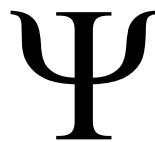




**DET PSYKOLOGISKE FAKULTET**



*Respondent ekstinksjon, synaptisk plastisitet og dets sammenheng  
med temperament*

HOVEDOPPGAVE

*Profesjonsstudiet i psykologi*

**Søren Jensson Skår**

Høst 2021

Veiledere:

Olga Therese Ousdal og Anders Lillevik Thorsen

## Forord

Jeg vil gjerne dele ut litt velfortjent oppmerksomhet til de som har vært med på denne flotte reisen i farvannet mellom nevrobiologien og atferdsvitenskapen. Veilederne mine, Olga Therese Ousdal og Anders Lillevik Thorsen har fått kjørt seg med all min interesse og iver for faget, med de utfordringer det kanskje har medbrakt med tanke på å kanalisere alt til en helhetlig oppgave. Takk for deres fruktbare innspill og engasjement! Takk til Jens Erik Skår, en svært pålitelig fagperson og ikke minst min far. Du ser igjennom alt jeg skriver og kommer med konstruktive tilbakemeldinger.

Dette arbeidet hadde dog ikke vært mulig uten min kjære samboer Ingeborg Oprann. Takk for all den tid du har gitt meg slik at jeg kunne dykke ned i den faglige, vidunderlige verden. Takk for all den tid du har brukt på å diskutere med meg og høre på mine ideer. Og sist, men ikke minst, takk for all den tid du har brukt med å lese gjennom hvert eneste ord jeg har skrevet i denne tiden. Dine røde markeringer har hjulpet meg å seile skuten mot trygg havn.

Stavanger, 10.12.2021

Søren Jensson Skår

### Sammendrag

Temperament, særlig ulike former for reaktive temperament, har vist seg å være en faktor som påvirker fryktbetinging hos dyr, og er en sårbarhetsfaktor for utvikling og vedlikehold av angst- og tilpasningsforstyrrelser. Utviklingen av angstlidelser antas å involvere respondent betinging, mens behandling ved eksponeringsterapi baserer seg på blant annet respondent ekstinksjon. Denne studien oppsummerer, ved tre litteratursøk, fagfellevurdert forskning på cellulære og molekylære mekanismer for respondent ekstinksjon av fryktatferd og undersøker om temperament kan påvirke respondent ekstinksjon. Funnene tyder på at særlig reaktivt temperament er assosiert med cellulære og molekylære mekanismer for plastisitet som er involvert i både respondent betinging og ekstinksjon; regulering av glutamatreseptorerens funksjon og aktivitet (NMDA, AMPA og metabotrope glutamatreseptorer), monoaminer (serotonin og dopamin) og proteinkaskader (ved Arc, AKT eller ERK). Mekanismene for synaptisk plastisitet som inntreffer ved respondent ekstinksjon av fryktatferd hos dyremodeller er komplekse, men overføringsverdien til en sammenligning av potensielle overlappende mekanismer mellom eksponeringsbehandling og temperamentsstiler hos mennesker er utfordrende og diskuterbar. Andre faktorer som påvirker ekstinksjon, og ser ut til å løpe parallelt med temperament, er kjønn og alder. Denne studien bygger et fundament for videre forskning på nevrobiologiske faktorer som kan påvirke utfallet av eksponeringsbehandling, og belyser temperament som en mulig sårbarhetsfaktor for utviklingen av angst- og tilpasningsforstyrrelser.

*Nøkkelord:* respondent ekstinksjon, læring, eksponering, eksponeringsbehandling, terapi, angst, temperament, reaktivt temperament, synaptisk plastisitet, LTP, LTD, kjønn, alder

### Abstract

Temperament, especially different styles of reactive temperament, has been shown to be a factor that affects fear-conditioning in animals, and is a vulnerability factor for the development and maintenance of anxiety- and adaptive disorders. The development of anxiety disorders is said to involve respondent conditioning, while the use of exposure therapy as treatment is based on respondent extinction. This study summarizes, using three literature searches, peer-reviewed research on cellular and molecular mechanisms for synaptic plasticity induced during respondent extinction of fear-responses, and compares these with cellular and molecular mechanisms for synaptic plasticity associated with differences in temperament. The results indicate that especially reactive temperament is associated with cellular and molecular mechanisms for synaptic plasticity which is involved in both respondent conditioning and extinction; the regulation of the function and activity of glutamate receptors (NMDA, AMPA and metabotropic glutamate receptors), monoamines (serotonin and dopamine) and protein cascades (involving Arc, AKT or ERK). The mechanisms for synaptic plasticity induced during respondent extinction of fear-responses in animal models are complex, but the translational value to exposure therapies and temperament in humans is challenging and debatable. Other factors, such as gender and age, also affect respondent extinction, and they seem to run parallel to temperament. This study builds a foundation for future research on neurobiological factors that could affect exposure therapies, and point toward temperament as a possible vulnerability factor for the development of anxiety- and adaptive disorders.

*Keywords:* respondent extinction, learning, exposure, exposure therapy, therapy, anxiety, temperament, reactive temperament, synaptic plasticity, LTP, LTD, gender, age

## **Respondent ekstinksjon, synaptisk plastisitet og dets sammenheng med temperament**

Angstlidelser og tilpasningsforstyrrelser er blant de vanligste psykiske lidelsene både i Norge og globalt, og medfører store konsekvenser både for det enkelte individ og for samfunnet (Abumaria et al., 2011; Cryan & Sweeney, 2011; Reneflot et al., 2018). Norske retningslinjer tilsier at klinisk helsepersonell skal arbeide etter prinsipper om kunnskapsbasert praksis (Axelsdottir et al., 2021), der ett av målene for slik klinisk praksis er å redusere det opplevde ubehaget og dermed øke livskvaliteten til mennesker som lever med angstlidelser og tilpasningsforstyrrelser. Slike lidelser kan behandles med eksponeringsterapi, som i flere år har vært et ledende behandlingstilbud med høy remisjonsrate (Axelsdottir et al., 2021; Bergez et al., 2020; Foa & McLean, 2016; Vinograd & Craske, 2020).

Allerede i 1924 viste psykolog Mary Cover Jones hvordan man systematisk kunne redusere frykt hos en pasient med fobiske reaksjoner (Jones, 1991; Passer & Smith, 2011), og eksponeringsbehandling har røtter iblant annet behaviorisme og atferdsanalyse. Denne behandlingsmetoden benyttes i dag av klinikere innenfor flere fagfelt, eksempelvis kognitiv atferdsterapi (KAT), anvendt atferdsanalyse (ABA) og emosjonsfokusert terapi (EFT) (Abramowitz, 2013; Diamond et al., 1963; Pear, 2016; Vinograd & Craske, 2020).

Utviklingen av eksponeringsbehandling fortsetter, og har i de senere år inkludert fire-dagers behandling (Hansen et al., 2018), virtuell eksponeringsbehandling (Meyerbröker & Morina, 2021) og en-sesjonsbehandling for store grupper (Wannemueller et al., 2020). I eksponeringsbehandling blir pasienten presentert for de(t) stimuli som trigger en aversiv emosjonell respons, gjerne referert til som angst eller frykt, og ved å lære å forholde seg til det som er ubehagelig reduseres det opplevde ubehaget over gjentatte presentasjoner.

Utviklingen av denne behandlingsformen er i stor grad basert på prinsipper fra Pavloviansk betinging, også kalt assosiasjons-, klassisk- eller respondent betinging (Passer & Smith, 2011;

Vinograd & Craske, 2020). Ved respondent betinging etableres en assosiasjon mellom en stimulus som utløser en naturlig forekommende refleks, og en annen nøytral stimulus. Etter at læring har funnet sted, vil den nøytrale stimulus kunne utløse en lignende refleks.

Eksempelvis kan man etablere fryseresponser til en bestemt tone hos rotter, dersom tonen er assosiert med et elektrisk sjokk til foten. Det elektriske sjokket er i denne sammenheng en ubetinget stimulus (*unconditioned stimulus*, US), mens tonen er en nøytral stimulus (NS), før det etter betinging trigger fryseresponsen og dermed blir en betinget stimulus (*conditioned stimulus*, CS). Fryseresponsen som trigges av tonen kalles en betinget respons (*conditioned response*, CR), og når den trigges av US kalles fryseresponsen for en ubetinget respons (*unconditioned response*, UR).

Det antas, på bakgrunn av respondent betinging, at angstlidelser til en viss grad er lært (Pear, 2016). Angst kan etableres på bakgrunn av respondent betinging, og opprettholdes på bakgrunn av en annen læringsmekanisme kalt operant betinging. *Respondent ekstinksjon* antas å være en av flere læringsmekanismer som fører til redusert angst ved eksponeringsbehandling, men det skal trekkes frem at det ikke foreligger konsensus om hva som er de mest effektive variablene ved eksponeringsbehandling (Abramowitz, 2013; Foa & McLean, 2016; Vinograd & Craske, 2020). Ved respondent ekstinksjon vil CR reduseres i frekvens og intensitet som følge av repetert presentasjon av CS ved fravær av US (Passer & Smith, 2011; Pear, 2016).

Både respondent betinging og respondent ekstinksjon har vært utgangspunktet for mange eksperimentelle studier, eksempelvis fryktbetinging i rotter og mus. Fryktbetinging hos dyr har gjort det mulig å studere betingelsene for betinging, samt hvilke cellulære og molekylære mekanismer som ligger til grunn for de observerte atferdsendringene. De cellulære og molekylære mekanismene som ligger til grunn for ekstinksjon er ikke kartlagt i samme grad (Bouton et al., 2021). Amygdala, hippocampus og prefrontal cortex er noen av

flere hjerneregioner som har vist seg å være sentrale ved fryktbetinging både i dyremodeller og hos mennesker (Büchel & Dolan, 2000; Passer & Smith, 2011). Ved fryktbetinging assosieres CS og US, og de synaptiske forbindelsene som aktiveres av CS og US konvergerer i nevroner i laterale amygdala (LA), noe som resulterer i en vedvarende økning av synaptisk styrke, kalt *langtidspotensiering* (LTP) (Pape & Pare, 2010). Ettersom LTP forekommer i amygdala ved etablering av fryktbetinging, kan man undre på om det motsatte skjer ved ekstinksjon, altså en depotensiering (svekkelse) av de samme synaptiske forbindelsene. En slik svekkelse av tidligere potensierte synaptiske forbindelser kalles *langtidsdepotensiering* (LTD) (Brodal, 2017). Det er fremdeles en debatt omkring hvorvidt ekstinksjon fører til nye inhibitoriske, eller eksitatoriske, synaptiske forbindelser som erstatter, fungerer ved siden av eller forbigår gamle forbindelser, eller om man ved ekstinksjon svekker tidligere potensierte synaptiske forbindelser og dermed «sletter» minnet (Inserra, 2018). For å videreutvikle eksisterende eksponeringsbehandling, samt utvikle nye metoder, vil det være en stor fordel å forstå de cellulære og molekylære mekanismene som ligger til grunn for ekstinksjon (Abramowitz, 2013).

Selv om eksponeringsbehandling av mange anses som et av de beste verktøyene i behandling av angstlidelser, er det ikke alle som opplever bedring (Foa & McLean, 2016; Hermans et al., 2005; Kaplan & Tolin, 2011; Reneflot et al., 2018). En av flere utfordringer knyttet til remisjonseffekt etter eksponeringsbehandling er at individer får tilbakefall av frykt, gjerne under andre betingelser, eller at man blir fort redd igjen etter å ha opplevd noe som minner om den originale fryktbetingingen. Det er som om angsten fortsatt «ligger der». Slike effekter har blitt kartlagt i eksperimentelle settinger; *renewal*, *spontaneous recovery*, *rapid reacquisition*, *reinstatement* og *resurgence* (Bouton et al., 2021; Pear, 2016). Dette er fenomen som beskriver ulike former for tilbakefall som utfordrer effektiv og langvarig eksponeringsbehandling, og representerer teoretiske paradoks for læringsteoretikere (Bouton



et al., 2021). Foa og McLean (2016) diskuterer hvorvidt dette kan komme fra at klinikere ikke bruker funn fra grunnforskningen godt nok. Forskerne argumenterer for at en bedre integrasjon mellom grunnforskning og klinisk praksis kan redusere mengden pasienter som ikke opplever bedring etter eksponeringsbehandling. En annen forklaring kan ligge i at den etablerte synaptiske forbindelsen under betinging ikke forsvinner helt ved ekstinksjon, og at den dermed kan trigges på nytt igjen og utløse angstrelatert atferd (Bouton et al., 2021). Det kan også være at medfødte forskjeller i sentralnervesystemet, hvor de strukturelle og funksjonelle substratene for betinging og ekstinksjon foreligger, kan være med å påvirke remisjonseffekt og tilbakefall etter eksponeringsbehandling.

Temperament ansees å være en dimensjon av medfødte forskjeller i sentralnervesystemet (Fox et al., 2018). Temperament brukes for å definere forskjeller i hvordan organismer reagerer på stimuli fra miljøet og hvordan reaksjonen reguleres, og antas å være til stede fra fødselen av (Berk, 2013; Fox et al., 2018; Fox, Henderson, et al., 2008). Hvordan vi reagerer på stimuli fra miljøet har også betydning for hvordan vi responderer på miljøet. Dette sees på som en resiprok interaksjon og en form for tilpasning til miljøet, og reflekterer en organismes tendens til å endre atferd basert på erfaring. Atferdsendring som følge av erfaring defineres som læring (Pear, 2016). En definisjon på læring argumenterer for at læring er en fysisk og funksjonell endring i hvordan nervesystemet flytter informasjon, som et resultat av stimulering, ofte referert til som plastisitet (Brodal, 2017). Dette danner grunnlaget for en antagelse om at det foreligger en sammenheng mellom temperament og læring. Ideen om at det er en sammenheng mellom individuelle forskjeller i reaktivitet og læring dateres helt tilbake til de tidlige studiene til Pavlov på 1920-tallet (Fox, Henderson, et al., 2008; Pavlov, 1928). Pavlov ble oppmerksom på at hunder som var mer avslappet under betingingsparadigmet, betinget hurtigere og fremviste mer konsistente responser. Hunder som var mer urolige viste imidlertid motstand mot å settes i beltet, var ikke avslappet og betinget

responser mye tregere. Pavlov grupperte de ulike hundene som henholdsvis «modige» og «pysete» (Grimsley & Windholz, 2000). Denne observasjonen ledet Pavlov til å diskutere hvorvidt hurtighet i læring kunne være påvirket av individuelle forskjeller i nervesystemet, noe som har blitt støttet i rottemodeller for høy og lav reaktivitet (Bush et al., 2007; Sartory & Eysenck, 1976).

Sammenhengen mellom temperament og synaptisk plastisitet ved respondent betinging er påpekt i ulike dyrestudier. Eksempelvis er det vist at et mer reaktivt temperament, definert som høy intensitet i motoriske, fysiologiske og affektive atferdskomponenter (Fox, Henderson, et al., 2008), korrelerer med svekket betinging og endrede cellulære mekanismer i hippocampus og amygdala (Alisch et al., 2014; Cominski et al., 2014; Fortress et al., 2018; Fox et al., 2012). Videre er hippocampal LTP svekket i rottemodeller av angstlignende temperament (Cominski et al., 2014) og genetiske markører for synaptisk plastisitet i den sentrale amygdalakjernen (CE) er redusert i rhesus aper med reaktivt temperament (Fox et al., 2012). Hos mennesker er det støtte for at reaktivt temperament i spedbarnsalderen predikerer internaliserende psykopatologiske trekk, som angst og depresjon (Tang et al., 2020). Selv om studier peker på en sammenheng mellom temperament og synaptisk plastisitet ved respondent betinging, er det fortsatt uavklart om temperament kan påvirke synaptisk plastisitet ved respondent ekstinksjon.

Målet med denne studien er å sammenfatte eksisterende kunnskap om synaptisk plastisitet ved respondent ekstinksjon, samt undersøke om det foreligger en sammenheng mellom temperament og synaptisk plastisitet ved respondent ekstinksjon. For å belyse dette utforskes det i denne oppgaven med systematiske litteratursøk; (1) de cellulære og molekylære mekanismene som ligger til grunn for synaptisk plastisitet ved respondent ekstinksjon, (2) synaptisk plastisitet og temperament, (3) samt om temperament kan påvirke ekstinksjon. Videre vil ekstinksjon bli brukt om «respondent ekstinksjon» med mindre annet

spesifiseres. Denne studien er ment å være eksplorerende, og eventuelle funn må ses i lys av dette. En gjennomgang av forskningen på feltet vil imidlertid kunne bidra til å skape et utgangspunkt for videre eksperimentelle studier som kan peke på potensielle kausale forbindelser. Selv om det åpenbart er forskjeller mellom ekstinksjon og eksponeringsterapi, kan resultatene av denne studien også danne grunnlag for å undersøke om forskjeller i temperament kan ha betydning for effekten av eksponeringsterapi.

### Metode

Det ble gjennomført tre systematiske litteratursøk på PudMed, MedLine og PsycInfo i perioden januar til august 2021. Det første litteratursøket ble gjennomført for å undersøke hvilke cellulære og molekulære mekanismer som er involvert i synaptisk plastisitet ved ekstinksjon av fryktatferd, og benyttet søkeordene vist i Tabell 1 nedenfor. Det andre litteratursøket ble gjennomført for å undersøke hvilke cellulære og molekulære mekanismer som er assosiert eller kausalt involvert med temperament, og benyttet søkeordene vist i Tabell 2 nedenfor. Det tredje og siste litteratursøket ble gjennomført for å undersøke forskjeller i temperament og utfallet av ekstinksjon, og benyttet søkeordene vist i Tabell 3 nedenfor. Noen ekskluderingskriterier var like for alle litteratursøkene; (1) andre språk enn norsk og engelsk, (2) avhengighet, (3) operant ekstinksjon, og (4) respondent diskriminering. Spesifikke ekskluderingskriterier for litteratursøk nummer 1 var; (a) artikler uten atferdseksperimenter<sup>1</sup>. For litteratursøk nummer to var spesifikke ekskluderingskriterier som følger; (a) studier av “mood temperaments” som en kategori av psykiatriske diagnose. Det var ingen spesifikke ekskluderingskriterier for litteratursøk nummer 3 utover de generelle. Bare eksperimentelle studier ble inkludert i presentasjonen av funn fra litteratursøkene.

---

<sup>1</sup> Ved å inneholde atferdseksperimenter kan man studere nevrobiologiske endringer som følge av atferdsendringer, hvilket i større grad reflekterer eksponering enn bare elektrofysiologisk manipulering

**Tabell 1**

*Søkeord Brukt i Litteratursøk Nummer en*

Extinction	AND	LTP
		Long term potentiation
		LTD
		Long term depression
		Plasticity
		Synaptic plasticity

*Merknader.* Ordene i hver rad ble skilt med kommandoen «OR», eksempelvis (LTP) OR (Long term potentiation).

**Tabell 2**

*Søkeord Brukt i Litteratursøk Nummer To*

Temperament	AND	LTP
		Long term potentiation
		LTD
		Long term depression
		Plasticity
		Synaptic plasticity

*Merknader.* Ordene i hver rad ble skilt med kommandoen «OR», eksempelvis (LTP) OR (Long term potentiation).

**Tabell 3**

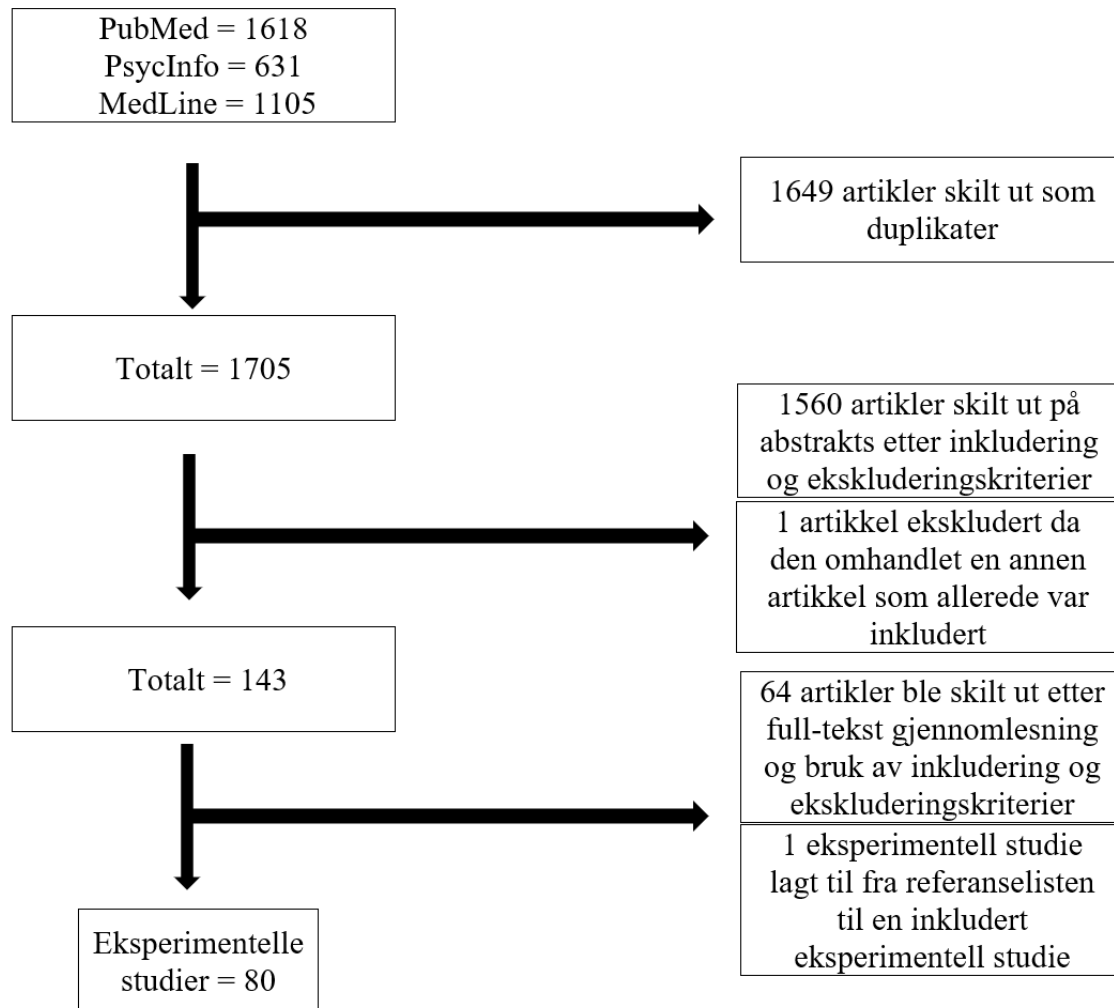
*Søkeord Brukt i Litteratursøk Nummer Tre*

