

Öğrenilmiş Korkunun Söndürülmesinde Yeni Bir Yaklaşım: Belleğin Yeniden-Bütünleştirme Sürecine Müdahale

Seda Dural
İzmir Ekonomi Üniversitesi

Ezgi Gür
Koç Üniversitesi

Hakan Çetinkaya
İzmir Ekonomi Üniversitesi

Özet

Kaygı ve korkunun tedavisinde kullanılan davranışsal teknikler, genel olarak, travmatik yaşantıya ilişkin tepkilerin söndürülmesini içermektedir. Öte yandan bu tekniklerin uzun vadede korku ve kaygı tepkilerinin yeniden ortaya çıkmasını engelleyemediği görülmektedir. Son zamanlarda yeniden-bütünleştirme hipotezi kapsamında yürütülen çalışmalar, korkuya ilişkin bellek materyaline yeniden-bütünleştirme sürecinde girişimsel (farmakolojik) ya da girişimsel olmayan (davranışsal) yöntemlerle müdahale edilmesinin, öğrenilmiş korku tepkilerinin kalıcı olarak ortadan kaldırılabilmesine –yani silinebilmesine– dair birtakım kanıtlar sağlamaktadır. Literatürde söz konusu bulguları desteklemeyen bazı çalışmalar olmakla birlikte, genel olarak değerlendirildiğinde, söz konusu yaklaşımın kaygı ve korku ilişkili bozuklukların tedavisinde umut vaat ettiği görülmektedir. Sunulan derleme çalışması ile 2000’li yıllardan itibaren korkunun bağıntısal olarak öğrenilmesine ilişkin bellek mekanizmaları kapsamında, yeniden-bütünleştirme hipotezini girişimsel ve girişimsel olmayan teknikler aracılığıyla, insan katılımcılarda test eden çalışmaları bir araya getirmek amaçlanmıştır. Bu tekniklerin başarılı olması ve güvenilirliklerinin kanıtlanması durumunda, korku temelli psikolojik bozuklukların tedavi edilmesine yönelik yeni klinik uygulamaların geliştirilmesinin alana önemli katkılar sağlayabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Korku belleği, yeniden-bütünleştirme süreci, korku koşullaması, sönme, kendiliğinden geri gelme

Abstract

Behavioral techniques in the treatment of fear and anxiety-related disorders include the extinction of trauma-related responses. However, these techniques cannot prevent the recovery of fear and anxiety responses in the long run. Recently, studies of reconsolidation yielded results regarding persistent erasure of acquired fear responses when invasive (pharmacological) or non-invasive (behavioral) techniques interfered with the reconsolidation process. Despite several inconsistencies between the results of these studies, they appear to be very promising for the treatment of fear and anxiety-related disorders. The aim of this review is to discuss the reconsolidation studies (conducted since 2000) that have investigated the memory mechanisms regarding associative learning of fear and tested the reconsolidation hypothesis with either invasive or non-invasive techniques with human participants. If studies using these techniques reveal significant results in a consistent fashion and their reliability is well-established, they might make significant contributions to the field by facilitating the development of better clinical applications in terms of treating fear and anxiety-related disorders.

Key words: Fear memory, reconsolidation process, fear conditioning, extinction, spontaneous recovery

Edinilmiş korkunun ortadan kaldırılmasında kullanılan davranışsal tekniklerden biri de sönmedir (*extinction*) ve esas olarak, korku tepkilerini ortaya çıkaran koşullu uyarıcıların (*conditioned stimulus - CS*), travma yaşantısına ilişkin koşulsuz uyarıcılar (*unconditioned stimulus - US*) ile daha fazla eşlenmemesi sonucunda, bireyde CS'e verilen tepkilerin azaltılmasına yönelik işlemlerden oluşmaktadır (örn., Bouton, 1988; Delgado, Olsson ve Phelps, 2006; Field, 2006; Kindt, Soeter ve Vervliet, 2009). Böylece, başlangıçta travmatik US'in bir sinyalleycisi olması bakımından pozitif bağıntısal nitelikler kazanmış bulunan bir CS, artık US'in gelmeyeceği bilgisini sağlıyor olması ile negatif ya da ketleyici bağıntısal bir nitelik kazanmış olmaktadır (Field, 2006). Kaygı ve korkunun tedavisinde kullanılan davranışsal tekniklerin bir çoğu travmatik yaşantıya ilişkin tepkilerin söndürülmesini içermektedir (Plendl ve Wotjak, 2010; Resick, Monson ve Chard, 2010; Robjant ve Fazel, 2010). Öte yandan, ketlemeye dayalı tekniklerdeki temel sorun, söndürülen korkunun geri gelmesidir (Duvarcı ve Nader, 2004; Field, 2006; Schiller ve ark., 2010). Söndürülmüş korkunun geri gelmesi, CS'in son sunumundan sonra geçen zamanın bir işlevi olarak "kendiliğinden" (Rescorla, 2004) olabildiği gibi, bağlamsal ipuçlarına bağlı olarak (Bouton ve Bolles, 1979), US'in tek başına sunumunun bir sonucu olarak (Dirikx, Hermans, Vansteenwegen, Baeyens ve Eelen, 2004) ya da üzerinde çalışılan CS ve US uyarıcıları dışındaki bir üçüncü uyarıcının sunulmasıyla da gözlenebilmektedir.

