



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Fobi ur ett neurobiologiskt perspektiv

- endast en oproportionellt stor rädsla?

Anna Gellerbring

---

Independent Project in Biology

Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2012

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

## Sammandrag

Rädsla är en av de grundläggande känslorna som krävs för att vi ska överleva i livshotande situationer. Vi måste kunna uppfatta en situation som hotfull, bearbeta detta i det centrala nervsystemet och därefter generera en korrekt beteenderespons.

Hos vissa personer kan rädslan bli oproportionellt stor mot vad den verkliga situationen kräver och en fobi kan uppkomma. De tre huvudklasserna av fobier är agorafobi (rädsla för offentliga situationer), social fobi (rädsla för sociala situationer) och specifik fobi (rädsla för specifika objekt eller situationer). Personer med fobi har visat sig uppleva en intensivare form av vanlig rädsla, som är en komplex process med utbredd respons i ett flertal områden i hjärnan. Dessa involverar amygdala i limbiska systemet, för bearbetning av emotionellt stimuli och flera områden i hjärnbarken (prefrontala- och insulära hjärnbarken samt gördelbarken) för bland annat ökad uppmärksamhet och genomförande av den fysiska beteenderesponsen.

Även om forskarna är relativt eniga om att fobi är en starkare form av rädsla krävs mer forskning för djupare neurobiologisk förståelse av detta ångestsyndrom för att kunna hitta effektivare behandlingsmetoder i framtiden.

## Inledning

Känslor är livsnödvändiga för vår upplevelse och överlevnad. En känsla innefattar både den egna, subjektiva upplevelsen av en situation, men också den fysiologiska förändringen som inträffar i kroppen vid tillfället. Beteendet som uppkommer under någon av de grundläggande känslorna, exempelvis rädsla, glädje, ilska och sorg, uttrycks därför både genom automatiska beteenderesponser (t.ex. förändring av puls), som vi inte kan styra över, men också genom frivilliga beteenden (t.ex. förändring av ansiktsuttryck) (Purves *et al.* 2012).

## Rädsla

Rädsla brukar definieras utifrån beteenderesponserna som uppkommer i en hotfull situation, både de automatiska och de frivilliga beteendena. Ofta framkallar rädsla responser som snabbare hjärtslag, ökad andhämtning, svettning samt alerta sinnen. Eftersom bearbetning av rädsla involverar många delar av centrala nervsystemet, CNS, blir det en komplex känsla både i hur vi uttrycker den och i vår egen upplevelse av den (Davis 1997). Efter man har upplevt något obehagligt som utlöser rädsla, lagrar hjärnan minnet av det stimulus som utlöste känslan och sammankopplar det till ett rörelsebeteende. Inläringen gör då att detta beteende, exempelvis flykt, ska uppkomma när vi utsätts för situationen igen. Stora sammanlänkade områden i hjärnan är ansvariga för den lagrade informationen om hur kroppen ska utföra beteenderesponsen vid återkallandet av minnet (Steenland *et al.* 2012). Minnet kan också göra att tankar och beteenden förändras, för att fortsättningsvis kunna undvika det som utlöste rädslan första gången (Davis 1997). Vanligtvis avtar rädslan om ett obehagligt stimulus upprepas flera gånger efter varandra och resultatet blir att man vänjer sig vid situationen. Då avtar den ökade aktiviteten som vanligtvis uppvisas i hjärnan och andra delar av kroppen under rädsla (Phelps *et al.* 2001).

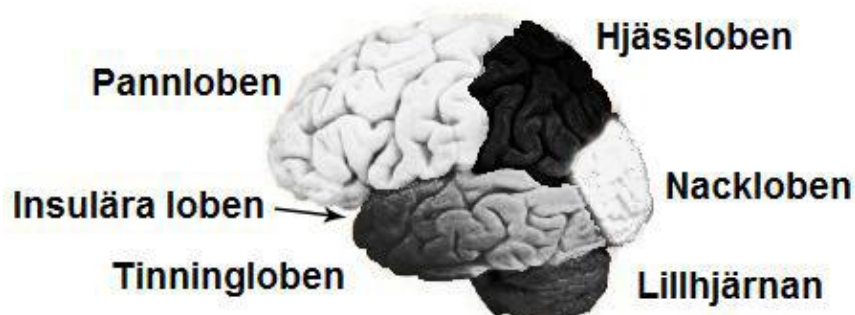
Vid rädsla uppstår ofta en ökad aktivitet i hjärnan, en hyperaktivitet, samtidigt som minskad aktivitet, hypoaktivitet också kan förekomma. Stress gör att både hyper- och hypoaktivitet lättare uppkommer, vilket kan leda till rädsla i helt ofarliga situationer. Områden i hjärnan, ansvariga för bearbetning av obehagliga stimuli hamnar då i ett "av"-läge och resultatet blir att man agerar utifrån sina överlevnadsinstinkter och blir rädd istället för att logiskt inse att

rädslan är obefogad. I vårt samhälle kan detta bli ett beteende som försvårar för individen att klara av vissa situationer, vilket kan leda till neuropsykologiska sjukdomar (Arnsten & Goldman-Rakic 1998). Ångestsyndrom är en sådan sjukdom, som i sin tur består flera olika klasser, varav en av dessa är fobi (American Psychiatric Association 2011a).

## Fobi

Personer som lider av fobi har utvecklat stor rädsla för en situation eller ett objekt. Enligt de Jongh *et al.* (2011) är fobi en allvarligare form av mildare rädslor. Många personer med fobi har en extrem rädsla, oro och ångest bara vid tanke på den fobiska situationen, så att känslorna innan ofta är värre än känslorna som uppkommer i den verkliga situationen. Obehagskänslorna som uppstår styrs av många olika nätverk av nerver, vissa involverade i känsloladdad förväntan inför en situation och andra som bearbetar stimuli i själva situationen (Berpohl *et al.* 2006).

När en person utsätts för sin fobi aktiveras många delar av hjärnan. Vilka områden som aktiveras beror på vilken fobi personen lider av och vilket sinne som registrerar det obehagliga intrycket. Oavsett dessa variabler reagerar personen med rädsla, enligt Carlsson *et al.* (2004), som undersökte personer med fobi som mycket snabbt fick se ett fobirelaterat stimulus. Detta gjorde att de inte helt hann uppfatta vad de såg och reaktionen i hjärnan blev densamma som när de utsattes för ett stimulus, endast relaterat till rädsla och inte fobi. Aktiviteten ökade hos dessa personer i en viss struktur i hjärnan, kallad amygdala (Carlsson *et al.* 2004). Amygdala är en relativt liten vävnad som ligger innanför tinningloben (fig. 1), i det så kallade limbiska systemet (Stein *et al.* 2002) och är en av huvudkomponenterna i hjärnan för bearbetning av rädsla (Wittman *et al.* 2011).



Figur 1. Storhjärnan med dess fyra lober: pannloben, hjässloben, nackloben och tinningloben. Likaså är insulära loben utmärkt, som ibland räknas som en femte hjärnlob innanför tinningloben. Lillhjärnan, ligger nedanför storhjärnan. Omritad efter Sahlgrenska akademien (2012).

### *Uppkomst, diagnos och behandling av fobier*

Vid vilken tidpunkt i livet en fobi uppkommer beror på ålder, ärftlighet och typ av fobi. Kriterierna för att en person ska få diagnosen fobi, är dels generella men också specifika för olika fobier, enligt Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (American Psychiatric Association 2011b-d). De generella kriterierna för alla fobier innefattar konsekvent uppvisande av oproportionellt stor rädsla eller ångest inför visst objekt eller situation under minst 6 månaders tid. Dessutom påverkas både yrkesliv och sociala kontakter negativt av att personen aktivt undviker situationer där han/hon kan utsättas för sin fobi. De specifika kriterierna syftar till krav som ska uppfyllas för varje enskild typ av fobi, vilka är indelade utifrån i vilka situationer rädslan, oron och ångesten uppkommer (American Psychiatric Association 2011b-d). När en fobi har diagnostiserats behandlas den vanligtvis

med kognitiv behandlingsterapi KBT, som reducerar hyperaktiviteten som vanligtvis uppkommer i hjärnan när dessa personer utsätts för ett fobirelaterat stimulus. Behandlingen innebär att personen kontinuerligt exponeras inför det obehagliga objektet eller situationen (Straube *et al.* 2006a).

### **Syftet med artikeln**

Översiktsartikelns syfte är att sammanställa några av framstegen som gjorts om fobier från ett neurobiologiskt perspektiv under det senaste decenniet. Större kunskap krävs inom området för att få ökad förståelse för personer som lider av fobi samt för att kunna utveckla effektivare behandlingsmetoder. Arbetet kommer förklara rädsla och fobi innebär neurobiologiskt och därefter jämföra de två tillstånden med varandra. Är fobi endast en oproportionellt stor rädsla?