Temperament	AND	Extinciton
-------------	-----	------------

**Resultat**

**Figur 1**

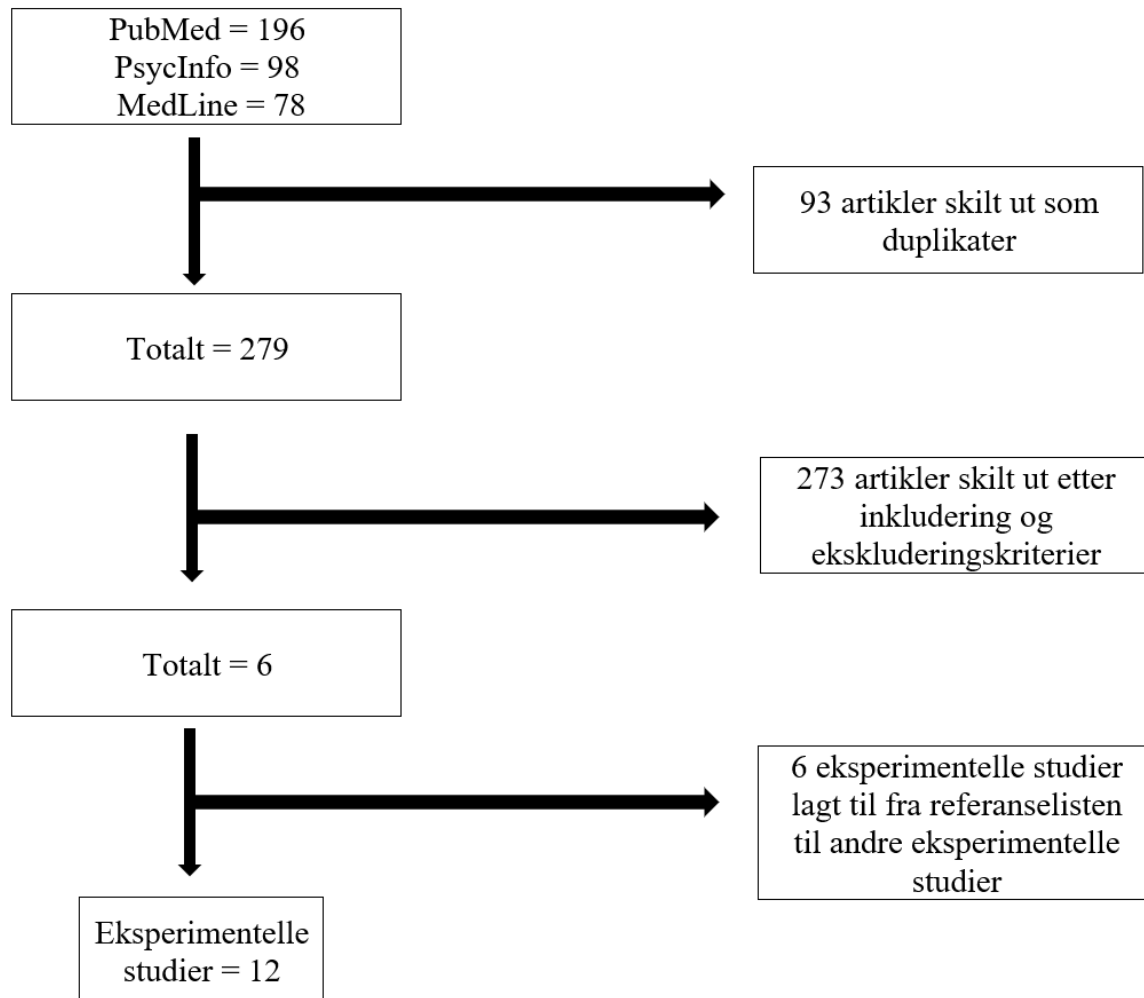
*Flytskjema for Litteratursøk Nummer en*



I litteratursøk nummer en ble det totalt funnet 79 eksperimentelle studier. En eksperimentell studie ble inkludert via en artikkel funnet i litteratursøket, da den bestod alle inkluderingskriteriene, hvilket fører til totalt 80 eksperimentelle studier inkludert i denne artikkelen. Funnene fra de eksperimentelle studiene blir presentert i litteratursøk nummer en.

**Figur 2**

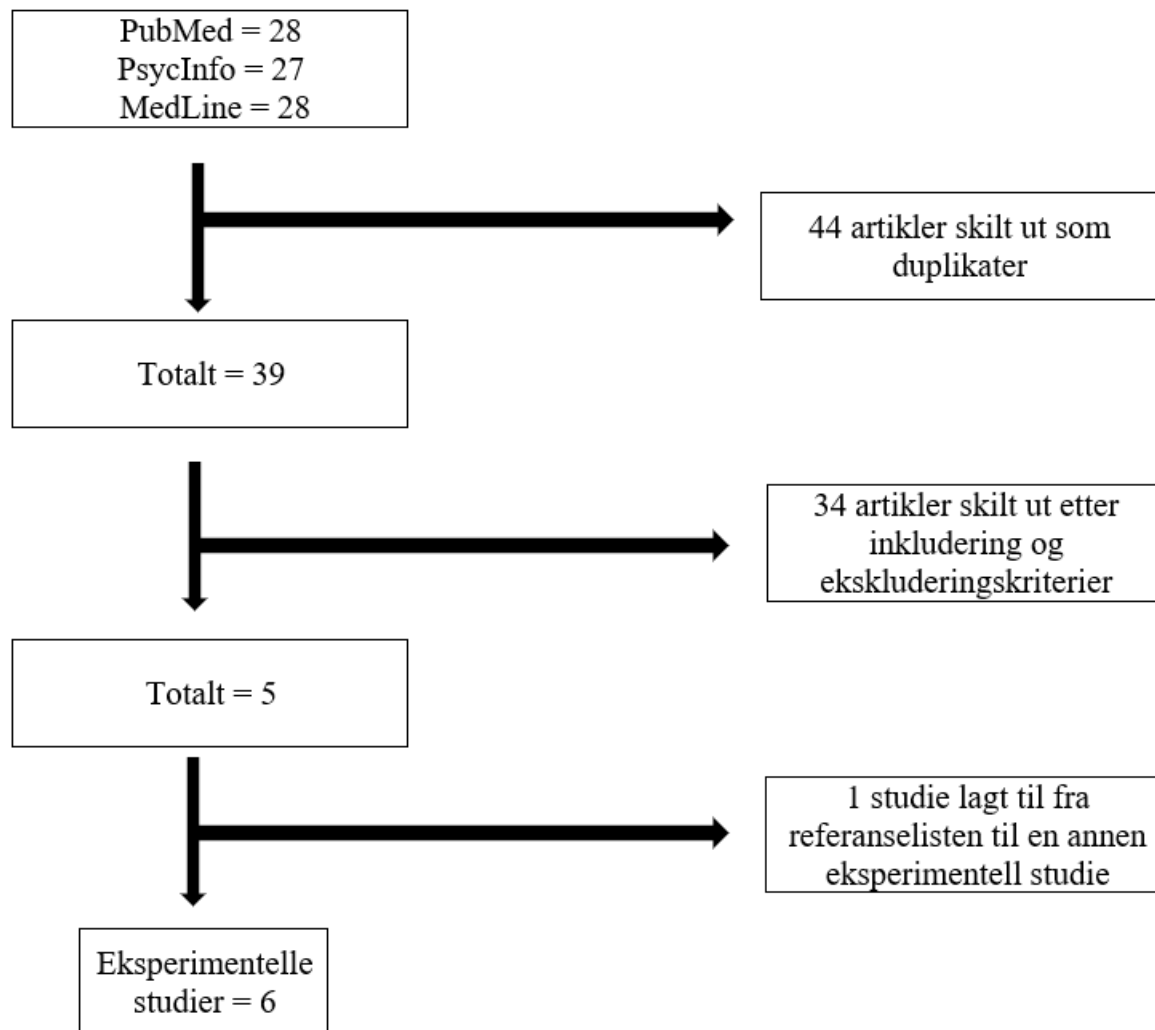
*Flytskjema for Litteratursøk Nummer to*



I litteratursøk nummer to ble det totalt funnet 12 studier som undersøkte cellulære og molekylære mekanismer ved temperament og synaptisk plastisitet, inkludert seks artikler som ble funnet via henvisning i artikler fra søket. Funnene fra de eksperimentelle studiene blir presentert under overskriften i litteratursøk nummer to.

**Figur 3**

*Flytskjema for Litteratursøk Nummer tre*



I litteratursøk nummer tre ble det totalt funnet fem artikler, hvorav en artikkel ble lagt til fra referanselisten til en av de inkluderte studiene. Dermed endte totalt antall artikler som undersøkte forholdet mellom temperament og ekstinksjon på seks. Funnene fra de eksperimentelle studiene blir presentert i litteratursøk nummer tre.

### **Litteratursøk nummer en; synaptisk plastisitet og respondent ekstinksjon**

Litteratursøket avdekker flere cellulære og molekulære endringer assosiert med synaptisk plastisitet som forekommer under ekstinksjon, og peker på at det til tross for nærmere 30 år med eksperimentelle studier fortsatt er flere aspekter ved det neurobiologiske

grunnlaget for respondent ekstinksjon som ikke er kartlagt. Videre kommer det frem at det fremdeles ikke er konsensus på hvilke cellulære eller molekylære mekanismer som ligger til grunn for respondent ekstinksjon. Nesten samtlige artikler studerte det nevrobiologiske grunnlaget for ekstinksjon hos gnagere, foruten én som studerte ekstinksjon hos sjøsneflen *Hermisenda crassicornis* (Cavallo et al., 2014). Alle funn som er blitt gjengitt er signifikante med en  $p$  verdi på  $< 0.05$  med mindre annet er spesifisert.

Ekstinksjon ser ut til å innbefatte interaksjoner mellom hovedsakelig amygdala, hippocampus og prefrontal cortex, med noen få studier som peker på supplementerende hjerneregioner, eksempelvis cerebellum og områder rundt hjernestammen. Ved betinging prosesseres auditorisk stimuli i thalamus og auditorisk cortex og videre inn til basolateral nucleus i amygdala (BLA). Informasjon om aversive stimuli (støt) assosieres i amygdala, mens kontekstuell informasjon prosesseres i hippocampus og medial prefrontal cortex (mPFC). Ulike projeksjoner fra hippocampus og thalamus til BLA er involvert i uttrykket av fryktresponsen betinget til henholdsvis auditoriske og kontekstuelle stimuli, mens projeksjoner fra CE til ventrallateral periakveduktal grå substans (vIPAG) er involvert i fryseatferden. Ved ekstinksjon inhiberer infralimbisk cortex (IL) BLA nevroner involvert i den betingede fryktresponsen, og det ses en økt sensitivitet til CS i IL. Videre kan IL svekke gjenhenting av kontekstuelle fryktstimuli via nucleus reuniens (RE) inn til hippocampus. Hippocampus kan også inhibere kontekstuell betinget fryktatferd ved regulering av amygdala aktivitet direkte eller via IL. (Bouton et al., 2021; Maren & Quirk, 2004; Myers & Davis, 2007).

På et cellulært og molekylært nivå tyder funnene fra flere av de undersøkte studiene at ekstinksjon også omhandler endring av synapser - synaptisk plastisitet- i de nevnte anatomiske regionene. Synaptisk plastisitet viser til at synapser endrer sin struktur og egenskaper etter stimulering, en antagelse som dateres tilbake til tidlig 1900-tallet fra Karl



Lashley og Donald Hebb, og antas å være grunnlaget for læring og hukommelse (Brodal, 2017; Huttenlocher, 2002; Passer & Smith, 2011). Denne strukturelle og funksjonelle endringen øker, eller svekker, synapsens evne til å formidle et signal. Det finnes flere former for synaptisk plastisitet, men en enkel inndeling er mellom korttids- og langtidsplastisitet (Brodal, 2017). Ved både betinging og ekstinksjon er det primært LTP av synapsene som finner sted. LTP brukes om en rekke mekanismer som viser til en langvarig økning av synaptisk effekt, og antas å være en av flere mekanismer som muliggjør nervecellers evne til å endre respons som følge av stimulering. En motsatt effekt er også observert, hvor langvarig svekking i synaptisk aktivitet inntreffer etter stimulering (LTD). Studiene som er identifisert gjennom litteratursøk nummer en peker på endringer i bl.a. eksitatorisk og inhibitorisk synaptisk aktivitet, proteinkaskader og gentranskripsjon ved ekstinksjon, med konsekvenser for LTP eller LTD (Brodal, 2017).

### ***Ekstinksjon og neurotransmitteren glutamat***

Ekstinksjon av fryktatferd er assosiert med synaptisk plastisitet via glutamaterge reseptorer, som NMDA, AMPA og metabotrope glutamatreseptorer (Abumaria et al., 2011; An et al., 2012; Balu et al., 2018; Bisby et al., 2018; Criado-Marrero et al., 2014; Cruz et al., 2014; D'Amico et al., 2017; Dalton et al., 2012; Dubois & Liu, 2021; Falls et al., 1992; Fiorenza et al., 2012; Galvin et al., 2015; Graham & Scott, 2018; Gruene et al., 2015; Gupta et al., 2013; Heinrichs et al., 2013; Herry et al., 2006; Hong et al., 2011; Hong et al., 2012; Hong et al., 2009; Hugues et al., 2006; Hugues & Garcia, 2007; Izumi et al., 2008; Karpova et al., 2011; Kim et al., 2015; Kim et al., 2007; Kim et al., 2009; Kim et al., 2011; Kwapis et al., 2015; Kwapis et al., 2014; Li et al., 2013; Lin et al., 2003; Maglio et al., 2021; Mao et al., 2006; More et al., 2018; Morikawa et al., 2018; Ogden et al., 2014; Onoue et al., 2014; Parsons et al., 2010; Pattwell et al., 2012; Peters et al., 2010; Popova et al., 2014; Qin et al., 2021; Ren et al., 2013; Saito et al., 2012; Santini et al., 2001; Sepulveda-Orengo et al., 2013;

Soler-Cedeño et al., 2019; Sotres-Bayon & Quirk, 2010; Stansley et al., 2018; Trent et al., 2017; Vouimba & Maroun, 2011; Walker et al., 2015; Wang et al., 2021; Wu et al., 2015; Xue et al., 2014; Yoo et al., 2019). Glutamaterge reseptorer blir i hovedsak aktivert av neurotransmitteren glutamat, som fører til eksitatorisk aktivitet. Selv om disse reseptorene er spredt utover sentralnervesystemet tyder funnene på at amygdala, hippocampus og mPFC sentrale områder for glutamatergisk synaptisk plastisitet. Fryktbetinging medfører LTD av NMDA-reseptor-aktivitet i prefrontale områder, som mPFC, hvilket reverseres av en NMDA-avhengig LTP under ekstinksjon (Soler-Cedeño et al., 2019). Med andre ord fører ekstinksjon til økt NMDA-aktivitet, hvilket sannsynlig har konsekvenser for samspillet med amygdala. Hva gjelder amygdala, tyder studier på at noen potensierte forbindelser reverseres under ekstinksjon mens andre er motstandsdyktige for LTD (Izumi et al., 2008). Dette kan samlet sett føre til endret signaltrafikk i amygdala, og videre til ekstinksjon av frykt. Et viktig funn er at selv om ekstinksjon kan reversere de plastiske endringene som oppstår under betinging, er det mulig at denne reverseringen er avhengig av tiden mellom fryktbetinging og ekstinksjon (Mao et al., 2006). Hippocampus rolle i ekstinksjon er fortsatt gjenstand for undersøkelser, men den er trolig viktig for prosessering av kontekstuell informasjon, via blant annet AMPA-reseptorer (Popova et al., 2014; Trent et al., 2017). Interessant nok er det en studie som peker på at hippocampus ikke ser ut til å lagre minnet om ekstinksjonbetinging, men medierer kontekstuelle aspekter ved læring og ekstinksjon (Kwapis et al., 2014). Metabotrope glutamatreseptorer i lateral amygdala og mPFC ser ut til å være nødvendige for ekstinksjon av fryktatferd (Cruz et al., 2014; Kim et al., 2015).

### ***Ekstinksjon og inhibitoriske neurotransmittorer og nevromodulatorer***

Ekstinksjon av fryktatferd medfører synaptisk plastisitet via bl.a. GABA-reseptorer, kappa-opioid-reseptor (KOR) og endocannabinoider (Asede et al., 2015; Chhatwal et al., 2005; Kamprath et al., 2011; Kasugai et al., 2019; Knoll et al., 2011; Parsons et al., 2010;

Popova et al., 2014; Saha et al., 2017). Endocannabinoider er nevromodulatorer som påvirker synaptisk plastisitet ved å regulere utskillelse av flere neurotransmittorer, deriblant glutamat, acetylkolin, dopamin og GABA (Popova et al., 2014). Kappa-opioid-reseptorer binder inhibitoriske opiatet i sentralnervesystemet (Lalanne et al., 2014). Amygdala har en rik inhibitorisk innervasjon via en rekke inhibitoriske internevrner. Flere studier peker på en økning av inhibitorisk synaptisk aktivitet som følge av ekstinksjonsbetinging i amygdala. Fryktbetinging synes å indusere LTD av GABAergisk inhibisjon av amygdala, og ekstinksjon reverserer LTD ved noen av disse synapsene slik at amygdala igjen inhiberes av lokale inhibitoriske nevrner (Kasugai et al., 2019). Dette støtter en antagelse om at ekstinksjon kan involvere parallelle mekanismer for ny læring og avlæring.

### ***Ekstinksjon og monoaminer***

Ekstinksjon av fryktatferd involverer monoaminer som dopamin, histamin, noradrenalin og serotonin i amygdala, hippocampus og mPFC (Fiorenza et al., 2012; Herry et al., 1999; Koseki et al., 2009). Dopaminreseptorer i hippocampus aktiveres ved ekstinksjon og kan modulere NMDA-avhengig LTP iblant annet amygdala (Fiorenza et al., 2012), og Koseki et al. (2009) postulerte at serotonin kan medvirke til synaptisk plastisitet i PFC. Det er ikke mange studier som har undersøkt involveringen av monoaminer, som noradrenalin, serotonin, dopamin eller histamin i ekstinksjonsbetinging. Slike studier har i så tilfelle ikke blitt fanget opp av dette litteratursøket. Dette til tross for at monoaminene har en nevromodulerende effekt på blant annet plastisitet og læring. Det kan ha en sammenheng med hvordan monoaminene virker på nervecellene, i forhold til eksempelvis glutamatergisk aktivitet. Monoaminer fungerer langsommere enn hurtig glutamatergisk aktivitet, og hurtig aktivering av nevrner gjenspeiler en bedre modell for adaptive tilpasninger til miljøet slik som under fryktbetinging og ekstinksjon av fryktbetinget atferd (Brodal, 2017).

### ***Ekstinksjon og gentranskripsjon***

Ekstinksjon av fryktatferd involverer endringer i gentranskripsjon, som videre eksiterer eller inhiberer synaptisk aktivitet, og medfører aktivering eller inhibering av synaptiske forbindelser i amygdala, hippocampus og mPFC (Asede et al., 2015; Bredy et al., 2007; Clifton et al., 2017; Herry & Mons, 2004; Itzhak et al., 2012; Kamprath et al., 2011; Lin et al., 2011; Marek et al., 2011; Senn et al., 2014; Stafford et al., 2013; Talukdar et al., 2018; Tsetsenis et al., 2011; Verma et al., 2015; Wei et al., 2012). Gentranskripsjon er beskrevet som en viktig del av læring (Brodal, 2017), hvorpå tilpasning til miljøet er avhengig av endring i uttrykte gener som koder for proteiner slik at synaptisk plastisitet inntreffer. Etter åpningen av eksempelvis glutamatreseptorer som NMDA igangsettes proteinkaskader som videre aktiverer gener inne i cellen, som videre påvirker produksjon av proteiner og neurotransmittere. De gener som uttrykkes med en gang nervesystemet blir aktivert kalles *immediate-early gene* (IEG) (Wu et al., 2019). Eksempler på ulike IEGs involvert i ekstinksjon av fryktatferd er *c-Fos* (Stafford et al., 2013), *Homer1a* og *Aina-3* (Clifton et al., 2017) og *Zif268* (Herry & Mons, 2004).

### ***Oppsummering litteratursøk nummer en***

Oppsummert tyder funnene fra litteratursøk nummer en på at ekstinksjon depotensierer LTP induert ved betinging, inducerer LTP ved inhibitoriske internevroner til amygdala, og reverserer også etablert assosiasjoner ved LTD. Disse formene for læring og avlæring involverer komplisert aktivering og inhibisjon induert av blant annet flere neurotransmittere, nevromodulatorer, proteinkaskader og gentranskripsjon. Ved ekstinksjon av fryktatferd lærer organismen at stimuli som før hadde sammenheng med noe aversivt, ikke lenger predikerer denne sammenhengen. CS-UCS assosiasjonen brytes opp, ved at ny læring om «ikke-assosiasjon» etableres, ny læring inhiberer gammel læring, og at gammel læring i noen tilfeller avlæres helt. Reversering av synaptisk plastisitet induert under fryktbetinging

er funnet i amygdala, hippocampus og mPFC som sitert ovenfor, men også i andre hjerneområder (Lai et al., 2018; Lai et al., 2012; Morrison et al., 2015; Xu et al., 2019) og fra studier på sjøsneglen *Hermisenda Crassicornis* (Cavallo et al., 2014). Tilbakefall ved ekstinksjon av fryktatferd forekommer, og man har observert at spontan tilbakekomst (spontaneous recovery) medfører reversering av ekstinksjons-indusert LTP i IL (Cruz et al., 2014). Tilbakefall ved ekstinksjon er mulig nettopp fordi ekstinksjon ikke totalt reverserer assosiasjoner etablert under fryktbetinging, men etablerer inhibitoriske forbindelser som er kontekst-avhengige (Bouton et al., 2021).

Ekstinksjon av fryktatferd involverer synaptisk plastisitet i mer enn bare noen få hjerneregioner, og utvider vår forståelse for hva som kan kalles «fryktsentrene» eller «ekstinksjonssentrene» i hjernen. Man kan her ikke sette punktum for debatten om hva som nøyaktig skjer under ekstinksjon av fryktatferd, men heller peke på hvor mye forskning som er dedikert til dette feltet for å videre bedre klinisk praksis. Det er heller ikke målet for oppgaven å postulere en ny, forkaste, eller støtte en allerede etablert hypotese om synaptisk plastisitet som induseres av ekstinksjon av fryktatferd. Det er her redegjort for funn av ulike cellulære og molekylære mekanismer som er nødvendige for ekstinksjon, og et videre spørsmål i denne artikkelen er da om det foreligger overlapp mellom noen av de overnevnte funnene og nevrobiologiske substrater for temperament.

### **Litteratursøk nummer to; temperament og synaptisk plastisitet**

For å kunne si noe om potensielle overlapp mellom de overnevnte funnene for synaptisk plastisitet ved ekstinksjon og temperament ble det gjennomført et litteratursøk for å kartlegge cellulære og molekylære mekanismer ved synaptisk plastisitet assosiert med temperament. Ved denne metoden sikrer en seg fagfelleverdert kunnskap om synaptisk plastisitet på to felt; ekstinksjon og temperament, som danner grunnlaget for en diskusjon om sammenhenger mellom feltene.