Söndürülmüş korkunun geri gelmesinde, belki de en temel etki Ivan Pavlov'un ilk çalışmalarına dayanmaktadır (Benjamin, 2007). Pavlov, kapsamlı bir söndürme işleminden sonra organizmanın CS'e gösterdiği tepkisellikte ciddi bir azalmanın olduğunu gözlemiştir; koşullu tepkilerde o denli bir azalma gerçekleşmiştir ki, sönme çalışmalarına devam etmenin sağlayacağı herhangi bir ek yarar söz konusu değildir. Böylece sönme denemelerine bir ara verilir. İlginç olarak Pavlov, verilen aranın uzunluğunun bir işlevi olarak, daha sonraki bir CS sunumuna organizmanın gösterdiği koşullu tepkilerin şiddetinde bir artma gözlemiştir. Doğasına uygun bir biçimde kendiliğinden geri gelme (*spontaneous recovery*) olarak adlandırılan bu görüngü, korkunun sönmeye dayalı tedavi teknikleriyle giderilmesinde bir sorun olarak karşımız çıkmaktadır.

Söndürülmüş korkunun geri gelmesinde rol oynayan bir diğer etki de yenileme (*renewal*) görüngüsüdür. Bouton ve Bolles'un (1979) yenileme etkisini keşfi, koşullu tepkilerin söndürülmesinde bağlam etkisinin önemini ortaya koymuş olması bakımından dikkat çekicidir. Tipik bir yenileme görüngüsünde, belirli bir bağlamda edinilen korku, başka bir bağlamda sönmeye tabi tutulmakta ve bunun bir sonucu olarak, organizmada koşullu korku uyarıcısına verilen tepkilerde ciddi bir azalma

kaydedilmektedir. Öte yandan, organizma yeniden orijinal bağlamında test edildiğinde, CS'e verdiği tepkilerde bir geri gelme gözlenmektedir. Böylece, yenileme etkisi de korkunun sönme temelli yöntemlerle giderilmesinde bir sorun olarak görülebilmektedir.

Son olarak, söndürülen korkunun geri gelmesinde koşulsuz uyarıcı etkilerinin rolünün de hesaba katılması gerekmektedir. Eski haline getirme (*reinstatement*) görüngüsü olarak adlandırılan bu etki iki biçimde gözlenebilmektedir: (1) Edinim evresinde kullanılan koşulsuz uyarıcının söndürme sonrasında tek başına sunumuna bağlı olarak CS'e verilen tepkilerde artma ya da (2) edinim evresinde kullanılan koşulsuz uyarıcıdan farklı bir koşulsuz uyarıcının söndürme sonrasında tek başına sunumuna bağlı olarak CS'e verilen tepkilerde artma. Eski haline getirme görüngüsü söndürülmüş korku tepkilerinin, benzer ya da farklı travmatik yaşantılarla yeniden gelebileceğine işaret ediyor olması bakımından önemli görülmektedir. Korku tedavilerinde, başarılı bir tedavi sürecinden sonra ilgilenilen travma yaşantısına işaret eden (koşullu) uyarıcılara verilen tepkilerin şiddeti önemli ölçüde azaltılabilmekle beraber, aynı, benzer ya da farklı bir travmatik yaşantı söndürülen koşullu uyarıcıya verilen tepkiselliği destekleyebilmektedir. Özetle, sönme, öğrenmenin tersine çevrilmesinden ziyade, CS-US arasındaki negatif bir izlerlik bağıntısının öğrenilmesine ilişkindir. Diğer bir deyişle, sönme sürecinde CS, US'in gerçekleşmesine ilişkin olarak giderek daha ketleyici bir değerlik kazanmaktadır. Bu bakımdan, eski haline getirme etkisi, yeni travma yaşantısının, orijinal travmanın gerçekleşmesine ilişkin ketleyici CS etkisini, bir anlamda ketlemektedir (Dirikx, Hermans, Vansteenwegen, Baeyens ve Eelen, 2004).

Her ne kadar koşullu davranışı açıklamaya yönelik kuramsal yaklaşımlarda belleğin rolüne sıklıkla göndermeler yapılmakta (örn., Bouton ve Moody, 2004; Capaldi, 1967; Wagner, 1981) ise de, korku tepkilerinin ketlenmesine dayanan sönme temelli klinik müdahalelerde bellek mekanizmalarının hesaba katılmamış olması önemli bir eksiklik olarak düşünülmektedir (Kindt ve ark., 2009; Lee, 2009). Tipik bir CS-US izlerlik ilişkisinde, CS sunumu US'in bir zihinsel temsilini uyandırmak suretiyle ilgili davranışsal sistemi harekete geçirmektedir (Lee, 2009; Nader ve Hardt, 2009; Schiller ve ark., 2010). Diğer yandan, CS-US izlerlik ilişkisini değiştirmek suretiyle (sönme gibi) edinilmiş korkunun giderilmesi de yeni bir öğrenmeyi içermekte ve buna ilişkin bellek süreçlerinin dikkate alınmasını gerektirmektedir. Örneğin bir koşullu korku uyarıcısının sunumu, bireyde travmatik yaşantıya ilişkin temsili uyandırmakta, bu durum savunma davranış sistemini harekete geçirmekte, sonuç olarak bireyde bu davranış sistemine özgü korku tepkileri ortaya çıkmaktadır. Bu durumda, klinik uygulamaların etkili olabilmesi için, başlangıçta nötr olan kor-

ku uyarıcısının travma yaşantısı ile olan bağının uygun bir biçimde koparılması ya da yeniden yönlendirilmesi gerekmektedir. O halde, belleğin bu, öğrenme-yeniden-öğrenme süreçlerindeki rolünün anlaşılması, yapılacak klinik müdahalelerin başarısı ile yakından ilişkilidir.

