

Neurobiologie der Spinnenphobie

Wolfgang J. Schmitt, René M. Müri

Universitäre Psychiatrische Dienste Bern
Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital Bern

Summary

In a general population, spider phobia has a high prevalence. Spider phobia is a good model to study phobias since it has a low comorbidity. In recent years, further insights in the neurobiology of spider phobia came from functional imaging and analysis of eye movement behaviour. The treatment based on confrontation techniques is often successful, especially the cognitive behavioural therapy has demonstrated its effectiveness. The role of additional pharmacologic treatment is not definitely established.

Key words: spider phobia; eye movements; functional imaging; therapy

Einleitung

Für spezifische Phobien findet sich eine Lebenszeitprävalenz von ca. 12% [1]. Etwa 40% davon sind Phobien, die sich auf Spinnen, Ungeziefer, Mäuse, Schlangen und Fledermäuse beziehen [2, 3]. In der Allgemeinbevölkerung ist von einer Prävalenz für Spinnenphobie von 3,5% bis 6,1% auszugehen mit einem hohen Frauenanteil [3, 4]. Die Lebenszeitprävalenz weicht von der Punktprävalenz nicht wesentlich ab, da der Neuerwerb einer Spinnenphobie im Erwachsenenalter kaum vorkommt und die Spontanheilung gering ist [5]. Die Konfrontation mit einer Spinne führt bei Spinnenphobikern zu starker Angst mit körperlichen Reaktionen und zu Vermeidungs- und Fluchtverhalten. Es finden sich Beeinträchtigungen im Alltag, wie z.B. Einschränkungen bei der Auswahl von Wohnungen oder die Notwendigkeit von Hilfe bei Konfrontation mit einer Spinne. Zunehmend rückt in der Forschung neben der Angst auch Ekel als weitere zentrale Emotion bei Spinnenphobikern in den Vordergrund [6]. So lässt sich bei Spinnenphobikern eine erhöhte Aktivität im M. levator labii als Hinweis für erhöhte Ekelempfindung nachweisen [7].

Ätiologisch werden phylogenetische, genetische, kulturspezifische wie auch individuelle Faktoren diskutiert. Furchtkonditionierung scheint bei bis zu 58% ein wesentlicher Mechanismus zu sein [8]. Die Störung bietet sich zur Erforschung von Angststörungen aufgrund ihrer hohen Prävalenz wie auch der meist geringen Komorbidität mit anderen psychischen Störungen an. Durch die gute Präsentationsmöglichkeit des Stimulus sind auch fMRI-Studien oder okulomotorische Untersuchungen einfach durchführbar, was in den letzten Jahren zu einer regen Forschungstätigkeit geführt hat.

Die Bedeutung der Amygdala für Fluchtreaktionen ist schon länger bekannt und wurde mittels Läsionen, die zu einer Beeinträchtigung des Furchtverhaltens führten, und durch Stimulationsexperimente mit Induktion von Furchtreaktionen gezeigt [9]. Bei der Reizweiterleitung wird ein

direkter Weg von der Sinneswahrnehmung über den Thalamus angenommen, der ungenau und präattentiv ist und durch seine Schnelligkeit zur einer sehr raschen Aktivierung des Flucht-/Vermeidungssystems führen soll. Der zweite indirekte Weg führt über den Thalamus zum Cortex und dann zur Amygdala und ermöglicht eine präzisere Interpretation der Wahrnehmung. Die körperlichen Reaktionen der Angst werden vermittelt über amygdaläre Efferenzen zum Hypothalamus, zum periaquäduktalen Grau und zum Locus coeruleus. Öhmann et al. haben ein *Furchtmodul* angenommen mit der Amygdala als zentraler Struktur. Vor allem evolutionsbiologisch bedrohliche Reize sollen im Furchtmodul verarbeitet werden [10].

