

Forord

I arbeidet med denne oppgaven har jeg fått god hjelp av veiledere. Jeg vil takke stipendiat Joar Øveraas Halvorsen som har fungert som hovedveileder på denne oppgaven og professor Hans Morten Nordahl for veiledning.

Sammendrag

Det er behov for økt forståelse av symptomene ved posttraumatsikk stresslidelse og bedre behandlingsintervensjoner. Her undersøkes det om strukturelle og funksjonelle funn i amygdala, medial prefrontal korteks og hippocampus kan informere den psykologiske forståelsen av lidelsen. For at funnene skal kunne informere psykologien må den tolkes over i et psykologisk begrepsapparat. Den tradisjonelle tolkningen av funnene anser PTSD som manglende fryktinhibisjon og den alternative tolkningen anser PTSD som en dysregulering av affekt. Disse to tolkningene ses her i forhold til hverandre og den alternative tolkningen forklarer symptomene i høyere grad enn den tradisjonelle. Ingen av tolkningene er derimot tilstrekkelig empirisk fundert. I forsøket på å integrere kunnskap fra de to ulike analysenivåene møter man et skille mellom dem. Dette skille gir mange utfordringer, men en integrering kan gi potensialet for bedre forståelse av underliggende mekanismer ved PTSD, og andre psykiske lidelser. Konklusjon er at det å ta for store sprang fra nevrobiologiske funn til psykologiske begrep kan føre til implikasjoner som det ikke er grunnlag for. Det er behov for mer forskning for at de nevrobiologiske funnene ved PTSD skal kunne gi klare implikasjoner for behandling av lidelsen.

Nevrovitenskapelig forskning er i rask utvikling. Avbildningsteknikker av hjernen har de siste 15 årene blitt stadig mer nøyaktig og det er gjort flere konsistente funn ved posttraumatisk stresslidelse (PTSD; Arden, 2011). Hva er status ved nevrobiologisk forskning på PTSD og hva er den kliniske nytten av denne forskningen? Basalforskning på nevrobiologi og den kliniske hverdag kan virke fjerne fra hverandre. Med ulike problemstillinger og ulike begrepsapparat er det kanskje fremdeles for tidlig med integrering mellom de to fagområdene, men flere mener imidlertid at det nevrobiologiske perspektivet på PTSD har mye å tilføre anvendt psykologi, som kan forbedre forståelse og behandling av lidelsen (Mahan & Ressler, 2011; Van der Kolk, 2006). Artikkelforfattere i vitenskapelige tidsskrift har stilt spørsmålet om ”Hva skjer i hjernen ved PTSD?”. Nils Eide-Midtsand skrev i 2011 en artikkel om hvordan traumer kan påvirke hjernen, og hvordan kunnskap om hjernen kan øke forståelse og bedre behandlingen av lidelsen. Denne artikkelen har senere vært gjenstand for mye debatt omkring nevrologisk forskning og dens betydning for psykologisk behandling. Børge Holden (2011) påpeker at utgangspunktet for behandling bør være pasientens atferd og at veien om hjernen kan bli en omvei. Det er altså ulike syn på i hvor stor grad nevrobiologisk forskning er relevant for å forstå PTSD.

PTSD er definert som en angstlidelse som utvikles i møte med en potensielt traumatisk hendelse, og er en prevalent diagnose (de Jong et al., 2001) Det har vært hevdet at behandling for angst og PTSD er inne i en blindgate (McNally, 2006). Det er altså behov for bedre forståelse og behandling av lidelsen. I Norge er livstidsprevalensen for PTSD 2,6 % (Amstadter, Aggen, Knudsen, Kjennerud & Kendler, 2012). deJong et al. (2001) studerte livstidsprevalensen av PTSD i flere land med tidligere høyt konfliktnivå og fant høy populasjonsrate, eksempelvis 18 % i Gaza og 38 % i Algerie. Tall for USA viser en livstidsprevalensen på 9 % (deJong et al., 2001). Det finnes flere behandlingsmetoder som har vist effekt for PTSD, og kognitiv atferdsterapi har mest evidens (Gersons & Olf, 2005; Ressler, Monson, & Gutner, 2007). Det er likevel slik at

40 % av pasientene som blir behandlet med kognitiv atferdsterapi opplever lite eller ingen symptombedring (Bradley, Greene, Russ, Dutra, & Westen, 2005; Schnurr, Lunney, Sengupta, & Waelde, 2003). I møte med det høye antallet pasienter som ikke får hjelp av kognitiv atferdsterapi, hevder McNally (2006) at man bør åpne for at nevrobiologisk kunnskap kan informere psykologisk behandling av blant annet PTSD.

Det er gjort gjentatte studier som viser strukturelle endringer, samt funksjonelle endringer i hjerneaktivering hos mennesker med PTSD. En meta-analyse av Etkin & Wager (2007) viser til hyperaktivering av amygdala, redusert aktivering av medial prefrontal korteks, og minsket volum og redusert aktivering i hippocampus. Denne oppgaven diskuterer hvilke konsistente strukturelle og funksjonelle nevrobiologiske funn som er gjort i amygdala, medial prefrontal korteks og hippocampus hos mennesker med PTSD. Kan disse funnene øke den psykologiske forståelsen av lidelsen?

Først vil PTSD-diagnosen presenteres. Deretter vil det gjøres en gjennomgang av de strukturelle og funksjonelle funnene i amygdala, medial prefrontal korteks og hippocampus, samt den tradisjonelle tolkningen av disse funnene. I diskusjonene utforskes det hva de nevrobiologiske funnene kan brukes til. Diskusjonen består av tre deler; den første delen ser på de nevrobiologiske funnene ved PTSD. Del to ser den tradisjonelle tolkningen i forhold til en alternativ tolkning av Suvak og Barret (2011). Hensikten med dette er å se om tolkningene av de nevrobiologiske funnene kan forklare symptomatologien ved PTSD. I en gjennomgang av funn ved PTSD, viser det seg at disse funnene ikke er spesifikke for diagnosen, men også er registrert ved andre psykiske lidelser. Ved å integrere nevrobiologi og psykologi kan man få en økt forståelse av grunnfenomenet ved psykiske lidelser generelt, og ikke bare i forhold til PTSD (Suvak & Barret, 2011). Hvordan kan man så nærme seg denne integreringen? Den tredje delen utforsker skillet mellom nevrobiologi og psykologi, og utfordringer med dette skillet diskuteres.

Deretter vil det bli sett på muligheter for integrering mellom de to analysenivåene. Til slutt diskuteres implikasjoner av de nevrobiologiske funnene. Hva har vi egentlig grunnlag for å si basert på nevrobiologisk funn ved PTSD?

Metode

Metoden er litteratursøk hovedsakelig på søkebasene PubMed, Isi Web of Knowledge og PsychNet. Forfatteren har gjort et skjønnsmessig utvalg av relevante artikler for problemstillingen. Søkeord som ”neurological research on PTSD”, ”neuroimaging”, ”neurobiology of PTSD”, ”implications of neurological research” ble benyttet. Oppgaven tar ikke mål av seg til å gi et fullstendig utfyllende bilde av studier på de aktuelle områdene. Det vurderes likevel at det er benyttet tilstrekkelig relevant litteratur til at temaet belyses godt.

Teoridel

Posttraumatisk stresslidelse

PTSD kan føre til betydelig funksjonsnedsettelse og redusert livskvalitet. Lidelsen utvikler seg til en kronisk tilstand for mange, og det er funnet sammenheng mellom lidelsen og økt dødelighet (Shnurr, Green, & Kaltman, 2007). PTSD er definert som en angstdiagnose og symptomene på PTSD kan oppstå etter en hendelse hvor man er utsatt for alvorlig fare for skade eller død, og opplever ekstrem frykt eller hjelpsløshet. Symptomene ved PTSD er gjenopplevelse, hyperaktivering og unngåelse. Gjenopplevelse kan være påtrengende minner av hendelsen, drømmer eller flashbacks. Hyperaktivering karakteriseres av en økt skvettenhet, konsentrasjonsproblemer og vansker med å kontrollere sinne, samt økt årvåkenhet for fare. Det forekommer ofte en opplevelse av forkortet fremtid og problemer med søvn er også vanlig. Unngåelse involverer å unngå alt som minner om traumet (American Psychiatric Association., 1994). Påminnere om traumet kan trigge spesielt gjenopplevelsessymptom og unngåelse, mens hyperaktiveringen kan være tilstede mer kontinuerlig (Mahan & Ressler, 2011). Emosjonell

nummenhet er vanlig og kjennetegnes av at personen ikke føler positive emosjoner som kjærlighet, tilfredshet og glede (American Psychiatric Association., 1994). I den kommende utgaven av DSM vurderes det å gjøre emosjonell nummenhet til en egen symptomkategori. Da blir det eventuelt fire hovedkategorier, ikke tre som det er i dag (Lanius, Bluhm, Lanius, & Pain, 2006).

Heterogenitet og komorbiditet. Det er stor heterogenitet i symptomer blant de som får diagnosen. Samtidig er det høy grad av komorbiditet blant de som er blitt diagnostisert med PTSD. Selv om PTSD er definert som en angstdiagnose, rapporterer mennesker med PTSD også sterke opplevelser av sinne, skam, avsky og sorg (Ressick & Miller, 2009). Lidelsen er også forbundet med forstyrrelser i basale mekanismer som oppmerksomhet, arbeidshukommelse og langtidshukommelse (Shaw et al., 2009; Shell, Marshall, & Jaycox, 2004). Depresjon, andre angstlidelser og alkoholmisbruk er lidelser som også viser seg å være klinisk signifikante konsekvenser av traumehendelser. Opp til 92 % av de som møter kriteriene for PTSD har også symptom som møter kriterier for en annen psykisk lidelse (Brown, Campbell, Lehman, Grishan, & Mancill, 2001). Dersom mennesker utvikler PTSD er de også i større risiko for å utvikle somatisk sykdom (Friedman, Kean, & Resick., 2007) og dette fører igjen til stor variasjon i det kliniske bildet (Kroes, Rugg, Whally, & Brewin, 2011).

Potensielt traumatiske hendelser. Å oppleve en traumehendelse er nødvendig for å utvikle PTSD, men det er ikke tilstrekkelig (Vogt, King & King, 2007). Det er et forhold mellom alvorlighetsgrad på traumehendelsen og alvorlighetsgrad på symptomer. Likevel er det slik at de fleste som er utsatt for en traumatisk hendelse ikke utvikler kronisk PTSD. Forholdet mellom traumehendelse og utvikling av PTSD er altså ikke noe entydig forhold, man ser likevel en klar sammenheng mellom type hendelse og alvorlighetsgrad på symptomer. Krig, voldtekt og

mishandling er opplevelser som gir en høy sannsynlighet for å utvikle PTSD (Rosenman, 2002), og vold i barndommen er det sterkt knyttet til kronisk PTSD. Det er mye forskning på risikofaktorer for å utvikle PTSD, men mye av forskningen har design som gjør det vanskelig å anslå kausale sammenhenger. Friedman et al. (2007) etterlyser mer longitudinell forskning for å kunne anslå kausale sammenhenger, men påpeker samtidig at dette ikke gir kunnskap om de underliggende mekanismene for de kausale sammenhengene.

Nevrobiologiske funn ved PTSD

Avbildningsteknikker. Et forsøk på å finne de underliggende nevrobiologiske mekanismene for PTSD er å bruke avbildningsteknikker. Avbildningsteknikker er en metode som kan avdekke eventuelle likheter eller ulikheter i struktur og funksjon i hjerneområder. Tre grupper måles ofte; (1) de som har utviklet PTSD; (2) de som har opplevd traumatiske hendelser, men ikke har PTSD; og (3) de som ikke er traumatiserte. Det interessante her blir da å sammenligne funn fra de tre ulike gruppene. Funksjonelle funn viser grad av aktivering i ulike områder i hjernen. Funksjonelle avbildningsteknikker som PET, SPECT og fMRI viser glukoseopptak og blodgjennomstrømning. Da kan man samtidig gi personer oppgaver som man tenker skal stimulere ulike hjerneområder og sammenligne resultatene til de ulike gruppene. PET og SPECT kan også følge nevrane baner og se på fordelingen av neurotransmittorer som eksempelvis dopamin og serotonin. Strukturelle funn viser størrelsen på ulike områder i hjernen. MRI tar presise bilder av eventuelle strukturelle endringer (Brodal, 2007). Det er også her den samme utfordringen som Friedman et al. (2007) påpeker, i forhold til kausalitetsproblematikk. Det er behov for longitudinelle studier for å kunne anta kausale sammenhenger mellom strukturelle og funksjonelle forskjeller, og symptomatologi.

Jeg vil foreta en gjennomgang av funn fra nevrobiologiske avbildningsteknikker i forhold

til PTSD. Gjennomgangen er avgrenset til områdene; amygdala, medial prefrontal korteks (mPFC) og hippocampus.