### **Hur uppvisas rädsla i CNS?**

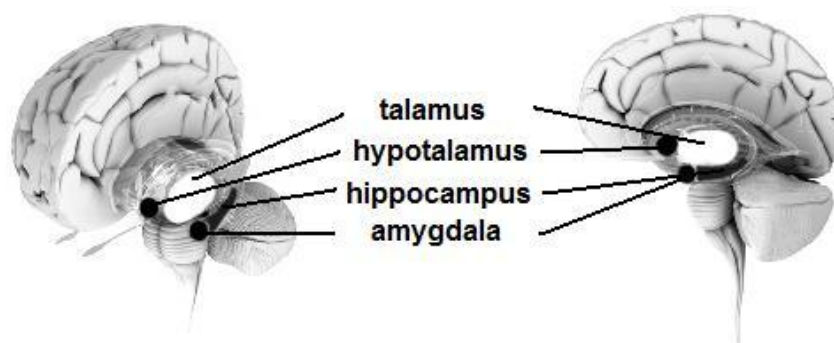
När vi utsätts för ett obehagligt stimulus som framkallar rädsla involveras många områden av hjärnan för att bearbeta intrycket. Vilka områden som aktiveras beror på vilka sinnen (syn, hörsel eller känsel) som registrerar det som utlöser rädslan, hur bearbetningen av intrycket ska ske och vilken beteenderespons som krävs i situationen.

För att mäta vilka områden av CNS som aktiveras i en situation används ett flertal metoder, exempelvis mätning av rCBF, regional cerebralt blodflöde, genom vävnader. Ett högt rCBF innebär en hög syretillförsel till vävnaden, vilket krävs vid högre aktivitet hos nervcellerna. rCBF kan uppmätas med exempelvis funktionell magnetresonanstomografi, (functional magnetic resonance imaging, fMRI) eller emissionsdatortomografi. Vid emissionsdatortomografi injiceras ett radioaktivt ämne till blodet, varvid strålningen från ämnet registreras och indirekt blir ett mått på blodflöde. Två sådana metoder är; PET (positron emission tomography) och SPECT (single photon emission computed tomography, SPECT) (Nationalencyklopedin 2012a, 2012c). Aktivitet i hjärnan kan också mätas utifrån elektrisk aktivitet av nervimpulser, vilket bland annat kan utföras med metoden sLORETA (standardized low resolution brain electromagnetic tomography) (Scharmüller *et al.* 2011) eller med EEG (elektroencefalografi) (Gordeev 2008).

#### *Responsen i hjärnan beror på vilket sinne som aktiverats*

När vi blir utsatta för ett visuellt stimuli, antingen neutralt eller emotionellt, uppkommer en respons i nackloben (fig. 1) där primära och sekundära visuella hjärnbarken (cortex) sitter som bearbetar synintryck. Emotionella stimuli ger högre aktivitet än neutrala i visuella synbarken och ger också en respons i den närliggande upphöjningen, nacklobsvindlingen (occipital gyrus). Responsen sträcker sig också till hjässloben (fig. 1) (Lang *et al.* 1998), där bland annat det så kallade somatosensoriska området ligger, som bearbetar sinnesintryck från hela kroppen (Purves *et al.* 2012). Visuella intryck ger även ökad aktivitet i tinningloben där det limbiska systemet ligger (Lang *et al.* 1998).

Limbiska systemet består av en övre region, gördelvindlingen (cingulate gyrus) och en undre region, parahippocampala vindlingen (parahippocampal gyrus) som tillsammans sträcker sig runt hjärnbalken, där hjärnhalvorna sammanlänkas (Purves *et al.* 2012). Limbiska systemet innehåller bland annat vävnader kallade amygdala, talamus, hypotalamus och hippocampus (Ghatan 2010) (fig. 2).



Figur 2. Limbiska systemet i hjärnan, visat i ett längsgående snitt snett framifrån och från sidan, med några av dess viktiga strukturer utmärkta; talamus, hypothalamus, hippocampus och amygdala. Omritad efter Ghatan (2010).

Om vi istället för att se, hör ett ljud som vi blir rädda för skickas nervimpulser från innerörat till talamus (fig. 2). För vidare bearbetning från talamus sänds signaler sedan till somatosensoriska hjärnbarken, vidare till amygdala och sedan till hörselbarken i tinningloben. Försöksdjur med skadad amygdala uppvisade ingen rädsla inför ett obehagligt hörselstimulus, vilket visar på amygdalas inverkan på inlärning och uttryck av rädsla från hörseln (Armony *et al.* 1998).

Vid obehagliga stimuli som registreras med känseln, exempelvis när vi bränner oss, uppvisas respons i en del av pannlobens hjärnbark, kallat prefrontala barken (prefrontal cortex), i insulära barken (insular cortex) och i lillhjärnan (cerebellum) (Ploghaus *et al.* 1999) (fig. 1). Insulära barken är involverad i automatiska beteenderesponser i samarbete med amygdala och hypothalamus. Tillsammans med prefrontala hjärnbarken bearbetar och integrerar den insulära barken också sinnesinformation med emotionell betydelse. Lillhjärnan är bland annat involverad i korrigerande av fysiska beteenderesponser (Purves *et al.* 2012). Aktiviteten i hjärnan vid obehagliga känslstimuli kan delas upp i respons vid förväntad smärta och respons under den verkliga smärtan. Den förväntade smärtan aktiverade prefrontala barken, främre insulära barken och bakre lillhjärnan medan responsen vid den verkliga smärtan gav ökad aktivitet i inre pannloben, inre insulära hjärnbarken, främre lillhjärnan och främre gördelbarken (cingulate cortex) (Ploghaus *et al.* 1999). Gördelbarken (fig. 6), som ligger i den längsgående hjärnspringan, påverkar den fysiska beteenderesponsen vid smärta (Steenland *et al.* 2012) och aktiveras när extra stor uppmärksamhet på något krävs (Bush *et al.* 2000). Anledningen till att olika områden aktiveras vid förväntad smärta och vid den verkliga smärtan kan ha ett inlärningssyfte, så vi i framtiden vet när vi kan förvänta oss smärta och bör bli rädda (Ploghaus *et al.* 1999).

Generellt bearbetas intryck från olika sinnen i hjärnbarken kopplat till det aktuella sinnet, i somatosensoriska hjärnbarken samt i limbiska systemet (tabell 2).

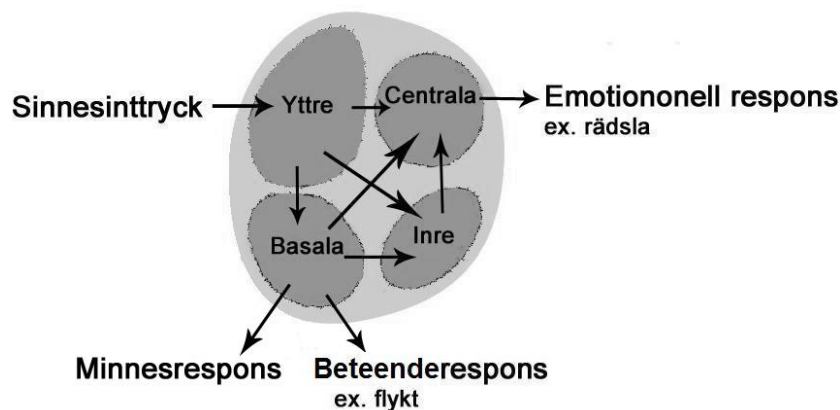
Tabell 2. Olika sinnen som aktiverar olika områden av CNS vid ett rädslorelaterat stimulus.

<b>Syn</b>	<b>Hörsel</b>	<b>Känsel</b>
visuella barken	hörselbarken	prefrontala barken
somatosensoriska barken	somatosensoriska barken	somatosensoriska barken
nacklobsvindlingen	talamus	gördelbarken
tinningloben	amygdala	insulära barken
limbiska systemet		lillhjärnan

### *Amygdalas avgörande roll vid bearbetning av obehagliga intryck*

Efter att ett obehagligt stimulus har registrerats i CNS, ska det sedan bearbetas för att hjärnan ska kunna avgöra om situationen är hotfull eller inte. Amygdala inverkar stort i bearbetningen av känslorelaterade intryck och har dessutom en stor inverkan på det emotionella minnet. Det är också en viktig struktur vid utveckling av känslolivet hos både oss människor och andra arter (Purves *et al.* 2012), när vi lär oss att interagera socialt och exempelvis tolka ansiktsuttryck som uttrycker rädsla (Phelps & Anderson 1997). Enligt Stein *et al.* (2002) bearbetar amygdala känslostimuli olika hos personer med fobi, där den får en högre aktivitet jämfört med hos friska personer. Amygdala är också, tillsammans med hypotalamus, involverad när vi lär oss vad som är farligt och vad vi ska reagera med rädsla inför (Trogrlic *et al.* 2011).