Neurobiologische Befunde

fMRI-Studien

Die Präsentation eines adäquaten Stimulus führt bei unbehandelten Spinnenphobikern zu einer Aktivierung in der Amygdala, im insulären und im dorsolateralen frontalen Cortex, dem eine Schlüsselrolle bei der emotionalen Selbstregulation zugeschrieben wird [11, 12]. Die Beteiligung der Amygdala lässt sich nur inkonstant nachweisen. Schienle et al. fanden bei der Präsentation von Bildern mit unterschiedlichen emotionalen Qualitäten (Spinnen, Angst, Ekel, neutral) bilateral eine erhöhte Aktivierung verglichen mit einer Kontrollgruppe [13]. Ebenso konnten Straube et al. in einer Studie mit Präsentation von Bildern mit Spinnen vs. Pilzen und einer zusätzlichen Distraktoraufgabe (den Bildern überlagerte Aufgabe) eine erhöhte Aktivierung in der linken Amygdala bei den Spinnenphobikern zeigen [14]. Eine bilaterale Aktivitätserhöhung in der Amygdala war in der Ablenkungsbedingung nachzuweisen als Hinweis auf die Aufgabe der Amygdala bei der automatisierten Verarbeitung bedrohlicher Reize. Weder Paquette et al. noch Straube et al. konnten bei der Präsentation von Videoclips eine erhöhte Amygdalaaktivierung finden [12, 15]. Dies wäre hinweisend dafür, dass die Amygdala vor allem bei der Auslösung und weniger für die Aufrechterhaltung von Furcht zuständig ist. Umstritten ist, ob die linke Amygdala eher für die detaillierte Dekodierung der Stimuli und die rechte für die «grobe» bzw. automatisierte Verarbeitung [16, 17] zuständig ist. Aktivierungen im medialen dorsolateralen frontalen Cortex, im anterioren cingulären Cortex und im insulären Cortex zeigten sich nur in der Bedingung ohne Ablenkungsaufgabe. Die Reaktionszeiten der Phobiker waren schneller als die der Kontrollen, allerdings unabhängig von den Stimuli (Spinnen vs. Pilze), so dass ein allgemein höherer Arousal als Ursache zu vermuten ist.

Im insulären Cortex findet sich eine Aktivierung auch bei anderen spezifischen Phobien, sozialen Phobien, posttraumatischer Belastungsstörung und bei Panikstörung [18]. Die Aktivierung kann bei Tierphobien durch Präsentation von realen und vorgestellten Tieren, Tierbildern wie auch mit der Phobie assoziierten Wörtern ausgelöst werden [19]. Dem insulären Cortex wird eine wichtige Funktion im Erleben vor allem von Ekel (insbesondere dem anterioren Anteil), Angst und Schmerz zugeschrieben. Es scheint dabei wesentlich, dass ein bestimmter Grad an Aufmerksamkeit auf den Reiz nötig ist, da sich bei gleichzeitiger Präsentation von Distractionen in den meisten Studien keine oder nur geringe Aktivierung findet.

Im dorsomedialen präfrontalen Cortex ist ebenfalls wie auch im anterioren cingulären Cortex eine Aktivierung bei der Stimulation mit phobierelevanten Reizen nachzuweisen. Diskutiert wird, dass die präfrontale Aktivierung eine inhibitorische Modulation der Amygdala und damit eine der Schnittstellen der kognitiven und emotionalen Prozesse reflektiert.

Als unmittelbarer Effekt nach einer kognitiven Verhaltenstherapie findet sich Aktivitätsabnahme in mehreren Hirnarealen. Die Abnahme im dorsolateralen orbitofrontalen Cortex wird als Reduktion der kognitiven Aspekte (wie z.B. Katastrophendenken) betrachtet. Die Veränderung im Parahippocampus reflektiert die Dekonditionierung des Kontextlernens. Eine Zunahme der Aktivität im superioren parietalen Lappen ist als Ausdruck einer affektiven Normalisierung zu verstehen, da diese Hirnregion typischerweise bei anhaltenden visuellen Wahrnehmung emotional neutraler Stimuli aktiviert ist. Schienle et al. konnten sich eine Zunahme der Aktivierung im linken medialen orbitofrontalen Cortex nachweisen, was als Hinweis für einen aktiven Extinktionsprozess mit Aufbau neuer Assoziationen betrachtet werden kann [13].

Okulomotorische Untersuchungen

Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass ein Aufmerksamkeitsbias in der Verarbeitung von angstauslösender Infor-

mation besteht. Auch gesunde Probanden entdecken angstauslösende Stimuli wie zum Beispiel Schlangen schneller als nicht angstauslösende Stimuli [20]. Dieser Effekt ist wahrscheinlich präattentiv gesteuert: sobald ein biologisch relevanter angstauslösender Stimulus auftritt, wird die Aufmerksamkeit automatisch darauf gerichtet. Dieser Effekt ist bei Phobikern für den spezifischen Stimulus verstärkt (Hypervigilanz). Moog und Bradley postulieren, dass Personen, die ihre Umgebung ständig nach bedrohlichen Objekten absuchen, ihre Umwelt auch als bedrohlich erleben, was wiederum für die Entwicklung einer pathologischen Angst förderlich ist [21]. Bei Phobikern wurden zwei Verhaltensweisen, auf angstauslösende Stimuli zu reagieren, beschrieben: eine Hypervigilanz und ein Vermeidungsverhalten. Das Alltagsverhalten von Phobikern scheint von beiden Mechanismen beeinflusst zu werden [22].