Fra litteratursøk nummer to kommer det frem færre artikler som studerer synaptisk plastisitet i relasjon til temperament, enn hva det kommer frem av funn som undersøker synaptisk plastisitet og ekstinksjon. Videre kommer det frem av litteratursøket at det ikke foreligger konsensus på fagfeltet om hvordan man kan måle temperament, ei heller hvordan ulike temperamentsstiler inndeles (Cloninger et al., 2019). Derimot viser Cloninger et al. (2019) i deres review at det er en delvis overlapp mellom ulike temperamentskonsepter. Det eksisterer per i dag studier som viser at et reaktivt temperament, spesielt engstelig eller irritabelt, kan ha sammenheng med de biologiske mekanismene for synaptisk plastisitet (Alisch et al., 2014; Auerbach et al., 2001; Fox et al., 2021; Fox et al., 2012; Fox, Shelton, et al., 2008; Gonda et al., 2021; Hariri et al., 2005; Hariri et al., 2002; Johnson et al., 2016; Kalin et al., 2010; Kang et al., 2008; Zwir et al., 2020). Gen-analyser av mennesker har belyst at menneskelig temperament er basert på ulike cellulære og molekylære mekanismer for læring, og støtter Pavlovs definisjon av temperament i lys av klassisk betinging (Zwir et al., 2020). Funnene fra litteratursøk nummer to presenteres som ulike cellulære og molekylære mekanismer for synaptisk plastisitet og temperament.

### ***Temperament og glutamat***

*Angstfullt temperament* (AT) er signifikant korrelert med uttrykket av to gen hos rhesus aper ( $n = 23$ , bare hannkjønn), *GRIN1* og *GRM5* i CE, som koder for proteiner i glutamatreseptorer (Alisch et al., 2014). Det finnes få studier som peker på en sammenheng mellom nivåer av glutamat i hjernen og temperament. Selv om AT er signifikant korrelert med genvariasjoner involvert i glutamatreseptorer, ble det ikke oppdaget en sammenheng mellom variasjoner i genuttrykket og individuelle forskjeller i AT.

### ***Temperament og nevromodulerende substanser***

Et sinne-relatert reaktivt temperament er assosiert med variasjoner i uttrykket (polymorfismer) av *DRD4*, et gen som koder for dopamin-reseptorer, i 12 måneder gamle

spedbarn ( $n = 61$ , 31 jenter) (Auerbach et al., 2001). *DRD4* er uttrykket i store deler av hjernen, deriblant prefrontal cortex (Wang et al., 2004). Kort-allele *DRD4* ble assosiert med høyere skår på betingelser som undersøker frykt og sinne. Lang-allele *DRD4* er assosiert med høyere skåre på aktivitet, oppmerksomhetsskifte og eksploreringsatferd, og generelt et mer stabilt temperament. *DRD4* polymorfismer er også assosiert med irritabelt temperament bare hos koreanske menn ( $n = 290$ , 118 kvinner), men ikke signifikant assosiert med AT (Kang et al., 2008).

Kort/kort *5-HTTLPR* allele, et gen som koder for serotonin-reseptorer, er assosiert med *inhibitorisk temperament* (IT) ved eksponering av frykt-triggende stimuli hos 12mnd gamle spedbarn ( $n = 61$ , 31 jenter) (Auerbach et al., 2001). Individuer som har kort *5-HTTLPR* allele er mer sannsynlige til å fremvise abnormale nivåer av angst og til å betinge fryktresponser raskere sammenlignet med individer homozygote for lang allele ( $n = 28$ , 20 kvinner) (Hariri et al., 2002). Individuer med kort *5-HTTLPR* allele fremviser en forhøyet respons i amygdala ved prosessering av emosjonelle stimuli. Dette kan reflektere forhøyet eksitatorisk aktivitet i amygdala-nevroner grunnet et økt nivå av 5-HT som påvirker eksitatoriske 5-HT reseptorer. *Behavioral inhibition* (BI), en analog til IT, er også assosiert med polymorfisme i *5-HTTLPR* allele, hvor minst én kopi av kort allele er signifikant assosiert med mer BI ved tre- og femårs-alderen ( $n = 409$ , 208 jenter) (Johnson et al., 2016).

Det er dog ikke konsensus på fagfeltet på sammenhengen mellom *5-HTTLPR* og reaktivt temperament (Hariri et al., 2005; Kang et al., 2008). Man har observert at skårer på *harm-avoidance*—en dimensjon av emosjonell reaktivitet og atferd målt ved *The Temperament and Character Inventory* (TCI)—ikke er signifikant korrelert til genetiske forskjeller i *5-HTTLPR* alleler blant voksne individer, men kort/kort eller kort/lang *5-HTTLPR* polymorfismer er derimot signifikant korrelert med reaktivitet i høyre-lateral amygdala ( $n = 92$ , 47 kvinner) (Hariri et al., 2005).

### ***Temperament og proteinkaskader***

*Sensitivt temperament*, en temperamentsstil som kan sammenlignes med AT og IT (Cloninger et al., 2019), er assosiert med gener som koder for proteiner i proteinkaskader som Erk-IP3-PKC og Ras-MEK-ERK ( $n = 2149$ , 1203 kvinner) (Zwir et al., 2020). Funnene er også replisert i en koreansk ( $n = 1052$ , 600 kvinner) og en tysk populasjon ( $n = 902$ , 442 kvinner) (Zwir et al., 2020). Resultatene peker på komplekse genotype-fenotype arkitekturer med distinkte genetiske variasjoner som påvirker synaptisk plastisitet.

Fox et al. (2012) beskriver hvordan nivået av genet *NTRK3* i CE er negativt assosiert med AT hos rhesus-aper ( $n = 24$ , alle hannkjønn). Amygdala ansees for å være et område sentralt involvert i ekstinksjon av fryktatferd og korreleres med variasjoner i temperamentsstiler; høyere reaktivitet i amygdala målt både i stressfulle og ikke-stressfulle situasjoner, spesifikt i CE, er relatert til høy skår av AT hos rhesus-aper, sammenlignet med kontrollergrupper (Fox, Shelton, et al., 2008; Kalin et al., 2010). Overlappende regioner i bilateral amygdala, bilateral bed nucleus of stria terminalis (BNST), bilateral hippocampus og PAG er også signifikant relatert til AT, hvilket peker på at rhesus-aper med høyt mål på AT har forhøyet aktivitet i hjerneområder som prosesserer stress- og emosjonsrespons. Derimot kan man ikke ut fra hjerneavbildningsteknikkene brukt i studien til Fox, Shelton, et al. (2008) si noe mer spesifikt om synaptisk plastisitet, men da amygdala har høy tetthet av serotoninreseptorer kan den forhøyede aktiviteten i amygdala ved AT involvere serotonin (Kalin et al., 2010).

IT hos rhesus-aper er assosiert med *CTNNA2*, et bindingsprotein til nerveceller som påvirker blant annet synaptisk plastisitet ( $n = 106$ , 57 kvinner) (Fox et al., 2021; Uemura & Takeichi, 2006). Forfatterne fant også andre genetiske assosiasjoner til IT som ikke oppnådde GWAS statistisk signifikans, men var marginalt signifikante ( $p < 0.01$ ), deriblant en variant i *NTRK3* ( $p = 0.005$ ). Videre analyserte Fox et al. (2021) funnene sine opp mot GWAS studier



hos mennesker og oppdaget at *CTNNA2* og *NTRK3* var marginalt signifikante ( $p < 0.005$ ) i både deres egne funn og i andre studier med GWAS på mennesker (se Fox et al., 2021 for referanse til hvilke studier de brukte). Resultatene fra studien til Fox et al. (2021) viser ikke til en definitiv assosiasjon mellom *CTNNA2* og IT hos rhesus-aper, men sammen med GWAS studiene på mennesker står de som et godt forankret utgangspunkt for videre studier på forholdet mellom temperament og synaptisk plastisitet.

AT er assosiert med *ADGRB3* genet hvilket koder for et protein kalt Adhesion G protein reseptor B3 ( $n = 775, 534$  kvinner) (Gonda et al., 2021). Dette proteinet bidrar til formasjon av synapser, myelinering og aksonutvikling, og regulerer blant annet synaptisk tetthet i hippocampus. Videre pekte resultatene fra studien på flere andre gen som oppnådde *suggestiv signifikans* etter korreksjon. Suggestiv signifikans er et mål på korrelasjoner i genstudier hvor korrelasjonen ikke oppnår statistisk signifikans i henhold til de strenge kravene ( $p \leq 5.0 \times 10^{-8}$ ), men havner noe under ( $p \leq 1.0 \times 10^{-5}$ ). Et av genene suggestivt assosiert med temperamentstilen *irritabelt temperament*, er *SHISA6*, som koder for et protein involvert i AMPA-reseptor synaptisk transmisjon i hippocampus. *SHISA6* påvirker AMPA-kanalen til å holde seg i en aktivert tilstand under eksponering for glutamat, hvilket hindrer synaptisk depresjon og depotensiering (Gonda et al., 2021). Med andre ord opprettholdes den synaptiske aktiviteten, hvilket i overført betydning kan medføre LTP. Videre analyser antyder en assosiasjon mellom genet *NBEA* og irritabelt temperament. *NBEA* koder for et protein som reduserer GABA-A, AMPA og NMDA reseptorers tilstedeværelse og aktivitet, og som på den måten regulerer synaptisk transmisjon og synaptisk plastisitet (Gonda et al., 2021). Det er viktig å påpeke at disse korrelasjonene er suggestive korrelasjoner med irritabelt temperament, men Gonda et al. (2021) viser til at *NBEA*-variasjoner er oppdaget i GWAS-studier ved blant annet PTSD (for review, se Gonda et al., 2021).

***Oppsummering litteratursøk nummer to***

Oppsummert tyder funn fra dette litteratursøket på at et reaktivt temperament, enten målt som inhibitorisk, engstelig eller irritabelt, er signifikant korrelert med flere genetiske markører som er involvert i synaptisk plastisitet. Dog er det ikke alle funn det foreligger konsensus på, og ved forskningsmetodene som anvendes kan det stilles noen spørsmål omkring hvilke kausale slutninger som kan trekkes. Ingen artikler fanget opp i dette litteratursøket har studert forholdet mellom temperament og synaptisk plastisitet ved LTP eller LTD in vitro eller in vivo hos mennesker.

**Litteratursøk nummer tre; ekstinksjon og temperament**

Det tredje litteratursøket ble gjennomført for å undersøke om det foreligger studier som har studert forskjeller i temperament og ekstinksjon i eksperimentelle design, for å se på om temperament kan påvirke ekstinksjon.

***Temperament påvirker ekstinksjon***

*State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-T) er et selvrapporteringskjema som måler angst-relaterte personlighetstrekk (*trait anxiety*), hvilket antas å være stabile biologiske predisposisjoner (Sehlmeyer et al., 2011). Individuer med høye mål på angst målt med STAI-T har forhøyet aktivitet i amygdala under ekstinksjon av fryktatferd, ekstingverer fryktatferd senere enn individer med lav angst, og er assosiert med polymorfismer i gen som koder for serotonin (Hartley et al., 2012; Sehlmeyer et al., 2011). Hartley et al. (2012) kartla genotypene til 110 deltakere (68 kvinner) som gjennomgikk cue-avhengig fryktbetinging etterfulgt av ekstinksjon. En dag senere fikk deltakerne en ny trial med ekstinksjon for å måle for spontan recovery (spontan tilbakekomst). Nivået av polymorfismer var signifikant korrelert med mer spontan tilbakekomst, et mål på bevaring av ekstinksjonsminnet. Sehlmeyer et al. (2011) brukte også STAI-T og undersøkte hjerneaktivitet med fMRI hos 32 friske kontroller (20 kvinner) under cue-avhengig fryktbetinging. Personer med høy STAI-T

viste en vedvarende høy aktivitet i amygdala, assosiert med en redusert aktivitet i dorsal anterior cingulate cortex (dACC). Hypoaktivering av dACC korrelert med høy STAI-T antas å medføre en svekket inhibering av amygdala, med påfølgende forlenging av ekstinksjonstrials og økt fryktrespons. Hjerneavbildningsteknikker som fMRI bruker graden av oksygenert mot deoksygenert blod som et mål på hjerneaktivering, og kan ikke besvare spørsmål vedrørende LTP eller synaptisk plastisitet. Derimot peker studien på at grad av angst som et stabilt trekk kan påvirke ekstinksjon.

Høy skår på BI er assosiert med forhøyet unngåelsesatferd under ekstinksjon sammenlignet med individer med lav BI (Allen et al., 2014; Handy et al., 2018). Allen et al. (2014) undersøkte betinging og ekstinksjon av øyeblikk-responsen hos 149 amerikanske universitetsstudenter (98 kvinner) og korrelerte atferdsobservasjonene med skårer på *Adult Measure of Behavioral Inhibition* (AMBI). Alle deltakerne hadde effekt av ekstinksjonsbetinging, men individer med høy BI fremviste mer betinget respons over samme antall ekstinksjonstrials. Dette kan peke på at den betingede responsen er mer motstandsdyktig mot ekstinksjon hos individer med høy BI. Handy et al. (2018) benyttet seg av det samme betingings- og ekstinksjonsparadigmet og AMBI på 83 aktive kystvaktspersonell (18 kvinner) i den amerikanske kystvakten, og screenet dem for blant annet PTSD. Det ble observert en høy korrelasjon mellom PTSD og BI,  $t(81) = 3.60$ ,  $p < 0.001$ . Personell som skåret høyt på BI og PTSD hadde vansker med å ekstingvere CR sammenlignet med personell uten PTSD ( $p < 0.05$ ). Derimot ble dette ikke funnet i en lignende studie hos amerikanske universitetsstudenter ( $n = 109$ , 71 kvinner), selv om det også her ble observert forsterket fryktbetinging for individer med høy BI skår sammenlignet med individer med lav BI skår (målt med AMBI) (Holloway et al., 2014). Individer med høy BI skår etablerte fryktbetinging raskere og med flere CRs enn individer med lav skår på BI, og fremviste signifikant flere CRs under første ekstinksjonstrials. Derimot var nivået av CRs

sammenlignbart i de to gruppene ved ekstinksjonstil to, hvilket interessant nok peker på at individer med høy BI i denne studien ekstingverte fryktatferd mer effektivt enn individer med lav BI (Holloway et al., 2014).

Selv om høy BI er assosiert med svekket ekstinksjon av øyeblik-respons hos mennesker, er ikke det samme funnet for ekstinksjon av hudkonduksjon og opplevd angst ( $n = 50$ , 24 kvinner) (Shechner et al., 2018). I motsetning til å måle CR som øyeblik, brukte forfatterne i denne studien hudkonduktans og selvrapportert opplevd angst som mål på CR. Det ble ikke rapportert signifikante forskjeller i fryktbetinging eller ekstinksjon, hverken i CR eller selv-rapport, mellom BI og ikke-BI individer. Den eneste forskjellen mellom gruppene var i gjenhenting av ekstinksjonsminnet og eksplisitt minne om CS-UCS assosiasjonen, hvor BI gruppen selvrapporterte bedre CS-UCS sammenheng.

### ***Oppsummering av litteratursøk nummer tre***

Oppsummert kan man ikke fra dette litteratursøket trekke en klar konklusjon vedrørende reaktivt temperament og ekstinksjon. Funnene tyder på at forskjeller i temperament medfører forskjeller i fryktbetinging og ekstinksjon, men at denne sammenhengen ikke er replisert i alle studier. Hva dette kan skyldes kommer ikke klart frem, men det kan ha sammenheng med populasjoner, størrelsen på utvalg, måleinstrumenter for temperament og CR, eller fryktbetinging og ekstinksjonspadigme. Dette kan argumenteres for å representere en utfordring knyttet til temperament-ekstinksjonsstudier hos mennesker, da det ikke er konsensus om operasjonaliseringen av temperament ved at man bruker ulike måleinstrumenter, og en benytter ikke samme betinging og ekstinksjonspadigme.

### **Diskusjon**

Utgangspunktet for denne artikkelen er å se på de cellulære og molekylære mekanismene for synaptisk plastisitet som underligger respondent ekstinksjon og temperament, og sammenfatte dem for å se om det kan være overlapp blant dem. Slike

cellulære og molekylære mekanismer, som har kommet frem i litteratursøk nummer en og to, er redegjort hver for seg ovenfor. Herunder vil det bli trukket ut de potensielle overlappene som kan være med på å forklare de observerte forskjeller i ekstinksjon mellom ulike temperamentsstiler.

### **Overlapp av cellulære og molekylære mekanismer for synaptisk plastisitet mellom ekstinksjon og temperament**

#### ***Temperament, ekstinksjon og glutamaterge reseptorer***

*CTNNA2* er antatt å være et bindingsprotein knyttet til cellens struktur (Uemura & Takeichi, 2006), og genet som koder for *CTNNA2* er vist å være korrelert med IT hos rhesus-aper (Fox et al., 2021). Uttrykket av *CTNNA2* påvirker nivåene av proteinet Arc, et protein som blant annet regulerer glutamaterge AMPA-reseptorer med konsekvenser for synaptisk styrke i amygdala og hippocampus, og Arc er involvert i ekstinksjon av fryktatferd (Onoue et al., 2014; Trent et al., 2017). *CTNNA2* står frem som et kandidat-gen for videre studier på interaksjonseffekter mellom temperament og ekstinksjon. Den nåværende utfordringen ligger i hvor robuste funnene til blant annet Fox et al. (2021) er, som selv peker på viktigheten med å videre undersøke korrelasjonen mellom *CTNNA2* og IT.

*SHISA6* og glutamaterge AMPA avhengig synaptisk transmisjon er et annet mulig overlapp mellom temperament og ekstinksjon. Irritabelt temperament er suggestivt korrelert med *SHISA6*, et gen som koder for proteiner involvert i AMPA-synapsers effektivitet og uttrykksnivået av AMPA-reseptorer iblant annet hippocampus (Gonda et al., 2021). AMPA-signalisering i hippocampus er sentralt i ekstinksjon (Xue et al., 2014) og man skulle derfor forvente bedret ekstinksjon hos individer med irritabelt temperament. Derimot peker studier på svekket ekstinksjon hos individer med reaktivt temperament, som irritabelt temperament er en dimensjon av (Gonda et al., 2021; Sehlmeier et al., 2011). Dermed må interaksjonseffekten mellom *SHISA6* og svekket ekstinksjon inntreffe på en annen måte,

muligens via Purkinje-celler i cerebellum (Abdollahi Nejat et al., 2021; Dubois & Liu, 2021; Gilmer & Person, 2018; Handy et al., 2018; Klaassen et al., 2016).

*NBEA* i kortikale områder er også vist å være suggestivt korrelert med irritabelt temperament, og genet koder for neurobeachin som regulerer synaptisk transmisjon ved å redusere GABA-A, AMPA og NMDA reseptorers tilstedeværelse og aktivitet (Gonda et al., 2021). Fra litteratursøk nummer en er det påvist hvor sentralt GABA, AMPA og NMDA-aktivitet i kortikale områder er under ekstinksjon, hvorpå genetiske forstyrrelser i dette nettverket kan påvirke effekten av ekstinksjon. Temperament kan påvirke ekstinksjon av fryktatferd via *NBEA*. Korrelasjonen mellom både *SHISA6* og *NBEA* og irritabelt temperament er fra pilotstudien til Gonda et al. (2021) suggestiv, noe forfatterne peker på kan reflektere et lite utvalg og en svakhet med deres studie. Videre studier er nødvendige for å kartlegge sammenhengen mellom neurobeachin, temperament og ekstinksjon.

*GRINI* koder for NMDA-reseptorer i amygdala, og er signifikant korrelert med AT (Alisch et al., 2014). Man kan dermed spekulere i at AT påvirker ekstinksjonsbetinging via glutamaterge nevroner da det kommer frem fra litteratursøk nummer en at NMDA-reseptorer er sentrale i respondent ekstinksjon. Derimot er det vist at mer NMDA-reseptorer tilgjengelig vil medføre en fasilitering av ekstinksjonsbetinging (e.g. Falls et al., 1992; Fiorenza et al., 2012; Galvin et al., 2015; Kim et al., 2007; Ogden et al., 2014; Parsons et al., 2010; Wu et al., 2015), hvilket ikke stemmer overens med svekket ekstinksjonsbetinging observert hos individer med AT (Allen et al., 2014; Hartley et al., 2012; Reznikov et al., 2015; Sehlmeier et al., 2011). Derimot er det vist at økt NMDA-reseptor tilgjengelighet i amygdala også fasiliterer fryktbetinging (se Radulovic et al., 2019; Sweatt, 2016 for review), og AT er videre assosiert med fasilitert fryktbetinging (e.g. Handy et al., 2018; Holloway et al., 2014). Fasilitert fryktbetinging kan ha konsekvenser for ekstinksjon hos individer med et AT via en

generell bias til å etablere unngåelsesatferd som hindrer effektiv ekstinksjon (Holloway et al., 2014).

*GRM5* koder for mGluR5, en av flere metabotrope glutamatreseptorer, som i IL og amygdala bidrar til ekstinksjon av fryktatferd (Cruz et al., 2014; Kim et al., 2007; Sepulveda-Orengo et al., 2013; Stansley et al., 2018). AT er assosiert med *GRM5* i amygdala hos rhesusaper, hvilket tilsier en høyere prevalens av mGluR5 i denne regionen ved høyere skår på AT (Alisch et al., 2014). Høyere prevalens av mGluR5 i amygdala vil fasilitere ekstinksjon av fryktatferd, hvilket ikke stemmer overens med observerte svakheter i ekstinksjonsbetinging hos individer med AT (e.g. Allen et al., 2014; Hartley et al., 2012; Reznikov et al., 2015; Sehlmeier et al., 2011). Fryktbetinging medfører derimot synaptisk plastisitet ved mGluR5 i hippocampus (Riedel et al., 2000), og man kan da spekulere i at svekket ekstinksjon hos individer med AT kan reflektere fasilitert CS-UCS assosiasjon etablert under fryktbetinging ved økt mGluR5 via hippocampus. Det gjenstår flere ubesvarte spørsmål, men det tyder på at *GRM5*, via mGluR5, er en kandidat for videre studier på overlapp mellom temperament og ekstinksjon.