Amygdala. PTSD er som nevnt definert som en angstdiagnose og de nevralt mekanismene bak fryktreaksjoner er derfor forsket mye på i forbindelse med PTSD (Diebec & LeDoux, 2010). Hjernestrukturen amygdala er en del av det limbiske system og er et antatt viktig område i forhold til emosjoner, emosjonelt betinget atferd og fryktreaksjon. Amygdala ligger i tinninglappen og består av flere kjerner. Amygdala fungerer som hjernens alarmsentral og en sentral oppgave er læring av sammenheng mellom stimulus og dens emosjonelle verdi (Brodal, 2007). Stimuli fra miljøet går fra thalamus og videre til amygdala. Her kobles informasjonen opp mot tidligere minner og slik avgjøres det om stimuli i miljøet er truende for individet. Emosjonelle minner blir altså avgjørende for hvordan man reagerer på nåtiden. Samtidig er læringen i amygdala bygd opp rundt prinsippet om generalisering. Dette betyr at om nåtiden inneholder stimuli som ligner på stimuli fra fortiden, vil amygdala sette i gang en aktiveringsrespons. Slik kan en med PTSD få en voldsom fryktrespons uten at det er noe i nåtiden som egentlig utgjør en trussel (Diebec & LeDoux, 2010). I følge Öhman (2005) kan denne aktiveringen skje uten at bevisste tanker aktiveres. Stimuli som assosieres med minnet kan prosesseres uten at korteks er involvert og slik kan personen reagere med frykt uten å være bevisst på hva han/hun reagerer på (Blindheim, 2008; Diebec & LeDoux, 2010; Öhman 2005). Amygdala er altså antatt å være viktig for prosesser som fryktprosessering og fryktlæring. Det ser ut til at informasjon linkes opp mot emosjonelt minne og informasjon om hvilken kontekst stimulus kommer fra. Dette fører så til en eventuell igangsetting av fryktrespons som resultat.

Amygdala er en kompleks struktur og de mest sentrale kjernene er lateral kerne (LA), basal kerne (BK) og sentral kerne (SE), samt en subgruppe med celler som kalles «intercallated

cells» (ICC). Den laterale kjernen tar i mot sansestimuli fra alle modaliteter som lukt, smak, hørsel og smerte. Dette gjør lateral kjerne til en slags port for sansestimuli. Lateral kjerne ser også ut til å være det område der nøytralt signal kobles til ubehagelig signal ved betinging. Det finnes to hovedveier inn til lateral kjerne, ”low road” og ”high road.” Sansestimuli kan gå direkte fra thalamus og inn til lateral kjerne uten å ta vegen om korteks, noe som kalles ”low road.” Slik kan får man en hurtig fryktrespons uten at man i utgangspunktet var bevisst stimuli. Den andre veien kalles ”high road” og er vegen om korteks og bevisstheten, og da tar det litt lengre tid å prosessere informasjonen (Diebec & LeDoux, 2010). Den basale kjernen mottar informasjon fra hippocampus, enthorinal og polymidal korteks. Dette er områder som gir informasjon om konteksten der stimuli forekommer. Sentral kjerne er den kjernen som hovedsakelig sender informasjon fra amygdala til andre områder, og blir slik ansvarlig for å sette i gang fryktrespons. Fra sentral kjerne går det projeksjoner til hypothalamus, CNS-modulerende system, og «periaqueductal gray». Og slik regulerer sentrale kjerne de atferdsmessige, autonome og endokrine fryktresponsene (Diebec & LeDoux, 2010).

Funn ved PTSD. Personer med PTSD har en annen reaksjon på stimuli enn personer uten PTSD. Det er gjort en rekke studier på amygdala og PTSD som har gitt mange funn (Etkin & Wager, 2007). De funksjonelle funnene tyder på en hyperaktiv amygdala. Det ser ut til at det normale fryktresponssystemet er unormalt regulert. Amygdala er overaktiv i jobben med å detektere og reagere på stimuli (Jovonovic & Norholm, 2011). Mange ulike paradigmer brukes for å studere forholdet mellom ulike typer stimuli og amygdalas aktivering. En måte å studere sammenhengen på, er å presentere stimuli som er traumerelatert for slik å måle reaksjon i amygdala hos både (1) de som har PTSD og (2) de som ikke har utviklet PTSD etter potensielt traumatisk hendelser, og (3) de som ikke har vært utsatt for traumer. Pissiotta et al. (2002) fant at

blant annet at amygdala ble sterkere aktivert hos krigsveteraner da de ble presentert for stimuli som var traumerelatert sammenlignet med kontrollgruppe.

Shin et al. (2005b) har studert hvordan mennesker med PTSD reagerer på fryktstimuli som ikke er traumerelaterte. Ved å presentere redde ansikt og glade ansikt for et utvalg med og uten diagnosen PTSD, og måle reaksjon med fMRI, fant de ulike responsmønstre hos de to gruppene. Hensikten med denne studien var å se om overaktiveringen forekom ved presentasjon av stimuli som ikke er traumerelatert. De målte også aktivering i prefrontale områder for å se på forbindelsene mellom aktivering i amygdala og aktivering i prefrontale strukturer. I forhold til aktivering i amygdala viser funnene at amygdala også er overaktiv i møte med negativt stimuli som ikke er traumerelatert. De fant at denne overaktiveringen korrelerte positivt med symptomgrad på PTSD (Shin et al., 2005b). Det ser altså ut til å være en korrelasjon mellom grad av aktivering i amygdala og symptomgrad.

Rauch et al. (2000) fant også at amygdala hadde en overaktiv respons på negativt stimuli som ikke var traumerelatert. Dette antas å føre til en generaliseringseffekt der en mengde stimuli med negativ valens, fører til sterkere reaksjoner hos mennesker med PTSD, selv om stimuli ikke er traumerelaterte. Stimuli i studiet til Rauch et al. (2000) var triste fjes presentert sublimt, noe som indikerer en stor grad av automatikk i amygdala sin aktivering og deretter aktivering av HPA-aksen som medfører igangsetting av autonome, endokrine og atferdsmessige reaksjoner. Denne aktiveringen virker altså å være generell og aktiveringen kan skje uten at personen med PTSD har et bevisst forhold til stimuli som trigger aktiveringen. Frewen og Lanius (2006) foreslår at PTSD først og fremst skyldes en unormalitet i affektregulering og ikke bare en manglende nedregulering av frykt. Dette med bakgrunn i hyperresponsiviteten registrert i amygdala hos de med lidelsen.

Det ser ut til å være funksjonelle endringer i amygdala hos de med PTSD, men det er lite som tyder på strukturelle endringer i området. Shin, Scott, Rauch og Pitman (2005a) hevder at det ikke er klar evidens for strukturelle endringer i amygdala. En metastudie gjennomført av Woon og Hedges (2009) finner ikke konsistente resultat som tyder på endret volum i amygdala hos mennesker med PTSD. Meta-studien var basert på forskning som hadde kontrollgrupper både med mennesker som ikke hadde vært utsatt for hendelser med høy sannsynlighet for traumatisering og mennesker utsatt for potensielt traumatiske hendelser uten at de utviklet PTSD. Det var altså ingen signifikante forskjeller i amygdalavolum mellom gruppene, men høyre amygdala viste seg å være signifikant større enn venstre amygdala i begge gruppene. Dette studiet viste altså en asymetri i amygdalavolum hos de to gruppene (Woon & Hedges, 2009).

Det er kjent at amygdala er involvert ved fryktatferd. Suvak og Barret (2011) påpeker at det finnes mange ulike atferdsresponsers i møte med fare og at ikke alle disse involverer amygdala. Unngåelse er eksempel på atferd som forekommer hos rotter selv om de har fått fjernet amygdala. Suvak og Barret (2011) stiller spørsmålsteget ved hva som er det ekte fryktnettverket. Om det er mange nettverk involvert i frykt, hva gjør at disse nettverkene kommer under samme kategori? Er det da persepsjonene av trussel som blir hovedtrekket ved frykt og ikke et spesifikt nettverk for atferd? Suvak og Barret (2011) viser også til en metastudie av Lindquist, Wager, Kober, Bliss-Moreau & Barret (2010), der de fant at amygdala ikke er nødvendig verken for opplevelsen av eller persepsjon av trussel. Amygdala er ikke signifikant aktivert ved skumle opplevelser. Det var imidlertid en konsistent økning i aktivering av amygdala ved opplevelsen av emosjoner som avsky, tristhet og sinne. Persepsjonen av frykt var konsistent assosiert med økt aktivering i amygdala. Ut i fra dette kan man derimot ikke anta at amygdala er avgjørende for persepsjon av frykt. Mennesker med skade i amygdala kan for eksempel

gjenkjenne frykt i ansikt (Tsuchiya, Moradi, Felsen, Yamazaki, & Adolphs, 2009).

Det ser ikke ut til å være en klar sammenheng mellom prosessering av frykt og PTSD. Slik kan man si at antagelsen om at PTSD skyldes en abnormalitet i fryktresponsen svekkes (Tsuchiya et al., 2009). En annen observasjon som kan stille spørsmålsteget ved at PTSD er begrenset til å være en fryktlidelse, er at amygdala i seg selv ikke er et hjerneområde som er spesifikt relatert til opplevelsen av frykt eller trussel. Amygdala ser ut til å være aktivert ved de fleste negative følelser. Amygdala er også involvert ved belønning, overraskelse og oppstemthet (Sergeyev, Chochol, & Armony, 2008). Aktivitet i amygdala øker ved ukjent materiale, også når det ukjente materialet ikke har noe spesifikk valens (Wright et al., 2008). Disse funnene kan tyde på at aktivering i amygdala ikke bare representerer en frykttilstand. En alternativ hypotese er at funksjonen til amygdala er å avgjøre hvor viktig stimuli er. Amygdala antas da å være en *modulator* som regulerer i hvor stor grad andre hjerneområder skal prosessere stimuli. Slik får individet informasjon som kan brukes for å avgjøre respons på stimuli (Ewebank, Bernard, Croucher, Ramponi, & Calder, 2009). Flere funn som støtter denne hypotesen er at amygdala ser ut til å være involvert i å evaluere objekt i forhold til målrelevans (Sander, Grafman & Salla, 2003) og at amygdala ser ut til å være mest aktivert i forbindelse med ambivalens og usikkerhet (Herry et al., 2007).

Det kan altså se ut som amygdala i stedet for å sette i gang en frykttilstand heller regulerer grad av årvåkenhet. Årvåkenhet involverer økt synaptisk aktivitet og gjør at individet kan prosessere mer informasjon, som igjen gjør det mulig å redusere usikkerheten som individet står ovenfor. Ambivalens og usikkerhet er altså knyttet til de samme automatiske markørene som frykt og skaper et potensial i kroppen for endringer av affekt (Barret & Bliss-Moreau, 2009). Endring i affekt kan så bli kategorisert av den enkelte som et fysisk symptom, en følelse som for

eksempel frykt eller sinne. Det kan også føre til at den enkelte kategoriserer omverdenen ut i fra dette, da for eksempel at en person man møter er snill eller truende (Barret, 2006).

Oppsummert er hyperresponsivitet i amygdala altså et konsistent funn ved PTSD, men dette betyr ikke at PTSD kun er en fryktlidelse. Om man ser bort i fra den sterke linken mellom frykt og amygdala sin respons, kan man tolke resultat fra nevrobiologisk forskning på en annen måte som gjør at resultatene blir mer konsistent med atferdsperspektivet (Suvak & Barret, 2011). Dette betyr ikke at frykt ikke er en sentral del av lidelsen, men at aktivering av amygdala også er involvert ved opplevelsen av mange ulike emosjoner. Noe som kan forklare at det å ha PTSD også involverer sterke opplevelser av mange negative emosjoner. Den psykologiske betydningen av en hyperaktiv amygdala er derfor, i følge Suvak og Barret (2011), fremdeles et uavklart vitenskapelig spørsmål.

Medial prefrontal korteks. Medial prefrontal korteks (mPFK) inkluderer anterior singuli (AS), subcallosal korteks, og medial frontal gyrus. Prefrontale områder er forbundet med den bevisste tanken. I forhold til PTSD ser det ut til at anterior singuli (AS) er det område som er mest involvert (Jovanovic & Norholm, 2009). Anterior singuli kan deles inn i rostrale og dorsale deler som virker å ha ulik virkning på uttrykk og inhibisjon av frykt. Anterior singuli er ikke opprinnelig regnet som en del av det limbiske system, området er likevel involvert ved emosjonell aktivering. Det er også aktivert ved kognitive prosesser (Brodal, 2007). Anterior singuli har tilknytning til et stort antall områder i hjernen, blant annet amygdala (Shin, 2009). Området er derfor delaktig i mange prosesser. Anterior singuli er involvert i regulering av uttrykk av emosjoner, både autonome, nevroendokrine og atferdsmessige uttrykk (Vogt & Gabriel, 1993; i Lanius et al., 2006). Det ser også ut til at anterior singuli er viktig for subjektive opplevelser av

emosjoner, da spesielt dorsale anterior singuli (Lane, 1998). Anterior singuli er involvert i kognisjon, ved arbeidsminnet, samt ved overvåking og valg av atferd (Brodal, 2007).

Funn ved PTSD. MRI-studier har rapportert redusert størrelse av medial prefrontal korteks (mPFK) hos personer med PTSD (Shin, Scott, & Pitman, 2006). Det er også funnet mindre volum på anterior singuli (AS) hos personer med PTSD (Woodward et al., 2006). Funksjonelle avbildningsteknikker viser redusert aktivitet i mPFK og spesifikt i AS hos mennesker med PTSD. Det kan altså se ut som at det er en hypoaktivering i disse områdene ved PTSD. Denne hypoaktivering er funnet i flere ulike forsøkssettinger med ulike typer stimuli og ulike oppgaver (Lanius et al., 2001). Ved presentasjon av traumatiske narrativer sammenlignes aktiveringen hos to grupper; personer med og uten PTSD som har opplevd traumatiske hendelser. De med PTSD har signifikant lavere aktivering i medial frontal gyrus, thalamus, og AS. Noe som indikerer at disse områdene er involvert i det nevralt nettverket som er aktuelle ved PTSD (Lanius et al., 2001). Det er også funnet en hypoaktivering hos de med PTSD ved negative narrativer som ikke har noe med traume å gjøre (Lanius et al., 2003). Mange ulike forskningsdesign er brukt for å måle grad av aktivering i mPFK i møte med ulike typer stimuli. Det være seg krigslyder/bilder (Bremner, Staib, & Kaloupek, 1999), bilder av ansikt som uttrykker frykt (Shin et al., 2005b) og en emosjonell stroop-oppgave (Bremner et al., 2003). Et annet forskningsdesign som kan brukes for å måle aktivering av mPFK er GO/NOGO oppgaver. I disse studiene måles aktivering av mPFK med EEG og fMRI i møte med oppgaver som krever responsinhibisjon. Funnene tyder på redusert aktivitet i rostrale anterior singuli (rAS) hos mennesker med PTSD (Falconer et al., 2008; Wu et al., 2010). Basert på funnene fra de ulike forsøkssettingene, ser det ut til å være en redusert aktivitet i mPFK når stimuli er traumerelaterte, ikke traumerelaterte, men negative, og ved settinger der stimuli har ulike emosjonelle ladninger. Det er også funnet redusert aktivitet i området ved oppgaver som måler responsinhibisjon.