Anatomiskt är amygdala uppbyggt av flera kärnor med olika uppgifter, där de största har namnen yttre, inre, basala och centrala kärnan (fig. 3) (LeDoux 2007). Information från sinnen som kommer in till amygdala, exempelvis om rädsla, mottas oftast av yttre kärnan som skickar vidare signaler till de andra kärnorna (LeDoux *et al.* 1990). Responsen som ska vidare från amygdala till andra delar av CNS, går både via basala kärnan som inverkar på minnes- och beteenderesponsen och från centrala kärnan som vidarebefordrar den emotionella responsen (LeDoux 2007). Den basala kärnan roll vid bearbetning av rädsla har visat sig vara avgörande, då rädslan minskade om delar av basala kärnan inaktiverades samtidigt (Amano *et al.* 2011).



Figur 3. Fyra av amygdalas viktigaste kärnor, samt några av deras funktioner som förknippas med rädsla. Omritad efter LeDoux (2007) och Kraus & Canlon (2012).

Både vid initiering av rädsla med också vid avklingandet av känslan uppstår aktivitet i amygdala. Om vi sedan exponeras för ett obehagligt stimulus som framkallar rädsla upprepade gånger, minskar responsen. Detta kallas habituering och visar på hur vi människor lär oss vad som är farligt och ofarligt (LaBar *et al.* 1998, Phelps *et al.* 2001). Habitueringen uppvisades under hela förloppet av rädsla, från start till stopp, men visade sig vara starkast när känslan klingade ut (LaBar *et al.* 1998).

Flera studier av rädsla har gjorts på en kvinna med omfattande skador i amygdala (fokal bilateral amygdalaskada), där de undersökt hur hon reagerar i obehagliga situationer där andra människor upplever rädsla. I en av dessa studier av Feinstein *et al.* (2011) exponerades kvinnan, som kallas SM, inför ett antal obehagliga stimuli, exempelvis episoder ur skräckfilmer. Ingen av händelserna framkallade någon neurologisk rädsla hos SM, precis som få situationer genom hennes liv gjort. Forskarna drog då slutsatsen att utan fungerande amygdala och signalvägar kopplade dit, kan inte känslan av rädsla initieras och därmed kan den utebli helt. Däremot är somatosensoriska barken som är sammanlänkad med amygdala

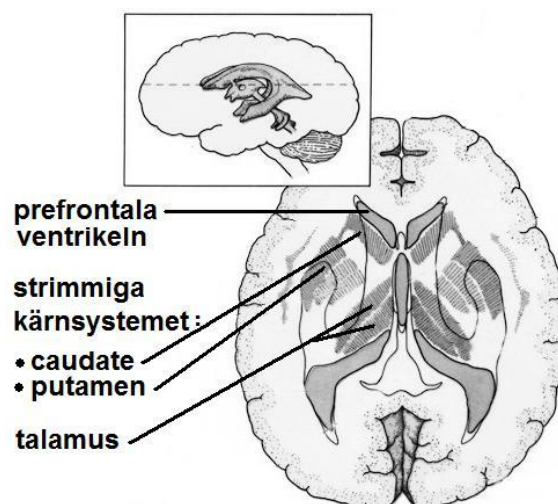
intakt hos SM och likaså signalvägarna från amygdala till hypotalamus och hjärnstammen. Detta innebär att hon kan erfara andra grundläggande känslor precis som friska människor (Feinstein *et al.* 2011).

Precis som amygdala är också prefrontala hjärnbarken involverad i känslomässig bearbetning. När personer exponeras för emotionella ansikten ger arga ansikten en höjd respons i högra prefrontala barken medan ledsna ansikten ger högre aktivitet i vänstra amygdala och i tinningloben. Båda ansiktsuttrycken genererar också en respons i främre gördelbarken och i högra tinnings polen (temporal pole) som ligger i tinninglobens främre del (Blair *et al.* 1999).

#### *Förväntningar påverkar responsen*

Beroende på en person blivit förvarnad eller inte inför en obehaglig situation, aktiveras olika områden i hjärnan. Phelps *et al.* (2001) kunde visa att när personer blev utsatta för ett obehagligt stimulus som de var omedvetna om i förväg, fick de ökad aktivitet i högra amygdala och bara en något ökad aktivitet i vänstra. Däremot visades det omvända resultatet när personerna var förvarnade innan, det vill säga en högre aktivitet i vänstra än högra amygdala. Ju större respons personerna förväntade sig, desto högre aktivitet uppvisades (Phelps *et al.* 2001).

Även responser i prefrontala barken, har visat skilja sig åt beroende på om personer blivit förvarnade eller inte innan (Ueda *et al.* 2003, Herwig *et al.* 2007). Vid förväntningar inför ett obehagligt stimulus aktiveras främst områden i högra hjärnhalvan, som högra prefrontala barken, högra amygdala, högra och vänstra gördelbarken samt visuella barken (Ueda *et al.* 2003). Aktivitet uppkommer också i insulära barken, talamus, hypotalamus och strimmiga kärnsystemet (striatum) (fig. 4) när personerna blir förvarnade. Anledningen till insulära barkens respons vid förväntat obehag kan vara eftersom den är involverad i hanteringen av smärta, så att aktiviteten uppkommer på grund av förväntad smärta. Insulära barken uppvisar, precis som amygdala, en högre aktivitet om den kommande responsen förväntas bli stor (Phelps *et al.* 2001). Herwig *et al.* (2007) beskriver också att vid själva förvarningen inför ett obehag, aktiveras endast gördelvindlingen (cingulate gyrus) i gördelbarken, samt talamus. Förväntningar inför ett behagligt stimulus, till skillnad från ett obehagligt, ger respons främst i vänstra hjärnhalvan, så som vänstra frontala regioner men också i högra lillhjärnan (Ueda *et al.* 2003). Så generellt kan sägas att vid förvarning uppkommer en reaktion främst i högra hjärnhalvan medan om förvarningen uteblir aktiveras den vänstra (tabell 3).



Figur 4. Inre strukturer i hjärnan sett ovanifrån, där prefrontala ventrikeln, strimmiga kärnsystemet med caudate och putamen samt talamus är utmärkta. Omritad efter Nationalencyklopedin 2012b.

### *Inläring av vad som ska initiera rädsla*

Både amygdala och hypotalamus är involverade när vi lär oss vad som är farligt och vad vi ska reagera med rädsla för (Phelps & Anderson 1997). Inläringen av rädsla i amygdala sker förutom inne amygdala (inre kärnan, fig. 3) också i signalvägarna mellan amygdala och strimmiga kärnsystemet (Trogrlic *et al.* 2011). Gördelbarken är huvudansvarig för att sammankoppla rätt inlärt rörelsebetende med ett obehagliga stimuli, vilket visades av Steenland *et al.* (2012) vid undersökning av hur möss lär sig vad de ska bli rädda för. Området är också involverat vid inläring av kroppens fysiska motorrespons relaterad till smärta (Steenland *et al.* 2012).

Olika områden av CNS är sammanfattningsvis ansvariga för rädlans olika faser som förväntning, initiering, bearbetning och inläring. Limbiska systemet är involverat i rädlans alla faser, precis som gördelbarken och prefrontala barken (tabell 3).

Tabell 3. Olika faser av rädsla så som initiering och bearbetning, initiering med förvarning och inläring, involverar olika områden av CNS.

<b>Initiering och bearbetning av rädsla</b>	<b>Rädsla med förvarning</b>	<b>Inläring av rädsla</b>
amygdala	amygdala	amygdala
gördelbarken	högra prefrontala barken	hypotalamus
prefrontala barken	gördelbarken	strimmiga kärnsystemet
tinnings polen	insulära barken	gördelbarken
	talamus	
	hypotalamus	
	strimmiga kärnsystemet	
	gördelvindlingen (under varning)	
	talamus (under varning)	

## **Vad är en fobi ur ett neurobiologiskt perspektiv?**

### **Agorafobi**

Personer med agorafobi har en rädsla för att vistas på offentliga eller öppna platser. De undviker därför att befinna sig på folkfyllda platser, åka kommunala transportmedel eller vistas på stora, öppna ytor (American Psychiatric Association 2011b). Tidigare ansågs agorafobi vara förknippat med panikattacker, men nyare forskning visar att en person endast kan lida av agorafobi utan att ha paniksyndrom (Wittchen *et al.* 2008). Anledningen till att personer med agorafobi upplever stor rädsla inför att vistas på de specifika platser kan därför dels beror på att platsen i sig utlöser en rädsla, om man endast har agorafobi och dels bero på en oro för att få en panikattack på platsen, om man har agorafobi med paniksyndrom. Rädslan att få en panikattack på platsen bottenar i att personen inte ska lyckas ta sig därifrån eller kunna få hjälp. Denna rädsla kan minskas genom att besöka platserna i sällskap med någon person de känner sig trygg med (American Psychiatric Association 2011b). Agorafobi blir på detta sätt en komplex sjukdom och svårare att studera än exempelvis specifik fobi som bara är fokuserad på ett specifikt objekt eller situation (Wittchen *et al.* 2008, Wittman *et al.* 2011). Studierna som beskrivs nedan har utförts när personer med agorafobi har utsatts för ett fobiskt stimulus som de blivit förvarnade för, inte blivit förvarande för eller när de helt befunnit sig i viloläge.