### ***Ekstinksjon, temperament og nevromodulerende substanser***

Serotonin har fra litteratursøket i denne studien vist seg å være en potensiell overlappende mekanisme mellom temperament og ekstinksjon. *5-HTTLPR* polymorfismer er assosiert med inhibitorisk temperament, abnormalt nivå av angst, forsterket fryktbetinging, og svekket ekstinksjon av fryktatferd (Auerbach et al., 2001; Hariri et al., 2002; Hartley et al., 2012; Johnson et al., 2016; Sehlmeier et al., 2011). Kort/kort allele er assosiert med mer nivå av 5-HT i synapsen, og korrelert med inhibitorisk temperament (Auerbach et al., 2001; Bauer, 2015; Hariri et al., 2002). Den eneste studien som undersøker forholdet mellom serotonin, synaptisk plastisitet og ekstinksjon av fryktatferd funnet i litteratursøk nummer en er Koseki et al. (2009). Koseki et al. (2009) påviste at ekstinksjon medfører aktivering av 5-HT1a

reseptorer som bidrar til synaptisk plastisitet i mPFC. Mer tilgjengelighet av 5-HT vil i så tilfelle fasilitere ekstinksjon ved å aktivere flere 5-HT<sub>1A</sub> reseptorer og indusere synaptisk plastisitet i mPFC, men kan likeså fasilitere fryktbetinging (Bauer, 2015), samt å føre til mer aktivitet i amygdala som er assosiert med svekket ekstinksjonsbetinging (Hariri et al., 2002). Høyere aktivitet i amygdala kan representere en vedvarende CS-UCS assosiasjon som ikke inhiberes via mPFC eller hippocampus. Videre studier på interaksjonseffekter mellom temperament, serotonin og ekstinksjon vil være nødvendige for å kunne mer nøyaktig stadfeste hvordan *5-HTTLPR* polymorfismer påvirker ekstinksjon.

Dopamin er involvert i ekstinksjon av fryktatferd, og temperament er assosiert med genetisk variasjon i gen som koder for dopaminreseptorer (Auerbach et al., 2001; Fiorenza et al., 2012; Herry et al., 1999). Ekstinksjon av fryktatferd aktiverer dopamin D1 reseptor i dorsal hippocampus (Fiorenza et al., 2012), og Herry et al. (1999) argumenterer for at dopamin kan være involvert i LTP i mPFC under ekstinksjon. Kort-allele *DRD4* er assosiert med reaktivt temperament i 12 måneder gamle spedbarn (Auerbach et al., 2001). *DRD4* polymorfismer er også assosiert med irritabelt temperament hos menn, men det er ikke funnet en signifikant assosiasjon til AT (Kang et al., 2008). Forskning tyder på at kort *DRD4* allele påvirker dopamin reseptoren D4 til å være mer mottakelig for aktivering ved dopamin, mens lang *DRD4* allele medfører dopaminreseptorer som krever mer dopamin tilgjengelig for å aktiveres (Wang et al., 2004). Kort *DRD4* allele medfører at mindre dopamin er nødvendig for dopaminergisk *DRD4* LTP, hvilket kan påvirke ekstinksjon som er avhengig av denne reseptoren. Derimot er det ikke fanget opp artikler i litteratursøk nummer en som belyser involveringen av *DRD4* spesifikt i ekstinksjon. Fiorenza et al. (2012) peker på dopamin D1 og D2 reseptoren, mens Herry et al. (1999) ikke differensierer på reseptornivå. Dog er *DRD4* uttrykket i store deler av hjernen, deriblant i prefrontal cortex (Wang et al., 2004). Dette gir støtte for at en potensiell overlapp mellom ekstinksjon og temperament er via *DRD4*, hvorpå



reaktivt temperament er assosiert med mer dopaminergisk LTP i mPFC, som kan medføre CS-UCS assosiasjoner som er mer robuste mot ekstinksjon.

### ***Proteinkaskader ved NTRK3, AKT og ERK***

*NTRK3* påvirker reseptorer i amygdala og aktiverer proteinkaskader av blant annet AKT, en proteinkaskade som er assosiert med sensitivt temperament hos mennesker (Fox et al., 2012; Zwir et al., 2020). Fox et al. (2012) beskrev hvordan uttrykket av *NTRK3* i sentral amygdala er negativt assosiert med AT hos rhesus-aper, og viste i et senere studie at *NTRK3* er marginalt signifikant med IT ved GWAS hos mennesker (Fox et al., 2021). Fra litteratursøk nummer en i denne artikkelen er det funnet at AKT er involvert i ekstinksjon av fryktatferd ved å nedreguleres i LA og BLA (Lin et al., 2003). Det kan tenkes at forstyrrelser av AKT proteinkaskaden ved AT forstyrrer amygdala-avhengig ekstinksjon. Her trengs det flere studier som kan isolere forholdet mellom temperament, PI3K-AKT og ekstinksjon av fryktatferd, og peke på retningsforholdet for proteinkaskaden og sensitivt temperament.

ERK er assosiert med sensitivt temperament (Zwir et al., 2020), og NMDA-avhengig synaptisk plastisitet involverer signalisering av ERK (Itzhak et al., 2012). Litteratursøk nummer en avdekket at ekstinksjon medfører en rekke endringer i ERK-signalisering i amygdala, mPFC, hippocampus og retrosplenial cortex (D'Amico et al., 2017; Gupta et al., 2013; Herry et al., 2006; Hugues et al., 2006; Kim et al., 2009; Kwapis et al., 2015; Kwapis et al., 2014; Parsons et al., 2010). Reaktivt temperament kan dermed påvirke ekstinksjon ved å gjenspeile forhøyet uttrykk av gener i molekylære baner, som ERK-signalisering, involvert i synaptisk plastisitet som ligger under ekstinksjonsbetinging. Det kan dermed spekuleres i at økt ERK-signalisering vanskeliggjør inhibering av LTP-assosiasjoner induisert under fryktbetinging, og at man ikke klarer helt å inhibere minnet om CS-UCS assosiasjonen under ekstinksjon. Amygdala forblir aktivert, og fryktresponsen ekstingveres ikke. Derimot foreligger det ikke nok evidens på dette per i dag, og det blir opp til nye eksperimentelle

studier å kaste et bedre lys på denne mulige interaksjonseffekten mellom temperament og ekstinksjon.

### **Oppsummering diskusjon**

Oppsummert foreslås det i denne studien at én av potensielt mange forklarende faktorer for hvorfor reaktivt temperament, spesielt inhibitorisk/angstfull stil - i flere studier ansett som en risikofaktor for utviklingen av angstlidelser (se Fox & Kalin, 2014 for review) - ligger i genetiske forskjeller som påvirker synaptisk plastisitet involvert i respondent ekstinksjon. De overlappende mekanismene som er funnet mellom litteratursøk nummer en og nummer to forklarer oftere en fasilitering av fryktbetinging, enn svekket ekstinksjonsbetinging, hvilket stemmer godt overens med at individer med høy skår på BI har mer robuste CS-UCS assosiasjoner (Allen et al., 2014; Shechner et al., 2018). *CTNNA2* samt proteinkaskader ved AKT og ERK står frem som direkte overlappende mekanismer mellom temperament og ekstinksjon. Disse mekanismene vil trolig løpe parallelt og interagere med andre mekanismer.

Fra litteratursøk nummer en kom frem andre faktorer som også påvirker effekten av ekstinksjon utover temperament, som for eksempel tid mellom presentasjon av CS-UCS assosiasjonen (*trace-* og *delaybetinging*) (Kwapis et al., 2015; Kwapis et al., 2014), tid mellom betinging og ekstinksjon (tidlig versus sen ekstinksjon) (An et al., 2012; Stafford et al., 2013) og styrke på støt (Allen, Handy, et al., 2019). Det er støtte for at variasjoner i betingingsprosedyren medfører ulike cellulære og molekylære mekanismer for synaptisk plastisitet, som på andre måter kan overlappe med temperament, men som ikke kommer frem av denne diskusjonen. Eksempelvis er det vist at langvarig reduksjon av fryktresponsen etter ekstinksjonsbetinging, også kalt *between-session* ekstinksjon, ser til å være avhengig av andre cellulære og molekylære mekanismer enn *within-session* ekstinksjon, som er forskjellen i målatferd fra start-trial til slutt-trial (Kamprath et al., 2011; Santini et al., 2001). Det kan

hende at *5-HTTLPR* polymorfismer påvirker cellulære eller molekylære mekanismer for between-session ekstinksjon, og ikke within-session ekstinksjon (Hartley et al., 2012). Ekstinksjon av delay-fear er avhengig av AMPA-reseptor aktivitet og NMDA induert LTP i BLA. Derimot, ved trace-fear er ikke plastisitet i amygdala nødvendig (Kwapis et al., 2014). Det er videre observert at ulike prefrontale områder er aktive ved ulike deler av ekstinksjonsbetinging (Gupta et al., 2013; Kwapis et al., 2015). Aktivitet i PL under ekstinksjon er assosiert med gjenhenting av fryktminnet mens IL aktiveres senere i ekstinksjonsfasen når ekstinksjonsminnet konsolideres (Gupta et al., 2013). Temperament kan påvirke synaptisk plastisitet i begge, eller bare en, av disse prosessene. Videre er det ulike cellulære og molekylære mekanismer involvert i ekstinksjon av cue-betinget fryktatferd versus kontekst-betinget fryktatferd (e.g. Stansley et al., 2018; Verma et al., 2015). På dette tidspunktet vet vi ikke nok om de komplekse cellulære og molekylære mekanismene som danner grunnlaget for ekstinksjon og forskjeller i temperament, og det kan avdekkes flere potensielle overlapp i fremtidige studier.

### **Andre faktorer som kan påvirke respondent ekstinksjon**

Fra litteratursøkene i denne studien kommer det frem andre medfødte faktorer som kan påvirke ekstinksjon parallelt med temperament, eksempelvis ulike dyreraser, kjønn og alder. Det foreligger videre utfordringer knyttet til bruk av dyremodeller for angst og temperament, og utfordringer knyttet til genetiske studier og atferd hos mennesker.

#### ***Dyreraser og temperament***

Ulike dyreraser har medfødte forskjeller som kan påvirke ekstinksjon og temperament (e.g. Fragale et al., 2016; Potts, 1970; Rex et al., 1996; Sartory & Eysenck, 1976). Det er videre også funnet forskjeller i samme raser, men kjøpt fra ulike forhandlere (Palm et al., 2011; Rex et al., 1996) hvilket peker på viktigheten av å være bevisst hvilke dyreraser man bruker og hvor de kommer fra i studier om læringsmekanismer. Medfødte forskjeller mellom

raser beskrives bare i noen få av studiene som ble funnet i litteratursøk nummer en (Dubois & Liu, 2021; Gunduz-Cinar et al., 2013). En av studiene oppgav ikke rase, kjønn eller alder på rottene brukt i studien (Lin et al., 2003). Det er interessant at det i flere studier som ble gjennomgått var en cut-off på dyr som ble inkludert i studien. Cut-offen tilsa at de ikke tok med dyr som ikke etablerte fryktrespons (målt i prosent av fryseatferd), da dette vil forårsake et skjevt sammenligningsgrunnlag når en skal måle effekten av ekstinksjon (e.g. Gruene et al., 2015). Dette kan vise til medfødte forskjeller i variabler som ikke kontrolleres under utvelgelse av dyr til dyrestudier. Flere studier matcher individer for like nivåer av fryserespons til CS, hvilket tyder på at de i et kull av organismer har ulike nivåer av CR (e.g. Chhatwal et al., 2005; Criado-Marrero et al., 2014; Cruz et al., 2014). Ulike rottetyper har ulike forutsetninger for frykt- og ekstinksjonsbetinging (Fragale et al., 2016). Det er også eksempler hvor dyr brukt i forsøk har blitt ekskludert fordi de ikke betinget frykt (Lattal et al., 2007). Dette er med på å peke på medfødte forskjeller som kan skyldes temperament, og at disse forskjellene kan forekomme innad i samme rase.

Fra litteratursøket på ekstinksjon var resultatene nesten jevnt fordelt mellom rotter (studier = 43) og mus (studier = 36), hvorav den siste studien brukte sjøsneflen *Hermisenda crassicornis* (H.C.). Dette reflekterer fordelingen av dyr i psykologisk forskning ellers, hvor over 90% av dyr brukt er ulike typer gnagere (Passer & Smith, 2011). Studiene funnet i litteratursøk nummer en brukte i hovedsak kjente rotte- og museraser i deres undersøkelser, henholdsvis 5 ulike rotteraser (Wistar [W], Wistar-Kyoto [WKY], Sprague-Dawley [SD], Long-Evans [LE], og Listar-Hooded [LH]) samt flere ulike museraser og underraser (C57BL/6, C57/B16, C57BL/6J, C57BL/6NCrL, YFP, Syntenin K0, WT, ICR[CD1], CB1, 129SI/SvImJ[s1] og BG:12954-NOS1). Det finnes en del studier på ulike genetiske og biologiske forskjeller blant mus- og rotteraser nevnt ovenfor (e.g. Colom-Lapetina et al., 2017; Jonasson, 2005). Medfødte forskjeller i eksempelvis skvetteresponsen kan være knyttet

til angst (Trullas & Skolnick, 1993), og store forskjeller mellom rotteraser er funnet i både skvetterespons og habituering (Glowa & Hansen, 1994). Eksempelvis er WKY rotter en av de rotterasene som har høyest akustisk skvetterespons og anses som en dyremodell for BI, depresjon og angst (Avcu et al., 2014; Beck et al., 2011; Fragale et al., 2016; Glowa & Hansen, 1994; Servatius et al., 2008), mens SD rotter brukes ofte som en sammenligningsgruppe for andre rottemodeller på angst, reaktivitet eller betinging, på grunn av deres relativt adekvate og lite reaktive/inhibitoriske responser. C57BL/6J mus, en av de mest brukte genetiske stammene av mus i forskning, representerer referansepunktet for genomforskning på mus og adekvat angstrelatert atferd (Bovet et al., 1966; Hefner et al., 2008; Lilue et al., 2018; Messeri et al., 1972; Schlesinger & Wimer, 1967; Thompson, 1953; Wahlsten, 1973). De fleste underraser mus brukt i studier funnet i litteratursøk nummer en er genetisk framstilt på bakgrunn av C57Bl/6 mus; YFP, Syntenin knockout-mus, eller Syntenin K0, CB1 og BG:12954-NOS1 som er en hybrid mellom C57 og 129SI (Caldarone et al., 2000). En annen muserase, 129SI hoved-rasen, hvorav /SvImJ(s1) er en underrase, er identifisert som å ha en signifikant svekket ekstinksjon av fryktatferd ved å ikke fremvise signifikante endringer i fryseatferd etter standard ekstinksjonsprosedyre eller utvidet flere-trials-ekstinksjon, selv om de fremviser adekvat fryktbetinging (Hefner et al., 2008). WT mus viser til enten vill-type mus som finnes fritt i naturen hvor medlemmer av *mus musculus*, ofte kalt «house-mouse», som er overrepresentert på verdensbasis (Singleton & Krebs, 2007), eller til fenotypen som klassifiseres som å være den mest vanlige fenotypen funnet i naturlige populasjoner. Oftest benyttes WT mus av samme genetiske bakgrunn som kontrollmus i ulike studier (e.g. Itzhak et al., 2012; Kamprath et al., 2011; Karpova et al., 2011). For mer detaljerte beskrivelser av fenotypiske trekk som kan påvirke ekstinksjon, se (Clemens et al., 2014; Ennaceur et al., 2005; Jiao et al., 2011; Jogamoto et al., 2020; Potts, 1970; Sanchís-Ollé et al., 2021; Servatius et al., 2008; Tafet & Nemeroff, 2020) for rotter og (Aldinger et al.,

2009; Doran et al., 2016; Jósavay et al., 2014; Kashyap et al., 2021; Lutz et al., 2002; Maze Engineers, 2020; Rosshart et al., 2019; Shimada et al., 2019; Talukdar et al., 2018; Tamura et al., 2014; The Jackson Laboratory, 2021; Zimmer et al., 1999) for mus.

Mangfoldet av ulike typer rotte- og museraser reflekterer en fremgang innenfor dyrestudier, med tanke på mer sofistikerte og avanserte metoder for genetisk avl og et fokus på forskjellene, fordelene og ulempene som fremkommer i de ulike rasene. Bruk av dyremodeller er en streben etter å forbedre prediktiv-, konstrukt- samt ekstern validitet for å videre danne grunnlag for hypoteser som kan etterprøves i eksperimentelle eller kliniske studier med bruk av mennesker (Steimer, 2011). Utfordringene ligger i å benytte dyremodeller med god nok overføringsverdi. Eksempler på å jobbe for å redusere forskjellene kan sees i studien til Rosshart et al. (2019), hvor det ble satt inn C57BL/6 embryoer i ville mus (*m.m. domesticus*) og avlet frem «wildlings» med genetikken til C57BL/6 samt immunsystemfunksjonen til ville mus, som er i kontakt med patogener på en helt annen måte en mus avlet i laboratorier. På den måten etablerte de en dyremodell som repliserte menneskelige immunresponser. Selv om dette var en studie på dyremodeller for mikrober og immunresponser, viser det til viktigheten med å understreke de forskjeller som finnes mellom ulike dyreracer, samt forskjellene fra dyr til menneske. Dersom en bruker SD-rotter eller C57BL/6 mus i studier om læring, må en dokumentere og forsvare valget av rase på bakgrunn av overnevnte fenotypiske trekk. Slutninger fra atferds- og nevrobiologiske studier trekkes på bakgrunn av de modellene man har brukt i studien, og en bør tilstrebe å forklare valg av raser med vekt på medfødte forskjeller som påvirker det man studerer (respondent/operant betingning, ekstinksjon, etablering av unngåelsesatferd). Eksempelvis kan de nevrobiologiske komponentene i ekstinksjonsbetinging være ulikt mellom SD-, LH- og WKY-rotter, på grunn av ulikheter i variabler involvert i temperament som reaktivitet og regulering. Disse komponentene kan også være ulike mellom rotter og mus, hvor det er eksempler på forskjeller

i respondent betinging mellom SD og C57BL/6 (Jones et al., 2017), men her trengs det flere studier. Medfødte forskjeller kan påvirke hvordan de samme læringsparadigmene virker på dyrene, og dermed føre til forskjeller i resultatene som ikke nødvendigvis er på bakgrunn av eksperimentelle faktorer, men som kan forklares av de medfødte forskjellene. Dyreraser kan være en faktor som interagerer med temperament, slik at man i et kull med eksempelvis SD-rotter vil ha individuelle forskjeller i temperament, noe som kan påvirke sammenligningsgrunnlaget. I studien til Gruene et al. (2015) grupperte forskerne SD-rottene i «høy» og «lav», basert på hvor mye fryseatferd rottene fremviste under gjenhenting av ekstinksjonsminnet. Dette tyder på individuelle medfødte forskjeller innad i samme populasjon. Andre studier fra litteratursøk nummer en har støtt på samme problemstilling. Eksempelvis kan man spørre seg om temperament kan være en faktor som forklarer hvorfor noen av SD-rottene i studien til Knoll et al. (2011) ikke fikk en reduksjon i *fear-potentiated startle* (FPS) etter ekstinksjonsbetinging. Slutningen fra studien er blant annet at KOR mRNA er involvert i effektiv ekstinksjon av fryktbetinget atferd, basert på at rottene som viste signifikant reduksjon av FPS hadde signifikant mindre KOR mRNA i BLA sammenlignet med de rottene som ikke hadde effekt av ekstinksjonsbetinging. Dersom rottene som ikke hadde effekt av ekstinksjonsbetinging var SD-rotter med reaktivt temperament, kunne dette ha vært med å påvirke resultatene da reaktivt temperament er assosiert med dårligere effekt av ekstinksjon (e.g. Hartley et al., 2012; Sehlmeier et al., 2011). KOR er assosiert med regulering av blant annet dopamin (Bruijnzeel, 2009), og flere studier har pekt på en sammenheng mellom reaktivt temperament og *DRD4* (Auerbach et al., 2001; D'Souza et al., 2004; Zwir et al., 2020). Videre har man ikke i studien til Kim et al. (2009) kontrollert for forskjeller i temperament innad i kullene av SD-rotter, selv om SD-rotter som gruppe gjennomsnittlig har et lite reaktivt temperament (Glowa & Hansen, 1994; Potts, 1970). Det ble for øvrig kontrollert for forskjeller i baseline frysing mellom gruppene, men da hverken

«freeze», «freezing» eller «freeze response» og «temperament» eller «behavioral inhibition» gav noen relevante resultater på PudMed eller PsycInfo virker det ikke som om fryseresponsen i seg selv er benyttet som et mål på temperament, eller at man har undersøkt forskjeller i fryserespons ved ulike temperamentsstiler hos gnagere. Noen studier peker derimot på forskjeller i FPS mellom lave og høye mål på BI hos mennesker (Barker et al., 2014; Premo et al., 2021), mens andre ikke finner denne sammenhengen (Fullana et al., 2006; Hirshfeld-Becker et al., 2008). Det trengs flere studier på det komplekse samspillet mellom genetik, nevrobiologi og miljøet før en kan trekke noe nærmere konklusjon om sammenhengen mellom temperament og ekstinksjon.

### ***Alder og ekstinksjon***

Alder påvirker ekstinksjon og hvilke cellulære og molekylære mekanismer som ligger under (Bisby et al., 2018; Karpova et al., 2011; Kim et al., 2009; Kim et al., 2011; Pattwell et al., 2012). Et interessant og uventet funn i litteratursøk nummer en er hvordan noen studier har undersøkt effekten av ekstinksjonsbetinging avhengig av alder på forsøksdyrene. Ekstinksjon i unge og voksne mus, men ikke ungdom, involverer glutamatergisk-avhengig LTP og LTD i IL og prelimbisk cortex (PL), hvilket tyder på en dårlig aktivering av frontale områder under ekstinksjon hos ungdom (Pattwell et al., 2012). Ekstinksjon medfører en økning av proteinkaskader i mPFC, men denne effekten påvises bare i eldre rotter og ikke yngre (Kim et al., 2009), og NDMA-avhengige ekstinksjonseffekter er ikke observerbare hos rotter som er fryktbetinget som unge, og ekstinksjonsbetinget som ungdom (Bisby et al., 2018). Ekstinksjon kan i unge rotter/mus slette det etablerte fryktminnet, og behandling med fluoxetin—en selektiv serotonin reopptaks inhibitor (SSRI)—hos eldre rotter endrer plastisiteten tilbake til den lik i unge rotter, og man sletter da fryktminnet (Karpova et al., 2011). Ekstinksjon i unge rotter (P17) involverer ikke mPFC, men gjør det i eldre rotter (P24) (Kim et al., 2009). I en senere studie undersøkte Kim et al. (2011) videre effekten av ekstinksjon og



alder på rotter, hvorav unge rotter (P24) slettet fryktminnet, eldre (P70) etablerte nytt minne i mPFC, mens ungdom (P35) fremviste dårlig utnyttelse av mPFC og IL under ekstinksjon. En interessant inkonsekvens er at rotter ble kalt eldre når de var P24 i deres første studie, men kalt unge når de var P24 i deres andre studie. Dette er SD-rotter fra samme sted (School of Psychology, University of New South Wales). Dette vanskeliggjør hvilke slutninger en kan trekke, men det kan virke som det er ulike biologiske mekanismer som ikke er på plass hos unge dyr, hvilket muliggjør sletting av minnet (Gogolla et al., 2009). Dermed kan man se på funnene til Hong et al. (2009), hvor de fant at ekstinksjon involverer en distinkt form for depotensiering i kortikale input synapser til lateral amygdala hos SD-rotter i alderen 3-5 uker (P21-P35), og undre på om noen av forskjellene de observerte kan beskrives av alder i dyrene de brukte. Oppsummert er det mye som tyder på at ekstinksjon av fryktatferd er aldersavhengig på bakgrunn av hjerneorganiske forandringer som følger med aldersutviklingen. Spørsmålet er videre hvorvidt dette har en overføringsverdi til en klinisk praksis hvor en benytter eksponeringsbehandling på barn (e.g. BUP) eller voksne og eldre (e.g. DPS eller spesifikke tilbud som OCD-team eller 4-dagers-klinikken). Alder som en konfunderende variabel på ekstinksjon vil også være tilfellet hos mennesker, da det er observert lignende effekt av utviklingsstadier på ekstinksjonsbetinging hos mus og mennesker (Pattwell et al., 2012). Pattwell et al. (2012) inkluderte menneskelige deltagere i deres studie, og observerte at effekten av ekstinksjon av fryktatferd (hudkonduksjon) var noe aldersavhengig, men det er ikke funnet noen studier fra hverken av litteratursøkene som undersøker effekten av alder på ekstinksjon i kliniske populasjoner.