I følge Shin et al. (2004) er det en negativ korrelasjon mellom alvorlighetsgrad på symptom og aktivering i mPFK. Jo mindre aktivering i mPFK, jo større alvorlighetsgrad på symptomer. Shin et al. (2006) påpeker at det er evidens for både strukturelle og funksjonelle ulikheter mellom de med PTSD og kontrollgrupper. Det tydeligste funksjonelle funnet virker å være den minskede responsiviteten i mPFK, da spesielt området rAS (Lanius et al., 2001; Shin et al., 2005a). Det ser ut til at rostrale deler er viktig for prosessering av emosjonelt relevant stimuli og forskning av Etkin, Egner, Peraza, Kandel og Hirsch, (2006) tyder på at området er involvert i regulering av amygdala. Etkin og Wager (2007) rapporterer også om redusert aktivering av rostrale anterior singuli korteks hos de med PTSD, noe de ikke fant hos mennesker med andre angstlidelser (Etkin & Wager, 2007). Redusert aktivitet i rostrale anterior singuli korteks er derimot registrert hos personer med depresjon (Pizzagalli, 2008).

Shin et al. (2006) påpeker likevel at det ikke bare er ensrettede funn i aktivering av mPFK og AS. Noen studier har også funnet økt aktivering i denne regionen (Rauch et al., 1996; i Shin et al., 2006; Sachinvala et al. 2000; Zuebita et al., 1999). Disse motstridende funnene kan kanskje forklares med ulike avbildningsteknikker, men det er mer sannsynlig at det skyldes en dissosiativ tilstand hos deltakerne i studiet. Denne antagelsen støttes i en oversiktsartikkel av Lanius et al. (2006). Funnene tyder på at gjenhenting av traumatiske minner gir ulik aktivering frontalt hos personer med PTSD. Lanius et al. (2006) har funnet to hovedgrupper når det gjelder frontal aktivering og PTSD; de som i forsøkssetting viser en underaktivering i mPFK og de som viser en overaktivering i mPFK. Denne todelingen vises ikke bare ved nevrologiske mål, men også ved autonome mål og subjektive mål. Den gruppen som viser en underaktivering i mPFK utgjør 70% av pasientgruppen og reagerer med gjenopplevelse, flashback eller hyperaktivering i amygdala ved symptomprovokasjon, de har også en økning i hjerterate (Lanius et al., 2001). Den andre

gruppen som utgjør 30 % av utvalget rapporterer en opplevelse av depersonalisering og at de ”soner ut”, altså en form for dissosiasjon. Denne gruppen viser ikke økning i hjerterate ved symptomprovokasjon. Sammenlignet med den førstnevnte gruppen har de en annen nevrologisk aktiveringsrespons. De viser en økt aktivering i AS, mPFC, inferior frontal gyrus, oksipitallappen, parietallappen og medial prefrontal gyrus.

Den dissosiative reaksjonen kan forstås som et forsøk på å minske limbisk aktivering. En forskningsgruppe har sett nærmere på den gruppen pasienter som reagerer med dissosiasjon ved traumestimuli presentert bevisst eller ubevisst (Felmingham et al., 2008). Målet med studien var å se nærmere på fryktprosessering ved ulike nivå av bevissthet. Ved presentasjon av bevisst fryktstimuli reagerer de med dissosiative symptom med en forhøyet aktivering i mPFC og en mindre aktivering i limbiske strukturer sammenlignet med PTSD-gruppen uten dissosiasjon. Når stimuli derimot presenteres ubevisst har gruppen med dissosiasjon en økning i aktivering av de limbiske strukturene. Denne økningen av limbiske aktiveringen viser seg å være høyere hos de med dissosiativ type enn de med PTSD uten dissosiative symptom. Det ser altså ut til at grad av aktivering av prefrontale områder hos de med dissosiative symptom, er avhengig av om fryktstimuli presenteres bevisst eller ubevisst (Felmingham et al., 2008).

Det kan se ut som mPFC ikke inhiberer amygdala tilstrekkelig, noe som kan gi sterkere fryktrespons. Jonovic og Norholm (2011) hevder at manglende fryktinhibisjon kan være en underliggende mekanisme for PTSD. Fryktinhibisjon involverer å lære og gjenkjenne signal på trygghet og diskriminere mellom hva som er trygt og utrygt. Deretter må man undertrykke fryktresponser i situasjoner der man gjenkjenner signaler på trygghet. For at man skal kunne inhibere frykt må man altså lære seg å gjenkjenne og diskriminere trygghetssignaler. Ekstinksjon er en antatt forutsetning for denne fryktinhibisjonen og går ut på at man lærer at det som tidligere

har betydd fare nå er forbundet med trygghet, noe som medfører at stimulus og den negative opplevelsen av stimulus ikke lenger blir like sterkt assosiert (Jovanovic & Norholm, 2011). Det antas at fryktrespons er mest knyttet til subkortikale områder og at fryktprosessering er hurtige prosesser. Gjenkjenning av trygghetssignal antas derimot å involvere blant annet top-down styring av kortikale områder og prosesseres derfor ikke like hurtig (Weike, Schupp og Ham, 2008). I en litteraturgjennomgang av Myers og Davis, (2007) framkommer det at mPFK sin rolle blir stadig mer framtrædende i litteraturen om ekstinksjon. Det viser seg at lesjoner i ventral mPFK forsinket ekstinksjonsprosessen (Morgan, Romanski & LeDoux, 1993). Skader i dorsomediale mPFK førte til en generell økning i fryktrespons ved at dette området forsterker fryktresponsen i ekstinksjonsfasen (Morgan & LeDoux, 1995). Det kan se ut som denne ekstinksjonsprosessen er dysfunksjonell ved PTSD og det er stilt spørsmålsteget ved om dette er en underliggende mekanisme for symptomene på PTSD (Myers & Davis, 2007; Orr et al., 2000; Peri, Shakhhar, Orr & Shalev, 2000).

Jovanovic og Norholm (2011) oppsummerer forskningsfunn i forhold til rAS og utpeker fire punkter der rAS er involvert; responsinhibisjon, emosjonsregulering, inhibisjon av frykt og hypoaktivering hos de med PTSD. De stiller spørsmålet om denne hypoaktiveringen er en sårbarhet for PTSD eller om den er en følge av traumeeksponering som har ført til PTSD-symptom. De antar at redusert evne til å inhibere frykt er en sårbarhetsfaktor for PTSD, men at forsinket ekstinksjon er en tilstand som er et resultat av lidelsen (Jovanovic & Norholm, 2011). Myers og Davis (2007) påpeker at funn rundt mPFK sin involvering i ekstinksjonsprosessen ikke er konsistente og oppfordrer til videre forskning på mPFK sin rolle ved ekstinksjon. I sin systematiske litteraturgjennomgang understreker Quirk og Mueller (2008) også behovet for videre forskning og påpeker flere mulige farmakologiske behandlinger som potensielt kan

understøtte ekstinksjon ved psykologisk behandling. De hevder at forskning på ekstinksjon ikke bare er aktuelt i forhold til behandling av PTSD, men også andre komorbide lidelser som avhengighet (Peters, Kalivas & Quirk, 2009) og andre former for angst (Soroviaet al., 2006). Peters et al. (2009) hevder at både PTSD og avhengighet kan ha utspring blant annet fra samme svikt i ekstinksjon knyttet til områder i mPFC. Kanskje er "av-bryteren" for angst og avhengighet knyttet til samme prefrontale områder (Peters et al., 2009).

Hippocampus. Hippocampus er en subkortikal struktur som ligger i temporallappen. Området er et av de mest plastiske områdene i hjernen og forbindes med læring og hukommelse. Da spesielt episodisk hukommelse og kontekstuell læring (Brodal, 2007). Strukturen er viktig ved stressregulering for eksempel ved å modifisere HPA-aksen. Området har også mange forbindelser med blant annet amygdala. I hippocampus er det en høy tetthet av glukokortikoidreseptorer og man har antatt at området er sensitivt for stresspåvirkning ved blant annet kortisol (Tottenham & Sheridan, 2010). Hippocampus er involvert i kontekstuell fryktbetinging. Når en nøytral hendelse knyttes opp mot ubehagelig resultat vil dette ubehaget ikke bare knyttes opp mot hendelsen, men også den konteksten hendelsen finner sted i. Denne kontekstspesifisiteten er avhengig av hippocampus. Skader i hippocampus medfører ingen konsekvens for selve koblingen mellom hendelse og ubehag, men den kontekstavhengige formen for læring og hukommelse forsvinner (Davidson, 2001).

Det ser ut til at hippocampus er involvert i prosessen med å skille mellom trygge og utrygge signal i miljøet, samt og gjenkalle ekstinksjonsminner (Milad et al., 2007). Trygghetssignal og ekstinksjon er, som nevnt under avsnittet om mPFC, prosesser som antas å være viktig for inhibisjon av frykt. Disse prosessene ser ut til å være forstyrret ved PTSD. Manahan og Ressler (2011) foreslår at den manglende synaptiske plastisiteten i hippocampus og

andre områder innenfor de emosjonelle nettverkene er en underliggende mekanisme for PTSD. De hevder at den manglende plastisiteten i hippocampus hos de med PTSD medfører vansker med kontekstavhengig ekstinksjon av betinget frykt.

Funn ved PTSD. Flere studier har rapportert strukturelle og funksjonelle avvik ved hippocampus hos mennesker med PTSD. I Shin et al. (2006) sin meta-analyse oppsummeres hovedfunnene ved hippocampus og PTSD, der det mest dominante funnet er redusert hippocampusvolum. Dette gjelder både ved studier der kontrollgruppene er mennesker utsatt for alvorlige traumehendelser, men uten PTSD, eller kontrollgrupper med mennesker som ikke har vært utsatt for alvorlige traumehendelser. Woon og Hedges (2010) fant i sin meta-analyse at det er redusert hippocampusvolum hos de med PTSD. De fant også at hippocampusvolumet var redusert hos de som var utsatt for alvorlige traumehendelser, men ikke hadde utviklet PTSD. Den antatte mekanismen har vært celledød og atrofi i dendrittene til nervecellene på grunn av den høye utskillelsen av kortisol til de utsatt for mye stress (Sapolsky, Uno, Rebert, & Finch, 1990). Dyreforsøk har vist at stress hindrer neurogenese i hippocampus (Gould, McEwen, Tanapat, Gaba & Fuchs, 1997). I Shin et al. (2006) sin meta-analyse finner man at mindre hippocampusvolum er negativt korrelert med alvorlighetsgrad på blant annet PTSD-symptomer, dissociative symptomer og depresjonssymptomer.

Funksjonelle funn tyder på lavere aktivitet i hippocampus (Shin et al., 2006) under symptomatisk tilstand, men også under andre kognitive oppgaver som gjenkallelse av emosjonelle og nøytrale ord. Under disse betingelsene viser det seg at hippocampus ikke blir aktivert i møte med disse oppgavene. Shin et al. (2004) fant at manglende aktivering av området i møte med oppgaver kan skyldes at baselineaktiveringen i hippocampus var så høy at det ikke ble observert noen differanse mellom baselineaktivitet og aktivitet i møte med kognitive oppgaver.

Flere studier finner denne høye graden av blodgjennomstrømning i hippocampus ved hvilebetingelser og dette er korrelert med alvorlighetsgrad på symptomer (Shin, Rauch & Pitman, 2005; Shin et al., 2006).

Ved funn som viser strukturelle og funksjonelle endringer i et område er det vanskelig å si noe om kausalitet. Studerer man hippocampusvolum til mennesker som allerede er utsatt for traumatiske hendelser, så vet man ikke noe om størrelsen før den traumatiske hendelsen. Neumeister, Henry og Krystal, (2007) etterlyser studier der man har grupper som er utsatt for lignende traumehendelser. De som har utviklet PTSD kontrolleres opp mot de som har lignende opplevelser, men som ikke har utviklet PTSD. Det bør også være en kontrollgruppe med mennesker som er friske. Gilbertson et al. (2002) sitt studie av størrelse på hippocampus hos tvillingpar har hatt stor betydning for tolkningen av årsak-virkning forhold. Deres studie tyder på at liten hippocampus er en sårbarhetsfaktor for PTSD heller enn en konsekvens av traumeeksponering. Tvillingpar der den ene tvillingen var utsatt for traumehendelser og den andre ikke var utsatt for traumehendelser hadde begge små hippocampus. Slik kunne man predikere om tvillingen som dro i krigen hadde utviklet PTSD ved å se på hippocampus størrelsen til tvillingen som ikke dro i krigen. Symptomgrad hos tvillingen som hadde vært i krig og utviklet PTSD korrelerte negativt med hippocampusvolum hos tvillingen som ikke hadde vært i krig. I dette studiet kontrollerte de også for tidligere traumatiske hendelser.