Belleğin dinamik bir yapıya sahip olduğunun keşfedilmesi, bellek içeriğini oluşturan anıların nasıl bütünleştirildiğinin anlaşılmasına yönelik çabalarda önemli bir artışa yol açmıştır (Tronson ve Taylor, 2007). Bu çabaların belki de en önemli ürünü, anıların bütünleştirilmesinin (*memory consolidation*) yaşantı anıyla sınırlı olmadığı bulunması olmuştur. Bellek çalışmalarında, anıların bütünleştirilmesi yeni edinilen uzun süreli bir anının durağanlaşma (*stabilization*) süreci olarak tanımlanmakla birlikte, söz konusu durağanlaşmanın gerçekleştiği süreçler de aynı şekilde isimlendirilmektedir (Dudai, 2004). O halde, belirli bir durumda geri çağırılan bellek materyali, yaşantının bir “tupkı” kopyasından ziyade, her geri çağırıldığında yeniden yazılan bir “eskizi”ni içermektedir. Dolayısıyla, özellikle korku ve kaygı gibi duyguların temelinde yer aldığı düşünülen travmatik yaşantılara ilişkin olumsuz belleğin yeniden-bütünleştirme (*reconsolidation*) yoluyla değiştirilebileceği görüşü, birçok çalışmanın ana hipotezlerini oluşturmaya başlamıştır (Tronson ve Taylor, 2007). Böylece, bellek içeriğinin yeniden “yazılması”nın, ilgili beyin yapılarındaki nörokimyasal değişimler ile karakterize protein sentezleme süreçleriyle de doğrudan ilişkili olduğu ortaya konmuştur (Duvarci ve Nader, 2004; Eisenberg ve Dudai, 2004; Maren, 2005).

Yaygın kabul gören bir modele göre (Dudai, 2004), sinir hücresinde gerçekleşen bir dizi moleküler tepki gen ifadesini (*gene expression*) düzenleyen transkripsiyon faktörlerini etkinleştirmek suretiyle bellek izini oluşturan proteinlerin sentezlenmesine yol açmaktadır. Böylece, sinaptik proteinlerde gerçekleşen bu uzun-süreli değişimler, öğrenmenin en önemli karakteristiği olan edinilmiş bağlantıların görece kalıcılığını sağlamaktadır. Belleğin bütünleştirilmesi olarak da adlandırılan bu süreç, aynı zamanda bellek izinin oluşması sürecidir. Öte yandan, oluşan bellek izi uygun hatırlatıcı uyarımlarla yeniden yapılanmaktadır. Bu da belleğin yeniden-bütünleştirilmesi sürecini ifade etmekte ve yine başlangıçtaki bütünleştirme sürecine benzer biçimde protein sentezlenmesini aktive eden süreçler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Dolayısıyla bu modele göre, anıların bütünleştirilmesi ve yeniden-bütünleştirilmesinde rol oynayan protein sentezleme süreçlerine yapılacak müdahaleler aracılığıyla korku belleğinin güncellenmesi ya da bloklanması mümkün olabilmektedir.

Bu kapsamda olmak üzere, yürütülen hayvan deneyleri, korkuya ilişkin anının geri getirilmesiyle başlayan ve belleğin kararsız (*labile*) olduğu yeniden-bütünleştirme evresinde yapılan farmakolojik manipü-

lasyonların, korku içerikli anıların hatırlanabilirliğini ortadan kaldırdığını göstermiştir (Duvarci ve Nader, 2004; Kindt ve ark., 2009; Lee, 2008; Lee ve ark., 2006; Soeter ve Kindt, 2010). Beta bloklayıcıları gibi farmakolojik ajanlar, limbik sistem üzerinde etkisini göstermekte, yeniden-bütünleştirmede rol oynayan proteinlerin sentezlenmesini bloklamak suretiyle korku belleği üzerinde bozucu etkiler yaratmaktadır. Hayvan beyin ameliyatlarından elde edilen bu bulgular, insan beyini üzerinde yapılan benzer çalışmalarla örtüşüklük göstermişse de (Delgado ve ark., 2006), söz konusu girişimsel (*invasive*) teknikler farmakolojik ajan olarak kullanılan *anisomycin*'in toksik özelliklerinden dolayı insanda travma sonrası stres bozukluğu, kaygı bozuklukları ve fobiler gibi klinik durumların tedavisi için uygulanabilir bir seçenek oluşturamamıştır. Fakat McGaugh (2000) tarafından yapılan bir çalışmada, bir beta adrenerejik bloklayıcısı olan “*propranolol*”ün bu toksik ajana alternatif olabileceği gösterilmiştir. *Propranolol* kan-beyin engelini kolayca geçebilecek bir moleküler yapıya sahip olması nedeniyle, beyin dokularına bol miktarda ulaşabilmektedir. Söz konusu farmakolojik madde, etkisini norepinefrin gibi bellek bütünleşmesini güçlendiren beta adrenerejik ajanların etkilerini bloklayarak göstermektedir (Black, Crowther, Shanks, Smitha ve Dornhorst, 1964).

Girişimsel çalışmaların yanı sıra, son zamanlarda yürütülen girişimsel olmayan (*non-invasive*) birtakım çalışmalarda belleğin kararsız olduğu yeniden-bütünleştirme evresine davranışsal müdahalelerin de korku belleğinin “silinmesi” üzerinde etkili olabileceği yönünde bulgular elde edilmeye başlanmıştır (Schiller ve ark., 2010).