### ***Kjønnsforskjeller i ekstinksjon***

Forskjell i ekstinksjon mellom kjønnene kan ha implikasjon for effekten av eksponeringsterapi, utover eller supplerende til en effekt av temperament (Graham & Scott, 2018; Gruene et al., 2015). Eksempelvis er det vist at fryktbetinging øker NMDA-

reseptor-nivå ved hippocampus-til-IL synapser bare i mannlige rotter, noe som tyder på en kjønnsavhengig form for synaptisk plastisitet (Castillo-Ocampo et al., 2021). Dette peker på at de molekylære mekanismene under både betinging og ekstinksjon av fryktatferd kan være kjønnsavhengige, og flere av funnene ovenfor kan være ikke gjeldende eller mindre relevante for kvinner. Dette fordi dyremodeller i stor grad har brukt bare hannkjønn. En review på litteraturen som omhandler læring, minne, fryktbetinging og ekstinksjon av fryktbetinget atferd viser at mindre enn 2% av studiene inkluderer hunnkjønn (Lebron-Milad & Milad, 2012), hvilket peker på at de fleste data cellulære og molekylære mekanismer for læring er fra hannkjønn.

Derimot viser ikke eksperimentelle studier konsistente funn når det kommer til kjønnsforskjeller i ekstinksjon av fryktbetinget atferd, selv om kvinner er dobbelt så sannsynlig som menn for å få en angstdiagnose (Anagnostaras et al., 1998; Beck et al., 2011; Catuzzi & Beck, 2014; Glover et al., 2012). Denne kjønnsforskjellen kan reflektere kjønnsforskjeller i andre aspekter av angst, hvilket kommer frem i flere eksperimentelle studier av både dyremodeller og mennesker; kvinner er raskere til å betinge både trace og delay øyeblikk-responser enn menn (Dalla & Shors, 2009), betinger kontekstuell og cue-betinget frykt senere enn menn (Dalla & Shors, 2009), er mer sensitive til fot-støt enn menn (Baran et al., 2009; Dalla & Shors, 2009), viser mindre frykt-utløst skvetterespons enn menn (Dalla & Shors, 2009), betinger raskere og mer effektiv unngåelsesatferd enn menn (Avcu et al., 2014; Beck et al., 2010; Dalla & Shors, 2009) og fremviser saktere operant ekstinksjon av unngåelsesatferd enn menn (Baran et al., 2009; Sheynin et al., 2014). Kjønnshormoner, spesielt østrogen, argumenteres for å ha en innvirkning på respondent ekstinksjon av fryktbetinget atferd ved å forsterke ekstinksjon (Anagnostaras et al., 1998; Chang et al., 2009; Graham & Scott, 2018; Gupta et al., 2001; Lebron-Milad & Milad, 2012; Milad et al., 2009). Graham og Scott (2018) observerte at effektene av ekstinksjon ble påvirket av østradiol via

fasilitering av NMDA-avhengig synaptisk plastisitet trolig i hippocampus. Derimot åpner deres eksperimentelle design for at østradiol kan fasilitere NMDA-reseptorer også i amygdala og mPFC, da bare systemiske effekter ble mål. Uavhengig av dette støtter studien at ekstinksjon av cue-betinget fryktatferd medfører NMDA-avhengig synaptisk plastisitet og at dette påvirkes av nivået av kjønnshormonet østradiol.

Selv om det fremkommer kjønnsforskjeller i flere aspekter av etablering og reduksjon av angstlidelse, pekes det på at både kjønn og BI er sårbarhetsfaktorer for etablering av angstlidelser, og at de sammen kan belyse hvorfor det finnes flere kvinner med angstlidelser (Allen, Myers, et al., 2019; Beck et al., 2010; Catuzzi & Beck, 2014; Green & Graham, 2021; Sheynin et al., 2014). Videre er det vist at jenter har høyere skår på BI enn gutter (Johnson et al., 2016). Dette har resultert i noe som kalles *the two-hit-hypothesis*; både kvinnelig kjønn og BI temperament er separate sårbarhetsfaktorer for å utvikle angstlidelser (Catuzzi & Beck, 2014). Sensitivt temperament, som er assosiert med BI og reaktivt temperament, er også korrelert med gen-sett som koder for østrogen nevroplastisitet (Cloninger et al., 2019). Sett i sammenheng peker *the two-hit-hypothesis* og funn fra studier som inkluderer hunnkjønn på hvor viktig det er å utvide forskningen på potensielle kjønnsforskjeller, spesielt i kliniske studier, for å mer effektivt kunne bidra til å redusere lidelsestrykket hos både menn og kvinner. Eksempelvis kan medikamentell behandling sammen med eksponeringsterapi være nyttig for kvinner med PTSD, med sikte på østrogensyklus (Glover et al., 2012).

### ***Bruk av dyr som modeller for angst***

Dyremodeller for frykt og angst har lenge vært en mye anvendt eksperimentell metode, men det er fordeler og ulemper ved å benytte dyremodeller for fryktbetinging og ekstinksjon som en analogi til etablering og reduksjon av angst hos mennesker. Assosiasjonen mellom NS og CS ved respondent betinging kan gi seg flere utslag, på eksempelvis frysing, autonome forandringer og skvetterespons (Falls et al., 1992). Bruken av rhesus-aper

argumenteres av Fox et al. (2007) for å være en god modell til å studere nevrobiologi som underligger temperament, da våre to arter deler mange aspekter ved genetikk, nevroner og kompleks sosial og emosjonell atferd. Skvetteresponsen har vist seg å være en utmerket respons for å undersøke atferdsmessige, fysiologiske, anatomiske, nevrobiologiske og synaptiske systemer involvert i frykt og angst hos gnagere (Falls et al., 1992). Betinget frykt kan da måles som en økning i amplitude av en elementær refleks, eksempelvis skvette-refleksen, i nærværet av et stimuli tidligere assosiert med et aversivt US (elektriske smertestøt). Selv om dette læringsparadigmet har vært sentralt i eksperimentelle studier, er den eksterne validiteten til mennesker viktig å diskutere. Eksempelvis beskriver Cryan og Sweeney (2011) hvordan angst i mennesker er svært heterogen og ofte akkompagnert av ulike tillegg utfordringer som problematiserer overføringsverdien til dyremodellene for fryktbetinging, der det i hovedsak er tatt i bruk auditiv- og visuell stimuliassosiering med elektriske smertestøt. Angst og fobier utfolder seg sjeldent hos mennesker som en overdreven skvetterespons til auditive- eller visuelle stimuli som gjennom læringshistorien har blitt assosiert med strømstøt. Angst hos mennesker er mer uforutsigbar, etablert under ikke-kontrollerte betingelser, hos svært forskjellige individer, på tvers av kulturer og aldersgrupper. *ICD-10* beskriver angstlidelser under F40-F48, Nevrotiske, belastningsrelaterte og somatoforme lidelser, hvor hovedsakelig F40 (fobiske angstlidelser) og F41 (andre angstlidelser) omhandler den kliniske forståelsen av det vi tenker om som angst eller overdreven frykt. Kapittelet inneholder en rekke ulike former for angstlidelser der triggerne er mangfoldige, fra sosiale triggere til spesifikke isolerte triggere (fobier), generaliserte triggere eller hvor triggerne kan være kognitive, eller kompliserte tilstander som PTSD (F43.1) (World Health Organization, 2016). Dette maler et bilde av et fenomen som kan være utfordrende å beskrive med dyremodeller. Harro (2018) bidrar noe videre til diskusjonen om ekstern validitet ved å argumentere for at inkluderingen av mangfoldige ulike arter, samt

utviklingen av nye måter å studere angst på, har bidratt lite til utviklingen av nye former for angstbehandling. Man må også diskutere hvorvidt betingingsparadigmene som er brukt i litteratursøk nummer en representerer en betingingsprosedyre som er reell for pasienter i klinisk praksis. Fryktbetinging i den kliniske hverdagen forekommer ikke under like kontrollerte betingelser som i eksperimentelle design. Eksempelvis er det vist at partiell forsterkning, som er en mer uforutsigbar forsterkningsprosedyre, er mer robust mot ekstinksjon og kan involvere andre cellulære eller molekylære mekanismer enn ved ekstinksjon av fryktatferd etablert under mer forutsigbare betingelser (Bouton et al., 2021; Passer & Smith, 2011; Pear, 2016). Det er også vist at mennesker med BI er mer sårbare for å etablere angstresponser under partiell forsterkning (Allen et al., 2014; Holloway et al., 2014). Videre studier på synaptisk plastisitet ved respondent ekstinksjon bør undersøke om det forekommer andre cellulære og molekylære mekanismer ved partiell forsterkning, for å slik kunne bidra til å danne en forståelse av ekstinksjon av atferd som er mer lik det man treffer i klinisk praksis. Ved å ta i betraktning de utallige genetiske, neurokjemiske og nevroanatomiske likhetene mellom pattedyr derimot, samt Darwins observasjoner av fysiologiske, atferdsmessige og biologiske fundamentale responser på tvers av arter, kan man ved dyremodeller på angst og frykt utvide vår forståelse av hvordan disse tilstandene utarter seg i mennesker og hvordan vi kan redusere dem (Cryan & Sweeney, 2011; Harro, 2018).

En mulig løsning er å utvide de eksperimentelle modellene for å tilnærme seg mer naturlige forhold som kan sammenlignes med de forhold hvor etablering av frykt og angst hos mennesker inntreffer. Spørsmålet er om dette lar seg gjøre, da mange komponenter i angst og frykt hos mennesker er komplekse, kognitive konsepter og basert på forholdet mellom operant og respondent atferd (Cryan & Sweeney, 2011; Harro, 2018; Pear, 2016). «Frykt for å bli gal» eller andre, interne kognitive CRer kan ikke studeres i dyremodeller, og en fullstendig kartlegging og forståelse av fenomenet angst kan ikke krystalliseres i dyr. Litteraturen som er

henvist til i litteratursøk nummer en har i all hovedsak benyttet gnagere i forskning på cellulære og molekylære mekanismer for respondent ekstinksjon. Litteratursøk nummer en avdekket, om ikke annet, hvor komplekse disse cellulære og molekylære mekanismene er, selv i gnagere under eksperimentell kontroll (e.g. Peters et al., 2010; Stansley et al., 2018). Wen et al. (2021) peker på hvordan fryktbetinging og ekstinksjon hos mennesker involverer flere områder i hjernen som det ikke er gode dyremodeller for. I deres studie peker de på at ekstinksjon medfører endringer i hele 133 hjerneregioner. Ekstinksjon av auditivt betinget fryktrespons i mennesker viser at nevralt aktivitet i auditiv cortex ikke svekkes som følge av ekstinksjon, målt med fMRI (Schoute, 2010), men reversering av nevralt aktivitet i auditiv cortex er vist i dyremodeller (Lai et al., 2018). Spørsmålet er om ekstinksjon av fryktatferd beskrevet i litteratursøk nummer en, selv hvor kompleks den har vist seg å være, klarer å fange opp og være overførbart til ekstinksjon av angstatferd hos mennesker.

Videre er det viktig å diskutere hvorvidt angst og fryktresponser etablert under fryktbetinging kan ansees å være like. Eksempelvis diskuterer Parsafar og Davis (2018) hvordan angst og frykt oppleves annerledes hos mennesker, og om det dermed er distinkte cellulære og molekylære mekanismer som underligger de to opplevelsene.

Konseptualiseringen av angstlidelser, som man i klinisk praksis forholder seg til, er i stor grad inspirert av Mowrers *to-faktor-teori*, som først ble beskrevet av Mowrer i 1947 (Foa & McLean, 2016). Denne teorien brukes for å beskrive forholdet mellom operant og respondent betinging, ved at ulike stimuli (e.g. støt) er US for interne UR (e.g. smerte), og at nøytrale stimuli som assosieres med slike US vil etter hvert bli CS og trigge CR, som ikke er smerte, men som kalles frykt eller angst. Denne CRen er også en form for aversivt stimuli. Som følge av dette vil det å øke distansen til CS ved å utføre en operant respons (e.g. hoppe bort, gå vekk, trykke i en spak [unngåelsesatferd]), være forsterkende på den operante responsen da det reduserer opplevd ubehag og videre redusere CRen som kalles frykt eller angst. To-faktor-

teorien beskriver hvordan negativ forsterkning og assosiasjonsbetinging kan være med på å etablere frykt og angst ved å betinge unngåelsesatferd, og den beskriver også hvordan unngåelsesatferd er med på å opprettholde angst- og fryktresponser (Allen, Handy, et al., 2019; Foa & McLean, 2016; Passer & Smith, 2011; Pear, 2016). I eksponeringsbehandling er det sentralt å ikke bare fokusere på respondent ekstinksjon, men også operant ekstinksjon, hvor man søker å avbryte de konsekvenser som bidrar til å opprettholde atferden man søker å redusere i frekvens (Pear, 2016). De cellulære og molekylære mekanismene for synaptisk plastisitet ved operant ekstinksjon er også annerledes enn ved respondent ekstinksjon (Bouton et al., 2021).

### *Temperamentsbegrepet*

Det foreligger ikke konsensus på temperamentsbegrepet. Thomas og Chess tidlige studier av temperament fra 1956 kartla ni dimensjoner av temperament, som grupperte seg sammen på tre måter; lett barn (lett temperament), vanskelig barn (vanskelig temperament) og slow-to-warm-up (lite reaktivt temperament). Derimot var det bare 65% av barn som falt inn i disse kategoriene, og senere måleinstrumenter har siden forsøkt å treffe langt flere (Berk, 2013; Cloninger et al., 2019).

Andre definisjoner på temperament som kommer frem i litteratursøkene, finnes i de artikler som studerer dyremodeller for temperament. AT bygges opp av atferds- og fysiologiske observasjoner i rhesus-aper; økt fryseatferd, redusert vokal atferd og økt stressindusert kortisolnivå (Fox et al., 2021; Fox, Shelton, et al., 2008). Dette temperamentet ansees som en analog til engstelig temperament og BI (Kalin & Shelton, 2003). Wistar-Kyoto rotter anvendes som en annen dyremodell for BI, depresjon og angst (Fortress et al., 2018; Pare, 1994, 2000), og AT likestilles med IT hos barn (Fox et al., 2021).

Det finnes en rekke ulike definisjoner som beskriver noenlunde de samme aspektene av temperament (Akiskal & Akiskal, 2005; Cloninger, 1994; Cloninger et al., 2019). Samtlige

definisjoner tar for seg emosjonell reaktivitet og inneholder en dimensjon av inhibisjon; Thomas og Chess' «vanskelig temperament», *The Temperament and Character Inventory* (TCI) «HA», *Formal Characteristics of Behavior-Temperament Inventory* (FCB-TI) «emosjonell reaktivitet», *Pavloviansk Temperament Survey* (PTS) «mobility and strength of excitation», *Emotionality-Activity-Sociability* (EAS) «negativ emosjonalitet», *Colorado Childhood Temperament Inventory* (CCTI) «emosjonalitet og beskjedenhet» og *Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Instrument* (TEMPS) «engstelig temperament» (Cloninger et al., 2019). IT kjennetegnes som et reaktivt temperament med forhøyede fysiologiske responser til stimuli, og observerbar tilbaketrekning eller frysing. IT er videre knyttet til utviklingen av angst, PTSD og depressive lidelser, ikke som en deterministisk faktor, men heller som en sårbarhetsfaktor (Balu et al., 2018; Fortress et al., 2018; Fox et al., 2021; Gonda et al., 2021; Handy et al., 2018; Prior et al., 2000). En mer reaktiv amygdala assosiert med temperament er heller ikke alene en kausal faktor for utviklingen av angstlidelser (Hariri et al., 2005). De cellulære og molekulære mekanismene som ligger under IT kan argumenteres for å være mer sannsynlig knyttet til angst enn andre temperamentsstiler, via overlappende cellulære eller molekulære mekanismer som svekker ekstinksjonsbetinging eller forsterker fryktbetinging.

Genetiske faktorer er ikke den eneste kilden til individuelle forskjeller observert i temperamentstudier, selv om temperament ansees å være en relativt stabil biologisk struktur (Zhang et al., 2021; Zwir et al., 2020). En stor utfordring med genetiske undersøkelser av temperamentsstiler er å skille ut den variasjonen som fremkommer fra genotypen alene, fra genotype-fenotype interaksjoner som finner sted i miljøet, og genotyp-miljø interaksjoner. Denne formen for plastisitet er velkjent i faglitteraturen og peker på hvordan det vi er født med påvirker vår atferd, som også påvirker hvordan andre møter oss, som igjen skaper forandringer i det vi er født med (e.g. Berk, 2013; Brodal, 2017; Cloninger et al., 2019;



Davidson, 2014; Hartman, 2018; Passer & Smith, 2011; Skinner, 1957; Zhang et al., 2021). *Diathesis-stress modellen* stipulerer at noen individer er mer sårbare enn andre, på bakgrunn av deres genetiske predisposisjon, mens *differensial-mottakelighetsmodellen (Differential-susceptibility)* står som en alternativ modell og stipulerer at individer varierer mer generelt i utviklingsplastisitet (Pluess & Belsky, 2013; Zhang et al., 2021). Noen individer kan være spesielt sårbare for spesifikke miljøfaktorer, men samtidig også særlig mottakelige for behandling. Et videre viktig aspekt av differensial-mottakelighetsmodellen er at individer er mottakelige for både positive og negative utviklingserfaringer og miljøstimuli. Ulike interaksjonseffekter peker på utfordringene ved studier på nevrobiologien til temperament. I de overnevnte genetiske studiene av mennesker blir denne utfordringen enda større; menneskets hjerne er enda mer kompleks og plastisk i de første leveår, og menneskelig atferd er mer kompleks sammenlignet med gnagere. Dette bidrar til å etablere potensielt mer komplekse genotyp-miljø interaksjoner. Barn med reaktivt temperament er dessuten mer mottakelige for maladaptive og adaptive atferdsendringer som følge av henholdsvis ikke-støttende og støttende foreldrestiler (Zhang et al., 2021). Vi kan ikke være sikre på om de cellulære eller molekylære mekanismene som fremkommer av funnene ovenfor representerer potensielle mekanismer der temperament påvirker ekstinksjon direkte, eller om det er komplekse interaksjonseffekter. En generell konsensus ser ut til å ha trådt frem de siste årene, hvilket er at genetiske faktorer predisponerer for utviklingsbaner, og at reaktive temperament er en sårbarhetsfaktor for utviklingen av psykopatologi (Zhang et al., 2021). Det gjenstår fremdeles flere studier på hvorfor reaktivt temperament kan være en sårbarhetsfaktor, og selv om de overnevnte studiene representerer ulike steg i retning av å belyse potensielle cellulære og molekylære overlapp ved synaptisk plastisitet, er det videre nødvendig med eksperimentelle studier innenfor etiske rammeverk som kan belyse genotypiske variasjoner samt komplekse interaksjonseffekter.

### *Genetiske studier av temperament*

Studiene fra litteratursøk nummer to, som undersøkte genetisk korrelasjon til ulike temperamentsstiler, involverte bruk av *Genome-wide association study* (GWAS), en ofte anvendt metode for å identifisere relaterte genetiske variasjoner på grunnlaget av millioner av enkle nukleotide polymorfismer (SNP) (Cai et al., 2013). Utfordringer med bruk av GWAS ligger i de statistiske analysene, hvor man må teste hver SNP-assosiasjon svært mange ganger for å overholde en  $p$  - verdi på  $< 0.05$ . Komplekse genotype-fenotype interaksjoner har vist seg å involvere svake korrelasjoner til SNP, hvilket kan medføre en svak statistisk relevans etter multiple korreksjoner ved å føre til økte falske-positiver. Derimot er det utarbeidet flere statistiske analyser for å håndtere slike utfordringer. Et annet eksempel på genotypiske studier er studien til (Auerbach et al., 2001) hvor en fra en blodprøve søker etter ulike typer alleler av gen man bestemmer på forhånd. Dette innebærer at man har en antagelse om hvilke gener en ønsker å studere. Til forskjell for GWAS, har man ikke muligheten her til å studere det mangfoldet av ulike gener som befinner seg i hele det menneskelige genom, ved at man tar utgangspunkt i bare ett eller to gen. Flere av studiene sitert i litteratursøk nummer to og tre benytter seg av kandidatgen som utgangspunkt for undersøkelser (Auerbach et al., 2001; Hariri et al., 2005; Hariri et al., 2002; Hartley et al., 2012; Johnson et al., 2016; Kang et al., 2008), og mange funn fra kandidatgenstudier er ikke replisert i nyere hel-genomstudier ved GWAS. Bruk av hel-genom studier gir oss muligheten til å se hvilke genetiske variasjoner som dukker om i korrelasjon til konseptet som studeres, men analysemetoden har utfordringer knyttet til validitet og effektstørrelse av korrelasjonene grunnet blant annet falske-positiver. Genotypiske studier hvor en starter med en hypotese om mulige gen korrelert til konseptet innebærer at man kan gå glipp av mer potente korrelasjoner, og er avhengig av et solid grunnlag for valg av kandidatgen. Begge metoder, samt andre som ikke er beskrevet her,

burde benyttes for å best mulig danne en helhetlig forståelse av hvordan forskjeller i genetikken påvirker synaptisk plastisitet nødvendig for ekstinksjon av fryktatferd.

### **Begrensninger ved artikkelen**

Inkludering og ekskluderingskriteriene utelukker artikler som ikke benyttet seg av atferdseksperimenter for etablering og ekstinksjon av fryktatferd. Denne typen eksperimentelle paradigmer er mer lik klinisk eksponeringsterapi, men den har også sine svakheter, hvilket kan videre gjenspeile svakheter med diskusjoner i denne studien. Blant annet argumenterer Park og Choi (2010) at bruk av konvensjonelle atferdsparadigmer med dyr som beveger seg, vanskeliggjør slutningene man kan trekke fra resultatene. Endringer i atferdsresponsen, hvilket er essensielt i mål av ekstinksjon ved reduksjon av fryktresponsen, kan ikke attribueres til synaptisk plastisitet, fordi atferdsendringene kan indusere de cellulære og molekylære endringene og ikke være et produkt av dem. Samtlige studier i litteratursøk nummer en undersøkte cellulære og molekylære mekanismer nødvendig for ekstinksjon i etterkant av atferdseksperimentene, og man kan i lys av Park og Choi (2010) diskutere den kausale forbindelsen.