### *Bearbetning av agorafobiska stimuli*

Den neurobiologiska responsen i hjärnan hos personer med agorafobi beror på om de blivit förvarnade eller inte om att de ska exponeras för ett fobiskt stimuli innan exponering. I en studie av Wittman *et al.* (2011) deltog både personer med agorafobi och panikattacker samt personer med agorafobi utan panikattacker. De förevisades bilder av agorafobiska eller neutrala situationer som de innan blivit förvarnade om eller inte. Om personerna blev förvarnade att de skulle få se en agorafobisk bild, fick de ökad aktivitet i amygdala och insulära barken vid varningstillfället. Jämfört med kontrollgruppen visade personerna också en signifikant ökning av aktivitet i hippocampus, precuneus i hjässloben, insulära barken och amygdala vid förevisning av den agorafobiska bilden. Alla dessa strukturer ingår i viktiga nervbanor vid förmedling av rädsla (Wittman *et al.* 2011).

Till skillnad från föregående studie, fann Gordeev (2008) en minskad aktivitet i hjärnan hos personer med agorafobi. Minskningen uppvisades i anslutningen mellan talamus och flertalet hjärnbarksregioner medan personerna samtidigt uppvisade en ökad signalering från retikulära systemet till talamus (Gordeev 2008). Retikulära systemet är ett nervnät i hjärnstammen som kontrollerar många livsviktiga processer som andning, sväljning, cirkulation och kräkning (Purves *et al.* 2012). Studien jämförde också aktivitet mellan personer med agorafobi och panikattacker och personer med panikattacker utan agorafobi. Personerna med agorafobi hade större ångest och oro, högre grad av depression och nedsatt förmåga att styra uppmärksamheten jämfört med personer med panikattacker utan agorafobi (Gordeev 2008).

### *Neurobiologiska förändringar i viloläge*

Personer med agorafobi har i viloläge uppvisat en ökad storlek av prefrontala ventrikeln (fig. 4), jämfört med friska personer (Wurthmann *et al.* 1999). Prefrontala ventrikeln är ett av de fyra hålrummen i hjärnan innehållandes hjärnvätska (cerebrospinal vätska), vilka är kvarlevor från embryoutvecklingen men som inte har någon känd funktion hos en vuxen individ (Purves *et al.* 2012). Forskarna hittade inte något samband mellan ökning av ventrikeln storlek och tid efter insjuknande, vilket tyder på att förändringen fanns där redan innan insjuknandet (Wurthmann *et al.* 1999).

Responsen i CNS hos personer med agorafobi när de utsätts för ett fobirelaterat stimulus kan sammanfattas som en ökad aktivitet i limbiska systemet och insulära barken under alla faser av bearbetning, samtidigt som även en minskad aktivitet har påvisats (tabell 4).

Tabell 4. Olika faser under bearbetning av fobirelaterat stimuli hos personer med agorafobi aktiverar olika områden av CNS. Initiering, bearbetning och aktivering vid förvarning ger ökade responser i hjärnan samtidigt som även en minskad aktivitet uppvisats och neurobiologiska förändringar i viloläge.

<b>Initiering och bearbetning</b>	<b>Vid förvarning</b>	<b>Minskad aktivitet</b>	<b>Viloläge<sup>a</sup></b>
hippocampus	amygdala	talamus till	prefrontala
precuneus	insulära barken	hjärnbarken	ventrikeln
insulära barken			
amygdala			
retikulära systemet till			
talamus			

<sup>a</sup>= områden som visade ökad volym hos personer med agorafobi i viloläge.

## Social fobi

Social fobi eller social ångeststörning innebär en rädsla i sociala situationer, som oftast innefattar rädsla att tala inför andra människor. Fobin delas in i två klasser; rädsla för att prata alternativt utföra något inför andra människor eller rädsla inför en större variation av sociala situationer, kallat generell social fobi. Sociala situationer där fobin uppkommer i kan exempelvis vara bara att tala med andra människor i närheten eller att äta på en offentlig plats där man kan bli observerad. Den första typen av social fobi, med rädsla att tala inför andra människor, är inte lika permanent som den senare generella fobin och inte vanligtvis förknippad med annan psykisk sjukdom (Kessler *et al.* 1998). Social fobi kan också delas in i en tredje variant som kallas selektiv mutism, där personerna inte klarar av att prata alls i vissa sociala sammanhang, som vid presentationer på jobbet eller att prata med vissa personer (American Psychiatric Association 2011c). Följande studier undersöker hur personer med social fobi reagerar inför muntliga uppgifter, hantering av kritik från andra människor och också när de befunnit sig i viloläge, för att studera eventuella neurobiologiska skillnader.

### *Muntliga uppgifter både i offentliga och privata miljöer*

Personer med social fobi uppvisar större rädsla och oro under muntliga uppgifter både offentligt och privat, jämfört med friska personer (Tillfors *et al.* 2001, Nakaoa *et al.* 2011). Både områden under hjärnbarken men också i själva hjärnbarken, uppvisar en högre aktivitet hos personer med social fobi. Störst ökning av aktivitet sker i högra amygdala och en mindre signifikant ökning uppvisas i hjärnbarken, både i hjässloben och i sekundära visuella barken i nackloben (Tillfors *et al.* 2001). Visuella barken är involverad i rädsla och bearbetning av visuella stimuli (Lang *et al.* 1998) och i hjässloben finns somatosensoriska barken för integrering av sinnesintryck (Purves *et al.* 2012). Laukka *et al.* (2011) visade på stor respons i förbindelsen mellan prefrontalvindlingen (prefrontal gyrus) i prefrontala barken till ett antal regioner i CNS som främre gördelbarken, hippocampus, amygdala och basala ganglierna hos personer med social fobi som utförde en muntlig uppgift. Också putamen (fig. 4), som ingår i strimmiga kärnsystemet, gav ökad respons. Forskarna drog då slutsatsen att dessa områden utgör ett nätverk för reglering av känslor och offentligt tal hos personer med social fobi. Ju större nervositeten var hos dessa personer, desto större blev aktiviteten i hjärnan (Laukka *et al.* 2011). Även en minskad aktivitet i prefrontala barken och insulära barken hos personer med social fobi, uppvisades av Tillfors *et al.* (2001) under muntliga uppdrag på offentlig plats. Båda dessa områden involverade i förväntning och bearbetning av obehagliga stimuli hos friska människor (Phelps *et al.* 2001, Ueda *et al.* 2003, Herwig *et al.* 2007). Även i tinningspolen, minskade aktiviteten, så i denna studie var det endast kontrollgruppen som uppvisade en ökning av aktivitet, begränsad till tinningloben (perirhinala barken) och gördelbarken (retrospleniala barken) (Tillfors *et al.* 2001).

Social fobi medför, enligt Nakaoa *et al.* (2011) en dysfunktionell signalering i tre områden av CNS; limbiska systemet, bakre hjässloben och lillhjärnan. Dessa kan spela en avgörande roll i en neurobiologisk förklaring av social fobi. Vid utförande av sociala, interaktiva uppgifter visas en minskad aktivitet i bakre gördelbarken, vänstra precuneus och vänstra lillhjärnan hos personer med social fobi (Nakaoa *et al.* 2011).

Sammanfattningsvis ökar aktiviteten i högra amygdala och vissa närliggande områden vid muntliga uppgifter utförda av personer med social fobi. Däremot uppvisas också en utbredd minskning av aktivitet i prefrontala barken, insulära barken, gördelbarken, tinningspolen och i lillhjärnan, främst under muntliga uppgifter på offentlig plats (tabell 5).