Yeniden-bütünleştirme hipotezinin tarihsel gelişimi incelendiğinde, ilk olarak Donald Lewis ve arkadaşlarının 1960'ların sonlarına doğru yürüttükleri birtakım çalışmalar kapsamında, ipucuna bağlı amnezi (*cue-dependent amnesia*) olarak tanımladıkları bir kavram karşımıza çıkmaktadır. Lewis (1969), ipucuna bağlı amnezi görüngüsünü temel olarak üç aşamalı bir deneysel yordam üzerinden tanımlamıştır. Deneysel yordam, sırasıyla;

(1) Bütünleştirme (*consolidation*) sürecini tamamlamak suretiyle, uzun süreli belleğe aktarılmış bir materyalin, hatırlatıcı bir ipucu (reminder cue) aracılığıyla yeniden aktive edilmesini;

(2) Yeniden-aktivasyon (*reactivation*) işlemi sonrasında, belleğin yeniden-bütünleştirme süreci üzerinde etkili olacak bir müdahalede bulunmayı ve

(3) Yeniden-bütünleştirme sürecinin tamamlanmasının ardından, bellek materyaline ilişkin hatırlamanın (*retention*) test edilmesini içermektedir.

Söz konusu deneysel yordam kapsamında üç ayrı grup yer almaktadır: Yeniden-aktivasyon işlemi sonra-

sında müdahalenin yapılmadığı ve yeniden-aktivasyon işlemi olmaksızın müdahalenin yapıldığı kontrol grupları ve yeniden-aktivasyon işlemi sonrasında müdahalenin yapıldığı deney grubu. Test aşamasında, kontrol gruplarına kıyasla, deney grubunda bellek materyalinin hatırlanmasında ortaya çıkan bir bozulma; hem bellek materyalinin geri getirilmesi suretiyle yeniden-bütünleştirme sürecinin gerçekleştiğine, hem de bu süreçte yapılan bir müdahalenin bellek materyalinin hatırlanması üzerinde etkili olduğuna dair kanıt sağlamaktadır. İpucuna bağlı amnezi görüngüsünün test edildiği bu çalışmalar ışığında, belleğin dinamik bir yapıya sahip olduğunun keşfedilmesiyle birlikte, belleğin bütünleştirilmesinin sadece yaşantı anıyla sınırlı olduğunu öne süren geleneksel bütünleştirme hipotezi geçerliğini kaybetmiştir. Bunun yerine, belirli bir durumda geri çağırılan bellek malzemesinin yaşantının bir “tıpki” kopyasından ziyade, her geri çağırıldığında yeniden yazılan bir “eskizi”ni içerdiğini öne süren yeniden-bütünleştirme hipotezi araştırmacılar tarafından test edilmeye başlanmıştır.

Yeniden-bütünleştirme hipotezinin test edilmesine yönelik olarak sıçanlarda yapılan ilk çalışmalarda (örn., Lewis, 1976; 1979), öncelikle korku koşullaması yordamı aracılığıyla sıçanlarda koşullu korku belleğinin oluşturulduğu ve ardından yeniden-bütünleştirme sürecine müdahalenin yapıldığı bir işlem yolu takip edilmektedir. Buna göre öncelikle, sıçanlarda herhangi bir korku tepkisi ortaya çıkarmayan bir nötr uyarıcı (ses - CS), korku tepkisi (zıplama - UR) ortaya çıkaran bir itici uyarıcı (şok - US) ile denemeler boyunca eşlenmekte ve bu şekilde başlangıçta sıçan için nötr olan bir uyarıcı, artık tek başına korku tepkisi (donakalma - CR) ortaya çıkarır hale gelmektedir. Koşullu korku belleğinin oluşturulmasının ardından, yeniden-bütünleştirme sürecine müdahaleyi içeren ikinci aşamaya geçilmektedir. Bu aşamada, ilk olarak koşullu korku belleği, hatırlatıcı uyarıcı olarak CS’in tek seferlik sunumu aracılığıyla yeniden aktive edilmekte ve bu şekilde belleğin yeniden-bütünleştirme süreci başlatılmaktadır. Ardından, yeniden-bütünleştirme sürecine müdahale kapsamında, sıçanlara elektrokonvülsif şok uygulanmaktadır. Son olarak, yapılan müdahalenin etkisi, yine tek seferlik bir CS sunumu aracılığıyla, sıçanlardaki donakalma tepkileri temelinde değerlendirilmektedir. Buradan hareketle, hatırlatıcı CS sunumu ile başlayan yeniden-bütünleştirme sürecine elektrokonvülsif şok aracılığıyla müdahale edilen sıçanlardaki donakalma tepkilerinin, kontrol gruplarında (hatırlatıcı CS sunumunun ardından elektrokonvülsif şok almamaya ya da elektrokonvülsif şoku hatırlatıcı CS sunumu olmaksızın alan gruplar) yer alan sıçanlardaki donakalma tepkilerine kıyasla azalması, yeniden-bütünleştirme hipotezini destekleyen kanıtlar olarak sunulmuştur.

Lewis’in hayvanlarda geliştirdiği deneysel yordam, insanlarda yeniden-bütünleştirme hipotezinin test

