass irgendjemand eine Spinne ohne ein bisschen Angst halten kann.	W	F
19.	Die Art, wie sich Spinnen bewegen, ist widerwärtig.	W	F
20.	Es würde mir nichts ausmachen, eine tote Spinne mit einem Stock zu berühren.	W	F
21.	Wenn ich während der Reinigung des Speichers auf eine Spinne treffen würde, würde ich wahrscheinlich weglaufen.	W	F
22.	Ich habe mehr Angst vor Spinnen als vor allen anderen Tieren.	W	F

23.	Ich würde nicht nach Mexiko oder Zentralafrika reisen, weil es dort viele Taranteln gibt.	W	F
24.	Beim Kaufen von Obst bin ich vorsichtig, weil gerade Bananen Spinnen anlocken können.	W	F
25.	Ich habe keine Angst vor ungiftigen Spinnen.	W	F
26.	Ich würde bei dem Gedanken, ich müsste mich mit lebenden Spinnen befassen, einen Kurs wie z.B. Biologie nicht belegen.	W	F
27.	Spinnennetze sind sehr kunstvoll.	W	F
28.	Ich glaube, dass ich nicht mehr Angst vor Spinnen habe als der Durchschnittsmensch auch.	W	F
29.	Ich würde eine Geschichte lieber nicht zu Ende lesen, wenn in der Handlung irgendetwas über Spinnen zur Sprache käme.	W	F
30.	Sogar, wenn ich mich für ein sehr wichtiges Treffen verspätet hätte, würde mich der Gedanke an eine Spinne davon abhalten, eine Abkürzung durch eine Unterführung zu nehmen.	W	F
31.	Ich habe nicht nur Angst vor Spinnen, sondern auch Tausendfüßler und Raupen beunruhigen mich.	W	F
<b>Summenwert SPQ:</b> _____			

**Fragebogen zur Selbstbeschreibung**

**STAI-G Form X 1**

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich <b>jetzt, d.h. in diesem Moment</b> fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich <b>augenblicklich</b> fühlen.				
	ÜBERHAUPT NICHT	EIN WENIG	ZIEMLICH	SEHR
1. Ich bin ruhig	1	2	3	4
2. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
3. Ich fühle mich angespannt	1	2	3	4
4. Ich bin bekümmert	1	2	3	4
5. Ich bin gelöst	1	2	3	4
6. Ich bin aufgeregt	1	2	3	4
7. Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte	1	2	3	4
8. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
9. Ich bin beunruhigt	1	2	3	4
10. Ich fühle mich wohl	1	2	3	4
11. Ich fühle mich selbstsicher	1	2	3	4
12. Ich bin nervös	1	2	3	4
13. Ich bin zappelig	1	2	3	4
14. Ich bin verkrampft	1	2	3	4
15. Ich bin entspannt	1	2	3	4
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. Ich bin besorgt	1	2	3	4
18. Ich bin überreizt	1	2	3	4
19. Ich bin froh	1	2	3	4
20. Ich bin vergnügt	1	2	3	4

## Anhang C: Einverständniserklärung

### Einwilligungserklärung

zur Teilnahme an der **Studie zur Reizgeneralisierung und Reizdiskriminierung mittels funktioneller Magnetresonanztomographie(fMRT)**

Name der Probandin / des Probanden \_\_\_\_\_

Ich bin über die geplante Studie eingehend und ausreichend unterrichtet worden. Ich konnte Fragen stellen, die Informationen habe ich inhaltlich verstanden. Ich habe alle Fragen des Probandenfragebogens wahrheitsgemäß beantwortet. Ich habe keine weiteren Fragen, fühle mich ausreichend informiert und willige hiermit nach ausreichender Bedenkzeit in die Studienteilnahme ein. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen kann. Ich weiß, dass die Untersuchung wissenschaftlichen Zwecken dient und die gewonnenen Daten für wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet werden. Hiermit bin ich einverstanden, wenn dies in einer Form erfolgt, die eine Zuordnung zu meiner Person ausschließt. Auch diese Einwilligung kann ich jederzeit widerrufen.

Münster, \_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift der Probandin/des Probanden

Münster, \_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Klinikmitarbeiters

Institut für  
Medizinische  
Psychologie und  
Systemneuro-  
wissenschaften

Von-Esmarch-Str. 52  
48149 Münster

Ihr \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Institut für  
Biomagnetismus und  
Biosignalanalyse

Malmedyweg 15  
48149 Münster

Ihr \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_