### **Konklusjon og videre føringer**

Denne studien har sammenfattet eksisterende kunnskap om de cellulære og molekylære mekanismene for synaptisk plastisitet ved respondent ekstinksjon, og undersøkt potensielle overlapp ved synaptisk plastisitet mellom ekstinksjon og temperament. Genetiske forskjeller i dopamin og serotonin, glutamatreseptorer, samt proteinkaskader, kan representere overlapp mellom reaktivt temperament og ekstinksjon. Overlappene peker i hovedsak på at reaktivt temperament medfører genetiske variasjoner som fasiliterer CS-UCS assosiasjonen, og dermed svekker ekstinksjon. Både ekstinksjon og temperament har vist seg å involvere komplekse genetiske aspekt med menneskets tilpasning til miljøet, og det fremstår at læring og temperament påvirker hverandre gjennom spesifikke cellulære mekanismer. Cloninger et

al. (2019) går såpass langt i denne antagelsen at de postulerer en ny definisjon av temperament som lyder; «*Temperament er utgangspunktet for en person til å lære hvordan å handle, reagere emosjonelt og forme tilknytninger automatisk ved assosiativ betinging (det vil si, hurtig og spontan, uten bevist oppmerksomhet eller refleksjon i respons til indre endringer eller eksterne betingelser)*». Denne definisjonen innlemmer klassisk betinging som sentral i å forklare forskjeller i temperament. Respondent ekstinksjon er en antatt viktig del av eksponeringsbehandling, og individuelle forskjeller i nevroners evne til plastisitet som følge av temperament, kan være en faktor som er med på å forklare hvorfor noen individer ikke oppnår god effekt av eksponeringsbehandling. På nåværende tidspunkt er det vanskelig å si hvor mye dette har å bety for klinisk praksis, da oppgaven er eksplorerende. Derimot kan det tenkes å være nyttig å kartlegge temperamentsprofiler i klinisk praksis, for å gi noen implikasjoner for effekt av eksponeringsbehandling og eventuelt åpne for et utvidet behandlingsforløp. Tidlig oppdagelse av sårbarhetsfaktorer er et viktig helsefremmende arbeid, og fra denne studien ser det ut til at kjønn, alder og temperament kan representere faktorer en bør legge vekt på i screeningen av komorbide variabler for angst og tilpasningsforstyrrelser da de kan påvirke evne til å svare på behandling. Eksempelvis har det vist seg at temperament kan predikere effekt av eksponeringsbehandling hos pasienter med PTSD (Popiel & Zawadzki, 2013). Temperamentsprofiler kan også være med på å avdekke individer som er mer sårbare for tilbakefall, hvilket muliggjør en tettere oppfølging under og etter behandlingsforløpet.

Denne studien har belyst potensielle overlapp ved synaptisk plastisitet mellom temperament og respondent ekstinksjon. Disse overlappene støttes av robuste funn i ekstinksjon- og temperamentsstudier, men da det ikke er gjennomført eksperimentelle studier spesifikt på overlappene, kan man ikke annet enn å postulere hypoteser om mulige sammenhenger. Sammenhengene må videre gjennomgå eksperimentelle studier for å kunne si

noe om en klinisk betydning av overlappene. Andre variabler, eksempelvis alder og kjønn, fremstår som viktige medfødte forskjeller som også kan påvirke utfallet av eksponeringsbehandling. Da respondent betingning synes å være bare en av flere læringsmekanismer i utviklingen, opprettholdelsen og reduksjonen av angstlidelser, peker det på at de overlappende mekanismene diskutert i denne studien er små puslebrikker i et stort puslespill. Videre studier bør kartlegge interaksjonen mellom både operant og respondent betingning og ekstinksjon, samt å undersøke hvorvidt de overnevnte medfødte forskjellene påvirker bare en eller begge læringsparadigmene. Forhåpentligvis vil videre studier kaste et bedre lys på nevrobiologien som forklarer interaksjonen mellom miljø og individ, slik at man kan tilby en evidensbasert, effektiv klinisk praksis for å hjelpe flest mulig individer.

### Referanser

- Abdollahi Nejat, M., Klaassen, R. V., Spijker, S. & Smit, A. B. (2021). Auxiliary subunits of the AMPA receptor: The shisa family of proteins. *Current Opinion in Pharmacology*, 58, 52-61. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.03.001>
- Abramowitz, J. S. (2013). The practice of exposure therapy: Relevance of cognitive-behavioral theory and extinction theory. *Behavior Therapy*, 44(4), 548-558. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2013.03.003>
- Abumaria, N., Yin, B., Zhang, L., Li, X.-Y., Chen, T., Descalzi, G., Zhao, L., Ahn, M., Luo, L., Ran, C., Zhuo, M. & Liu, G. (2011). Effects of elevation of brain magnesium on fear conditioning, fear extinction, and synaptic plasticity in the infralimbic prefrontal cortex and lateral amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 31(42), 14871-14881. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3782-11.2011>
- Akiskal, K. K. & Akiskal, H. S. (2005). The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders*, 85(1), 231-239. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.08.002>
- Aldinger, K. A., Sokoloff, G., Rosenberg, D. M., Palmer, A. A. & Millen, K. J. (2009). Genetic variation and population substructure in outbred CD-1 mice: Implications for genome-wide association studies. *PLoS ONE*, 4(3), Artikkel e4729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004729>
- Alisch, R. S., Chopra, P., Fox, A. S., Chen, K., White, A. T., Roseboom, P. H., Keles, S. & Kalin, N. H. (2014). Differentially methylated plasticity genes in the amygdala of young primates are linked to anxious temperament, an at risk phenotype for anxiety and depressive disorders. *The Journal of Neuroscience*, 34(47), 15548-15556. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3338-14.2014>

Allen, M. T., Handy, J. D., Miller, D. P. & Servatius, R. J. (2019). Avoidance learning and classical eyeblink conditioning as model systems to explore a learning diathesis model of PTSD. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *100*, 370-386.

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.003>

Allen, M. T., Myers, C. E., Beck, K. D., Pang, K. C. H. & Servatius, R. J. (2019). Inhibited personality temperaments translated through enhanced avoidance and associative learning increase vulnerability for PTSD. *Frontiers in Psychology*, *10*, 496.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00496>

Allen, M. T., Myers, C. E. & Servatius, R. J. (2014). Avoidance prone individuals self reporting behavioral inhibition exhibit facilitated acquisition and altered extinction of conditioned eyeblinks with partial reinforcement schedules. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*, 347-347.

<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00347>

An, B., Hong, I. & Choi, S. (2012). Long-term neural correlates of reversible fear learning in the lateral amygdala. *The Journal of Neuroscience*, *32*(47), 16845-16856.

<https://doi.org/10.1523/jneurosci.3017-12.2012>

Anagnostaras, S. G., Maren, S., DeCola, J. P., Lane, N. I., Gale, G. D., Schlinger, B. A. & Fanselow, M. S. (1998). Testicular hormones do not regulate sexually dimorphic Pavlovian fear conditioning or perforant-path long-term potentiation in adult male rats. *Behavioral Brain Research*, *92*(1), 1-9.

[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(97\)00115-0](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(97)00115-0)

Asede, D., Bosch, D., Lüthi, A., Ferraguti, F. & Ehrlich, I. (2015). Sensory inputs to intercalated cells provide fear-learning modulated inhibition to the basolateral amygdala. *Neuron*, *86*(2), 541-554.

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.008>

Auerbach, J. G., Faroy, M., Ebstein, R., Kahana, M. & Levine, J. (2001). The association of the dopamine D4 receptor gene (DRD4) and the serotonin transporter promoter gene

- (5-HTTLPR) with temperament in 12-month-old infants. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(6), 777-783. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00774>
- Avcu, P., Jiao, X., Myers, C. E., Beck, K. D., Pang, K. C. H. & Servatius, R. J. (2014). Avoidance as expectancy in rats: Sex and strain differences in acquisition. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(334). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00334>
- Axelsdottir, B., Borren, I., Dahlgren, A., Eidet, L. M., Nilsen, K. H., Bjørndal, A., Sund, A. M. & Morken, I. S. (2021). *Kunnskapsoppsummering: effekt av tiltak for angstlidelser hos barn og unge*. <https://doi.org/10.21337/1029>
- Balu, D. T., Presti, K. T., Huang, C. C., Muszynski, K., Radziszewsky, I., Wolosker, H., Guffanti, G., Ressler, K. J. & Coyle, J. T. (2018). Serine racemase and d-serine in the amygdala are dynamically involved in fear learning. *Biological psychiatry*, 83(3), 273-283. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.012>
- Baran, S. E., Armstrong, C. E., Niren, D. C., Hanna, J. J. & Conrad, C. D. (2009). Chronic stress and sex differences on the recall of fear conditioning and extinction. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91(3), 323-332. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2008.11.005>
- Barker, T. V., Reeb-Sutherland, B. C. & Fox, N. A. (2014). Individual differences in fear potentiated startle in behaviorally inhibited children. *Developmental Psychobiology*, 56(1), 133-141. <https://doi.org/10.1002/dev.21096>
- Bauer, E. P. (2015). Serotonin in fear conditioning processes. *Behavioural Brain Research*, 277, 68-77. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.028>
- Beck, K. D., Jiao, X., Pang, K. C. H. & Servatius, R. J. (2010). Vulnerability factors in anxiety determined through differences in active-avoidance behavior. *Progress in Neur-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(6), 852-860. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.03.036>



- Beck, K. D., Jiao, X., Ricart, T. M., Myers, C. E., Minor, T. R., Pang, K. C. H. & Servatius, R. J. (2011). Vulnerability factors in anxiety: Strain and sex differences in the use of signals associated with non-threat during the acquisition and extinction of active-avoidance behavior. *Progress in Neur-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35(7), 1659-1670. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.05.002>
- Bergez, K. C., Ramirez, A. C., Grebe, S. C., Perez, M. I., Viana, A. G., Storch, E. A. & Schneider, S. C. (2020). Chapter 2 - Efficacy of exposure-based cognitive behavioral therapy for youth anxiety and obsessive-compulsive disorder. I T. S. Peris, E. A. Storch & J. F. McGuire (Red.), *Exposure Therapy for Children with Anxiety and OCD* (s. 21-37). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815915-6.00002-0>
- Berk, L. E. (2013). Emotional development: Temperament and development. I J. Mosher (Red.), *Child development* (9. utg.). Pearson Education, Inc.
- Bisby, M. A., Baker, K. D. & Richardson, R. (2018). Elucidating the mechanisms of fear extinction in developing animals: A special case of NMDA receptor-independent extinction in adolescent rats. *Learning & Memory*, 25(4), 158-164. <https://doi.org/10.1101/lm.047209.117>
- Bouton, M. E., Maren, S. & McNally, G. P. (2021). Behavioral and neurobiological mechanisms of pavlovian and instrumental extinction learning. *Physiological Reviews*, 101(2), 611-681. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2020>
- Bovet, D., Bovet-Nitti, F. & Oliverio, A. (1966). Effects of nicotine on avoidance conditioning of inbred strains of mice. *Psychopharmacologia*, 10(1), 1-5. <https://doi.org/10.1007/BF00401895>
- Bredy, T. W., Wu, H., Crego, C., Zellhoefer, J., Sun, Y. E. & Barad, M. (2007). Histone modifications around individual BDNF gene promoters in prefrontal cortex are

- associated with extinction of conditioned fear. *Learning & Memory*, 14(4), 268-276.  
<https://doi.org/10.1101/lm.500907>
- Brodal, P. (2017). *Sentralnervesystemet* (M. Bakken, Red. 5. utg.). Universitetsforlaget.
- Bruijnzeel, A. W. (2009). kappa-Opioid receptor signaling and brain reward function. *Brain Research Reviews*, 62(1), 127-146. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.09.008>
- Bush, D. E. A., Sotres-Bayon, F. & LeDoux, J. E. (2007). Individual differences in fear: Isolating fear reactivity and fear recovery phenotypes. *Journal of Traumatic Stress*, 20(4), 413-422. <https://doi.org/10.1002/jts.20261>
- Büchel, C. & Dolan, R. J. (2000). Classical fear conditioning in functional neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 10(2), 219-223. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00078-7](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00078-7)
- Cai, M., Dai, H., Qiu, Y., Zhao, Y., Zhang, R., Chu, M., Dai, J., Hu, Z., Shen, H. & Chen, F. (2013). SNP set association analysis for genome-wide association studies. *PLoS ONE*, 8(5), Artikkel e62495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062495>
- Caldarone, B. J., George, T. P., Zachariou, V. & Picciotto, M. R. (2000). Gender differences in learned helplessness behavior are influenced by genetic background. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 66(4), 811-817. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(00\)00271-9](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(00)00271-9)
- Castillo-Ocampo, Y., Colón, M., Hernández, A., Lopez, P., Gerena, Y. & Porter, J. T. (2021). Plasticity of GluN1 at ventral hippocampal synapses in the infralimbic cortex. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 13, Artikkel 695964.  
<https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.695964>
- Catuzzi, J. E. & Beck, K. D. (2014). Anxiety vulnerability in women: A two-hit hypothesis. *Experimental Neurology*, 259, 75-80. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.01.023>

Cavallo, J. S., Hamilton, B. N. & Farley, J. (2014). Behavioral and neural bases of extinction learning in Hermissenda. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 277.

<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00277>

Chang, Y.-J., Yang, C.-H., Liang, Y.-C., Yeh, C.-M., Huang, C.-C. & Hsu, K.-S. (2009). Estrogen modulates sexually dimorphic contextual fear extinction in rats through estrogen receptor  $\beta$ . *Hippocampus*, 19(11), 1142-1150.

<https://doi.org/10.1002/hipo.20581>

Chhatwal, J. P., Myers, K. M., Ressler, K. J. & Davis, M. (2005). Regulation of gephyrin and GABAA receptor binding within the amygdala after fear acquisition and extinction. *The Journal of Neuroscience*, 25(2), 502-506.

<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3301-04.2005>

Clemens, L. E., Jansson, E. K. H., Portal, E., Riess, O. & Nguyen, H. P. (2014). A behavioral comparison of the common laboratory rat strains Lister Hooded, Lewis, Fischer 344 and Wistar in an automated homecage system. *Genes, Brain and Behavior*, 13(3), 305-321. <https://doi.org/10.1111/gbb.12093>

Clifton, N. E., Cameron, D., Trent, S., Sykes, L. H., Thomas, K. L. & Hall, J. (2017). Hippocampal regulation of postsynaptic density homer1 by associative learning.

*Neural Plasticity*, 2017, 11. <https://doi.org/10.1155/2017/5959182>

Cloninger, C. R. (1994). Temperament and personality. *Current Opinion in Neurobiology*, 4(2), 266-273. [https://doi.org/10.1016/0959-4388\(94\)90083-3](https://doi.org/10.1016/0959-4388(94)90083-3)

Cloninger, C. R., Cloninger, K. M., Zwir, I. & Keltikangas-Jarvinen, L. (2019). The complex genetics and biology of human temperament: a review of traditional concepts in relation to new molecular findings. *Translational Psychiatry* 9(1), 290.

<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0621-4>

- Colom-Lapetina, J., Begley, S. L., Johnson, M. E., Bean, K. J., Kuwamoto, W. N. & Shansky, R. M. (2017). Strain-dependent sex differences in a long-term forced swim paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 131(5), 428-436. <https://doi.org/10.1037/bne0000215>
- Cominski, T. P., Jiao, X., Catuzzi, J. E., Stewart, A. L. & Pang, K. C. H. (2014). The role of the hippocampus in avoidance learning and anxiety vulnerability. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8(273). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00273>
- Criado-Marrero, M., Santini, E. & Porter, J. T. (2014). Modulating fear extinction memory by manipulating SK potassium channels in the infralimbic cortex. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00096>
- Cruz, E., Lopez, A. V. & Porter, J. T. (2014). Spontaneous recovery of fear reverses extinction-induced excitability of infralimbic neurons. *PLoS ONE*, 9(8), Artikel e103596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103596>
- Cryan, J. F. & Sweeney, F. F. (2011). The age of anxiety: role of animal models of anxiolytic action in drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, 164(4), 1129-1161. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01362.x>
- D'Amico, D., Gener, T., de Lagran, M. M., Sanchez-Vives, M. V., Santos, M. & Dierssen, M. (2017). Infralimbic neurotrophin-3 infusion rescues fear extinction impairment in a mouse model of pathological fear. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 462-472. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.154>
- D'Souza, U. M., Russ, C., Tahir, E., Mill, J., McGuffin, P., Asherson, P. J. & Craig, I. W. (2004). Functional effects of a tandem duplication polymorphism in the 5'flanking region of the DRD4 gene. *Biological psychiatry*, 56(9), 691-697. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.008>

Dalla, C. & Shors, T. J. (2009). Sex differences in learning processes of classical and operant conditioning. *Physiology & Behavior*, 97(2), 229-238.

<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.035>

Dalton, G. L., Wu, D. C., Wang, Y. T., Floresco, S. B. & Phillips, A. G. (2012). NMDA GluN2A and GluN2B receptors play separate roles in the induction of LTP and LTD in the amygdala and in the acquisition and extinction of conditioned fear.

*Neuropharmacology*, 62(2), 797-806.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.09.001>

Davidson, R. J. (2014). One of a kind: The neurobiology of individuality. *Cerebrum: the Dana forum on brain science*, 2014, 8.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4436197/pdf/cer-08-14.pdf>

Diamond, S., Balvin, R. S. & Diamond, F. R. (1963). Pavlov. I *Inhibition and choice: A neurobehavioral approach to problems of plasticity in behavior*. (s. 180-200). Harper & Row Publishers. <https://doi.org/10.1037/13099-009>

Doran, A. G., Wong, K., Flint, J., Adams, D. J., Hunter, K. W. & Keane, T. M. (2016). Deep genome sequencing and variation analysis of 13 inbred mouse strains defines candidate phenotypic alleles, private variation and homozygous truncating mutations.

*Genome Biology*, 17(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1024-y>

Dubois, C. J. & Liu, S. J. (2021). GluN2D NMDA receptors gate fear extinction learning and interneuron plasticity. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 13, Artikkel 681068.

<https://doi.org/10.3389/fnsyn.2021.681068>

Ennaceur, A., Michalikova, S., Bradford, A. & Ahmed, S. (2005). Detailed analysis of the behavior of Lister and Wistar rats in anxiety, object recognition and object location tasks. *Behavioural Brain Research*, 159(2), 247-266.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2004.11.006>

- Falls, W. A., Miserendino, M. J. & Davis, M. (1992). Extinction of fear-potentiated startle: Blockade by infusion of an NMDA antagonist into the amygdala. *The Journal of Neuroscience*, 12(3), 854-863. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.12-03-00854.1992>
- Fiorenza, N. G., Rosa, J., Izquierdo, I. & Myskiw, J. C. (2012). Modulation of the extinction of two different fear-motivated tasks in three distinct brain areas. *Behavioural Brain Research*, 232(1), 210-216. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.04.015>
- Foa, E. B. & McLean, C. P. (2016). The efficacy of exposure therapy for anxiety-related disorders and its underlying mechanisms: The case of OCD and PTSD. *Annual Review of Clinical Psychology*, 12(1), 1-28. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-021815-093533>
- Fortress, A. M., Smith, I. M. & Pang, K. C. (2018). Ketamine facilitates extinction of avoidance behavior and enhances synaptic plasticity in a rat model of anxiety vulnerability: Implications for the pathophysiology and treatment of anxiety disorders. *Neuropharmacology*, 137, 372-381. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.009>
- Fox, A. S., Harris, R. A., Rosso, L. D., Raveendran, M., Kamboj, S., Kinnally, E. L., Capitanio, J. P. & Rogers, J. (2021). Infant inhibited temperament in primates predicts adult behavior, is heritable, and is associated with anxiety-relevant genetic variation. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01156-4>
- Fox, A. S. & Kalin, N. H. (2014). A translational neuroscience approach to understanding the development of social anxiety disorder and its pathophysiology. *American Journal of Psychiatry*, 171(11), 1162-1173. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040449>
- Fox, A. S., Lapate, R. C., Shackman, A. J. & Davidson, R. J. (2018). *The nature of emotion: Fundamental questions* (2. utg.). Oxford University Press; US. <https://libribook.com/get1/14163>

- Fox, A. S., Oler, J. A., Shelton, S. E., Nanda, S. A., Davidson, R. J., Roseboom, P. H. & Kalin, N. H. (2012). Central amygdala nucleus (Ce) gene expression linked to increased trait-like Ce metabolism and anxious temperament in young primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(44), 18108-18113.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1206723109>
- Fox, A. S., Shelton, S. E., Oakes, T. R., Davidson, R. J. & Kalin, N. H. (2008). Trait-like brain activity during adolescence predicts anxious temperament in primates. *PLoS ONE*, 3(7), Artikkel e2570. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002570>
- Fox, N. A., Hane, A. A. & Pine, D. S. (2007). Plasticity for Affective Neurocircuitry: How the Environment Affects Gene Expression. *Current Directions in Psychological Science*, 16(1), 1-5. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00464.x>
- Fox, N. A., Henderson, H. A., Pérez-Edgar, K. & White, L. K. (2008). The biology of temperament: An integrative approach. I C. A. Nelson & M. Luciana (Red.), *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. (2. utg., s. 839-853) (Developmental Cognitive Neuroscience Ser.). The MIT Press. <https://ebookcentral-proquest-com.pva.uib.no>
- Fragale, J. E. C., Khariv, V., Gregor, D. M., Smith, I. M., Jiao, X., Elkabes, S., Servatius, R. J., Pang, K. C. H. & Beck, K. D. (2016). Dysfunction in amygdala-prefrontal plasticity and extinction-resistant avoidance: A model for anxiety disorder vulnerability. *Experimental Neurology*, 275 Pt 1(Pt 1), 59-68.  
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2015.11.002>
- Fullana, M.-A., Caseras, X., Riba, J., Barbanj, M. & Torrubia, R. (2006). Influence of individual differences in behavioral inhibition system on the magnitude and time course of the fear-potentiated startle. *International journal of psychophysiology* :

*official journal of the International Organization of Psychophysiology*, 60(3), 323-329. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2005.07.008>

Galvin, C., Lee, F. S. & Ninan, I. (2015). Alteration of the centromedial amygdala glutamatergic synapses by the BDNF Val66Met polymorphism.

*Neuropsychopharmacology*, 40(9), 2269-2277. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.76>

Gilmer, J. I. & Person, A. L. (2018). Theoretically sparse, empirically dense: New views on cerebellar granule cells. *Trends in Neuroscience*, 41(12), 874-877.