edilmesi amacıyla ilk defa Rubin (1976) tarafından obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanısı almış bireylerde kullanılmıştır. Obsesif kompulsif bozuklukların edinimini ve sürdürülmesini açıklamak üzere ilk olarak Mowrer (1939) tarafından formüle edilen ve daha sonra Dollard ve Miller (1950) tarafından geliştirilen iki-evreli OKB kuramına (*two-stage theory of OCD*) göre, aslında korkuların edinimi ile obsesif kompulsif davranışların edinimi benzer temel mekanizmaları içermektedir. Buna göre, OKB’un gelişmesi iki evrede gerçekleşmektedir. İlk evrede klasik koşullama yoluyla belirli bir korku nesnesine (US) işaret eden bir olay (CS) bağıntılanmaktadır, ikinci evrede ise, edimsel bileşen işe katılmakta, organizma orijinal CS ile bağıntılanan bir dizi ikinci dereceden koşullu uyarıcıların varlığında bir takım kaçınma tepkileri göstererek, sözkonusu uyarıcıların yarattığı kaygı durumunu azaltmaya çalışmaktadır. OKB ve korku bozukluklarında işe koşulan tedavi stratejileri de benzer biçimde sönme işlemlerini içermektedir (Foa ve Kozak, 1996). Bu bakımdan, Lewis tarafından geliştirilen hayvan protokülünün, insanda OKB görüngüsünde test edilmesi, Rubin (1976) için ilgi çekici bir fırsat oluşturmıştır. Hayvanlar için geliştirilen deneysel yordamdan farklı olarak, bu çalışmada -sahip oldukları psikopatolojiden dolayı- katılımcılarda rahatsız edici bellek materyallerinin oluşturulmasına gerek kalmamıştır. Bu nedenle çalışma, yeniden-bütünleştirme sürecine müdahalenin yer aldığı ikinci aşama kapsamında yürütülmüştür. İlk olarak katılımcılara sahip oldukları psikopatolojinin kaynağı olan durumu hatırlatan bir uyarıcı sunulmuş ve yeniden-bütünleştirme sürecinin başlamasıyla, katılımcılara -hayvanlar için geliştirilen deneysel yordamda olduğu gibi- elektrokonvülsif şok uygulanmıştır. Klinik popülasyondan elde edilen sonuçlar, yeniden-bütünleştirme hipotezini destekleyecek şekilde, hatırlatıcı bir uyarıcının ardından belleğin yeniden-bütünleştirme sürecine elektrokonvülsif şok aracılığıyla müdahale edilen hastaların obsesif kompulsif bozukluğa ilişkin semptomlarında -kontrol grubuna kıyasla- düzelme olduğunu göstermiştir.

Öte yandan ilgili literatür incelendiğinde, yukarıda değinilen çalışmalardan elde edilen destekleyici bulgulara rağmen, yeniden-bütünleştirme hipotezinin test edildiği çalışmaların 1980’lerden itibaren bir kesintiye uğradığı ve hipotezin -nöropsikoloji alanındaki gelişmelere paralel olacak şekilde- ancak 2000’li yılların başlarında yeniden test edilmeye başlandığı görülmektedir. 2000’lerin başlarından itibaren yeniden-bütünleştirme hipotezinin test edilmesine ilişkin insan katılımcılarla yürütülen çalışmalar, ilgilendikleri bellek mekanizmaları kapsamında üç ana başlık altında toplanabilir (Schiller ve Phelps, 2011):

(1) İşlemsel motor becerilere ilişkin bellek (Walker ve ark., 2003)

(2) Epizodik bellek (Forcato ve ark., 2007; 2009; 2010; Hupbach ve ark., 2007; 2008; 2009; Strange ve ark., 2010)

(3) Bağıntısal öğrenmeye ilişkin bellek (Brunet ve ark., 2008; Kindt ve ark., 2009; Schiller ve ark., 2010; Soeter ve Kindt, 2010)

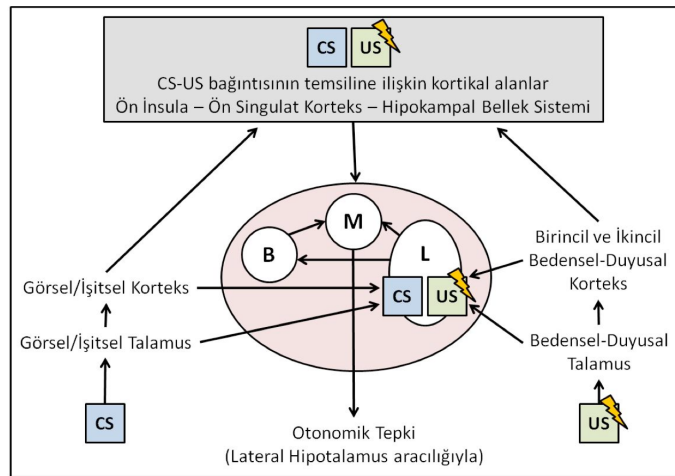
Sunulan derleme çalışması kapsamında 2000'li yıllardan itibaren korkunun bağıntısal yollarla öğrenilmesine ilişkin bellek mekanizmalarını insan katılımcılarla inceleyen ve bu süreçte yeniden-bütünleştirme hipotezini girişimsel ve girişimsel olmayan teknikler aracılığı ile test eden çalışmalara tarihsel gelişimleri çerçevesinde yer verilecektir. Ancak bundan önce, bağıntısal öğrenme kapsamında korkunun edinimine ve sönmesine ilişkin nöral süreçlere ve ardından söz konusu hipotezi test etmek üzere insan çalışmalarının yürütülmesinde önemli katkıları olan hayvan çalışmalarından bazılarını kısaca değinmek faydalı olacaktır.