Die Hypervigilanz-Vermeidungs-Hypothese von Mogg und Kollegen postuliert, dass Phobiker, wenn sie mit einem die Phobie auslösenden Stimulus konfrontiert werden, initial die Aufmerksamkeit auf den bedrohlichen Stimulus richten, um dann die Aufmerksamkeit vom Stimulus wegzuwenden [23]. Empirische Studien konnten allerdings lediglich den Hypervigilanz-Teil der Hypothese bestätigen, die Vermeidungshypothese jedoch nicht [24, 25]. Die Analyse der Augenbewegungen während der visuellen Exploration erlaubt die Untersuchung des räumlichen und zeitlichen Aspekts des phobischen Verhaltens. Fixationen und Augenbewegungen sind eng mit Aufmerksamkeit verknüpft [26], weshalb Hypervigilanz und Vermeidungsverhalten gut getestet werden können. Die Studie von Pflugshaupt und Kollegen konnten die Hypervigilanz-Vermeidungs-Hypothese erstmals als Ganzes bestätigen [27]. In einer Suchaufgabe mussten Phobiker und Kontrollprobanden die Anzahl in einem Bild versteckter Spinnen bestimmen. Die Analyse der Reaktionszeiten und des visuellen Explorationsverhaltens zeigte, dass als Konsequenz der Hypervigilanz Spinnenphobiker Spinnen während der initialen Phase schneller entdecken als Kontrollen und dass Phobiker mit ihrem Blickverhalten näher an die Spinnen kommen als Kontrollen (Abb. 1).

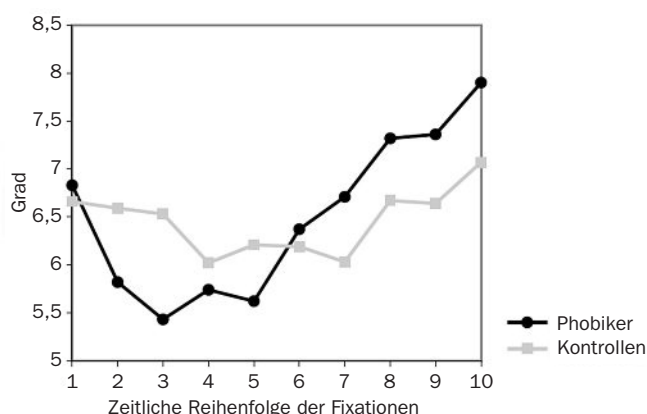
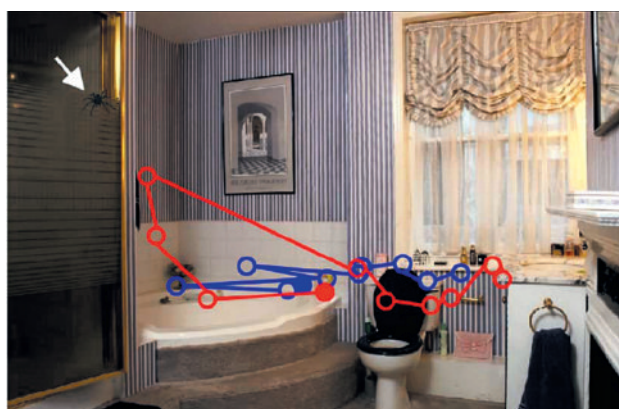
Das Vermeidungsverhalten zeigt sich darin, dass Pho-

Abbildung 1

Blickverhalten bei Phobikern und Kontrollen während der visuellen Exploration.

Links: Beispiel eines gruppenspezifischen Fixationsverhaltens: Die gemittelten Lokalisationen der Fixationen bei Spinnenphobikern (in rot) und Kontrollen in (blau); der weisse Pfeil markiert die Spinne; ausgefüllte Kreise: erste Fixationen.

Rechts: zeitliche Abfolge der ersten 10 Fixationen mit Distanz zur Spinne. Phobiker fixieren rascher und näher zur Spinne (Hypervigilanz) als die Kontrollen, bevor die Fixationen eine grössere Distanz zu Spinne haben als bei den Kontrollen (Vermeidung). (Modifiziert nach Pflugshaupt et al. 2005 [27])



biker nach der initialen Phase ihren Blick weiter weg von den Spinnen wenden als die Kontrollen. Ob sich therapeutisch erreichte subjektive Veränderungen auch in der Okulomotorik nachweisen lassen, ist noch offen.