### *Kritik från andra människor både genom ord och bild*

När personer med social fobi läser kritiska kommentarer om sig själva uppvisar de högre aktivitet i CNS jämfört med kontrollpersoner. De kritiska kommentarerna ger större respons än vad kommentarer som är positiva, neutrala eller negativa men riktade mot någon annan person gör. Kritiken aktiverar inre prefrontala barken och amygdala, vilka Blair *et al.* (2008) beskrev som områden inblandande i självuppfattningen hos sociala fobiker. Dessa två områden kan ha en avgörande roll i både utveckling av social fobi samt i dess upprätthållande (Blair *et al.* 2008). Även ord som relaterar till social fobi ger en ökad hjärnaktivitet hos personer som lider av social fobi. Amygdala och prefrontala barken visar ökad respons till sociala ord där personerna med social fobi endast fokuserar på ordets grammatiska struktur (Schmidt *et al.* 2010), vilket överensstämmer med Blair *et al.* (2008). När personerna istället blir förevisade ett ord relaterat till social fobi och fokuserar på ordets betydelse ökar aktiviteten i insulära barken. En korrelation uppvisas också mellan ökad aktivitet i insulära barken och allvarligare grad av social fobi (Schmidt *et al.* 2010). Likaså visade Pejic *et al.* (2011) att hög aktivitet i vänstra amygdala och vänstra hippocampus vid initiering av rädslan korrelerar med allvarligare grad av social fobi.

Phan *et al.* (2006) har visat på en positiv korrelation mellan aktivitet i amygdala och grad av social fobi vid förevisning av bilder föreställandes arga eller rädda ansikten, vilket kan relateras till föregående studier om kritik. Skillnader mellan fobiker och kontrollpersoner som studerar arga eller föraktfulla ansikten har uppvisats i högra amygdala (Phan *et al.* 2006) och i vänstra inre tinningloben. Vänstra inre tinningloben inkluderar limbiska strukturer som amygdala, parahippocampala vindlingen och uncus (Stein *et al.* 2002), som är en konformad struktur innanför parahippocampala vindlingen (Purves *et al.* 2012). Olika skillnader kan visa på skillnader i bearbetning av känslostimuli i limbiska systemet mellan personerna med fobi och kontrollpersoner (Stein *et al.* 2002). Ingen skillnad uppvisades för rädda eller neutrala ansikten jämfört med glada ansikten. Pejic *et al.* (2011) kunde till skillnad från tidigare resultat, visa på en minskning av aktivitet i vänstra amygdala vid avklingning av rädsla.

Sammanfattningsvis uppvisar personer med social fobi främst en ökning av aktivitet i limbiska strukturer, som framförallt sträcker sig till amygdala samt insulära barken vid kritik.

### *Neurobiologiska förändringar i viloläge*

Tidigare nämnda studier utfördes då försökspersonerna varit aktiva på något sätt, till skillnad från en studie av Stein & Leslie (1996) där försökspersonerna befann sig i viloläge, vilket inte resulterade i några signifikanta skillnader mellan grupperna. En annan studie visar däremot att personer med social fobi har mindre volym på hippocampus och amygdala jämfört med kontrollgruppen. Dessa sociala fobiker hade inte upplevt någon traumatisk händelse och hade ingen depression, som annars kan påverka storleken enligt forskarna. Studien visade på en minskning av amygdala med 13% och av hippocampus med 8%, vilket endast var signifikant för män. En positiv korrelation uppvisades också mellan mindre storlek av höger hippocampus och allvarligare grad av social fobi (Irlé *et al.* 2010).

Aktiviteten i CNS hos personer med social fobi kan sammanfattas med en genomgående ökad aktivitet i amygdala. Likaså uppvisar de andra limbiska strukturerna en ökad aktivitet vid kritik, trots att de är mindre till volymen än hos friska människor. Insulära barken visar sig ha en minskad aktivitet under det muntliga utförandet precis som gördelbarken, precuneus och lillhjärnan (tabell 5).

Tabell 5. Muntliga uppgifter och mottagande av kritik aktiverar olika områden av CNS hos personer med social fobi. I viloläge uppmättes också neurologiska förändringar i volym av vävnader hos dessa personer jämfört med friska personer.

Muntlig uppgift med ökad aktivitet	Muntlig uppgift med minskad aktivitet	Mottagande av kritik med ökad aktivitet	Ökad volym i viloläge
högra amygdala	prefrontala barken	prefrontala barken	amygdala
putamen	insulära barken	amygdala	hippocampus
prefrontalvindlingen med signalvägar till bl.a. limbiska systemet	tinningspolen	insulära barken	
	bakre gördelbarken	vänstra hippocampus	
	vänstra precuneus	parahippocampala-vindlingen	
	vänstra lillhjärnan	uncus	

### Specifik fobi

Som framgår av namnet, handlar specifik fobi om en mycket specifik rädsla för något, som kan vara ett objekt eller en situation. Rädslan och oron inför detta objekt eller situation är oproportionellt stor mot vad som är socialt och kulturellt normalt och mot den verkliga faran. Den specifika fobin tillhör oftast någon av grupperna; djur, blod/sprutor/skador, naturliga miljöer som höjder och stormar eller situationer som att passera genom en tunnel och flyga flygplan. Det finns också särskilda varianter av specifik fobi, som exempelvis rädsla för clowner, att kräkas, höga ljud eller rymden (American Psychiatric Association 2011d, De Jong *et al.* 2011). De mest studerade fobierna av dessa är specifika djurfobier, såsom spindel- eller ormfobi, vilket alla studier nedan fokuserar på.

#### *Bearbetning av fobirelaterade stimuli*

När personer med spindel- eller ormfobi utsätts för ett stimulus som relaterar till deras fobi, har man funnit en ökad aktivitet i amygdala och i parahippocampala vindlingen samt i förbindelsen mellan dessa (Åhs *et al.* 2011). Det var endast vid aktivering av dessa limbiska strukturer som en fobisk respons uppkom och återkallning av det fobiska minnet inträffade (Åhs *et al.* 2011). Resultatet överensstämmer med tidigare studier (t.ex. Dilger *et al.* 2003) som också visat att amygdala (främst den vänstra) uppvisar höjd aktivitet vid exponering till rädslorelaterat stimulus. Responser uppvisades dock inte hos personer med ormfobi, som istället hade en signifikant ökning av aktivitet i insulära barken och i prefrontala barken (Dilger *et al.* 2003), vilka är involverade i emotionell bearbetning (Herwig *et al.* 2007). Inte heller varken Paquette *et al.* (2003) eller Straube *et al.* (2006a) kunde visa på aktivitetsökning i amygdala hos personer med specifik fobi för spindlar. Däremot visades en ökad hjärnaktivitet i insulära barken och främre gördelbarken (Straube *et al.* 2006a), vilka är involverade i bearbetning av känslor (Purves *et al.* 2012). Eftersom amygdala också är ett välkänt område för emotionell bearbetning, diskuterade forskarna att anledningen till amygdalas uteblivna aktivitet kunde vara att dess roll för ihållande bearbetning av stimuli är liten (Straube *et al.* 2006a). Spindelfobiker uppvisar också högre aktivitet i hjässloberna vid somatosensoriska barken, för bearbetning av sinnesinformation. Likaså uppvisar också insulära barken och gördelbarken en höjd respons (Scharmüller *et al.* 2011), vilket överensstämmer med resultatet från Straube *et al.* (2006a). Hos personer med specifik spindelfobi uppkommer också högre aktivitet i premotoriska barken (Scharmüller *et al.* 2011), vilket är ett område i frontala barken i pannloben som är involverat i initiering av frivilligt beteende, så som flykt (Purves *et al.* 2012).

Undersökningar har visat att tiden under vilken bearbetningen av ett stimulus sker, kan avgöra hjärnans aktivitet. När personer med specifik fobi snabbt förevisas ett fobirelaterat stimulus och ett rädslorelaterat stimulus (ej fobirelaterat), reagerar de med rädsla och ökad aktivitet i amygdala i båda fallen. När personerna istället blir exponerade för båda typerna av stimuli under en längre period och hinner bearbeta vad de ser, reagerar de endast med ökad aktivitet i amygdala för det stimulus som är fobirelaterat. De reagerar då också med ökad respons i främre gördelbarken, främre insulära barken, prefrontala barken och i central akvedukten i mellanhjärnan (Carlsson *et al.* 2004). Meningarna går isär gällandes amygdalas inverkan i bearbetning av fobirelaterat stimuli hos personer med specifik djurfobi, men forskarna verkar däremot mer överens om att främre gördelbarken och insulära barken spelar en större roll.