Korku Koşullamasına İlişkin Nöral Süreçler

Korku koşullaması CS'in görsel ya da işitsel temsili ile itici (*aversive*) US'in bedensel-duyusal (*somatosensory*) temsiline bağıntılandırılması yoluyla gerçekleşmektedir. Bağıntılandırma sürecinin ilk basamağında, CS için -uyarıcının modalitesine bağlı olarak- görsel ya da işitsel talamus ve görsel ya da işitsel korteks; US için ise, bedensel-duyusal talamus ve birincil ve ikincil bedensel-duyusal korteks yer almaktadır (Olsson ve Phelps, 2007). İkinci aşamada CS ve US için ilgili talamus ve korteks bölgelerinde yer alan bilgiler, hem amigdalanın

lateral (L) çekirdeğine hem de hipokampal bellek sistemi, ön insula ve ön singulat korteks gibi kortikal alanlara iletilir (Şekil 1). Lateral çekirdek CS ve US'in duyuşal temsillerinin birleştirildiği yerdir. Bu nedenle amigdalanın lateral çekirdeği öğrenmenin gerçekleştiği yer olarak değerlendirilmektedir (Whalen ve Phelps, 2009). Lateral çekirdekteki söz konusu bilgi, korkunun ifade edilmesine ilişkin davranışsal (örn., kaçınma) ve otonomik (örn., deri iletkenliği) tepkilerin regüle edilmesinden sorumlu bazal (B) çekirdek ve merkezi (M) çekirdeğe aktarılır. Amigdala aynı zamanda öğrenmenin bağlamı ve organizmadaki içsel durum hakkında hipokampal bellek sistemi, ön insula ve ön singulat korteksten birtakım bilgiler almaktadır. Merkezi çekirdeğin koşullamaya ilişkin otonomik tepkiler üzerindeki kontrolü ise, lateral hipotalamus aracılığıyla sağlanmaktadır (ayrıntılı bilgi için bkz. Olsson ve Phelps, 2007; Whalen ve Phelps, 2009).

Koşullu tepkilerin standart bir sönme prosedürü aracılığı ile sönmesine ilişkin nöral mekanizmalar incelendiğinde ise, amigdalanın yanı sıra, ön beyin ve hipokampus gibi iki önemli nöral yapı daha dikkat çekmektedir. Sönmenin edinimi ve ifadesinin bu nöral yapıların etkileşimi sonucu gerçekleştiği düşünülmektedir (Quirk, Mueller, Kalivas ve Manji, 2008). Repa ve arkadaşları (2001), sönme denemeleri boyunca CS'in sunulması ile birlikte amigdaladaki belirli bir hücre popülasyonunun aktivite düzeyinde bir azalma gözlerken, yine amigdala da bulunan başka bir hücre popülasyonunda aktivitenin arttığını belirlemiştir. Sönme denemeleriyle oluşturulan bellek çağrıldığında ise, amigdala da bulunan belirli bir hücre popülasyonu ön beyin tarafından uyarılarak, la-



Şekil 1. Korku Koşullamasına İlişkin Nöral Mekanizma

teral ve merkez çekirdek arasındaki iletişimi ketlemek suretiyle, korkunun ifade edilmesinin önüne geçmektedir. Böylece, sönme belleğinin çağrılması, korku tepkilerinin azalması ile sonlanmaktadır. Sönmeye ilişkin bu model, gerek insan ve gerekse diğer hayvanlarda yürütülen çalışmalarda benzer bulgular üretmiş olmakla beraber, insanda korku kontrolüyle ilişkili bir takım özel bilişsel yetiler değinilen nöral mekanizmalar üzerinde çaba gerektiren, yukarıdan aşağıya doğru (*top down*) bir önbeyin etkisinin varlığına işaret etmektedir (Whalen ve Phelps, 2009).

İnsanda davranışsal müdahalelerle korkunun modüle edilmesine yönelik bir dizi çalışmada belleğin yeniden-bütünleştirilmesi süreciyle ilgili beyin yapıları da incelenmiştir (Agren ve ark., 2012, Schiller, Kanen, LeDoux, Monfils ve Phelps, 2013). Çalışma bulguları, yeniden-bütünleştirme süreci içerisinde ve bunun dışında gerçekleştirilen sönme işlemleriyle ilişkili nöral aktiviteler arasında bir takım farkları ortaya koymuş olması bakımından dikkat çekicidir. Örneğin, amigdala aktivitesinin, yeniden-bütünleştirme süreci dışında sönme işlemine maruz kalan grupta devam ettiği görülmüştür, oysa söz konusu aktivite yeniden-bütünleştirme süreci içerisinde sönmenin uygulandığı grupta gözlenmemiştir. Ayrıca, yeniden-bütünleştirme süreci içinde sönme işleminden geçen katılımcılarla karşılaştırıldığında, standart bir sönme işlemine tabi tutulan katılımcılarda önbeyin aktivitesinin ve önbeynin amigdala ile olan bağlantısının arttığı görülmüştür.

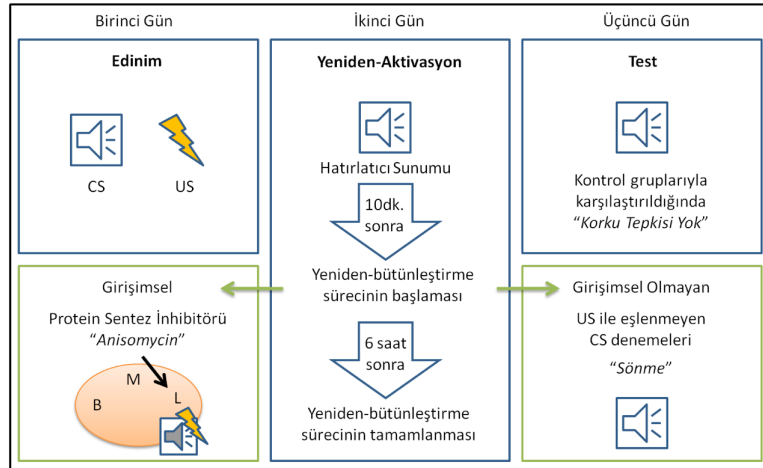
Yeniden-Bütünleştirme Hipotezi Kapsamında Hayvan Deneklerle Yürütülen Çalışmalar