Therapeutische Möglichkeiten

Die Therapie der Wahl ist die Exposition im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie [28]. Wesentliches Element dieser Therapie ist die graduierte oder massierte Konfrontation mit dem phobischen Reiz. Die Behandlung wird üblicherweise im Einzelsetting mit Einsatz realer Spinnen durchgeführt. Neben dem üblichen Wochenrhythmus sind bereits frühzeitig intensive Kurzprogramme erfolgreich eingesetzt worden [29]. Dabei erweisen sich auch Therapien als wirksam, bei denen vor allem die mittels eines Therapie-manuals unterstützte Selbsthilfe gefördert wird, was zu einer wesentlichen Verminderung der Behandlungskosten führen kann [30]. Auch Ansätze mit virtuellen Spinnen zeigen hohe Wirksamkeit [31]. Es wird angenommen, dass nur etwa 15% bis 40% der Betroffenen überhaupt Hilfe suchen [32]. Gründe dafür sind, dass sich viele mit ihrer Angstproblematik arrangiert haben oder auch nicht wissen, dass es therapeutische Möglichkeiten gibt. Einige vermeiden die Therapie auch, da sie Angst davor haben.

Schliesslich konnte gezeigt werden, dass sich unter Gabe von 10 mg Kortisol bei Spinnenphobikern die erlebte Angst bei Exposition mit Spinnenbildern reduziert und dieser Effekt auch noch anhält, wenn kein Kortisol mehr gegeben wird [33]. Der Effekt wird zurückgeführt auf eine Hemmung im medialen Temporallappen, der für das Wiederabrufen von Erinnerungen wichtig ist. Möglicherweise könnte durch den Einsatz von Glukokortikoiden der Therapieeffekt der kognitiven Verhaltenstherapie verbessert werden.

Schlussfolgerungen

In diesem Beitrag sind wir aus Platzgründen nur auf zwei zentrale neurobiologische Untersuchungsmethoden eingegangen, so wurden z.B. elektroenzephalographische Ansätze oder auch psychophysiologische Methoden nicht berücksichtigt. Die diskutierten Methoden erlauben es, über das subjektive Empfinden und die rein klinische Verhaltensbeobachtung hinaus Aussagen über die zerebralen Prozesse zu machen. Die funktionelle Bildgebung erlaubt gute Aussagen über eher «statische» Zustände, die sehr gute Zuordnungen der Lokalisation ermöglichen. Die Messung der Okulomotorik erlaubt neben einer quantitativen und reliablen Beobachtung der Wahrnehmung und des Verhaltens gute Aussagen über den zeitlichen Verlauf einer Angstreaktion. In der Zukunft wird es wichtig sein, neben lokalen «Intensitäten» auch die zeitlichen Verläufe der zentralnervösen Aktivitäten besser zu erfassen. Es wäre beispielsweise von Interesse, die Habituation während einer Expositionstherapie abzubilden, um diesen klinisch sehr eindrücklichen, aber kaum untersuchten Prozess besser zu verstehen. Auch die Therapie z.B. aufgrund der okulomotorisch gefundenen unterschiedlichen «Typen» differenziert

zu gestalten, könnte eine wichtige klinische Konsequenz sein, deren Auswirkungen auf den Therapieverlauf und -erfolg dann zu evaluieren wären.