Selv om flere studier rapporterer mindre hippocampus hos mennesker med PTSD er ikke dette noe entydig funn. Flere har ikke funnet redusert hippocampusvolum hos mennesker med PTSD (Carrion et al., 2001; DeBellis et al., 2002). To longitudinelle studier har heller ikke funnet noen endring av volum over tid. Debellis, Hall, Boring, Frustaci & Moritz (2001) målte hippocampusvolum hos ungdommer med PTSD to år etter første måletidspunkt. Bonne et al.

(2001) fant ikke forskjell i volum mellom de som utviklet PTSD og de som ikke gjorde det etter en traumehendelse, verken like etter hendelsen eller ved 6 måneders oppfølging.

Flere av studiene der det er funnet mindre hippocampus er utvalget karakterisert med høy komorbiditet. Både rusavhengighet og depresjon er vanlige komorbide lidelser med PTSD, og er også korrelert med mindre hippocampusvolum (Hedges & Woon, 2010; Shin et al., 2005). Neumeister et al. (2007) har forslag til variabler som kan forklare de sprikende funnene. Om man er utsatt for ulike typer traumer kan dette kanskje føre til ulik påvirkning på hippocampus. Det kan også være at tid er viktig; hvor lenge de traumatiske hendelsene har foregått, samt når i utviklingen traumehendelsen(ene) forekommer. Det er mulig at hippocampus kan være ekstra sårbar i enkelte perioder i livet, såkalt sensitive perioder. Det er da området er på sitt mest plastiske og samtidig også da på sitt mest sårbare. Om man opplever traumehendelser i de periodene i livet da hippocampus er mest plastisk, er det usikkert om dette har umiddelbar konsekvens for strukturen og funksjonen til området (Tottenham & Sheridan, 2010). Tottenham og Sheridan (2010) understreker viktigheten av bevissthet rundt denne usikkerheten når funn fra avbildingsstudier skal tolkes. Kunnskap om sensitive perioder og måletidspunkt kan være nyttig å ha med seg for å tolke sprikende forskningsfunn blant annet i forhold til strukturelle og funksjonelle endringer av hippocampus ved traumatiske opplevelser.

I sin oversiktsartikkel oppsummerer Tottenham og Sheridan (2010) forskningsfunn som kan tyde på at mennesker er ekstra sårbare for stress i miljøet tidlig i livet. Resultatet av denne stresspåvirkningen vil variere avhengig av når de strukturelle og funksjonelle målingene gjøres. De viser til to longitudinelle studier der det er gjort målinger av hippocampus både i barndom og ungdom (DeBellis et al., 2001) eller voksen alder (Andersen & Teicher, 2004). I studiet til DeBellis et al. (2001) fant de ikke ulikhet i hippocampusvolum hos ungdommer som var utsatt for tidlige potensielle traumatiserende opplevelser og de som ikke var det. Andersen og Teicher

(2004), som målte i voksen alder, fant derimot endringer i hippocampus hos den gruppen som var utsatt for høyt nivå av stress i barndommen. Woon og Hedges (2008) målte størrelse av hippocampus hos barn og voksne med PTSD fra tidlige barndomsopplevelser. De fant mindre hippocampusvolum hos voksne med PTSD som hadde opplevd stor mengde stress i tidlig barndom. De fant ikke endring i hippocampusvolum hos barn med PTSD som hadde opplevd mye stress tidlig i livet. Ut i fra dette antar Woon og Hedges (2008) at det er en sammenheng mellom hippocampusvolum og stress i barndommen, men at dette ikke gir seg utslag i volumforskjeller før i voksen alder. Tottenham og Sheridan (2010) foreslår at denne "utsatte" endringen i hippocampus struktur og funksjon skjer som en konsekvens av endringer i andre områder som amygdala, som igjen har andre sensitive perioder enn hippocampus.

Behandlingsforskning

Det er behov for flere behandlingsstudier som ser på eventuelle nevrobiologiske endringer før og etter behandling av PTSD. De nevrobiologiske funnene presentert over er gjort i forsøkssettinger der man har sett på funksjonelle forskjeller ved ulike typer stimuli, samt strukturelle forskjeller hos de med PTSD. Det er derimot få studier som har målt funksjonelle og strukturelle forskjeller hos mennesker med PTSD før og etter behandling. Hvis mPFC-strukturen er mindre og underaktivert hos de med PTSD, hva skjer etter vellykket behandling av PTSD? Felmingham et al. (2007) rapporterte det første studiet som undersøkte funksjonelle endringer før og etter behandling med eksponeringsbasert terapi. De fant at behandling som medførte symptomlette var assosiert med økt aktivitet i rAS og redusert aktivitet i amygdala ved fryktprosessering. En senere studie fant at størrelse på rAS predikerte behandlingsrespons ved kognitiv eksponeringsterapi (Bryant et al., 2008). Etkin og Wager (2007) fant ikke at andre angstlidelser hadde lavere aktivering i rAS, det er derimot funnet lavere aktivering av rAS ved

depresjon. Området er altså ikke bare assosiert med behandlingsrespons for PTSD, men også ved depresjon (Pizzagalli, 2011). Det blir altså relevant å stille spørsmål om underaktivering i mPFK kan være en underliggende mekanisme for symptomer innenfor flere psykologiske diagnosekategorier? Som nevnt tidligere er det høy forekomst av komorbide lidelser som avhengighet og depresjon hos personer med PTSD. Om det er samme underliggende mekanismer kan det da være behandlingsformer som kan føre til aktiveringsendring av samme området og føre til symptomlette på tvers av diagnosekategorier?

Tradisjonell tolkning av nevrobiologiske funn ved PTSD

Det er nå gjort en gjennomgang av nevrobiologiske funn ved PTSD. For å gjøre denne kunnskapen anvendbar for psykologien er det gjort tolkninger av disse funnene over i psykologiske begreper. Den tradisjonelle tolkningen av nevrobiologiske funn er at underaktivering i prefrontale områder og hippocampus fører til manglende nedregulering av amygdala, noe som igjen fører til en manglende nedregulering av frykt hos mennesker med PTSD. Dette aktiveringsmønsteret er da antatt å gi en økt fryktlæring, manglende evne til å gi passende responser på stimuli som ikke lenger er en trussel, samt en manglende top-down kontroll (Jovanovic & Norholm, 2011). Med mål om å øke forståelsen av lidelsen PTSD gjør man her en tolkning av nevrobiologiske funn. Når en slik tolkning gjøres beveger man seg mellom to ulike nivå av analyse. Fra nevrobiologiske funn i hjernen til psykologiske opplevelser i sinnet, og man er inne på skillet mellom hjerne og sinn. Den tradisjonelle tolkningen av nevrobiologiske funn ved PTSD hevder at manglende inhibisjon av limbiske strukturer, gir manglende inhibisjon av den psykologiske opplevelsen frykt.

Diskusjon

PTSD er en prevalent lidelse og det er behov for å øke forståelsen av symptomer og bedre behandlingsintervensjoner. Hensikten med diskusjonen er å se på implikasjoner av nevrobiologiske funn ved diagnosen PTSD, altså å utforske hva de nevrobiologiske funnene kan brukes til. I den første delen vil de nevrobiologiske funnene ved PTSD presenteres kort og diskuteres. Deretter vil en alternativ tolkning av disse funnene utforskes i den andre delen av diskusjonen. Denne tolkningen vil ses i forhold til den tradisjonelle tolkningen presentert i teoridelen. Målet med dette er å se om tolkningene kan gi forståelse av symptomatologien ved PTSD.

Ved å se på nevrobiologiske funn og tolkningen av disse over i psykologiske begrep er man inne på skillet mellom hjerne/sinn, nevrobiologi/psykologi. Den tredje delen av denne diskusjonen vil omhandle integrering av nevrobiologi og psykologi. Manglende spesifisitet av nevrobiologiske funn ved PTSD, samt den høye komorbiditeten ved lidelsen, kan tyde på felles underliggende mekanismer ved psykiske lidelser. Dette åpner for en diskusjon rundt alternative konseptualiseringer av psykiske lidelser. Søken etter felles underliggende mekanismer fordrer en integrering av nevrobiologi og psykologi. Hvis det er et potensial for bedre forståelse av PTSD og andre psykiske lidelser ved å integrere kunnskap fra de to ulike analysenivåene, hvordan kan så denne integreringen foregå? En diskusjon rundt dette vil involvere utfordringer, men også potensialet for kunnskapsøkning ved en slik integrering. Til slutt vil det bli sett på implikasjoner av nevrobiologiske funn i forhold til PTSD og andre psykiske lidelser.

Nevrobiologiske funn ved PTSD

Her vil de mest konsistente strukturelle og funksjonelle funnene i amygdala, medial prefrontal korteks (mPFK) og hippocampus ved PTSD gjennomgås. Funksjonelle funn ved måling av aktivitet i amygdala tyder på at området er hyperresponsivt ved presentasjon av

traumestimuli, men også når presentert for annet stimulus som er negativt og ikke traumerelatert. Det ser ut til å være en overaktivering av amygdala både når stimuli presenteres bevisst og ubevisst. Det er også en korrelasjon mellom symptomgrad ved PTSD og aktivering av amygdala. Strukturelle endringer er ikke konsistent registrert i området. Suvak og Barret (2011) foreslår at amygdala sin funksjon er mer knyttet til årvåkenhet og fungerer som en modulator av andre områder sin prosessering av stimuli, og ser ut til å være spesielt aktivert i situasjoner med tvetydighet. Slik kan man se på en overaktivering i amygdala som en årvåkenhet som danner et potensiale i kroppen for affektendring. Dette åpner for diskusjon rundt at PTSD er definert som en fyktiagnose.

Det mest konsistente funnet i mPFC ved PTSD er hypoaktivering, samt redusert volum. Hypoaktiveringen er registrert både ved stimuli som er traumerelatert, samt andre negative stimuli og ved oppgaver som måler responsinhibisjon. Forskingen har vært preget av en del motstridende funn i forhold til grad av aktivering. Noe av denne variansen ved funksjonelle funn kan, i følge Lanius et al. (2005), forklares ved en todeling av PTSD gruppen der en undergruppe har forhøyet aktivering av mPFC. Denne hyperaktiveringen er knyttet til dissosiasjonssymptom. I studiet til Lanius et al. (2005) utgjorde gruppen som har en hyperaktivering av mPFC 30 % av utvalget. Funksjonelle funn ved behandlingsforskning tyder på at symptomlette ved PTSD var korrelert med økt aktivitet i AS, samt at størrelsen på rAS predikerte behandlingsrespons. Underaktivering i mPFC og AS er også funnet ved andre psykiske lidelser som depresjon og rusavhengighet. Antatte mekanismer bak PTSD i forhold til mPFC er at en underaktivering fører til manglende nedregulering av limbiske strukturer som amygdala, som da gir seg utslag i manglende fryktinhibisjon.

Det mest konsistente funnet ved hippocampus er mindre volum hos de med PTSD. Det er også registrert funksjonelle forskjeller der det ser ut til at hippocampus har en høyere

grunnaktivitet enn kontrollgrupper. Volum på hippocampus er negativt korrelert med symptomgrad ved PTSD, men også ved depresjon. Den kausale sammenhengen mellom hippocampusvolum og traumatiske hendelser er omdiskutert. Gilbertson et al. (2002) gjorde en tvillingstudie der mindre hippocampusvolum også ble registrert hos tvillingen som ikke opplevde noe traumatisk. Ut i fra dette er det antatt at mindre hippocampusvolum kan anses som en sårbarhet og ikke som et resultat av celledød på grunn av høye mengder glukokortikoider. Senere longitudinell forskning har vist at tidlig stress i barndom fører til minsket hippocampusvolum først i voksen alder. Det er et begrenset antall longitudinelle studier som har funnet denne sammenhengen og det er behov for mer forskning for å få et klarere bilde av eventuelle kausale sammenhenger mellom struktur og hendelser i miljøet.

Det er altså gjort funksjonelle funn i alle de tre områdene, og strukturelle funn i hippocampus og mPFC. Disse funnene er alle korrelert med symptomgrad. I forhold til mPFC er det et studie som viser sammenheng mellom symptomlette og aktivering. Her viste det seg også at størrelse på området predikerte behandlingsrespons (Bryant et al., 2008). I forhold til behandlingsforskning og strukturelle og funksjonelle mål er det begrenset med studier, og her bør det forskes mer. Selv om de strukturelle og funksjonelle funnene gjentatte ganger viser seg å være signifikante, er det likevel også heterogenitet i funn. Noe av denne heterogeniteten kan komme av ulike undergrupper innenfor diagnosekategorien, heterogenitet i utvalg og forsøkssettinger, men det kan også avspeile en faktisk mangel på konsistens. De strukturelle og funksjonelle funnene ved PTSD ser ikke ut til å være spesifikke for diagnosen. Dette åpner opp for diskusjon om mulige felles underliggende mekanismer ved ulike psykologiske diagnosekategorier. Spørsmålet om kausalitet er også relevant i forhold til aktiveringsforskjeller mellom gruppen med PTSD og kontrollgrupper. Er denne forskjellen en sårbarhet i forhold til å utvikle PTSD eller er det en konsekvens av hendelser i miljøet? Samtidig, i hvor stor grad er det

mulighet for endring av struktur og funksjon? Vil slike eventuelle endringer føre til endringer på atferdsnivå? Dette er fremdeles åpne empiriske spørsmål.