#### *Aktivitet beroende av uppmärksamhet*

Vad en person riktar sin uppmärksamhet mot påverkar vilken respons som uppkommer i CNS och var den äger rum. Alpers *et al.* (2009) undersökte personer med specifik spindelfobi som blev exponerade för ett visuellt stimulus av en bild föreställandes spindlar, fåglar (som ett neutralt objekt) eller en bild med en blandning av de två djuren. Personerna blev snabbt (200 ms) visade en av bilderna, och styrkan på responsen visades bero på förekomsten av mängden spindlar på bilden. Aktiviteten uppkom speciellt i amygdala men också i andra strukturer förknippade med emotionell bearbetning som prefrontala barken, visuella barken, hippocampus, insulära barken, främre gördelbarken samt talamus. Vid minskning av andelen spindlar på bilden (spindelbild > blandad bild med fokus på spindlar > blandad bild med fokus på fåglar > fågelbild) minskade också aktiviteten i dessa områden (Alpers *et al.* 2009). Andra forskare fann skillnader i respons när personer med specifik spindelfobi direkt utsattes för en bild som föreställde spindlar och när de fick ett geometriskt problem att lösa framför bilden av spindlar. Amygdala hade en ökad aktivitet i båda fallen men däremot aktiverades prefrontala barken, främre gördelbarken och insulära barken endast vid den direkta uppgiften utan problemlösning. Forskarna drog då slutsatsen att amygdala spelar en avgörande roll i automatisk bearbetning och initiering av fobirelaterade responser (Straube *et al.* 2006b). I dessa studier om uppmärksamhet har amygdala en tydlig roll och precis som vid bearbetning av stimulus är prefrontala barken, insulära barken, gördelbarken viktiga strukturer i specifik djurfobi.

Sammanfattningsvis är forskarna relativt överens om att områdena i hjärnbarken har stor inverkan på bearbetning av fobirelaterat stimulus hos personer med specifik fobi. Prefrontala-, gördel- och insulära barken visar alla en högre aktivitet hos dessa personer samtidigt som vissa forskare argumenterar för att amygdala också inverkar på hanteringen av intryck, medan vissa hävdar att detta inte kunde uppvisas (tabell 6).

Tabell 6. Områden i CNS som aktiveras vid fobirelaterade stimuli hos personer med specifik djurfobi, vid vanlig bearbetning av fobirelaterat stimulus och vid bearbetning beroende på riktad uppmärksamhet.

<b>Bearbetning av stimulus</b>	<b>Riktad uppmärksamhet på fobirelaterat objekt</b>	<b>Riktad uppmärksamhet mot annat än fobirelaterat objekt</b>
vänstra amygdala	amygdala	amygdala
parahippocampala-vindlingen	prefrontala barken	
insulära barken	hippocampus	
prefrontala barken	främre insulära barken	
främre gördelbarken	främre gördelbarken	
central akvedukten	talamus	

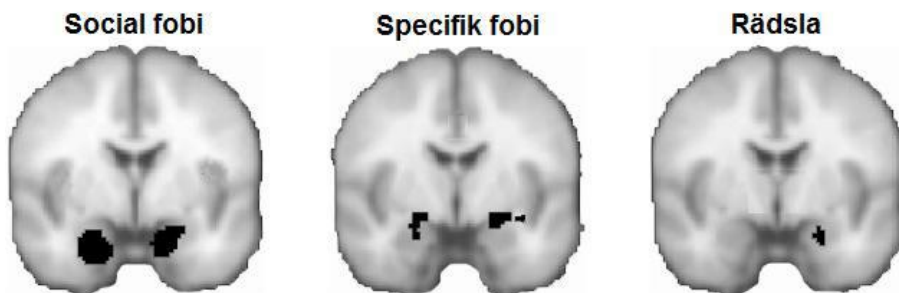
## Diskussion

### Jämförelse av neurologiska responser mellan rädsla och fobi

Rädsla är, precis som fobi, en komplex reaktion i CNS som involverar många olika delar av hjärnan. De Jong *et al.* (2011) hävdar att fobier är en allvarligare grad av mildare rädslor på en och samma skala. Innebär det att samma områden i CNS aktiveras vid rädsla och i en fobisk situation? Är fobi endast ett tillstånd av intensivare rädsla och överensstämmer det i så fall för alla fobier?

#### Ökad aktivitet i amygdala

När friska personer känner rädsla, är forskarna överens om att amygdala har en avgörande roll för integrering och bearbetning av rädslorelaterade stimuli (t.ex. Phelps & Anderson 1997, LaBar *et al.* 1998, Feinstein *et al.* 2011, Amano *et al.* 2011). Ett tydligt exempel är personen SM som inte upplever någon rädsla alls på grund av omfattande skador i amygdala (Feinstein *et al.* 2011). Vid jämförandet av vanlig rädsla med responsen som uppkommer hos personer med fobi, kan konstateras att amygdala aktiveras även där, fast med en högre aktivitet eller hyperaktivitet (fig. 5). Exempelvis så hävdar Stein *et al.* (2002) även att limbiska systemet uppvisar olikheter i bearbetning av känslstimuli hos personer med fobi jämfört med friska personer. Hos personer med agorafobi uppvisas en hög aktivitet i hela limbiska systemet, främst i amygdala och hippocampus vid ett fobiskt stimulus (Wittman *et al.* 2011) samtidigt som också en minskning i signalering från talamus, också i limbiska systemet till regioner i hjärnbarken har observerats (Gordeev 2008). Social fobi har också visat sig ge höjd aktivitetsrespons i de limbiska strukturerna amygdala (Stein *et al.* 2002, Phan *et al.* 2006, Blair *et al.* 2008, Pejic *et al.* 2011), speciellt i den högra (Tillfors *et al.* 2001) och hippocampus (Pejic *et al.* 2011). Laukka *et al.* (2001) visar på en korrelation där ju nervösare personer med social fobi var inför en muntlig uppgift, desto högre aktivitet uppvisade de i hippocampus och putamen.



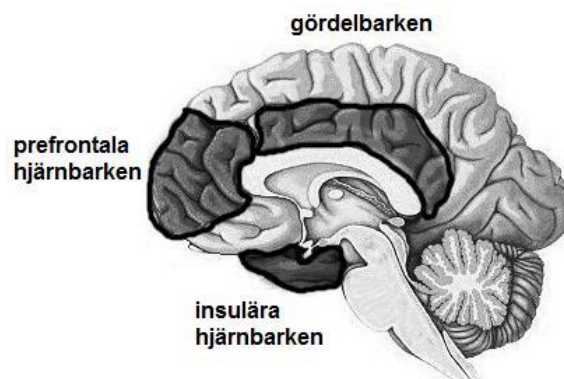
Figur 5. Tvärsnitt av hjärnan som visar aktivitet i amygdala hos personer med fobi när de utsätts för fobirelaterat stimuli samt aktiviteten i amygdala hos friska personer som uppvisar rädsla. Aktiviteten är tydligt större hos personer med fobi. Omritad efter Etkin & Wager (2007).

I specifik fobi råder, till skillnad från social fobi, vissa tveksamheter inför amygdalas inblandning i bearbetning av fobirelaterat stimuli. Alla studerade resultat baseras på experiment där personerna blev utsatta för fobirelaterade bilder, utom Scharmüller *et al.* (2011) där en fobirelaterad film användes. Vissa forskare har visat på ökad aktivitet i amygdala hos personer med specifik fobi (Dilger *et al.* 2003, Carlsson *et al.* 2004, Straube *et al.* 2006b, Alpers *et al.* 2009, Åhs *et al.* 2011) och andra fann ingen signifikant aktivitet där (Paquette *et al.* 2003, Straube *et al.* 2006a, Nakaoa *et al.* 2011, Scharmüller *et al.* 2011). Nakaoa *et al.* (2011) anser att anledningen till den icke signifikanta aktiviteten i amygdala berodde på att personerna med fobi redan var rädda när de förevisades de neutrala bilderna,

eftersom de innan blivit utsatta för de fobirelaterade bilderna. Straube *et al.* (2006a) argumenterar att anledningen till att de inte påvisade någon aktivitet i amygdala kan vara att amygdala inte är inblandad under pågående bearbetning av stimuli, utan främst vid initiering. Enligt Paquette *et al.* (2003) är amygdala inte alls involverad i fobier utan bara i vanlig rädsla. Dilger *et al.* (2003) fick ett delat resultat där de fann en ökad aktivitet i amygdala för spindelfobiker med inte för ormfobiker. Amygdalas involvering i rädsla anses vara av stor betydelse, medan involveringen i fobierna är mer tveksam, även om många forskare funnit en signifikant aktivitetsökning. Anledningarna till skillnaderna i resultat kan bero på flera olika faktorer eftersom bearbetningen av fobirelaterat stimuli är en mycket komplex process. Exempelvis kan detaljer i utformning av metoderna ha påverkat resultatet även om experimenten i grunden utfördes på liknande sätt. Likaså kan de andra delarna av hjärnan som aktiverades påverka resultatet samt även i vilken fas av bearbetningen aktiveringen uppvisades. Det sistnämnda eftersom amygdala har störst aktivering vid initiering av rädsla, och att aktiviteten minskar ju längre bearbetningen av intrycket sker (LaBar *et al.* 1998, Phelps *et al.* 2001).