Literatur

- 1 Kessler RC, McGonagle K, Zhao S, Nelson C, Hughes M, Escheleemann S, et al. Lifetime and 12-months prevalence of DMS-III-R psychiatric disorders in the United States: Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1994;51:8–19.
- 2 Barlow DH. *Anxiety and Its Disorders: the Nature and Treatment of Anxiety and Panic*. 1988, New York: Guilford.
- 3 Chapman TF. The epidemiology of fears and phobias. In: G.C.L. Davey, editor. *Phobias. A handbook of theory, research and treatment*, London: Wiley; 1997. p. 415–34.
- 4 Fredrikson M, Annas P, Fischer G, Wik P. Gender and age differences in the prevalence of specific fears and phobias. *Behav Res Ther*. 1996;34:33–39.
- 5 Wittchen H. Natural course and spontaneous remissions of untreated anxiety disorders. In: I. Hand and H. Wittchen, editors. *Panic and Phobias: Treatment and Variables Affecting Course and Outcome*, Berlin: Springer Verlag; 1988.
- 6 Cisler JM, Olatunji BO, Lohr JM. Disgust, fear and the anxiety disorders: A critical review. *Clinical Psychology Review*. 2009(29):34–46.
- 7 Vernon LL, Berenbaum H. Disgust and fear in response to spiders. *Cognition and Emotion*. 2002;16:809–30.
- 8 Öst LG, Hugdahl K. Acquisition of phobias and anxiety response patterns in clinical patients. *Behaviour Research and Therapy*. 1981;19:439–47.
- 9 LeDoux JE. Emotional circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*. 2000;23:155–84.
- 10 Öhman A, Mineka S. Fears, phobias, and preparedness: toward an evolved module of fear and fear learning. *Psychological Review*. 2001;108:483–522.
- 11 Johanson A, Gustafson L, Passant U, Risberg J, Smith G, Warkentin S, et al. Brain function in spider phobia. *Psychiatry Res.: Neuroimag. Sec.* 1998;84:101–11.
- 12 Paquette V, Lévesque J, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgouin P, et al. “Change the mind and you change the brain”: effects for cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage*. 2003;18:401–09.
- 13 Schienle A, Schäfer A, Hermann A, Rohrmann S, Vaitl D. Symptom provocation and reduction in patients suffering from spider phobia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257:486–93.
- 14 Straube T, Mentzel HJ, Miltner W. Neural mechanisms of automatic and direct processing of phobogenic stimuli in specific phobias. *Biol Psychiatry*. 2005;59:162–70.
- 15 Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel HJ, Miltner W. Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage*. 2006;29:125–35.
- 16 Carlsson K, Petersson KM, Lundquist D, Carlsson A, Ingvar M, Öhman A. Fear and the amygdala: manipulation of awareness generates differential cerebral responses to phobic and fear-relevant (but non-feared) stimuli. *Emotion*. 2004;4:340–53.
- 17 Dilger S, Straube T, Mentzel HJ, 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. *Neuroscience Letters*. 2003;348:29–32.
- 18 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. *Biological Psychiatry*. 1997;42:446–52.
- 19 Straube T, Mentzel HJ, Glauer M, Miltner WH. Brain activation to phobia-related words in phobic subjects. *Neurosci Lett*. 2004;372:204–08.

- 20 Öhman A, Flykt A, Lundqvist D. Unconscious emotion: evolutionary perspectives, psychophysiological data, and neuropsychological mechanisms. In: R. Lane and L. Nadel, editors. *Cognitive neuroscience of emotion*, New York: Oxford University Press; 2000. p. 296–327.
- 21 Mogg K, Bradley BP. A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behav Res Ther*. 1998;36(9):809–48.
- 22 Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev*. 1990;97(3):377–95.
- 23 Mogg K, Mathews A, Weinman J. Memory bias in clinical anxiety. *Journal of Abnormal Psychology*,. 1987;96:94–98.
- 24 Bradley BP, Mogg K, White J, Groom C, de Bono J. Attentional bias for emotional faces in generalized anxiety disorder. *Br J Clin Psychol*. 1999;38 (Pt 3):267–78.
- 25 Mogg K, Bradley BP, de Bono J, Painter M. Time course of attentional bias for threat information in non-clinical anxiety. *Behav Res Ther*. 1997;35(4):297–303.
- 26 Corbetta M, Akbudak E, Conturo TE, Snyder AZ, Ollinger JM, Drury HA, et al. A common network of functional areas for attention and eye movements. *Neuron*. 1998;21(4):761–73.
- 27 Pflugshaupt T, Mosimann UP, von Wartburg R, Schmitt W, Nyffeler T, Muri RM. Hypervigilance-avoidance pattern in spider phobia. *J Anxiety Disord*. 2005;19(1):105–16.
- 28 Marks IM. *Fears, phobias and rituals*. 1987, Oxford: Oxford University Press.
- 29 Öst LG. Rapid treatment of specific phobias. In: G.C.L. Davey, editor. *Phobias: A handbook of theory, research and treatment*, London: Wiley;1997. p. 227–46.
- 30 Öst LG, Stridh BM, Wolf M. A clinical study of spider phobia: prediction of outcome after self-help und therapist-directed treatments. *Behaviour Research an Therapy*. 1998;36:17–35.
- 31 Garcia-Palacios A, Hoffman H, Carlin A, Furness III TA, Botella C. Virtual reality in the treatment of spider phobia: c controlled study *Behaviour Research and Therapy*. 2002;40:983–93.
- 32 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;53:159–68.
- 33 Soravia LM, Heinrichs M, Aerni A, Maroni C, Schelling G, Ehler U, et al. Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *PNAS*. 2006;103:5585–90.