Alternativ tolkning av nevrobiologiske funn ved PTSD

Tradisjonelt forklares symptomene med at en underaktivering i prefrontale områder og hippocampus fører til manglende nedregulering av amygdala. Noe som igjen fører til ukontrollert frykt hos mennesker med PTSD. Suvak og Barret (2011) hevder at den tradisjonelle måten å tolke funn på ikke er tilstrekkelig for å forklare symptomatologien i PTSD. Den alternative tolkningen påpeker flere problemer med hypotesen om underregulert frykt. For det første forklarer den ikke symptomatologien i tilstrekkelig grad. For det andre forutsetter den ”manglende kortikale bremseser” på subkortikale områder. Det kausale forholdet mellom kortikale og subkortikale områder er ikke avklart. For det tredje ser man at kortikale områder både har eksiterende og inhiberende virkning på områder som regulerer autonom reaktivitet.

Som nevnt i innledningen er det stor heterogenitet i symptom innenfor diagnosekategorien PTSD. Unormalitet i fryktprosessering, fryktlæring og fryktatferd er en del av symptomatologien. Manglende fryktinhibisjon kan forklare en del av symptomene, men symptomer som opplevelse av skam, avsky og skyld er mye observert hos de med lidelsen. Dette forklares ikke av den tradisjonelle tolkningen av de nevrobiologiske funnene. Den alternative tolkningen hevder at symptomatologien kommer fra en mer generell dysregulering av affekt. Symptomene skyldes ikke bare at prefrontale områder ikke inhiberer subkortikale områder. Prefrontale områder er ikke kun ”bremseser” på subkortikale områder. Forholdet mellom amygdala og prefrontale områder er ikke avklart, og hypotesen om at PTSD er manglende fryktinhibisjon kan anses som en overforenklet forklaring. Det virker å være et gjensidig forhold mellom amygdala og prefrontale områder der nedgang i aktivitet i amygdala er korrelert med nedgang i aktivitet i mPFC og AS,

men Shin et al. (2004) hevder at kausaliteten i forholdet fremdeles er uavklart. Gilboa et al. (2004) fant at amygdala i større grad påvirker prefrontale områder enn omvendt.

Prefrontal korteks gjør mer enn å inhibere subkortikale områder. Gilboa et al. (2004) støtter Suvak og Barret (2011) sin påstand om at manglende kortikale bremses ikke er en kompleks nok forklaring. Den kortikale reguleringen består av både eksitatoriske og inhiberende forbindelser. Det går direkte eksiterende forbindelser fra prefrontale områder til områder i hjernestammen som regulerer autonom aktivitet. Det går også forbindelser som har eksitatoriske virkning på striatum. Når disse forbindelsene ikke har eksitatorisk virkning på striatum, vil dette medføre en manglende inhibisjon av pallidum, som igjen fører til at disse autonome sentrene frigjøres fra inhiberende kontroll. Da får man en situasjon der det blir en manglende kortikal oversikt over kroppslige responser. Det er altså flere forbindelser der en underaktivering av prefrontale områder ikke bare medfører en manglende nedregulering av subkortikale områder, men at dette i noen forbindelser vil medføre eksiterende virkning på områder som regulerer autonom reaktivitet. Det vil medføre en økt autonom reaktivitet, noe Suvak og Barret (2011) mener forklarer dysregulering av aktivering som er funnet ved PTSD.

Den tradisjonelle tolkningen av de nevrobiologiske funnene kritiseres altså av Suvak og Barret (2011) ved at de påpeker manglende forklaringsgrunnlag for symptomatologien. De hevder at PTSD i større grad kan forklares som en forhøyet årvåkenhet som fører til dysregulering av affekt, og ikke bare dysregulering av frykt. Ved å tolke de nevrobiologiske funnene over i en psykologisk forståelse som omhandler manglende nedregulering av frykt, blir det gjort et for stort sprang fra nevrobiologi over i psykologiske begrep. Her utelukkes da andre tolkninger og det blir gjort en antagelse som kan medføre implikasjoner det ikke er empirisk grunnlag for (Suvak & Barret, 2011). Lanius et al. (2006) hevder også at PTSD kan ses på som en

generell dysregulering av aktivering og det er slike flere som støtter denne tolkningen av nevrobiologiske funn ved PTSD.

Forklarer den alternative tolkningen symptomatologien? Suvak og Barret (2011) bruker noe de kaller konstruksjonstilnærming for å tolke funn fra nevrobiologisk forskning ved PTSD på en ny måte. De beskriver konstruksjonstilnærmingen som et forsøk på å finne de mest basale prosessene i hjernen som danner grunnlaget for psykologisk fungering. Disse basisingrediensene antas å være representert som distribuerte nettverk i hjernen. Her går man bort i fra antagelsen om at enkelte hjerneområder er knyttet opp mot enkelte emosjoner og arbeider mer ut i fra en antagelse om at områder i hjernen kan utføre enkelte basisoperasjoner som er involvert i et bredt spekter av komplekse psykologiske kategorier. Dette for eksempel ved emosjonen frykt, der vi kan se at amygdala ofte er involvert. Samtidig er amygdala også involvert i persepsjon av nytt/fremmed stimuli og synspersepsjon.

Psykiske lidelser er, i følge en konstruksjonstilnærming, et resultat av forstyrrelser i de basale psykologiske prosessene. Suvak og Barret (2011) hevder at de kan åpne for en ny forståelse av heterogeniteten i PTSD-gruppen, ved å bruke en konstruksjonstilnærming til diagnosen og de nevrobiologiske korrelatene. Samtidig hevder de at å finne basisfunksjoner i de nevrologiske prinsippene bak PTSD symptomer, også kan være viktig for å forstå patologien ved andre diagnostiske kategorier. De nevrobiologiske funnene er, som nevnt, ikke spesifikke for PTSD-diagnosen (Peters, Kalivas & Quirk, 2009; Pizzagalli, 2011).

Søken etter basale psykologiske prosesser er et ambisiøst prosjekt. Suvak og Barret (2011) påstår ikke å ha funnet prosessene, men hevder at det nærmeste man kommer nå er psykologiske domener som affekt, konseptualisering og eksekutive funksjoner. Suvak og Barret (2011) antar at PTSD symptom kan oppstå ved svikt i et av disse domenene, eller i flere av domenene samtidig. Symptomene kan altså stamme fra økt affektiv reaktivitet, svikt i det konseptualiserende systemet

som danner mening av den affektive reaktiviteten, eller oppstå som et resultat av svikt i eksekutive funksjoner.

PTSD-symptomer kan stamme fra en økt affektiv reaktivitet. Et av de konsistente nevrobiologiske funnene i PTSD, samt flere andre psykiske lidelser, er økt aktivering i amygdala. Denne aktiveringen er ofte blitt tolket som en fryktrespons, men forskning viser at amygdala ikke bare er overaktiv i møte med fryktstimuli. Det ser ut til at også nøytralt stimuli fører til en forhøyet aktivering av amygdala. Dette vil si at det er en mengde stimuli som vurderes som usikkert av amygdala. Noe som fører til at amygdala da modulerer andre områder slik at det blir en økt prosessering av stimuli. Slik får en mengde stimuli høy grad av relevans for mennesker med PTSD. Dette er ikke det samme som en fryktrespons, heller et grunnlag for at alle typer stimuli tilskrives relevans og dermed må prosessere nærmere. Slik kan det dannes et grunnlag for en høy årvåkenhet som gir en høy autonom reaktivitet som igjen resulterer i hyperaktivering.

Denne hyperaktiveringen vil individet forsøke å gjøre meningsfull ved å tolke den. Dersom et menneske opplever endring i homeostasen kan dette oppleves som fysiske symptom, affekt (eksempelvis tretthet eller spenning) eller emosjoner. Om et menneske har høy aktivering som i PTSD, er det mange og stadige skifter i homeostasen som individet forsøker å gjøre meningsfull. Denne høye årvåkenheten medfører da stadige skifter og danner grunnlaget for sterke fysiske opplevelser. På grunn av at mennesker er meningssøkende i forhold til egne fysiske sensasjoner, kan forhøyet og ukontrollert aktivering bli tolket som psykologiske opplevelser og tilskrives psykologisk mening.

Svikt i de eksekutive funksjonene kan resultere i at det blir vanskelig å skille mellom indre og ytre informasjonskilder i tilstrekkelig grad. Mennesker med PTSD har en forhøyet aktivering i amygdala, samtidig er det, som nevnt i teoridelen, en manglende kortikal oversikt over autonome responser i kroppen. Dette kan føre til at det stadig blir fysisk informasjon som får

høy psykologisk relevans for individet. Kjerneaffekt kan da gi interne representasjoner som ikke knyttes opp med informasjon fra den eksterne verden. Dette resulterer i en situasjon der interne tanker og emosjoner vil tilskrives høy relevans for individet, noe som igjen kan hindre informasjonsinnhenting fra det eksterne miljøet. Om informasjon ikke innhentes fra det eksterne miljøet kan det gi en situasjon der individet ikke får nyansert intern informasjon opp mot kontekstuell ekstern informasjon.

Suvak og Barret (2011) påpeker at den manglende kontekstualiseringen av stimuli er i tråd med funn som tyder på en hypoaktivering av hippocampus (Etkin & Wager, 2007). De viser også til forskning av Daniels et al., (2010) der mennesker med PTSD skulle gjennomføre oppgaver som gikk på arbeidsminne. I forhold til kontrollgruppe hadde de vansker med eksternt fokus under oppgaveløsning. Suvak og Barret (2011) antar også at en slik manglende kontekstualisering av stimuli, samt en forhøyet relevans av indre stimuli kan danne grunnlaget for påtrengende symptom/gjennopplevelse og påpeker at dette ikke nødvendigvis er en prosess som foregår utelukkende hos de med PTSD. Dette kan også være en prosess som kan skape påtrengende tanker og psykotiske symptom i andre diagnosegrupper der det er observert lignende aktivering i limbiske og kortikale strukturer. Suvak og Barret (2011) understreker at konstruksjonstilnærmingen kan anses som et utgangspunkt for hypotesetesting og understreker behovet for videre forskning.

Suvak og Barret (2011) påstår altså at den alternative tolkningen i større grad forklarer heterogeniteten i symptomene. Dysregulering av affekt kan gi utslag i ukontrollert frykt, men også dysregulering av andre emosjoner som skyld og skam. Dysregulering av affekt er ikke det samme som dysregulering av emosjoner. Affekt er begrep som omfatter et stort spekter av sensasjoner, som for eksempel tretthetsopplevelse og vansker med å skille mellom indre og ytre stimuli. Begrepet affekt kan derfor anses som mer omfattende og mer grunnleggende enn begrepet

emosjoner. Det er altså forskjell på å anse PTSD som en dysregulering av affekt og en dysregulering av frykt, der den sistnevnte tolkningen kan ses på som for snever til å romme hele bredden i symptomer. Den alternative tolkningen av nevrobiologiske funn over i psykologiske begrep er et forsøk på å integrere to ulike nivå av analyse. Ved å tolke funnene som en dysregulering av affekt hevder de å ha en tolkning som i større grad forklarer symptomatologien. De hevder også at denne tolkningen ikke bare kan øke forståelsen av diagnosen PTSD, men også andre psykiske lidelser.

Skille mellom nevrobiologi og psykologi

Det er et skille mellom nevrobiologiske funn ved psykiske lidelser og klinisk forskning som fokuserer på mekanismene ved psykopatologi (Sanislow et al., 2010). For å gjøre nevrobiologisk forskning anvendbar for psykologien gjøres det tolkninger av funn over i psykologiske begreper. Det er til nå gjennomgått to tolkninger av nevrobiologiske funn ved PTSD. I prosessen med å gjøre nevrobiologi anvendbar gjør man med disse tolkningene et sprang mellom nevrobiologi og psykologi. Denne delen av diskusjonen vil omhandle utfordringer ved å ta dette spranget i form av tolkninger, for deretter å se på mulighetene for integrering av nevrobiologi og psykologi. De nevrobiologiske funnene ved PTSD er ikke spesifikke for diagnosen, men observeres også ved andre psykiske lidelser. En undersøkelse av integrering av nevrobiologi og psykologi kan både øke forståelsen av PTSD, og av andre psykiske lidelser. Slik blir det aktuelt å se på integrering av de to analysenivåene generelt og ikke bare i forhold til diagnosen PTSD.

Integrering av kunnskap fra nevrobiologi og psykologi. Det kan det ligge et potensial for å finne felles underliggende mekanismer ved psykiske lidelser ved en integrering av kunnskap fra nevrobiologi og psykologi (Kendler, 2008). Suvak og Barret (2011) påpeker at de nevrobiologiske funnene ikke er spesifikke for PTSD. Det er andre diagnoser som også er relatert

til endringer i de samme områdene. Som nevnt i teoridelen er noen av de samme funnene gjort hos mennesker med depresjon og avhengighetsproblematikk. Selv om hyperaktivering i amygdala er forbundet med PTSD, ser det ut til å være enda mer konsistente hos mennesker med sosial fobi og panikk lidelser, sett i forhold til kontrollgrupper med friske (Wager, Lindquist & Kaplan, 2007). Kanskje betyr dette at forklaringsgrunnlaget ved disse funnene blir svakere fordi de ikke forklarer spesifikk symptomatologi ved de ulike diagnostiske kategoriene. Eventuelt kan det kanskje også tyde på noen felles underliggende mekanismer som kan gi utslag i symptomer innenfor flere ulike diagnostiske kategorier. Om man ser det slik kan funnene være med å forklare den store heterogeniteten innenfor diagnosen, men også den høye komorbiditeten hos de med PTSD.