<https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.013>

Glover, E. M., Jovanovic, T., Mercer, K. B., Kerley, K., Bradley, B., Ressler, K. J. & Norrholm, S. D. (2012). Estrogen levels are associated with extinction deficits in women with posttraumatic stress disorder. *Biological psychiatry*, 72(1), 19-24.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.02.031>

Glowa, J. R. & Hansen, C. T. (1994). Differences in response to an acoustic startle stimulus among forty-six rat strains. *Behavior Genetics*, 24(1), 79-84.

<https://doi.org/10.1007/BF01067931>

Gogolla, N., Caroni, P., Lüthi, A. & Herry, C. (2009). Perineuronal nets protect fear memories from erasure. *Science*, 325(5945), 1258-1261.

<https://doi.org/10.1126/science.1174146>

Gonda, X., Eszlari, N., Torok, D., Gal, Z., Bokor, J., Millinghoffer, A., Baksa, D., Petschner, P., Antal, P., Breen, G., Juhasz, G. & Bagdy, G. (2021). Genetic underpinnings of affective temperaments: a pilot GWAS investigation identifies a new genome-wide significant SNP for anxious temperament in ADGRB3 gene. *Translational Psychiatry*,

11(1), 337. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01436-1>

Graham, B. M. & Scott, E. (2018). Estradiol-induced enhancement of fear extinction in female rats: The role of NMDA receptor activation. *Progress in Neuro-*



*Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 86, 1-9.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.05.003>

Green, S. A. & Graham, B. M. (2021). Symptom fluctuation over the menstrual cycle in anxiety disorders, PTSD, and OCD: A systematic review. *Archives of Women's Mental Health*. <https://doi.org/10.1007/s00737-021-01187-4>

Grimsley, D. L. & Windholz, G. L. (2000). The neurophysiological aspects of Pavlov's theory of higher nervous activity: In honor of the 150th anniversary of Pavlov's birth. *Journal of the History of the Neurosciences*, 9(2), 152-163.

[https://doi.org/10.1076/0964-704X\(200008\)9:2;1-Y;FT152](https://doi.org/10.1076/0964-704X(200008)9:2;1-Y;FT152)

Gruene, T. M., Roberts, E., Thomas, V., Ronzio, A. & Shansky, R. M. (2015). Sex-specific neuroanatomical correlates of fear expression in prefrontal-amygdala circuits.

*Biological psychiatry*, 78(3), 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.014>

Gunduz-Cinar, O., MacPherson, K., Cinar, R., Gamble-George, J., Sugden, K., Williams, B.,

Godlewski, G., Ramikie, T., Gorka, A., Alapafuja, S., Nikas, S., Makriyannis, A.,

Poulton, R., Patel, S., Hariri, A., Caspi, A., Moffitt, T., Kunos, G. & Holmes, A.

(2013). Convergent translational evidence of a role for anandamide in amygdala-mediated fear extinction, threat processing and stress-reactivity. *Molecular Psychiatry*,

18(7), 813-823. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.72>

Gupta, R. R., Sen, S., Diepenhorst, L. L., Rudick, C. N. & Maren, S. (2001). Estrogen modulates sexually dimorphic contextual fear conditioning and hippocampal long-term potentiation (LTP) in rats. *Brain Research Interactive*, 888(2), 356-365.

[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(00\)03116-4](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(00)03116-4)

Gupta, S. C., Hillman, B. G., Prakash, A., Ugale, R. R., Stairs, D. J. & Dravid, S. M. (2013). Effect of D-cycloserine in conjunction with fear extinction training on extracellular signal-regulated kinase activation in the medial prefrontal cortex and amygdala in rat.

*European Journal of Neuroscience*, 37(11), 1811-1822.

<https://doi.org/10.1111/ejn.12197>

Handy, J. D., Avcu, P., Ko, N., Ortiz, A., Doria, M. J. & Servatius, R. J. (2018). Facilitated acquisition of the classically conditioned eyeblink response in active duty military expressing posttraumatic stress disorder symptoms. *Behavioural Brain Research*, 339, 106-113. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.11.014>

Hansen, B., Hagen, K., Öst, L.-G., Solem, S. & Kvale, G. (2018). The Bergen 4-day OCD treatment delivered in a group setting: 12-month follow-up. *Frontiers in Psychology*, 9, 639-639. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00639>

Hariri, A. R., Drabant, E. M., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Mattay, V. S., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2005). A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry*, 62(2), 146-152. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.2.146>

Hariri, A. R., Mattay, V. S., Tessitore, A., Kolachana, B., Fera, F., Goldman, D., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2002). Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 297(5580), 400-403. <https://doi.org/10.1126/science.1071829>

Harro, J. (2018). Animals, anxiety, and anxiety disorders: How to measure anxiety in rodents and why. *Behavioural Brain Research*, 352, 81-93. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.10.016>

Hartley, C. A., McKenna, M. C., Salman, R., Holmes, A., Casey, B., Phelps, E. A. & Glatt, C. E. (2012). Serotonin transporter polyadenylation polymorphism modulates the retention of fear extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(14), 5493-5498. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202044109>

- Hartman, S. L. (2018). *Developmental plasticity: The role of difficult temperament and prenatal stress* (Publikasjonsnr. 8-B(E)) [University of California]. APA PsycInfo. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering. <https://www.proquest.com/docview/2020844257/fulltextPDF/F860A7A817234CEAP/Q/1?accountid=8579>
- Hefner, K., Whittle, N., Juhasz, J., Norcross, M., Karlsson, R.-M., Saksida, L. M., Bussey, T. J., Singewald, N. & Holmes, A. (2008). Impaired fear extinction learning and cortico-amygdala circuit abnormalities in a common genetic mouse strain. *The Journal of Neuroscience*, 28(32), 8074-8085. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4904-07.2008>
- Heinrichs, S. C., Leite-Morris, K. A., Guy, M. D., Goldberg, L. R., Young, A. J. & Kaplan, G. B. (2013). Dendritic structural plasticity in the basolateral amygdala after fear conditioning and its extinction in mice. *Behavioural Brain Research*, 248, 80-84. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.03.048>
- Hermans, D., Dirikx, T., Vansteenwegen, D., Baeyens, F., Van den Bergh, O. & Eelen, P. (2005). Reinstatement of fear responses in human aversive conditioning. *Behaviour Research and Therapy*, 43(4), 533-551. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.03.013>
- Herry, C. & Mons, N. (2004). Resistance to extinction is associated with impaired immediate early gene induction in medial prefrontal cortex and amygdala. *European Journal of Neuroscience*, 20(3), 781-790. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03542.x>
- Herry, C., Trifilieff, P., Micheau, J., Luthi, A. & Mons, N. (2006). Extinction of auditory fear conditioning requires MAPK/ERK activation in the basolateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*, 24(1), 261-269. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04893.x>

- Herry, C., Vouimba, R.-M. & Garcia, R. (1999). Plasticity in the mediodorsal thalamo-prefrontal cortical transmission in behaving mice. *Journal of Neurophysiology*, 82(5), 5. <https://doi.org/10.1152/jn.1999.82.5.2827>
- Hirshfeld-Becker, D. R., Micco, J., Henin, A., Bloomfield, A., Biederman, J. & Rosenbaum, J. (2008). Behavioral inhibition. *Depression and Anxiety*, 25(4), 357-367. <https://doi.org/10.1002/da.20490>
- Holloway, J. L., Allen, M. T., Myers, C. E. & Servatius, R. J. (2014). Behaviorally inhibited individuals demonstrate significantly enhanced conditioned response acquisition under non-optimal learning conditions. *Behavioural Brain Research*, 261, 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.10.041>
- Hong, I., Kim, J., Lee, J., Park, S., Song, B., Kim, J., An, B., Park, K., Lee, H. W., Lee, S., Kim, H., Park, S.-H., Eom, K. D., Lee, S. & Choi, S. (2011). Reversible plasticity of fear memory-encoding amygdala synaptic circuits even after fear memory consolidation. *PLoS ONE*, 6(9), Artikkel e24260. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024260>
- Hong, I., Kim, J., Song, B., Park, K., Shin, K., Eom, K. D., Han, P. L., Lee, S. & Choi, S. (2012). Fear conditioning occludes late-phase long-term potentiation at thalamic input synapses onto the lateral amygdala in rat brain slices. *Neuroscience letters*, 506(1), 121-125. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.10.063>
- Hong, I., Song, B., Lee, S., Kim, J., Kim, J. & Choi, S. (2009). Extinction of cued fear memory involves a distinct form of depotentiation at cortical input synapses onto the lateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*, 30(11), 2089-2099. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2009.07004.x>
- Hugues, S., Chessel, A., Lena, I., Marsault, R. & Garcia, R. (2006). Prefrontal infusion of PD098059 immediately after fear extinction training blocks extinction-associated

prefrontal synaptic plasticity and decreases prefrontal ERK2 phosphorylation.

*Synapse*, 60(4), 280-287. <https://doi.org/10.1002/syn.20291>

Hugues, S. & Garcia, R. (2007). Reorganization of learning-associated prefrontal synaptic plasticity between the recall of recent and remote fear extinction memory. *Learning & Memory*, 14(8), 520-524. <https://doi.org/10.1101/lm.625407>

Huttenlocher, P. R. (2002). *Neural plasticity : The effects of environment on the development of the cerebral cortex*. Harvard University Press.

<http://ebookcentral.proquest.com/lib/bergen-ebooks/detail.action?docID=3300453>

Inserra, A. (2018). Hypothesis: The psychedelic ayahuasca heals traumatic memories via a sigma 1 receptor-mediated epigenetic-mnemonic process. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 330. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00330>

Itzhak, Y., Anderson, K. L., Kelley, J. B. & Petkov, M. (2012). Histone acetylation rescues contextual fear conditioning in nNOS KO mice and accelerates extinction of cued fear conditioning in wild type mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 97(4), 409-417. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.03.005>

Izumi, T., Inoue, T., Kato, A., Kitaichi, Y., Nakagawa, S. & Koyama, T. (2008). Changes in amygdala neural activity that occur with the extinction of context-dependent conditioned fear stress. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 90(3), 297-304.

<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.02.023>

Jiao, X., Pang, K. C. H., Beck, K. D., Minor, T. R. & Servatius, R. J. (2011). Avoidance perseveration during extinction training in Wistar-Kyoto rats: An interaction of innate vulnerability and stressor intensity. *Behavioural Brain Research*, 221(1), 98-107.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.02.029>

Jogamoto, T., Utsunomiya, R., Sato, A., Kihara, N., Choudhury, M. E., Miyanishi, K., Kubo, M., Nagai, M., Nomoto, M., Yano, H., Shimizu, Y. I., Fukuda, M., Ishii, E., Eguchi,

- M. & Tanaka, J. (2020). Lister hooded rats as a novel animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neurochemistry International*, 141, Artikkel 104857. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2020.104857>
- Johnson, V. C., Kryski, K. R., Sheikh, H. I., Smith, H. J., Singh, S. M. & Hayden, E. P. (2016). The serotonin transporter promoter polymorphism moderates the continuity of behavioral inhibition in early childhood. *Development and Psychopathology*, 28(4), 1103-1116. <https://doi.org/10.1017/S0954579416000729>
- Jonasson, Z. (2005). Meta-analysis of sex differences in rodent models of learning and memory: a review of behavioral and biological data. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 28(8), 811-825. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.10.006>
- Jones, M. C. (1991). A laboratory study of fear: The case of peter. *The Journal of Genetic Psychology*, 152(4), 462-469. <https://doi.org/10.1080/00221325.1991.9914707>
- Jones, S., Paul, E. S., Dayan, P., Robinson, E. S. J. & Mendl, M. (2017). Pavlovian influences on learning differ between rats and mice in a counter-balanced Go/NoGo judgement bias task. *Behavioural Brain Research*, 331, 214-224. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.044>
- Jósvay, K., Winter, Z., Katona, R. L., Pecze, L., Marton, A., Buhala, A., Szakonyi, G., Oláh, Z. & Vizler, C. (2014). Besides neuro-imaging, the Thy1-YFP mouse could serve for visualizing experimental tumours, inflammation and wound-healing. *Scientific Reports*, 4(1), Artikkel 6776. <https://doi.org/10.1038/srep06776>
- Kalin, N. H., Davidson, R. J., Oakes, T. R., Shelton, S. E., Shelledy, W., Fox, A. S., Blangero, J., Oler, J. A., Dyer, T. D. & Rogers, J. (2010). Amygdalar and hippocampal substrates of anxious temperament differ in their heritability. *Nature*, 466, 864-868. <https://doi.org/10.1038/nature09282>

- Kalin, N. H. & Shelton, S. E. (2003). Nonhuman primate models to study anxiety, emotion regulation, and psychopathology. *Annals New York Academy of Sciences*, 1008(1), 189-200. <https://doi.org/10.1196/annals.1301.021>
- Kamprath, K., Romo-Parra, H., Haring, M., Gaburro, S., Doengi, M., Lutz, B. & Pape, H.-C. (2011). Short-term adaptation of conditioned fear responses through endocannabinoid signaling in the central amygdala. *Neuropsychopharmacology*, 36(3), 652-663. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.196>
- Kang, J. I., Namkoong, K. & Kim, S. J. (2008). The association of 5-HTTLPR and DRD4 VNTR polymorphisms with affective temperamental traits in healthy volunteers. *Journal of Affective Disorders*, 109(1), 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.12.004>
- Kaplan, J. S. P. & Tolin, D. F. P. (2011). Exposure therapy for anxiety disorders: Theoretical mechanisms of exposure and treatment strategies. *Psychiatric Times*, 28(9), 33-37. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.934677>
- Karpova, N. N., Pickenhagen, A., Lindholm, J., Tiraboschi, E., Kuleskaya, N., Agústsóttir, A., Antila, H., Popova, D., Akamine, Y., Bahi, A., Sullivan, R., Hen, R., Drew, L. J. & Castrén, E. (2011). Fear erasure in mice requires synergy between antidepressant drugs and extinction training. *Science*, 334(6063), 1731-1734. <https://doi.org/10.1126/science.1214592>
- Kashyap, R., Balzano, M., Lechat, B., Lambaerts, K., Egea-Jimenez, A. L., Lembo, F., Fares, J., Meeussen, S., Kügler, S., Roebroek, A., David, G. & Zimmermann, P. (2021). Syntenin-knock out reduces exosome turnover and viral transduction. *Scientific Reports*, 11(1), Artikkel 4083. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81697-4>
- Kasugai, Y., Vogel, E., Hörtnagl, H., Schönherr, S., Paradiso, E., Hauschild, M., Göbel, G., Milenkovic, I., Peterschmitt, Y., Tasan, R., Sperk, G., Shigemoto, R., Sieghart, W.,

- Singewald, N., Lüthi, A. & Ferraguti, F. (2019). Structural and functional remodeling of amygdala GABAergic synapses in associative fear learning. *Neuron*, 104(4), 781-794. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.08.013>
- Kim, J., An, B., Kim, J., Park, S., Park, S., Hong, I., Lee, S., Park, K. & Choi, S. (2015). mGluR2/3 in the lateral amygdala is required for fear extinction: Cortical input synapses onto the lateral amygdala as a target site of the mGluR2/3 action. *Neuropsychopharmacology*, 40(13), 2916-2928. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.145>
- Kim, J., Lee, S., Park, K., Hong, I., Song, B., Son, G., Park, H., Kim, W. R., Park, E., Choe, H. K., Kim, H., Lee, C., Sun, W., Kim, K., Shin, K. S. & Choi, S. (2007). Amygdala depotentiation and fear extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(52), 20955-20960. <https://doi.org/10.1073/pnas.0710548105>
- Kim, J. H., Hamlin, A. S. & Richardson, R. (2009). Fear extinction across development: The involvement of the medial prefrontal cortex as assessed by temporary inactivation and immunohistochemistry. *The Journal of Neuroscience*, 29(35), 10802-10808. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0596-09.2009>
- Kim, J. H., Li, S. & Richardson, R. (2011). Immunohistochemical analyses of long-term extinction of conditioned fear in adolescent rats. *Cerebral Cortex*, 21(3), 530-538. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq116>
- Klaassen, R. V., Stroeder, J., Coussen, F., Hafner, A.-S., Petersen, J. D., Renancio, C., Schmitz, L. J. M., Normand, E., Lodder, J. C., Rotaru, D. C., Rao-Ruiz, P., Spijker, S., Mansvelder, H. D., Choquet, D. & Smit, A. B. (2016). Shisa6 traps AMPA receptors at postsynaptic sites and prevents their desensitization during synaptic activity. *Nature Communications*, 7(1), Artikkel 10682. <https://doi.org/10.1038/ncomms10682>
- Knoll, A. T., Muschamp, J. W., Sullivan, S. E., Ferguson, D., Dietz, D. M., Meloni, E. G., Carroll, F., Nestler, E. J., Konradi, C. & Carlezon, W. A. (2011). Kappa opioid



receptor signaling in the basolateral amygdala regulates conditioned fear and anxiety in rats. *Biological psychiatry*, 70(5), 425-433.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.03.017>

Koseki, H., Matsumoto, M., Togashi, H., Miura, Y., Fukushima, K. & Yoshioka, M. (2009).

Alteration of synaptic transmission in the hippocampal-mPFC pathway during extinction trials of context-dependent fear memory in juvenile rat stress models.

*Synapse*, 63(9), 805-813. <https://doi.org/10.1002/syn.20657>

Kwapis, J. L., Jarome, T. J. & Helmstetter, F. J. (2015). The role of the medial prefrontal cortex in trace fear extinction. *Learning & Memory*, 22(1), 39-46.

<https://doi.org/10.1101/lm.036517.114>

Kwapis, J. L., Jarome, T. J., Lee, J. L., Gilmartin, M. R. & Helmstetter, F. J. (2014).

Extinguishing trace fear engages the retrosplenial cortex rather than the amygdala.

*Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 41-54.

<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.09.007>

Lai, C. S. W., Adler, A. & Gan, W.-B. (2018). Fear extinction reverses dendritic spine formation induced by fear conditioning in the mouse auditory cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(37), 9306-9311.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1801504115>

Lai, C. S. W., Franke, T. F. & Gan, W.-B. (2012). Opposite effects of fear conditioning and extinction on dendritic spine remodelling. *Nature*, 483(7387), 87-91.

<https://doi.org/10.1038/nature10792>

Lalanne, L., Ayranci, G., Kieffer, B. L. & Lutz, P.-E. (2014). The kappa opioid receptor: From addiction to depression, and back. *Frontiers in Psychiatry*, 5(170).

<https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00170>

- Lattal, K. M., Barrett, R. M. & Wood, M. A. (2007). Systemic or intrahippocampal delivery of histone deacetylase inhibitors facilitates fear extinction. *Behavioral Neuroscience*, *121*(5), 1125-1131. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.5.1125>
- Lebron-Milad, K. & Milad, M. R. (2012). Sex differences, gonadal hormones and the fear extinction network: Implications for anxiety disorders. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, *2*, 3. <https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-3>
- Li, Y., Sacchi, S., Pollegioni, L., Basu, A. C., Coyle, J. T. & Bolshakov, V. Y. (2013). Identity of endogenous NMDAR glycine site agonist in amygdala is determined by synaptic activity level. *Nature Communications*, *4*(1), 1760-1760. <https://doi.org/10.1038/ncomms2779>
- Lilue, J., Doran, A. G., Fiddes, I. T., Abrudan, M., Armstrong, J., Bennett, R., Chow, W., Collins, J., Collins, S., Czechanski, A., Danecek, P., Diekhans, M., Dolle, D.-D., Dunn, M., Durbin, R., Earl, D., Ferguson-Smith, A., Flicek, P., Flint, J., ... & Keane, T. M. (2018). Sixteen diverse laboratory mouse reference genomes define strain-specific haplotypes and novel functional loci. *Nature Genetics*, *50*(11), 1574-1583. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0223-8>
- Lin, C.-H., Yeh, S.-H., Leu, T.-H., Chang, W.-C., Wang, S.-T. & Gean, P.-W. (2003). Identification of calcineurin as a key signal in the extinction of fear memory. *The Journal of Neuroscience*, *23*(5), 1574-1579. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-05-01574.2003>
- Lin, Q., Wei, W., Coelho, C. M., Li, X., Baker-Andresen, D., Dudley, K., Ratnu, V. S., Boskovic, Z., Kobor, M. S., Sun, Y. E. & Bredy, T. W. (2011). The brain-specific microRNA miR-128b regulates the formation of fear-extinction memory. *Nature Neuroscience*, *14*(9), 1115-1117. <https://doi.org/10.1038/nn.2891>

- Lutz, B., Marsicano, G., Wotjak, C. T., Azad, S. C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M. G., Hermann, H., Tang, J., Hofmann, C., Zieglgänsberger, W. & Di Marzo, V. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418(6897), 530-534. <https://doi.org/10.1038/nature00839>
- Maglio, L. E., Noriega-Prieto, J. A., Maroto, I. B., Martin-Cortecero, J., Muñoz-Callejas, A., Callejo-Móstoles, M. & Fernández de Sevilla, D. (2021). IGF-1 facilitates extinction of conditioned fear. *eLife*, 10. <https://doi.org/10.7554/eLife.67267>
- Mao, S.-C., Hsiao, Y.-H. & Gean, P.-W. (2006). Extinction training in conjunction with a partial agonist of the glycine site on the NMDA receptor erases memory trace. *The Journal of Neuroscience*, 26(35), 8892-8899. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0365-06.2006>
- Marek, R., Coelho, C. M., Sullivan, R. K., Baker-Andresen, D., Li, X., Ratnu, V., Dudley, K. J., Meyers, D., Mukherjee, C., Cole, P. A., Sah, P. & Bredy, T. W. (2011). Paradoxical enhancement of fear extinction memory and synaptic plasticity by inhibition of the histone acetyltransferase p300. *The Journal of Neuroscience*, 31(20), 7486-7491. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0133-11.2011>
- Maren, S. & Quirk, G. J. (2004). Neuronal signalling of fear memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(11), 844-852. <https://doi.org/10.1038/nrn1535>
- Maze Engineers. (2020). *CD1 IGS Mouse Strain*. Hentet 13. oktober 2021 fra <https://conductscience.com/maze/cd1-igs-mouse-strain/#5>
- Messeri, P., Oliverio, A. & Bovet, D. (1972). Relations between avoidance and activity: A diallel study in mice. *Behavioral Biology*, 7(5), 733-742. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(72\)80080-4](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(72)80080-4)