### *Tre områden i hjärnbarken med högre aktivitet*

Förutom amygdala har även områden i hjärnbarken stor inverkan på den neurologiska responsen vid rädsla. Aktivering sker då av prefrontala barken i pannloben, gördelbarken som ligger mellan hjärnhalvorna (Blair *et al.* 1999) och insulära barken, innanför tinningloben (Herwig *et al.* 2007) (fig. 6). Dessa tre hjärnbarksregioner är involverade i förväntning och bearbetning av obehagliga stimuli och på så sätt kopplade till rädsla (Phelps *et al.* 2001, Ueda *et al.* 2003, Herwig *et al.* 2007). Precis som hos friska personer som uppvisar rädsla, aktiveras insulära barken hos personer med agorafobi och likaså aktiverades området som kallas precuneus (Wittman *et al.* 2011). Hos personer med social fobi uppvisas motsägelsefulla resultat för aktivitetsförändringen vid exponering för fobirelaterade stimuli. Tillfors *et al.* (2001) hävdar att prefrontala barken och insulära barken endast har höjd aktivitet vid rädsla och inte vid fobi. De visade tillsammans med Nakaoa *et al.* (2011) på en minskning av aktiviteten i regioner i hjärnbarken, som prefrontala-, insulära- (Tillfors *et al.* 2001) och gördelbarken (Nakaoa *et al.* 2011). Samtidigt argumenterar andra forskare för att en ökning av aktiviteten sker i hjärnbarksregioner som exempelvis i prefrontala- och (Blair *et al.* 2008) insulära barken (Schmidt *et al.* 2010). I specifik fobi visar resultaten på viktig involvering av dessa regioner, med ökad aktivitet i insulära-, prefrontala- och gördelbarken (Dilger *et al.* 2003, Carlsson *et al.* 2004, Straube *et al.* 2006a, Straube *et al.* 2006b, Alpers *et al.* 2009, Schärmüller *et al.* 2011).



Figur 6. Sammanfattande bild över områdena av hjärnbarken som är involverade i fobi och rädsla; prefrontala barken, gördelbarken och insulära barken. Omritad efter ROOTS project (2008).

Generellt aktiveras alltså samma områden hos personer som upplever rädsla, jämfört med personer som lider av någon typ av fobi, det vill säga amygdala, prefrontala- och insulära hjärnbarken samt gördelbarken. Skillnaden är att personerna med fobi, som upplever starkare rädsla inför sin fobi än friska personer gör inför rädslorelaterat stimuli, har högre aktivitet i dessa områden. Forskningen visar alltså på att rädsla hos friska personer och den fobirelaterade rädslan är relaterade.

### **Varför aktiveras just dessa områden i CNS?**

För personer med fobi aktiveras liknande områden i hjärnan som för personer som upplever rädsla, men det finns skillnader. Skillnaden i respons är att vid fobi är aktiviteten mycket högre i dessa områden, som visade sig vara amygdala, insulära-, prefrontala- samt gördelbarken. Att amygdala hade en högre aktivitet hos personer med fobi än hos friska människor ansåg forskarna berodde bland annat på dess inblandning i bearbetning av stimuli relaterade till rädsla (Dilger *et al.* 2003). Att amygdala har en högre aktivitet hos personer med fobier förefaller sig naturligt om man som de Jong *et al.* (2011) utgår från att fobi är ett allvarligare stadium av vanlig rädsla. Forskarna konstaterade att dess aktivitet också påverkade inläringen av vad vi bör vara rädda för (Trogrlic *et al.* 2011) samt gör oss mer alerta och uppmärksamma (Åhs *et al.* 2011). Carlsson *et al.* (2004) hävdar också att allt som vi exponeras för som kan ha betydelse för vår överlevnad och säkerhet, aktiverar amygdala.

Förutom amygdala visade även insulära- och frontala hjärnbarken samt gördelbarken på ökad aktivering hos personer med fobi. De är alla involverade i integrering av emotionell sinnesinformation och automatisk fysisk beteenderespons (Purves *et al.* 2012). Straube *et al.* (2006b) föreslår att aktivering av dessa tre områden är direkt relaterad till utvärdering av hotfulla situationer. Dessa områden kompletterar amygdala vid andra tidpunkter av integrering och bearbetning av ett stimulus, anser Carlsson *et al.* (2004), vilket relaterar till att amygdala främst är involverad i initieringen av rädsla (Straube *et al.* 2006b). Gördelcortex är också involverad i stimuli som kräver ökad uppmärksamhet (Bush *et al.* 2000).

Så personer som upplever rädsla och personer med fobi som utsätts för ett fobirelaterat stimulus, reagerar alltså med ökning av aktivitet i liknande områden i hjärnan. Resultatet blir att rädsla uppkommer, vilken uppvisas som större respons hos fobiker som också har högre aktivitet. Dessa kunskaper är kan vara behövliga vid framtagning av framtida behandlingsmetoder, eftersom vi kommit längre i forskningen om rädsla än om fobier. Är då större rädsla den enda skillnaden mellan friska personers och fobikers respons i en hotfull situation? De neurobiologiska skillnaderna mellan olika fobier verkar främst bero på metoderna för studierna, om personerna endast blir utsatta för visuellt stimuli eller behöver utföra en uppgift själva. För att få större kunskap hur de neurobiologiska skillnaderna hos personer med fobi relaterar till deras beteenderespons och hur deras oproportionellt stora rädsla kan botas, krävs mer forskning.

### **Tack**

Jag vill tacka min handledare Monika Schmitz för hjälp under arbetes gång samt mina medstudenter Simon Eckerström Lidholm och Olof Vadell för ovärderlig återkoppling. Dessutom vill jag rikta ett stort tack till Roos van der Spoel, Elin Nannstedt och Adam Ekholm för allt stöd och uppmuntran.



## Referenser

- Alpers GW, Gerdes ABM, Lagarie B, Tabbert K, Vaitl D, Stark R. 2009. Attention and amygdala activity: an fMRT study with spider pictures in spider phobia. *Journal of neural transmission* **116**: 747–757.
- Amano T, Duvarci S, Popa D, Pare D. 2011. The fear circuit revisited: contributions of the basal amygdala nuclei to conditioned fear. *The journal of neuroscience* **31**:15481–15489.
- American Psychiatric Association. 2011a. Anxiety disorders. WWW-dokument: <http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/AnxietyDisorders.aspx>. Hämtad 2012-04-16.
- American Psychiatric Association. 2011b. Agoraphobia. WWW-dokument: <http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=405>. Hämtad 2012-03-28.
- American Psychiatric Association. 2011c. Social anxiety disorder (Social phobia). WWW-dokument: <http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=163>. Hämtad 2012-04-13.
- American Psychiatric Association. 2011d. Specific phobia. WWW-dokument: <http://www.dsm5.org/ProposedRevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=162>. Hämtad 2012-03-29.
- Armony JL, Quirk GJ, LeDoux JE. 1998. Differential effects of amygdala lesions on early and late plastic components of auditory barken spike trains during fear conditioning. *The journal of neuroscience* **18**: 2592–2601.
- Arnsten AFT & Goldman-Rakic PS. 1998. Noise stress impairs prefrontal cortical cognitive function in monkeys. *Archives of general psychiatry* **55**:362-368.
- Bermpohl F, Pascual-Leone A, Amedi A, Merabet LB, Fregni F, Gaab N, Alsup D, Schlaug G, Northoff G. 2006. Dissociable networks for the expectancy and perception of emotional stimuli in the human brain. *Neuroimage* **30**: 588– 600.
- Blair RJR, Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Dolan RJ. 1999. Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* **122**: 883–893.
- Blair K, Geraci M, Devido J, McCaffrey D, Chen G, Vythilingam M, Ng P, Hollon N, Jones M, Blair RJR, Pine DS. 2008. Neural response to self- and other referential praise and criticism in generalized social phobia. *Archives of general psychiatry* **65**:1176- 1184.
- Bush G, Luu P, Posner MI. 2000. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences* **4**: 215-222.
- Carlsson K, Petersson KM, Lundqvist D, Karlsson A, Ingvar M. 2004. Fear and the amygdala: manipulation of awareness generates differential cerebral responses to phobic and fear-relevant (but nonfeared) stimuli. *Emotion* **4**: 340- 353.
- Caseras X, Mataix-Cols D, Trasovares MV, López-Sola M, Ortriz H, Pujol J, Soriano-Mas C, Giampietro V, Brammer MJ, Torrubia R. 2010. Dynamics of brain responses to phobic-related stimulation in specific phobia subtypes. *European journal of neuroscience* **32**: 1414–1422.
- Davis, M. 1997. Neurobiology of fear responses: the role of amygdala. *The journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience* **9**: 382- 402.
- De Jongh AD, Oosterink FMD, Kieffer JM, Hoogstraten J, Aartman IHA. 2011. The structure of common fears: comparing three models. *American journal of psychology* **124**: 141-149.
- Dilger S, Straube T, Mentzel HJ, Fitzek C, Reichenbach JR, Hecht H, Krieschel S, Gutberlet I, Miltner WHR. 2003. Brain activation to phobia-related pictures in spider phobic humans: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience letters* **348**: 29–32.