Påstanden om felles underliggende nevrobiologiske mekanismer ved psykiske lidelser kan se ut til å sammenfalle med teorier om transdiagnostikk (Kendler, 2008). Suvak & Barret (2011) bruker det psykologiske begrepet dysfunksjon i affektregulering, ikke bare som et antatt psykologisk grunnfenomen ved PTSD, men også ved andre psykiske lidelser. Det er høy grad av komorbiditet ved PTSD-diagnosen (Brown et al., 2001), det samme ser man ved andre diagnoser (First, 2005). Forskning viser at behandling av en psykisk lidelse ofte også medfører reduksjon i symptomer på komorbide tilstander (Paris, 2008 i Hagen, Johnson, Rognan, & Hjemdal, 2012). En integrering av nevrobiologi og psykologi kan gi potensial til å finne grunnfenomen ved psykiske lidelser, ikke bare i forhold til PTSD. Det er store utfordringer med en slik integreringsprosess, og disse utfordringene vil nå bli undersøkt nærmere.

Utfordringer ved integrering av nevrobiologi og psykologi. En integreringsprosess av de to analysenivåene involverer at man har nevrobiologiske funn som man tolker over i psykologiske begrep. Her vil det bli sett nærmere på utfordringer med de psykologiske begrepene. Deretter vil utfordringer med tolkningene av de nevrobiologiske funnene over i psykologiske

begrep bli utforsket. Til slutt vil metodiske utfordringer ved de nevrobiologiske funnene diskuteres.

Psykologiske begrep. Ved en diskusjon rundt PTSD som fryktdiagnose med utgangspunkt i nevrobiologi er det en utfordring med ulike begrepsapparat. Et eksempel på et psykologisk begrep er emosjoner. En emosjon som frykt kan gi atferdsuttrykk som flukt-, kamp- eller frysrespons. Frykt er likevel ikke noe basal prosess i hjernen. Det er stor heterogenitet i hjerneaktivitet registrert ved atferdsuttrykk som psykologien kategoriserer som frykt. Dette gjelder flere emosjoner, så vel som andre psykologiske begrep som kognisjon og persepsjon (Suvak & Barret, 2011). Her er man inne på skillet mellom hjerne/sinn og det kan virke uoverkommelig å forsøke å forene de ulike perspektivene på menneskelig fungering. Det virker likevel å være en tendens til mer fokus på å integrere kunnskap fra ulike analysenivå (Morris & Cuthbert, 2012).

Psykologiske begreper må anses som konstrukter. Diagnoser er også konstrukter der en samling av symptom basert på atferdsobservasjoner er kategorisert som for eksempel PTSD. Et av problemene med diagnoser er at de ikke gjenspeiler de nevralt nettverkene og den assosierte atferden (Morris & Cuthbert, 2012). Morris og Cuthbert (2012) påpeker at diagnosesystemet har ført til framgang i behandling av psykiske lidelser, men at framgangen nå hindres av utstrakt fokus på kategorisering som ikke reflekterer organiseringen av nevralt nettverk og assosiert atferd. Den store heterogeniteten og komorbiditeten ved PTSD diagnosen gir store metodiske utfordringer. Det er ikke bare PTSD-diagnosen som mangler konsistens og spesifisitet (Sanislow et al., 2010). Det å forske innenfor det nåværende diagnostiske systemet gir altså mange metodiske utfordringer som Morris og Cuthbert (2012) mener stagnerer forståelse av etiologi og utvikling av nye behandlingsmetoder. De problematiserer validiteten av disse kategoriske, symptombaserte diagnostiske systemene fordi de ble utviklet før nevrovitenskapelige verktøy var

utviklet i like stor grad som nå. Om man skal endre dette, vil det ha omfattende konsekvenser for hvordan man tenker rundt og forsker på psykiske lidelser (Morris og Cuthbert, 2012).

Tolkninger som ikke er empirisk fundert. Suvak og Barret (2011) forsøker på å forene nevrobiologisk kunnskap med den diagnostiske kategorien PTSD, og hevder at deres tolkning i større grad forklarer heterogeniteten i symptomatologien. De kritiserer den tradisjonelle tolkningen for å bruke for brede psykologiske konstrukter, som for eksempel frykt ved en tolkning av nevrobiologiske funn ved PTSD. Deretter presenterer Suvak og Barret (2011) selv en tolkning av nevrobiologiske funn og bruker psykologiske begrep som affektregulering. Her kan de kritiseres for selv å gjøre tolkninger som ikke er empirisk funderte og at de oversetter nevrobiologi over i psykologiske begrep, noe de kritiserer ved den tradisjonelle tolkningen av nevrobiologiske funn ved PTSD. Suvak og Barret (2011) sine tolkninger bør vurderes som et utgangspunkt for hypotesetesting, heller enn å bli ansett som grunnlag for implikasjoner for behandling av PTSD. Med mer forskning kan de derimot danne grunnlaget for bedre forståelse og behandling av symptomatologien ved diagnosen.

Utfordringen med at tolkninger ikke er empirisk baserte er nettopp hvis de brukes som om de var det. Eksempelvis for å grunngi rasjonale for behandlingsintevensjoner, som i tilfelle vil være basert på tolkninger som ikke er empirisk fundert. I teoridelen vises det til få behandlingsstudier som ser på endringer i struktur og funksjon ved behandling av PTSD. Her er det behov for mer forskning. Tolkninger som ikke er empirisk fundert blir altså en utfordring ved integrering av nevrobiologi og psykologi, fordi de kan føre til for store sprang mellom de to analysenivåene. Da vil ikke kunnskapen fra nevrobiologi "oversettes" riktig og man kan risikere å bruke den på feil måte.

Metodiske utfordringer ved nevrobiologisk forskning. Litteraturen framstiller nevrobiologiske funn som konsistente, men det er også metodeutfordringer med denne

forskningen. Nevrobiologiske funn er ikke nødvendigvis så konsistente som først antatt. Dette blir da en utfordring for en integrering av to analysenivå om man gjør tolkninger av funn som ikke er konsistente. Ioannidis (2011) har evaluert 462 datasett fra 41 meta-analyser av abnormaliteter i hjernevolum. Resultatene viser at antallet positive resultat er alt for stor til å være sant. Han konkluderer med at selektiv rapportering av resultat og selektiv rapportering av analyser kan være årsaken. Carp (2012) påpeker at stor fleksibilitet i analysemetoder ved fMRI-studier kan føre til høye antall falskepositive funn. Det er en mengde analysemetoder som benyttes for å analysere data fra fMRI-studier og det er lite konsensus om hvilke analysemetoder som skal brukes når. Dette kan medføre stor variabilitet i forskningsresultat. Carp (2012) gjennomførte en studie med enkelt design og analysert fMRI-data med en stor mengde ulike analysemetoder. Resultatene viser konsistente funn i enkelte hjerneområder, men viser også metoderelatert variasjon i styrke på aktivering, lokasjon på aktivering og bredde av aktivering, og noen analysemetoder bidrar til denne variabiliteten mer enn andre. Carp (2012) ser denne variabiliteten i analysemetoder som en risikofaktor for økt sannsynlighet for falskepositive funn. Carp (2012) hevder at det er så stor variasjon i analysemetoder at en forsker som vil finne signifikant aktivering i et område, kan benytte stadig nye analysemetoder og til slutt finne signifikante resultat. Skjevhet i rapportering er ikke bare en utfordring for forskning med fMRI (Chan, KrleaJeric, Schmid, & Altman, 2004), men Carp (2012) hevder at risikoen for falskepositive vil reduseres om fleksibiliteten i analytiske valg reduseres. Han påstår også at det bør forskes mer på hvilke analysemetoder som er optimale og at analysemetodene bør standardiseres i større grad. Ser man Carp (2012) sin forskning i sammenheng med funksjonelle funn fra fMRI-studier gjennomgått her, kan man stille spørsmålstegn rundt om disse rapporterte funnene også er preget av høyere grad av falskepositive enn forventet. Er dette tilfelle, vil ikke funnene være like konsistente som først antatt.

Ved nevrobiologisk forskning er det altså metodiske problemstillinger i forhold til analysemetoder og rapportering av funn (Carp, 2012). Dette vanskeliggjør integrering av nevrobiologisk forskning ved at funnene man skal tolke ut i fra ikke nødvendigvis er så konsistente som rapportert. Det er altså utfordringer ved alle tre aspektene i en integreringsprosess; nevrobiologiske funn, tolkninger av funn og psykologiske begrep.

Hvordan integrere nevrobiologi og psykologi? En tilnærming mellom nevrobiologi og psykologi er en utfordring på grunn av det store skillet mellom basalforskning og anvendt forskning. Ved å tematisere integrering av disse to analysenivåene står man ovenfor skille mellom hjerne/sinn (Sanislow et al., 2010). Denne diskusjonen vil ikke gi noen løsning på hvordan dette skillet overkommes, men vil trekke fram metodiske forslag til integrering av to forskningstradisjoner som tradisjonelt er separert (Kendler, 2008). Morris & Cuthbert (2012) hevder at det har vært en treghet i prosessen med å oversette nevrobiologisk kunnskap til anvendt psykologisk kunnskap. De tenker at en faktor som opprettholder denne tregheten er forskningsprosjekt som bruker kategoriske diagnostiske system. De argumenterer for å utarbeide alternative konseptualiseringer av psykiske lidelser og viser til prosjektet ”Research domain criteria” (RDoC) som er utarbeidet av National Institute of Mental Health i USA. RDoC kan ses på som et rammeverk for en mer dimensjonal tilnærming til psykiske lidelser og er en metodisk framgangsmåte for å få integrert kunnskap fra ulike analysenivå (Morris & Cuthbert, 2012). Rammeverket har hovedsakelig to dimensjoner; observerbar atferd og nevrobiologiske mål. Disse to dimensjonene studeres med ulike mål som nevrobiologiske avbildningsteknikker, fysiologiske mål, atferds- og selvrappport-mål, og funnene vil bli satt inn i rammeverket som muliggjør integrering av funn fra ulike analysenivå.

Kendler (2008) argumenterer også for behovet for forskning på flere nivå av analyse. Han påpeker hvordan implementering av naturvitenskapelige forskningsmetoder i forståelse av

psykisk helse til en hvis grad har vært lite effektiv. For å forstå psykiske lidelser hevder han at det i enda større grad må fokuseres på analyser som involverer biologiske, psykologiske og sosiokulturelle perspektiv. Det har tradisjonelt vært forskning med ensidig fokus på å finne et sett med grunnfunksjoner for å forklare psykiske lidelser ut i fra ett perspektiv. I følge Kendler (2008) har dette medført en lite hensiktsmessig todelig. Enten ”streng reduksjonisme” med et grunnprinsipp om at all psykisk lidelse best forklares med utgangspunkt i molekylær nevrobiologi, eller strengt psykologisk fokus der grunnprinsippet er at all psykisk lidelse best forklares ut i fra mentale og sosiale mekanismer som ikke kan deduseres fra nevrobiologi.

Kendler (2008) hevder at det er umulig å forstå hjernefunksjoner ut i fra et rent bottom-up perspektiv. Dette involverer å forstå psykologiske mekanismer ved å bygge kunnskap fra molekylfunksjon til høyere funksjoner som persepsjon. For å forstå hjernefunksjoner må vi også ha top-down antagelser om ulike system sine funksjoner og dette forutsetter psykologiske begrep. Han beskriver denne balansen mellom bottom-up og top-down med en metafor; om man finner en maskin som man skal forklare funksjonen til, må man forstå hva hensikten med denne maskinen er. Når man vet hensikten til maskinen, kan man forstå hva komponentene i maskinen gjør. Her understreker han sitt poeng med at både top-down og bottom-up perspektiv er viktig for å forstå funksjonen.

I søken etter å forstå hjernens fungering, mener Kendler (2012), at psykologien må stille spørsmål om hvordan biologiske prosesser implementerer psykologiske funksjoner. Dette forutsetter psykologisk språk og begrepsapparat som man må benytte for å oversette nevrobiologien inn i psykologiske begreper. En slik prosess vil kreve at psykologiske begreper må rekonstrueres og ”spisses” av biologiske funn, som igjen vil føre til at de biologiske funnene blir tydeligere. Prinsippene til Kendler (2008) er da deduksjon og rekonstruering av psykologiske

begreper og at denne prosessen er informert av biologien. Slik vil psykologiske og nevrobiologiske perspektiver være i gjensidig utvikling (Kendler, 2012).

Et forsøk på å forstå Kendler (2008) sin teori om deduksjon og rekonstruksjon kan være å se på begrepet emosjonsregulering. Hagen, Johnson, Rognan, & Hjemdal (2012) presenterer emosjonsregulering som et psykologisk grunnfenomen, og dysfunksjon i emosjonsregulering ser ut til å være et fellestrekk ved flere diagnoser. Emosjoner som psykologiske konstrukter kan sies å ha en høy grad av abstraksjon i forhold til nevrobiologiske prosesser. Søken etter psykologiske grunnprinsipper bør muligens dedusere psykologiske begrep i enda større grad. Forstyrrelse i emosjonsregulering kan komme fra en underliggende hyperaktivering og forhøyet affektiv reaktivitet (Suvak & Barret, 2011). Dette trenger ikke bare å medføre dysregulering av emosjoner, men også dysregulering av affekt (eksempelvis tretthetsopplevelse) eller fysiske symptom. Man kan påstå at emosjonell dysregulering er høyt oppe på en abstraksjonsskala. Om man ved hjelp av nevrobiologisk kunnskap deduserer begrepet i enda større grad, kan kanskje dette føre til at man kommer nærmere psykologiske grunnprinsipper. Et ønsket resultat av dette kan være en bedre forståelse av heterogeniteten i symptom, samt at man utvikler bedre behandlingsintervensjoner.

For å integrere nevrobiologi og psykologi hevder altså Morris & Cuthbert (2010) at forskningen bør gjøres mer diagnostisk uavhengig og de foreslår et nytt rammeverk for forskning på flere analysenivå. Kendler (2008) argumenterer for en integreringsprosess som involverer stadig deduksjon og rekonstruksjon av psykologiske begrep, informert av nevrobiologisk forskning.