- Meyerbröker, K. & Morina, N. (2021). The use of virtual reality in assessment and treatment of anxiety and related disorders. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 28(3), 466-476. <https://doi.org/10.1002/cpp.2623>
- Milad, M. R., Igoe, S. A., Lebron-Milad, K. & Novales, J. E. (2009). Estrous cycle phase and gonadal hormones influence conditioned fear extinction. *Neuroscience*, 164(3), 887-895. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.011>
- More, J., Casas, M. M., Sanchez, G., Hidalgo, C. & Haeger, P. (2018). Contextual fear memory formation and destabilization induce hippocampal RyR2 calcium channel upregulation. *Neural Plasticity*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/5056181>
- Morikawa, M., Tanaka, Y., Cho, H. S., Yoshihara, M. & Hirokawa, N. (2018). The molecular motor KIF21B mediates synaptic plasticity and fear extinction by terminating Rac1 activation. *Cell Reports*, 23(13), 3864-3877. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.089>
- Morrison, F. G., Dias, B. G. & Ressler, K. J. (2015). Extinction reverses olfactory fear-conditioned increases in neuron number and glomerular size. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(41), 12846-12851. <https://doi.org/10.1073/pnas.1505068112>
- Myers, K. & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry*, 12(2), 120-150. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001939>
- Ogden, K. K., Khatri, A., Traynelis, S. F. & Heldt, S. A. (2014). Potentiation of GluN2C/D NMDA receptor subtypes in the amygdala facilitates the retention of fear and extinction learning in mice. *Neuropsychopharmacology*, 39(3), 625-637. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.241>

- Onoue, K., Nakayama, D., Ikegaya, Y., Matsuki, N. & Nomura, H. (2014). Fear extinction requires Arc/Arg3.1 expression in the basolateral amygdala. *Molecular Brain*, 7, 30. <https://doi.org/10.1186/1756-6606-7-30>
- Palm, S., Hävermark, Å., Meyerson, B. J., Nylander, I. & Roman, E. (2011). When is a Wistar a Wistar? Behavioral profiling of outbred Wistar rats from five different suppliers using the MCSF test. *Applied Animal Behaviour Science*, 135(1), 128-137. <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2011.08.010>
- Pape, H. C. & Pare, D. (2010). Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiological Reviews*, 90(2), 419-463. <https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2009>
- Pare, W. P. (1994). Open field, learned helplessness, conditioned defensive burying, and forced-swim tests in WKY rats. *Physiology & Behavior*, 55(3), 433-439. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90097-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90097-3)
- Pare, W. P. (2000). Investigatory behavior of a novel conspecific by Wistar Kyoto, Wistar and Sprague-Dawley rats. *Brain Research Bulletin*, 53(6), 759-765. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(00\)00362-2](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(00)00362-2)
- Park, J. & Choi, J.-S. (2010). Long-term synaptic changes in two input pathways into the lateral nucleus of the amygdala underlie fear extinction. *Learning & Memory*, 17(1), 23-34. <https://doi.org/10.1101/lm.1482910>
- Parsafar, P. & Davis, E. L. (2018). Fear and anxiety. I H. C. Lench (Red.), *The function of emotions: When and why emotions help us* (s. 9-23). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-77619-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-77619-4_2)
- Parsons, R. G., Gafford, G. M. & Helmstetter, F. J. (2010). Regulation of extinction-related plasticity by opioid receptors in the ventrolateral periaqueductal gray matter. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 4, 44. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2010.00044>

- Passer, M. W. & Smith, R. E. (2011). *Psychology: The science of mind and behavior*. (5th ed. utg.). McGraw-Hill.
- Pattwell, S. S., Duhoux, S., Hartley, C. A., Johnson, D. C., Jing, D., Elliott, M. D., Ruberry, E. J., Powers, A., Mehta, N., Yang, R. R., Soliman, F., Glatt, C. E., Casey, B., Ninan, I. & Lee, F. S. (2012). Altered fear learning across development in both mouse and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(40), 16318-16323.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1206834109>
- Pavlov, I. P. (1928). A physiological study of the types of the nervous systems, i.e., of temperaments. I *Lectures on conditioned reflexes: Twenty-five years of objective study of the higher nervous activity (behaviour) of animals*. (s. 370-378). Liverwright Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1037/11081-038>
- Pear, J. J. (2016). *The science of learning* (2. utg.). Routledge.  
<https://doi.org/10.4324/9781315639383>
- Peters, J., Dieppa-Perea, L. M., Melendez, L. M. & Quirk, G. J. (2010). Induction of fear extinction with hippocampal-infralimbic BDNF. *Science*, *328*(5983), 1288-1290.  
<https://doi.org/10.1126/science.1186909>
- Pluess, M. & Belsky, J. (2013). Vantage sensitivity: individual differences in response to positive experiences. *Psychological Bulletin*, *139*(4), 901-916.  
<https://doi.org/10.1037/a0030196>
- Popiel, A. & Zawadzki, B. (2013). Temperamental traits as predictors of effectiveness of psychotherapy (prolonged exposure) for PTSD in a group of motor vehicle accident survivors. *Current Issues in Personality Psychology*, *1*, 43-50.  
<https://doi.org/10.5114/cipp.2013.40636>
- Popova, D., Agustsdottir, A., Lindholm, J., Mazulis, U., Akamine, Y., Castren, E. & Karpova, N. N. (2014). Combination of fluoxetine and extinction treatments forms a unique

synaptic protein profile that correlates with long-term fear reduction in adult mice.

*European Neuropsychopharmacology*, 24(7), 1162-1174.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.04.002>

Potts, W. J. (1970). Avoidance learning in the rat as a function of strain differences.

*Psychological Reports*, 27(2), 235-243. <https://doi.org/10.2466/pr0.1970.27.2.235>

Premo, J. E., Mannella, K. A., Duval, E. R., Liu, Y., Morrison, C. L., Moser, J. S., Muzik, M.,

Rosenblum, K. L. & Fitzgerald, K. D. (2021). Startle to neutral, not negative stimuli:

A neurophysiological correlate of behavioral inhibition in young children.

*Developmental Psychobiology*, 63(5), 1322-1329. <https://doi.org/10.1002/dev.22120>

Prior, M., Smart, D., Sanson, A. N. N. & Oberklaid, F. (2000). Does shy-inhibited

temperament in childhood lead to anxiety problems in adolescence? *Journal of*

*American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39(4), 461-468.

<https://doi.org/10.1097/00004583-200004000-00015>

Qin, C., Bian, X. L., Wu, H. Y., Xian, J. Y., Lin, Y. H., Cai, C. Y., Zhou, Y., Kou, X. L., Li,

T. Y., Chang, L., Luo, C. X. & Zhu, D. Y. (2021). Prevention of the return of

extinguished fear by disrupting the interaction of neuronal nitric oxide synthase with

its carboxy-terminal PDZ ligand. *Molecular Psychiatry*.

<https://doi.org/10.1038/s41380-021-01118-w>

Radulovic, J., Ren, L. Y. & Gao, C. (2019). N-Methyl D-aspartate receptor subunit signaling

in fear extinction. *Psychopharmacology*, 236(1), 239-250.

<https://doi.org/10.1007/s00213-018-5022-5>

Ren, J., Li, X., Zhang, X., Li, M., Wang, Y. & Ma, Y. (2013). The effects of intra-

hippocampal microinfusion of D-cycloserine on fear extinction, and the expression of

NMDA receptor subunit NR2B and neurogenesis in the hippocampus in rats. *Progress*

*in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 44, 257-264.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.02.017>

Reneflot, A., Aarø, L. E., Aase, H., Reichborn-Kjennerud, T., Tambs, K. & Øverland, S.

(2018). *Psykisk helse i Norge*. <https://www.fhi.no/publ/2018/psykisk-helse-i-norge/>

Rex, A., Sondern, U., Voigt, J. P., Franck, S. & Fink, H. (1996). Strain differences in fear-motivated behavior of rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54(1), 107-

111. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(95\)02128-0](https://doi.org/10.1016/0091-3057(95)02128-0)

Reznikov, R., Diwan, M., Nobrega, J. N. & Hamani, C. (2015). Towards a better preclinical model of PTSD: Characterizing animals with weak extinction, maladaptive stress

responses and low plasma corticosterone. *Journal of Psychiatric Research*, 61, 158-

165. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.12.017>

Riedel, G., Casabona, G., Platt, B., Macphail, E. M. & Nicoletti, F. (2000). Fear conditioning-induced time- and subregion-specific increase in expression of mGlu5 receptor protein in rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 39(11), 1943-1951.

[https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(00\)00037-X](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(00)00037-X)

Rosshart, S. P., Herz, J., Vassallo, B. G., Hunter, A., Wall, M. K., Badger, J. H., McCulloch, J. A., Anastasakis, D. G., Sarshad, A. A., Leonardi, I., Collins, N., Blatter, J. A., Han, S.-J., Tamoutounour, S., Potapova, S., Foster St Claire, M. B., Yuan, W., Sen, S. K., Dreier, M. S., Hild, B., Hafner, M., Wang, D., Iliev, I. D., Belkaid, Y., Trinchieri, G. & Rehermann, B. (2019). Laboratory mice born to wild mice have natural microbiota and model human immune responses. *Science*, 365(6452).

<https://doi.org/10.1126/science.aaw4361>

Saha, R., Knapp, S., Chakraborty, D., Horovitz, O., Albrecht, A., Kriebel, M., Kaphzan, H.,

Ehrlich, I., Volkmer, H. & Richter-Levin, G. (2017). GABAergic synapses at the axon



- initial segment of basolateral amygdala projection neurons modulate fear extinction. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 473-484. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.205>
- Saito, Y., Matsumoto, M., Otani, S., Yanagawa, Y., Hiraide, S., Ishikawa, S., Kimura, S.-i., Shimamura, K.-i. & Togashi, H. (2012). Phase-dependent synaptic changes in the hippocampal CA1 field underlying extinction processes in freely moving rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 97(4), 361-369. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.02.006>
- Sanchís-Ollé, M., Sánchez-Benito, L., Fuentes, S., Gagliano, H., Belda, X., Molina, P., Carrasco, J., Nadal, R. & Armario, A. (2021). Male long-Evans rats: An outbred model of marked hypothalamic-pituitary-adrenal hyperactivity. *Neurobiology of Stress*, 15, Artikkel 100355. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100355>
- Santini, E., Muller, R. U. & Quirk, G. J. (2001). Consolidation of extinction learning involves transfer from NMDA-independent to NMDA-dependent memory. *The Journal of Neuroscience*, 21(22), 9009-9017. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-22-09009.2001>
- Sartory, G. & Eysenck, H. J. (1976). Strain differences in acquisition and extinction of fear responses in rats. *Psychological Reports*, 38(1), 163-187. <https://doi.org/10.2466/pr0.1976.38.1.163>
- Schlesinger, K. & Wimer, R. (1967). Genotype and conditioned avoidance learning in the mouse. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 63(1), 139-141. <https://doi.org/10.1037/h0024152>
- Schoute, A. M. (2010). *The auditory fear circuitry: From animals to humans* (Publikasjonsnr. 3-B) [New York University]. APA PsycInfo. Dissertation Abstracts International: Section B: The Sciences and Engineering. <https://www.proquest.com/dissertations->

[theses/auditory-fear-circuitry-animals-humans/docview/304533770/se-2?accountid=8579](https://theses.auditory-fear-circuitry-animals-humans/docview/304533770/se-2?accountid=8579)

- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schoning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfeleiderer, B., Zwitterlood, P., Schiffbauer, H., Heindel, W., Arolt, V. & Konrad, C. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological Medicine*, 41(4), 789-798. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001248>
- Senn, V., Wolff, S. B., Herry, C., Grenier, F., Ehrlich, I., Gründemann, J., Fadok, J. P., Müller, C., Letzkus, J. J. & Lüthi, A. (2014). Long-range connectivity defines behavioral specificity of amygdala neurons. *Neuron*, 81(2), 428-437. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.11.006>
- Sepulveda-Orengo, M. T., Lopez, A. V., Soler-Cedeno, O. & Porter, J. T. (2013). Fear extinction induces mGluR5-mediated synaptic and intrinsic plasticity in infralimbic neurons. *The Journal of Neuroscience*, 33(17), 7184-7193. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5198-12.2013>
- Servatius, R. J., Jiao, X., Beck, K. D., Pang, K. C. H. & Minor, T. R. (2008). Rapid avoidance acquisition in Wistar–Kyoto rats. *Behavioural Brain Research*, 192(2), 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.04.006>
- Shechner, T., Fox, N. A., Mash, J. A., Jarcho, J. M., Chen, G., Leibenluft, E., Pine, D. S. & Britton, J. C. (2018). Differences in neural response to extinction recall in young adults with or without history of behavioral inhibition. *Development and Psychopathology*, 30(1), 179-189. <https://doi.org/10.1017/S0954579417000554>
- Sheynin, J., Beck, K. D., Servatius, R. J. & Myers, C. E. (2014). Acquisition and extinction of human avoidance behavior: attenuating effect of safety signals and associations with anxiety vulnerabilities. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 8, 323-323. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00323>

- Shimada, T., Yasuda, S., Sugiura, H. & Yamagata, K. (2019). Syntenin: PDZ protein regulating signaling pathways and cellular functions. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(17), 4171. <https://doi.org/10.3390/ijms20174171>
- Singleton, G. & Krebs, C. (2007). The secret world of wild mice. *The Mouse in Biomedical Research*, 1, 25-51. <https://doi.org/10.1016/B978-012369454-6/50015-7>
- Skinner, B. F. (1957). *Verbal behavior*. Prentice-Hall. <https://doi.org/10.1037/11256-000>
- Soler-Cedeño, O., Torres-Rodríguez, O., Bernard, F., Maldonado, L., Hernández, A. & Porter, J. T. (2019). Plasticity of NMDA receptors at ventral hippocampal synapses in the infralimbic cortex regulates cued fear. *Eneuro*, 6(2). <https://doi.org/10.1523/eneuro.0354-18.2019>
- Sotres-Bayon, F. & Quirk, G. J. (2010). Prefrontal control of fear: More than just extinction. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 231-235. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2010.02.005>
- Stafford, J. M., Maughan, D. K., Ilioi, E. C. & Lattal, K. (2013). Exposure to a fearful context during periods of memory plasticity impairs extinction via hyperactivation of frontal-amygdalar circuits. *Learning & Memory*, 20(3), 156-163. <https://doi.org/10.1101/lm.029801.112>
- Stansley, B. J., Fisher, N. M., Gogliotti, R. G., Lindsley, C. W., Conn, P. & Niswender, C. M. (2018). Contextual fear extinction induces hippocampal metaplasticity mediated by metabotropic glutamate receptor 5. *Cerebral Cortex*, 28(12), 4291-4304. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx282>
- Steimer, T. (2011). Animal models of anxiety disorders in rats and mice: some conceptual issues. *Dialogues in clinical neuroscience*, 13(4), 495-506. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.4/tsteimer>

- Sweatt, J. D. (2016). Neural plasticity and behavior – sixty years of conceptual advances. *Journal of Neurochemistry*, 179-199. <https://doi.org/10.1111/jnc.13580>
- Tafet, G. E. & Nemeroff, C. B. (2020). Pharmacological treatment of anxiety disorders: The role of the HPA axis. *Frontiers in Psychiatry*, 11(443).  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00443>
- Talukdar, G., Inoue, R., Yoshida, T. & Mori, H. (2018). Impairment in extinction of cued fear memory in syntenin-1 knockout mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 149, 58-67. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.01.006>
- Tamura, K., Ikutani, M., Yoshida, T., Tanaka-Hayashi, A., Yanagibashi, T., Inoue, R., Nagai, Y., Adachi, Y., Miyawaki, T., Takatsu, K. & Mori, H. (2014). Increased production of intestinal immunoglobulins in syntenin-1-deficient mice. *Immunobiology*, 17.  
<https://doi.org/10.1016/j.imbio.2014.12.003>
- Tang, A., Crawford, H., Morales, S., Degnan, K. A., Pine, D. S. & Fox, N. A. (2020). Infant behavioral inhibition predicts personality and social outcomes three decades later. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(18), 9800-9807.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1917376117>
- The Jackson Laboratory. (2021). *B6.Cg-Tg(Thy1-YFP)16Jrs/J*. Hentet Oktober 8, 2021 fra <https://www.jax.org/strain/003709>
- Thompson, W. R. (1953). The inheritance of behavior: behavioural differences in fifteen mouse strains. *Canadian Journal of Psychology*, 7(4), 145-155.  
<https://doi.org/10.1037/h0083586>
- Trent, S., Barnes, P., Hall, J. & Thomas, K. L. (2017). AMPA receptors control fear extinction through an Arc-dependent mechanism. *Learning & Memory*, 24(8), 375-380. <https://doi.org/10.1101/lm.045013.117>

- Trullas, R. & Skolnick, P. (1993). Differences in fear motivated behaviors among inbred mouse strains. *Psychopharmacology*, *111*(3), 323-331.  
<https://doi.org/10.1007/BF02244948>
- Tsetsenis, T., Younts, T. J., Chiu, C. Q., Kaeser, P. S., Castillo, P. E. & Sudhof, T. C. (2011). Rab3B protein is required for long-term depression of hippocampal inhibitory synapses and for normal reversal learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(34), 14300-14305. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112237108>
- Uemura, M. & Takeichi, M. (2006).  $\alpha$ N-catenin deficiency causes defects in axon migration and nuclear organization in restricted regions of the mouse brain. *Developmental Dynamics*, *235*(9), 2559-2566. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20841>
- Verma, D., Wood, J., Lach, G., Mietzsch, M., Weger, S., Heilbronn, R., Herzog, H., Bonaventure, P., Sperk, G. & Tasan, R. (2015). NPY Y2 receptors in the central amygdala reduce cued but not contextual fear. *Neuropharmacology*, *99*, 665-674.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.08.038>
- Vinograd, M. & Craske, M. G. (2020). Chapter 1 - History and theoretical underpinnings of exposure therapy. I T. S. Peris, E. A. Storch & J. F. McGuire (Red.), *Exposure Therapy for Children with Anxiety and OCD* (s. 3-20). Academic Press.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815915-6.00001-9>
- Vouimba, R.-M. & Maroun, M. (2011). Learning-induced changes in mPFC-BLA connections after fear conditioning, extinction, and reinstatement of fear. *Neuropsychopharmacology*, *36*(11), 2276-2285. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.115>
- Wahlsten, D. (1973). Contributions of the genes albinism (c) and retinal degeneration (rd) to a strain-by-training procedure interaction in avoidance learning. *Behavior Genetics*, *3*(3), 303-316. <https://doi.org/10.1007/BF01067607>

- Walker, A. G., Wenthur, C. J., Xiang, Z., Rook, J. M., Emmitte, K. A., Niswender, C. M., Lindsley, C. W. & Conn, P. (2015). Metabotropic glutamate receptor 3 activation is required for long-term depression in medial prefrontal cortex and fear extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(4), 1196-1201.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1416196112>
- Wang, E., Ding, Y. C., Flodman, P., Kidd, J. R., Kidd, K. K., Grady, D. L., Ryder, O. A., Spence, M. A., Swanson, J. M. & Moyzis, R. K. (2004). The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus. *The American Journal of Human Genetics*, 74(5), 931-944. <https://doi.org/10.1086/420854>
- Wang, J., Han, J., Wang, S., Duan, Y., Bao, C., Luo, Y., Xue, Q. & Cao, X. (2021). Forebrain GluN2A overexpression impairs fear extinction and NMDAR-dependent long-term depression in the lateral amygdala. *Brain Research Bulletin*, 174, 1-10.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.05.023>
- Wannemueller, A., Schaumburg, S., Tavenrath, S., Bellmann, A., Ebel, K., Teismann, T., Friedrich, S. & Margraf, J. (2020). Large-group one-session treatment: Feasibility and efficacy in 138 individuals with phobic fear of flying. *Behaviour Research and Therapy*, 135, Artikel 103735. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2020.103735>
- Wei, W., Coelho, C. M., Li, X., Marek, R., Yan, S., Anderson, S., Meyers, D., Mukherjee, C., Sbardella, G., Castellano, S., Milite, C., Rotili, D., Mai, A., Cole, P. A., Sah, P., Kobor, M. S. & Bredy, T. W. (2012). p300/CBP-associated factor selectively regulates the extinction of conditioned fear. *The Journal of Neuroscience*, 32(35), 11930-11941.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0178-12.2012>
- Wen, Z., Chen, Z. S. & Milad, M. R. (2021). Fear extinction learning modulates large-scale brain connectivity. *NeuroImage*, 238, Artikel 118261.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118261>

- World Health Organization. (2016). F40-F48 Nevrotiske, belastningsrelaterede og somatoforme lidelser. I *International statistical classification of diseases and related health problems* (10th. utg.). World Health Organization.  
<https://icd.who.int/browse10/2016/en>
- Wu, T.-H., Shi, L., Lowe, A. W., Nicolls, M. R. & Kao, P. N. (2019). Inducible expression of immediate early genes is regulated through dynamic chromatin association by NF45/ILF2 and NF90/NF110/ILF3. *PLoS ONE*, 14(4), Artikkel e0216042.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216042>
- Wu, X., Zhang, J.-T., Liu, J., Yang, S., Chen, T., Chen, J.-G. & Wang, F. (2015). Calcitonin gene-related peptide erases the fear memory and facilitates long-term potentiation in the central nucleus of the amygdala in rats. *Journal of Neurochemistry*, 135(4), 787-798. <https://doi.org/10.1111/jnc.13246>
- Xu, Z., Adler, A., Li, H., Pérez-Cuesta, L. M., Lai, B., Li, W. & Gan, W. B. (2019). Fear conditioning and extinction induce opposing changes in dendritic spine remodeling and somatic activity of layer 5 pyramidal neurons in the mouse motor cortex. *Scientific Reports*, 9(1), 4619. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40549-y>
- Xue, L., Li, Z. D., Chen, Z. X., Wang, X. G., Shi, Y. W. & Zhao, H. (2014). Fear response failed to return in AAB extinction paradigm accompanied with increased NR2B and GLUR1 PER845 in hippocampal CA1. *Neuroscience*, 260, 1-11.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.014>
- Yoo, K.-S., Lee, K., Oh, J.-Y., Lee, H., Park, H., Park, Y. S. & Kim, H. K. (2019). Postsynaptic density protein 95 (PSD-95) is transported by KIF5 to dendritic regions. *Molecular Brain*, 12(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0520-x>
- Zhang, X., Sayler, K., Hartman, S. & Belsky, J. (2021). Infant temperament, early-childhood parenting, and early-adolescent development: Testing alternative models of Parenting

× Temperament interaction. *Dev Psychopathol*, 1-12.

<https://doi.org/10.1017/s0954579420002096>

Zimmer, A., Zimmer, A. M., Hohmann, A. G., Herkenham, M. & Bonner, T. I. (1999).

Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB1 receptor knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(10), 5780-5785.

<https://doi.org/10.1073/pnas.96.10.5780>

Zwir, I., Arnedo, J., Del-Val, C., Pulkki-Raback, L., Konte, B., Yang, S. S., Romero-Zaliz, R.,

Hintsanen, M., Cloninger, K. M., Garcia, D., Svrakic, D. M., Rozsa, S., Martinez, M.,

Lyytikainen, L.-P., Giegling, I., Kahonen, M., Hernandez-Cuervo, H., Seppala, I.,

Raitoharju, E., ... & Cloninger, C. (2020). Uncovering the complex genetics of human temperament. *Molecular Psychiatry*, 25(10), 2275-2294.

<https://doi.org/10.1038/s41380-018-0264-5>