Son yıllarda bağıntısal öğrenme kapsamında yürütülen hayvan çalışmaları incelendiğinde, yaklaşık 24 saat aralıklarla uygulanan, üç aşamalı standart bir işlem yolunun takip edildiği görülmektedir:

- (1) Klasik koşullama yordamı aracılığıyla korkunun edinimi
- (2) Korku belleğinin yeniden aktive edilmesi ve yeniden-bütünleştirme sürecine müdahale
- (3) Korku belleğinin test edilmesi

Söz konusu çalışmalardaki temel ayırım ise, yeniden-bütünleştirme sürecine müdahale kapsamında girişimsel (farmakolojik) bir yöntemin mi, yoksa girişimsel olmayan (davranışsal) bir yöntemin mi kullanıldığıdır (Şekil 2). Yeniden-bütünleştirme sürecine hangi yöntemle müdahale edilirse edilsin, bu çalışmalarda öncelikle koşullu korku tepkilerinin organizma tarafından edinilmesi gerekmektedir.

Bu amaçla, CS (örn., ses) ve US'in (örn., şok) tekrarlı bir şekilde eşlendiği tipik bir korku koşullaması yordamının ardından, organizmaya CS tek başına sunulmakta ve koşullu korku tepkisi gösteren hayvanlar 24 saat boyunca bekletilmektedir. Bu bekleme süresi korku koşullamasına ilişkin bellek materyalinin uzun süreli belleğe aktarılmasını; yani belleğin bütünleştirilmesini sağlamak üzere kullanılmaktadır. Edinim sürecini tamamlamış ve korkuya ilişkin bellek materyalinin



Şekil 2. Yeniden-Bütünleştirme Hipotezinin Hayvanlarda Girişimsel ve Girişimsel Olmayan Yöntemlerle Test Edilmesi

uzun süreli belleğe aktarmış deneklere, çalışmanın ikinci gününde yeniden-aktivasyon işlemi uygulanmaktadır. Buna göre, organizmaya hatırlatıcı olarak koşullama denemelerinde kullanılan CS'in tek seferlik bir sunumu yapılmaktadır. Bütünleştirilmiş korku belleğinin, hatırlatıcı CS aracılığıyla yeniden aktive edilmesinin ardından, yeniden-bütünleştirme süreci başlamaktadır. Yeniden-bütünleştirme sürecinin tam olarak ne zaman başladığı kesin olarak bilinmemekle birlikte; Monfils ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan bir çalışmanın bulguları, yeniden-bütünleştirme sürecinin başlayabilmesi için, hatırlatıcı sunumundan itibaren 10 dakikalık bir sürenin geçmesi gerektiğini göstermektedir. Yaklaşık olarak 6 saat sonra ise, söz konusu yeniden-bütünleştirme süreci tamamlanmaktadır (Duvarcı ve Nader, 2004; Nader, Schafe ve LeDoux 2000). Hatırlatıcı uyarıcı sunumundan 10 dakika sonra başlayan ve yaklaşık 6 saat boyunca süren bu aralığa yeniden-bütünleştirme penceresi (*reconsolidation window*) adı verilmektedir. Girişimsel ve girişimsel olmayan yaklaşımlar, yeniden-bütünleştirme penceresi içerisinde korku belleğinin yeniden "yazılma" sürecine yapılan müdahale yöntemleri bakımından farklılaşmaktadır.

Girişimsel yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda, hatırlatıcı uyarıcı sunumundan 10 dakika sonra (yani yeniden-bütünleştirme penceresi içerisinde) deneklerin amigdalasındaki lateral çekirdeğe bir protein sentez inhibitörü olan *anisomycin* enjekte edilmektedir. Bu müdahale yöntemi, Nader ve arkadaşları (2000) tarafından yapılan bir çalışmada korku belleğinin yeniden-bütünleştirilmesinin amigdalanın lateral çekirdeğindeki protein sentezini içeren nöro-kimyasal bir süreci gerektirdiğini göstermesinin ardından geliştirilmiştir. Buna göre, yeniden-bütünleştirme sürecinde protein sentezini ketyecek farmakolojik bir ajanın amigdalanın lateral çekirdeğine enjekte edilmesinin, korku belleğinin yeniden "yazılmasını" engelleyeceği düşünülmüştür. Yapılan bu farmakolojik manipülasyonun etkisinin test edilmesi iki ayrı kontrol grubunu gerektirmektedir; bunlar, yeniden-aktivasyon işleminden 6 saat sonra (yani yeniden-bütünleştirme penceresi dışında) *anisomycin* enjekte edilen deneklerin yer aldığı grup ile yeniden-aktivasyon işlemi olmaksızın *anisomycin* enjekte edilen deneklerin yer aldığı gruptur. Farmakolojik manipülasyondan 24 saat sonra ise, deneklere CS yeniden sunulmakta ve CS'in ortaya çıkardığı korku tepkileri grupları karşılaştırmak amacıyla kullanılmaktadır. Gruplar arası karşılaştırmalar sonucunda elde edilen bulgular, yeniden-bütünleştirme penceresi içerisinde protein sentezinin engellendiği (yani korku belleğinin yeniden yazılmasının "engellendiği") grubun, kontrol gruplarına kıyasla, test aşamasında sunulan CS'e artık korku tepkisi göstermediğini ortaya koymuştur (bkz. Duvarcı ve Nader, 2004).