Implikasjoner

Hvilke implikasjoner gir så de funksjonelle og strukturelle nevrobiologiske funnene ved PTSD? Det finnes konsistente funn, men det er samtidig en del heterogenitet i funnene.

Det bør utforskes nærmere om symptomatologien forklares i større grad dersom man anser lidelsen som en dysregulering av affekt der hyperaktivering er en viktig årsak til symptomene. Dysregulering av affekt og hyperaktivering er ikke spesifikt for PTSD-diagnosen. De nevrobiologiske funnene viser også en manglende spesifisitet og det er flere psykiske lidelser som har delvis samme aktiveringsmønster som ved PTSD. Om man skal trekke implikasjoner ut i fra dette kan man påstå at en transdiagnostisk tilnærming vil være hensiktsmessig i søken etter psykologiske grunnfenomen. Mennesker med PTSD har oftest også andre psykiske lidelser og transdiagnostisk forskning kan slik være et hensiktsmessig fokus. Det må understrekes at dette er antagelser som kan være utgangspunkt for hypotesetesting mer enn klare implikasjoner av de nevrobiologiske funnene.

Hvordan man kan oversette de nevrobiologiske funnene over i psykologisk anvendbar kunnskap, kan sies å fremdeles være uavklart. Det er over presentert både en tradisjonell og en alternativ tolkning av funnene. Den alternative tolkningen som forklarer PTSD som en dysregulering av affekt, kan kanskje forklare symptomatologien bedre. Samtidig er det ingen av tolkningene som i seg selv er fullstendig empirisk fundert og det blir derfor vanskelig å kunne trekke klare kliniske implikasjoner ut i fra funnene og tolkningene.

For å illustrere hvordan nevrobiologisk forskning blir brukt som utgangspunkt for kliniske implikasjoner kan man trekke fram behandlingsintervensjoner som grunngir rasjonalet for sine intervensjoner med nevrobiologiske forskning. Et eksempel er Ogden, Minton og Pain, (2006) i Blindheim (2008) som hevder at ulike intervensjoner kan rettes inn mot ulike deler av hjernen.

”Da kan man tilpasse intervensjoner etter behov. Hun beskriver hvordan ulike deler av hjernen kan påvirke de andre delene, og at ulike situasjoner og tilstander trenger ulike former for påvirkning. En person som er overveldet av flashbacks og sterke affekter, vil først og fremst trenge kontroll og stabilisering av symptomene. Noe som en kan oppnå

ved å styrke det prefrontale cortex og dets påvirkning på de dypere strukturene.” (s. 173; Blindheim, 2008).

Det som anses som problematisk med denne framstillingen er at de framstår mer empirisk basert enn de egentlig er. Den nevrobiologiske forskningen framstilles som sannhet som kan direkte overføres til behandlingsintervensjoner og basert på denne gjennomgangen av forskning kan det ikke sies å være hold for dette. Det er fremdeles lite behandlingsforskning som både ser på nevrobiologiske endringer og atferdsendringer, og man kan påstå at det er stort behov for slik forskning. Hvis målet skal være en integrering av nevrobiologi og psykologi kan man anta at det er hensiktsmessig å gjøre dette til en dynamisk prosess. Noe som vil involvere og holde vitenskapelige spørsmål åpne om det ikke er nok empirisk grunnlag for å konkludere. Det å ta for store hopp fra nevrobiologiske funn til psykologiske begrep kan i denne prosessen føre til implikasjoner som ikke er så presise som de kunne ha vært. Alternativet kan være å holde prosessen dynamisk, slik Kendler (2008) beskriver det. Man kan da anta et stort potensialet for kunnskapsøkning, noe som igjen kan gi bedre forståelse av etiologien, og bedre behandling av PTSD, og kanskje også andre psykiske lidelser.

Konklusjon

Det er registrert konsistente funksjonelle forskjeller i amygdala, medial prefrontal korteks og hippocampus, samt strukturelle forskjeller i hippocampus hos mennesker med PTSD i forhold til kontrollgrupper (Etkin & Wager, 2007). I denne oppgaven presenteres to tolkninger av nevrobiologiske funn ved PTSD. Det kan imidlertid virke som at de nevrobiologiske funnene, på grunn av metodiske utfordringer ved bruken av avbildningsteknikker, ikke er så konsistente som antatt (Carp, 2012; Ioannidis, 2011). Tolkningen av disse funnene virker heller ikke tilstrekkelig empirisk fundert.

Den tradisjonelle tolkningen forklarer PTSD som manglende inhibisjon fra prefrontale områder av subkortikale områder, som resulterer i manglende fryktinhibisjon. Det kausale forholdet mellom prefrontale områder og subkortikale områder viser seg imidlertid å fremdeles være uavklart (Shin et al. 2004). Bredden i symptomene ved PTSD rommes heller ikke i tilstrekkelig grad av den tradisjonelle tolkningen.

I den alternative tolkningen antas det at PTSD skyldes en forhøyet årvåkenhet som resulterer i dysregulering av affekt. Samtidig hevdes det i denne tolkningen at det er behov for mer forskning for å underbygge antagelsen (Suvak & Barret, 2011). Når tolkningene i seg selv virker å være for lite empirisk fundert, er det for tidlig å bruke disse til å underbygge psykologiske behandlingsintervensjoner.

For at de nevrobiologiske funnene gjennomgått i denne oppgaven skal kunne øke den psykologiske forståelsen av PTSD, er det altså behov for mer forskning. Det er videre behov for en integreringsprosess mellom de to tradisjonelt separerte forskningstradisjonene i nevrobiologien og psykologien, denne vil kunne bidra til å finne underliggende mekanismer ved PTSD og sannsynligvis også for andre psykiske lidelser (Morris & Cuthbert, 2012; Sanislow et al., 2010).

Referanser

- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4 ed.)*. Washington: American Psychiatric Association.
- Amstadter, A. B., Aggen, S. H., Knudsen, G. P., Kjennerud T. R., & Kendler, K. S. (2012). Potentially traumatic event exposure, posttraumatic stress disorder, and Axis 1 and 2 comorbidity in population-based study of Norwegian young adults. *Social Psychiatry Psychiatric Epidemiology Journal*, 48, 215-223.
- Andersen, S. L., & Teicher, M. H. (2004). Delayed effects of early stress on hippocampal development. *Neuropsychopharmacologi*, 29, 1988-1993.
- Arden, J. (2011). PTSD, neurodynamics and memory. *Psychotherapy in Australia*, 2, 14-24.
- Barret L. F. (2006). Solving the emotion paradox: Categorization and the experience of emotion. *Personality and Social Psychology Review*, 10, 20-46.
- Barret, L. F., & Bliss-Moreau, E. (2009). Affect as a psychological primitive. *Advances in experimental Social Psychology*, 41, 167-218.
- Blindheim, A. R. (2008). Hjernene, integrering og traumebehandling. I Dyregrov, A., & Dyregrov, K. (Ed.). *Krisepsykologi i praksis*. (s. 166-177). Bergen: Fagbokforlaget.
- Bonne, O., Brandes, D., Gilboa, A., Gomori, M., Shenton, M. E., Pitman, R. K., & Shalev, A. Y. (2001). Longitudinal MRI Study of Hippocampal Volume in Trauma Survivors With PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1248-1251.
- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychoterapy for PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 162, 214-227
- Bremner, J.D., Staib, L. H., Kaloupek D., Southwick, S. M., Soufer, R., & Charney, D. S. (1999). Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans

- with and without PTSD: a positronemission tomography study. *Biological Psychiatry*, 45, 806-816.
- Bremner, J.D., Vythilingam M., Vermetten E., Afzal, N., Schmahl, C., Elzinga, B., & Charney, D. S. (2003). Neural correlates of the classic color and emotional stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 55, 612-620.
- Brodal, P. (2007). *Sentralnervesystemet*. (4. ed.). Oslo: Universitetsforlaget.
- Brown, T. A., Campbell, L. A., Lehman, C. L., Grisham, J. R., & Mancill, R. B. (2001). Current and lifetime comorbidity of the DSM-IV anxiety and mood disorders in a large clinical sample. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 585-99.
- Bryant, R. A., Felmingham, K., Withford, T. J., Kemp, A., Hughes, G., Peduto, A., & Williams, L. M. (2008). Rostral anterior cingulate volume predicts treatment response to cognitive-behavioural therapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Neuroscience*, 33, 142-146.
- Carrion, V. G., Weems, C. F., Eliez, S., Patwardhan, A., Brown, W., Ray, R. D. & Reiss, A. L. (2001). Attenuation of Frontal Asymmetry in Pediatric Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 50, 943-951.
- Carp, J. (2012). On the plurality of methodological worlds: estimating the analytic flexibility on fMRI experiments. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 1-13.
- Chan, A.W., Krleja Jeric, K., Schmid, I., & Altman, D. (2004). Outcome of reporting bias in randomized trials funded by the Canadian Institute of health research. *Canadian Medical Association Journal*, 171, 735-740.
- Daniels, J.K., McFarlane, A.C., Bluhm, R.L., Moores, K.A., Clark, R.C., Shaw, M.E., & Lanius R.A. (2010). Switching between executive and default mode networks in posttraumatic

- stress disorder. Alternations in functional connectivity. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 35, 258-266.
- Davidson, R. J., (2001). Recognition and treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of American Medical Association*, 286, 584-588.
- De Bellis, M. D., Hall, J., Boring, A. M, Frustaci, K., & Moritz, G. (2001). A pilot longitudinal study of hippocampal volumes i pediatric maltreatment-related posttraumatic stressdisorder. *Biological Psychiatry*, 50, 305-309.
- De Bellis, M.S., Keshaven, H., Shifflet, Iyengar, S., Beers, S. R., Hall, J., & Moritz, G. (2002). Brain structures in pediatrics maltreatment- related posttraumatic stress disorder: a sociodemography matched study. *Biological Psychiatry*, 52, 1089-1078.
- de Jong, J. T., Komproe, I. H., Van Ommeren, M., El Masari, M., Araya, M., & Khaled, N. (2001). Lifetime events and Posttraumatic stress disorder in 4 postconflict settings. *Journal American Medical Association*, 286, 555-562.
- Diebec J., & LeDoux, J. (2010). The Amygdala and the Neural Pathways of Fear. I Shiromani J.P., Keane T. M., LeDoux, J.E., (Red.) (s. 23-38) *Post-Traumatic Stress Disorder. Basic Science and Clinical Practice*. New York: Humana Press.
- Etkin, A., Egner, T., Peraza, D.M., Kandel, E. R., & Hirsch, J. (2006). Resolving emotional conflict: a role for the rostral anterior cingulate cortex in modualating activity in amygdala. *Neuron*, 51, 871-882.
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164, 1476-1488.
- Ewebank, M., Bernard, P. J., Croucher, C. J., Ramponi, C., & Calder, A. J. (2009). The amygdala respons to images with impact. *Social, cognitive and affective neuroscience*, 4, 127-133.

- Falconer, E., Bryant, R., Felmingham, K. L., Kemp, A. H., Gordon, E., Peduto, A., . . . Williams, L. M. (2008). The neural networks of inhibitory control of posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, *33*, 413-422.
- Felmingham, K., Kemp, A., Williams, L., Das, P., Hughes, G., Peduto, A., & Bryant, R. (2007). Anterior cingulate and amygdala changes after cognitive behavior therapy of PTSD. *Psychological Science*, *18*, 127-129.
- Felmingham, K., Kemp, A.H., Williams, L., Falconer, E., Olivieri, G., Peduto, A., & Bryant, R. (2008). Dissociative responses to conscious and non-conscious fear impact underlying brain function in post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, *12*, 1771-80.
- First, M. B. (2005). Mutually exclusive versus co-occurring diagnostic categories: The challenge of diagnostic comorbidity. *Journal of Psychopathology*, *(38)*, 206-210.
- Frewen, P. A., & Lanius, R. A. (2006). Toward a psychobiology of posttraumatic self-dysregulation: reexperiencing, hyperarousal, dissociation, and emotional numbing. *Annals of the New York Academy Science*, *1071*, 110-124.
- Friedman M. J., Keane T. M., & Resick, P. A. (2007). *Handbook of PTSD, Science and practice*. The Guilford Press, New York, London.
- Gersons, B. P., & Olf, M. (2005). Coping with the aftermath of trauma. *British Medical Journal*, *330*, 1038-1039.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Natural Neuroscience*, *5*, 1242-1247.
- Gilboa, A., Shalev, A. Y., Laor, L., Lester, H., Louzoun, Y., Chisin, R., & Bonne, O. (2004). Functional connectivity of the prefrontal cortex and the amygdala in post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, *55*, 263-272

- Gould, E., McEwen, B. S., Tanapat, P., Galea, L. A. M., & Fuchs, E. (1997). Neuro-genesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. *Journal of Neuroscience*, *17*, 2492–2498.
- Hagen, R., Johnson, S. U., Rognan E., & Hjemdal, O. (2012). Mot en felles grunn: En transdiagnostisk tilnærming til psykologisk behandling. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, *49*, 247-252.
- Hedges, D. W og Woon, F. L (2010). Alcohol use and hippocampal volume deficits in adults with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Biological Psychology*, *84*, 163-168.
- Herry, C., Bach, D. R., Esposito, F., Di Salle, F., Perrig, W. J., Scheffler K., & Seifritz, E. (2007). Processing of temporal unpredictability in human and animal amygdala. *Journal of Neuroscience*, *27*, 5958-5966.
- Holden, B. (2011). Debatt: Gir hjerneforskning økt innsikt og bedre behandling? *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, *48*, 378-388.
- Ioannidis, J. (2011). Excess significant bias in the literature on brain volume abnormalities. *Archives of General Psychiatry*, *68*, 773-780.
- Jovanovic, T., & Norrholm, S. D. (2011). Neural mechanisms of impaired fear inhibition in posttraumatic stress disorder. *Frontiers in Behavioural Science*, *5*, 1-7.
- Kendler, K. S. (2008). Explanatory Models for Psychiatric Illness. *American Journal of Psychiatry*, *165*, 695-702.
- Kroes, M. C. W., Rugg, M. D., Whalley, M. G., & Brewin, C. R. (2011). Structural brain abnormalities common to posttraumatic stress disorder and depression. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, *36*, 256-265.
- Lane, R. D., Reiman, E. M., Axelrod, B., Yun, L. S., Holmes, A., & Schwartz, G. E. (1998). Neural correlates of levels of emotional awareness: evidence of an interaction between