- Etkin A & Wager TD. 2007. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *The American Journal of Psychiatry* **164**: 1476–1488.
- Feinstein JS, Adolphs R, Damasio A, Tranel D. 2011. The human amygdala and the induction and experience of fear. *Current Biology* **21**: 34–38.
- Ghatan PH. 2010. Hjärnan. WWW-dokument 2010-03-29: <http://www.nhr.se/diagnoser/huntingtons-sjukdom/neuroguiden/nervsystem-neuroguiden/hjarnan/>. Hämtad 2012-04-25.
- Gordeev SA. 2008. Clinical-psychophysiological studies of patients with panic attacks with and without agoraphobic disorders. *Neuroscience and Behavioral Physiology* **38**: 633–637.
- Herwig U, Abler B, Walter H, Erk S. 2007. Expecting unpleasant stimuli – An fMRI study. *Neuroimaging* **154**: 1–12.
- Irle E, Ruhleder M, Lange C, Seidler-Brandler U, Salzer S, Dechent P, Weniger G, Leibing E, Leichsenring F. 2010. Reduced amygdala and hippocampal size in adults with generalized social phobia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* **35**: 127–131.
- Kessler RC, Stein MB, Berglund P. 1998. Social phobia subtypes in the national comorbidity survey. *The American Journal of Psychiatry* **155**: 613–619.
- Kraus KS, Canlon B. 2012. Neuronal connectivity and interactions between the auditory and limbic systems. Effects of noise and tinnitus. *Hearing Research*, doi:10.1016/j.heares.2012.02.009.
- LaBar KS, Gatenby JC, Gore JC, LeDoux JE, Phelps EA. 1998. Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron* **20**: 937–945.
- Lang PJ, Bradley MN, Fitzsimmons JR, Cuthbert BN, Scott JD, Moulder B, Nangia, V. 1998. Emotional arousal and activation of the visual cortex: an fMRI analysis. *Psychophysiology* **35**: 199–210.
- Laukka P, Åhs F, Furmark T, Fredrikson M. 2011. Neurofunctional correlates of expressed vocal affect in social phobia. *Cognitive, Affective & Behavioral Neuroscience* **11**: 413–425.
- LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM. 1990. Amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *The Journal of Neuroscience* **10**: 1062–1069.
- LeDoux J. 2007. The amygdala. *Current Biology* **17**: 868–874.
- Nakao T, Sanematsu H, Yoshiura T, Toga O, Murayama K, Tomita M, Masuda Y, Kanba S. 2011. fMRI of patients with social anxiety disorder during a social situation task. *Neuroscience Research* **69**: 67–72.
- Nationalencyklopedin. 2012a. Magnetisk resonanstomografi. WWW-dokument 2012-04-27: [http://www.ne.se.ezproxy.its.uu.se/lang/magnetisk-resonanstromografi?i\\_h\\_word=MRT](http://www.ne.se.ezproxy.its.uu.se/lang/magnetisk-resonanstromografi?i_h_word=MRT). Hämtad 2012-04-27.
- Nationalencyklopedin. 2012b. Hjärna. WWW-dokument 2012-05-30: [http://www.ne.se.ezproxy.its.uu.se/lang/hj%C3%A4rna?i\\_h\\_word=hj%C3%A4rna](http://www.ne.se.ezproxy.its.uu.se/lang/hj%C3%A4rna?i_h_word=hj%C3%A4rna). Hämtad 2012-05-03.
- Nationalencyklopedin 2012c. PET. WWW-dokument 2012-05-31: <http://www.ne.se.ezproxy.its.uu.se/lang/pet/282483>. Hämtad 2012-05-31.
- Paquette V, Lévesque J, Mensour B, Leroux JM, Beaudoin G, Bourgoin P, Beaugarda M. 2003. "Change the mind and you change the brain": effects of cognitive behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *NeuroImage* **18**: 401–409.
- Pejic T, Hermann A, Vaitl D, Stark R. 2011. Social anxiety modulates amygdala activation during social conditioning. *Social Cognitive and Affective Neuroscience Advance Access*, doi:10.1093/scan/nsr095.

- Phan KL, Fitzgerald DA, Nathan PJ, Tancer ME. 2006. Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biological psychiatry* **59**: 424- 429.
- Phelps EA, Anderson AK. 1997. Emotional memory: what does the amygdala do? *Current biology* **7**:311–314.
- Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, Gore JC, Grillon C, Davis M. 2001. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature neuroscience* **4**: 437-441.
- Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JNP. 1999. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* **284**: 1979-1981.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, White LE. 2012. *Neuroscience*. 5:e uppl. Sinauer Associates, Massachusetts U.S.A.
- ROOTS project. 2008. Anatomy of the brain. WWW-dokument: <http://www.roots.group.cam.ac.uk/brain.html>. Hämtad 2012-05-22.
- Rosso IM, Makris N, Britton JC, Price LM, Gold AL, Zai D, Bruyere J, Deckersbach T, Killgore WDS, Rauch SL. 2010. Anxiety sensitivity correlates with two indices of right anterior insula structure in specific animal phobia this study is first to report an association of AS with anatomical measures of insula size in an anxiety. *Depression and anxiety* **27**: 1104–1110.
- Sahlgrenska akademien. 2012. Tinningloben. WWW-dokument 2012-03-21: [http://cns.sahlgrenska.gu.se/goude/nsd/structure\\_300](http://cns.sahlgrenska.gu.se/goude/nsd/structure_300). Hämtad 2012-04-25.
- Scharmüller W, Leutgeb V, Schäfer A, Köchel A, Schienle A. 2011. Source localization of late electrocortical positivity during symptom provocation in spider phobia: An sLORETA study. *Brain research* **1397**: 10-18.
- Schmidt S, Mohr A, Miltner WHR, Straube T. 2010. Task-dependent neural correlates of the processing of verbal threat-related stimuli in social phobia. *Biological psychology* **84**: 304–312.
- Steenland HW, Li XY, Zhuo M. 2012. Predicting aversive events and terminating fear in the mouse anterior cingulate cortex during trace fear conditioning. *The journal of neuroscience* **32**:1082–1095.
- Stein MB, Leslie WD. 1996. A brain single photon-emission computed tomography (SPECT) study of generalized social phobia. *Biological psychiatry* **39**:825-828.
- Stein MB, Goldin PR, Sareen J, Zorrilla LTE, Brown GG. 2002. Increased amygdala activation to angry and contemptuous faces in generalized social phobia. *Archives of general psychiatry* **59**:1027-1034.
- Straube T, Glauer M, Dilger S, Mentzel HJ, Miltner WHR. 2006a. Effects of cognitive-behavioral therapy on brain activation in specific phobia. *Neuroimage* **29**: 125 – 135.
- Straube T, Mentzel HJ, Miltner WHR. 2006b. Neural mechanisms of automatic and direct processing of phobogenic stimuli in specific phobia. *Biological psychiatry* **59**: 162–170.
- Tillfors M, Furmark T, Marteinsdottir I, Fischer H, Pissiota A, Långström B, Fredrikson, M. 2001. Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *American journal of psychiatry* **158**: 1220–1226.
- Trogrlic L, Wilson YM, Newman AG, Murphy M. 2011. Context fear learning specifically activates distinct populations of neurons in amygdala and hypothalamus. *Learning & memory* **18**: 678-687.
- Ueda K, Okamoto Y, Okada G, Yamashita H, Hori T, Yamawaki S. 2003. Brain activity during expectancy of emotional stimuli: an fMRI study. *Neuroreport* **14**:51- 55.
- Wittchen HU, Nocon A, Beesdo K, Pine DS, Höfler M, Lieb R, Gloster T. 2008. Agoraphobia and panic - prospective-longitudinal relations suggest a rethinking of diagnostic concepts. *Psychotherapy & psychosomatics* **77**:147–157.

- Wittmann A, Schlagenhauf F, John T, Guhn A, Rehbein H, Siegmund A, Stoy M, Held D, Schulz I, Fehm L *et al.* 2011. A new paradigm (Westphal-Paradigm) to study the neural correlates of panic disorder with agoraphobia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* **261**: 185–194.
- Wurthmann C, Gregor J, Baumann B, Schwarz A, Effenberger O, Doehring W, Bogerts B. 1999. Prefrontal enlargement of CSF spaces in agoraphobia: a qualitative CT-scan study. *Neuro-psychopharmacology and biological psychiatry* **23**: 823-830.
- Åhs F, Michelgård Palmquist Å, Pissiota A, Appel L, Frans Ö, Liberzon I, Furmark T, Fredrikson M. 2011. Arousal modulation of memory and amygdala-parahippocampal connectivity: a PET-psychophysiology study in specific phobia . *Psychophysiology* **48**: 1463- 1469.