- emotion and attention in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *10*, 525–535.
- Lanius, R. A., Williamson, P. C., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M. A., Neufeld, R.W., . . . Menon, R. S. (2001). Neural correlates of traumatic memories in Posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1920–1922.
- Lanius, R. A., Williamson, P. C., Boksman, K., Densmore, M., Gupta, M. A., Neufeld, R.W., . . . Menon, R. S. (2002). Brain Activation during Script-Driven Imagery Induced Dissociative Responses in PTSD: A Functional Magnetic Resonance Imaging Investigation. *Biological Psychiatry*, *52*, 305–311.
- Lanius, R. A., Williamson, P. C., Hopper, J., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M. A., . . . Menon, R. S. (2003). Recall of Emotional States in Posttraumatic Stress Disorder: An fMRI Investigation, *Biological Psychiatry*, *53*, 204–210.
- Lanius, R.A., Bluhm, R., Lanius, U., & Pain, C. (2006). A review of neuroimaging studies in PTSD: Heterogeneity of responses to symptomprovocation. *Journal of Psychiatric Research*, *40*, 709–729.
- Lindquist, K. A., Wager, T. D., Kober, H., Bliss-Moreau, E., & Barrett, L. F. (2010). The brain basis of emotion: A meta-analytic review. *Behavioural and Brain Science*, *35*, 121–143.
- Mahan, A. L., & Ressler, K. J. (2011). Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends in Neuroscience*, *38*, 1–12.
- McNally, R. J. (2006). Mechanisms of exposure therapy: How neuroscience can improve psychological treatments for anxiety disorders. *Clinical Psychology Review*, *27*, 750–759.
- Midsand, N. E. (2011). Problematferd som uttrykk for feilinnstillinger i hjernens stressresponsystem. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, *47*, 1098–1102.

- Milad, M. R., Wright, C.I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch S. L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry*, *62*, 446-454.
- Morgan, M. A., Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Extinction of emotional learning; Contribution of medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, *163*, 109-113.
- Morgan, M. A. & LeDoux, J. E. (1995). Differential contribution of dorsal and ventro medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behavioural Neuroscience*, *109*, 681-688.
- Morris, S. E. & Cuthbert, B. N. (2012). Research Domain Criteria: cognitive systems, neural circuits, and dimensions of behaviour. *Dialogues of Clinical Neuroscience*, *14*, 29-37.
- Myers K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry*, *12*, 120-150.
- Neumeister, A. S. Henry, J. H., & Krystal, C., (2007). Neurocircuitry and neuroplasticity in PTSD. I Friedman, M. J., Kean, T. M., & Resick, P. A., (Ed.) *Handbook of PTSD. Science and Practice*. (s.151-165). New York: The Guilford Press.
- Ogden, P., Minton, K., Pain, C. (2006). *Trauma and the body*. New York: Norton. I Blindheim, A. R. (2008). Hjernene, integrering og traumebehandling. I Dyregrov, A., & Dyregrov, K. (Ed.). *Krisepsykologi i praksis*. (s. 166-177). Bergen: Fagbokforlaget.
- Orr S. P., Metzger L. J., Lasko N. B., Macklin M. L., Peri T., & Pitman R. K. (2000). De Novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*, 290-298.
- Paris, J. (2008). *Treatment of borderline personality disorder: A guide to evidence-based practice*. New York: Guilford Press. I Hagen, R., Johnson, S. U., Rognan, E., Hjemdal, O. (2012).

Mot en felles grunn: En transdiagnostisk tilnærming til psykologisk behandling. *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*, 49, 247-252

- Peri T., Shakar, B., G., Orr, S. P., & Shalev, A.Y. (2000). Psychophysiological assesment of aversive conditioning in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 47, 512-519.
- Peters, J., Kalivas, P. W., & Quirk, G. J. (2009). Extinction circuits for fear and addiction overlap in prefrontal cortex. *Learning & Memory*, 16, 279-288.
- Pissiota, A. O., Frans, A. O. Fernandes, M., Von Knorring, L., Fischer, H., & Fredrikson, M. (2002). Neurofunctional correlates of posttraumatic stress disorder: a PET symptom provocation study. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*, 252, 68–75.
- Pizzagalli, D. (2011). Frontocingulate Dysfunction in Depression: Toward Biomarkers of Treatment Response. *Neuropsychopharmacology*, 36, 183–206.
- Quirk G. J., & Mueller, D. (2008). Neural Mechanisms of Extinction Learning and Retrieval *Neuropsychopharmacology*, 33, 56–72
- Rauch, S.L., Van der Kolk, B. A., & Fisler, R. E. (1996). A symptom provocation study of posstraumatic stress disorder using positrion emission tomography and script- driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, 53, 380-387.
- Rauch, S. L, Whalen, P. J., Shin, L. M., McInerney, S., Macklin, M. L, Lasko, N. B., . . . Pitman, R. K. (2000). Exaggerated amygdala responses to masked facial stimuli in posttraumatic stress disorder: A functional MRI study. *Biological Psychiatry*, 47, 769–776.
- Resick, P. A., Monson, C. M., & Gutner, C. (2007) Psychosocial treatments for PTSD. I M. J. Friedman, T.M. Keane & P. A. Resick (Eds.), *Handbook of PTSD: Science and practice*. New York: The Guilford press.
- Ressick, P. A., & Miller, M. W. (2009). Posttraumatic stress disorder. Anxiety or traumatic stress disorder? *Journal of Traumatic Stress*, 22, 384-390.

- Rosenman, S. (2002) Trauma and posttraumatic stress disorder in Australia: findings in the population sample of the Australian National Survey of Mental Health and Wellbeing. *Australian New Zealand Journal of Psychiatry*, 36, 515-20.
- Sachinvala, N., Kling, A., Suffin, S., Lake, R., & Cohen, M. (2000). Increased regional cerebral perfusion by 99mTc hexamethyl propylene amin oxime single photon emission computed tomography in post-traumatic stress disorder. *Military Medicine*, 165, 473-479.
- Sander, D., Grafman, J., & Zalla, T. (2003). The human amygdala: An evolved system for relevance detection. *Reviews in the Neurosciences*, 14, 303–316.
- Sanislow, C. A., Pine, D. S., Quinn, K. J., Kozak, M. J., Garvey, M. A., Heinssen, R. K., . . . Source, C, B. N. (2010). Developing Constructs for Psychopathology Research: Research Domain Criteria. *Journal of Abnormal Psychology*, 119, 631-639.
- Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S., & Finch, C. E. (1990). Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *Journal of Neuroscience*, 10, 2897–2902.
- Shaw, M. E., Moores, K. A., Clark, R. C., McFarlane, A. C., Strother, S. C., Bryant, R. A., & Taylor, J. D. (2009). Functional connectivity reveals inefficient working memory system in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 172, 235-241.
- Schell, T. L., Marshall, G. N., & Jaycox, L. H. (2004). All symptoms are not created equal: The prominent role of hyperarousal in the natural course of posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 113, 189-197.
- Schnurr, P. P., Lunney, C. A., Sengupta, A., & Waelde, L. C. (2003). A descriptive analysis of PTSD chronicity in Vietnam veterans. *Journal of Traumatic Stress*, 15, 545-553.

- Sergerie, K., Chochol, C., & Armony, J. L. (2008) The role of the amygdala in emotional processing: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroimaging studies. Neuroscience and Behavioral Reviews*, 32, 811-830.
- Shin L. M., McNally, R. J., Kosslyn, S. M., Thompson, W. L., Rauch, S. L., Alpert, N., . . . Pitman, R. K. (1999). Regional cerebral blood flow during script-driven imagery in childhood sexual abuse-related PTSD: a PET investigation. *American Journal of Psychiatry*, 156, 575-584.
- Shin, L.M, Orr S. P., Carson, M. A., Rauch, S. L., Macklin, M. L., Lasko, N. B., . . . Pitman, R. K. (2004). Regional cerebral blood flow in amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Archives of General Psychiatry*, 61, 168-176.
- Shin, L.M., Scott, L., Rauch, & Pitman, R.K. (2005a). Structural and Functional Anatomy of PTSD. Findings from neuroimaging research. I Vasterling, J.J. og Brewin, C.R. (Ed.) *Neuropsychology of PTSD. Biological, Cognitive and Clinical Perspectives*. New York : The Guilford Press.
- Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. A., Wedig, M. M., McMullin, K., Martis, B., . . . Rauch, S. L. (2005b). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62, 273-81.
- Shin, L. M., Scott, L. R., Pitman, R. K. (2006). Amygdala, Medial Prefrontal Cortex, and Hippocampal Function in PTSD. *Annual New York Academy of Science*, 1071, 67-79.
- Shin, L. M. (2009). The Amygdala in Post-Traumatic Stress Disorder. I Shiromani, P. J., Keane, T. M., LeDoux, J. E. (Ed.) *Post-traumatic Stress Disorder. Basic Science and Clinical Practice*. (319-336). New York: Humana Press.

- Shnurr, P. P., Green, B. L., & Kaltman, S. (2007) Trauma exposure and physical health. I Friedman, M. J., Keane, T. M., & Resick, P. A. (Ed.), *Handbook of PTSD: Science and practice*. New York: The Guilford press.
- Soravia, L. M., Heinrichs, M., Aerni, A., Maroni, C., Schelling, G., Ehlert, U., . . . Quervain, D. J. F. (2006). Glucocorticoids reduce phobic fear in humans. *Proceedings of the Natural Academy of Science USA*, *158*, 1920-1922.
- Suvak, M. K., Barret, L. F. (2011). Considering PTSD From the Perspective of Brain Process: A Psychological Construction Approach. *Journal of Traumatic Stress*, *24*, 3-24.
- Tottenham, N., & Sheridan, M. A., (2010). A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Human neuroscience*, *3*, 1-18.
- Tsuchiya, N. Moradi, F., Felsen, C., Yamazaki, M., & Adolphs, R. (2009). Intact rapid detection of faces in the absence of the amygdala. *Nature Neuroscience*, *12*, 1224-1225.
- Van der Kolk, B. A. (2005). Developmental Trauma Disorder. Toward a rational diagnosis for children with complex trauma histories. *Psychiatric Annuals*, *35*, 401-408.
- Van der Kolk, B. A. (2006). Clinical implications of Neuroscience Research in PTSD. *Annual New York Academy of Science*, *1071*, 277-293.
- Vogt, B. A., & Gabriel, M. (1993). *Neurobiology of cingulated cortex and limbic thalamus: a comprehensive handbook*. Boston: Birkhauser. I Lanius, R.A., Bluhm, R., Lanius, U., & Pain, C. (2006). A review of neuroimaging studies in PTSD: Heterogeneity of responses to symptomprovocation. *Journal of Psychiatric Research*, *40*, 709-729.
- Vogt, D. S., King, D. W., & King, L. A. (2007). Risk pathways for PTSD: Making sense of the literature. I Friedman, M. J., Keane, T. M. & Resick, P. A. (Eds.), *Handbook of PTSD: Science and practice*. New York: The Guilford press.

- Wager, T. D., Lindquist, M., Kaplan, L. (2007). Meta-analysis of functional neuroimaging data: Current and future directions. *Social, Cognitive and Affective Neuroscience*, 2, 150-158.
- Weike, A. I., Schupp, H. T., & Hamm, A. O. (2008). In dubio pro defensor: initial activation of conditioned fear is not cue specific. *Behavioral Neuroscience*, 122, 685-696.
- Whalen, P. J., Rauch, S. L. (2005). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62, 237-281.
- Woodward, S. H., Kaloupek, D. G., Streeter, C. C., Martinez, C., Schaer, M., & Eliez, S. (2006). Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry*, 59, 582-587.
- Woon, F. L., Dawson, M. A., & Hedges, M. D. (2009) Amygdala Volume in Adults with Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21, 5-12.
- Woon, F.L., Sood, S. & Hedges D. W. (2010). Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Progression in Neuropsychopharmacol. Biological Psychiatry*, 7, 1181-1188.
- Wright, C. I., Negreira, A., Gold, A. L., Britton, J. C., Williams, D., & Barret, L. F. (2008). Neural correlates of novelty and face-age effects in young and elderly adults. *NeuroImage Journal*, 42, 956-968.
- Wu, J., Ge, Y., Shi, Z., Duan, X., Wang, L., Sun, X., & Zhang, K. (2010). Responsinhibition in adolescents earthquake survivors with and without posttraumatic stress disorder: a combined behavioural and ERP study. *Neuroscience Letters*, 486, 117-121.

Zubieta, J. K., Chinitz, J. A., Lombardi, U., Fig, L. M., Cameron, O. G., & Liberzon, I. (1999).

Medial frontal cortex involvement in PTSD symptoms: a SPECT study. *Journal of Psychiatry Research*, 33, 259-264.

Öhman, A. (2005). The role of the amygdale in human fear: Automatic detection of threat.

Psychoneuroendocrinology, 30, 953-958.