Girişimsel olmayan yöntemlerin kullanıldığı ça-

lışmalarda ise, hatırlatıcı uyarıcı sunumundan 10 dakika sonra denekler US ile eşlenmeyen CS denemelerinin yer aldığı bir sönme işlemine tabi tutulmaktadır. Buradaki temel amaç, önceden tehlike sinyalleleyen koşullu uyarıcının artık güvenli olduğunu sinyalleyecek şekilde korkuya ilişkin bellek materyalinin "güncellenmek suretiyle" yeniden yazılmasıdır. Girişimsel yöntemlerde olduğu gibi, bu çalışmalarda da, yeniden-aktivasyon işleminden 6 saat sonra sönme denemelerinin yapıldığı grup ile yeniden-aktivasyon işlemi olmaksızın sönme denemelerinin yapıldığı grup olmak üzere, iki farklı kontrol grubu kullanılmaktadır. Sönme denemelerini içeren manipülasyondan bir gün sonra, deneklere CS yeniden sunulmakta ve CS'e verilen korku tepkileri kaydedilmektedir. Bulgular, sönme denemelerine yeniden-bütünleştirme penceresi içerisinde maruz kalan (yani korku belleğinin "güncellenmek suretiyle" yeniden yazıldığı) deneklerin, kontrol grubuna kıyasla, test aşamasında sunulan CS'e daha az koşullu korku tepkisi gösterdiğini ortaya koymuştur (bkz. Monfils, Cowansage, Klann ve LeDoux, 2009).

Yeniden-Bütünleştirme Hipotezi Kapsamında İnsan Katılımcılarla Yürütülen Çalışmalar

Çalışmanın bu bölümünde, Tablo 1'den takip edilebileceği gibi, 2000'li yıllardan itibaren korkunun bağıntısal yollarla öğrenilmesine ilişkin bellek mekanizmalarını, insan katılımcılarla inceleyen ve bu süreçte yeniden-bütünleştirme hipotezini girişimsel ve girişimsel olmayan tekniklerle test eden çalışmalara yer verilecektir.

Brunet ve arkadaşları (2008) tarafından klinik popülasyonda yapılan bir çalışmada, travma sonrası stres bozukluğuna sahip 19 katılımcı yer almıştır. Travmatik yaşantıya ilişkin bellek materyalinin yeniden aktive edilmesi amacıyla, katılımcılardan travma sonrası stres bozukluğuna neden olan olayı yazmaları istenmiştir. Ardından katılımcıların yarısına *propranolol*, diğer yarısına ise, plasebo verilmiştir. Söz konusu manipülasyondan bir hafta sonra, katılımcılara çalışmanın ilk aşamasında yazdıkları travmatik olaya ilişkin bir ses kaydı dinletilmiş ve bu sırada katılımcıların kalp atım hızı (*heart rate*) ve deri iletkenliği tepkisi (*skin conductance response*) bağımlı ölçümler olarak kaydedilmiştir. Buna göre, *propranolol* grubunda yer alan katılımcılardan plasebo grubuna kıyasla daha düşük kalp atım hızı ve deri iletkenliği tepkileri elde edilmiştir.

Bir başka girişimsel çalışmada Kindt ve arkadaşları (2009), ayırt edici koşullama (*discriminative conditioning*) yoluyla edinilmiş korku tepkilerinin yeniden-bütünleştirme sürecine müdahale yoluyla ortadan kaldırılmasındaki *propranolol* etkilerini, ilk defa sağlıklı bir popülasyonda incelemiştir (bkz. Şekil 3).

Tablo 1. Yeniden-Bütünleştirme Hipotezi Kapsamında İnsan Katılımcılarla Yürütülen Çalışmalar

Yazar	Teknik	Manipülasyon	Uyarıcı Türü	Bağımlı Ölçümler	Sonuç
Brunet ve ark. (2008)	Girişimsel	Yeniden-aktivasyon sonrası <i>propranolol</i>	-	Deri iletkenliği tepkisi Yüz kası aktivitesi Kalp atım hızı	Deri iletkenliği tepkisinde azalma Kalp atım hızında azalma
Kindt ve ark. (2009)	Girişimsel	Yeniden-aktivasyon öncesi <i>propranolol</i>	Korku ilişkili (örümcek) Elektriksel uyarım	İrkilme tepkisi Deri iletkenliği tepkisi Şok beklentisi	İrkilme tepkisi başlangıç seviyesine geri döndü Deri iletkenliği tepkisinde değişme yok Şok beklentisinde değişme yok
Soeter ve Kindt (2010)	Girişimsel	Yeniden-aktivasyon öncesi <i>propranolol</i>	Korku ilişkili (örümcek) Elektriksel uyarım	İrkilme tepkisi Deri iletkenliği tepkisi Şok beklentisi	bkz. Kindt ve ark. (2009) Etki bir ay sonra da kalıcı
Schiller ve ark. (2010)	Girişimsel olmayan	Yeniden-aktivasyon sonrası sömme	Korku ilişkisiz (sarı ve mavi kare) Elektriksel uyarım	Deri iletkenliği tepkisi	Deri iletkenliği tepkisi başlangıç seviyesine geri döndü Etki bir yıl sonra da kalıcı
Soeter ve Kindt (2011)	Girişimsel Girişimsel olmayan	Yeniden-aktivasyon öncesi <i>propranolol</i> Yeniden-aktivasyon sonrası sömme	Korku ilişkili (örümcek ve tabanca) Korku ilişkisiz (bardak) Elektriksel uyarım	İrkilme tepkisi Deri iletkenliği tepkisi Şok beklentisi	bkz. Kindt ve ark. (2009) Etki aktive edilen uyarıcıya özel Yeniden-edinime etkisi yok Genellelenebilir Manipülasyon etkisi gözlenmedi

Tablo 1 (devam). Yeniden-Bütünleştirme Hipotezi Kapsamında İnsan Katılımcılarla Yürütülen Çalışmalar

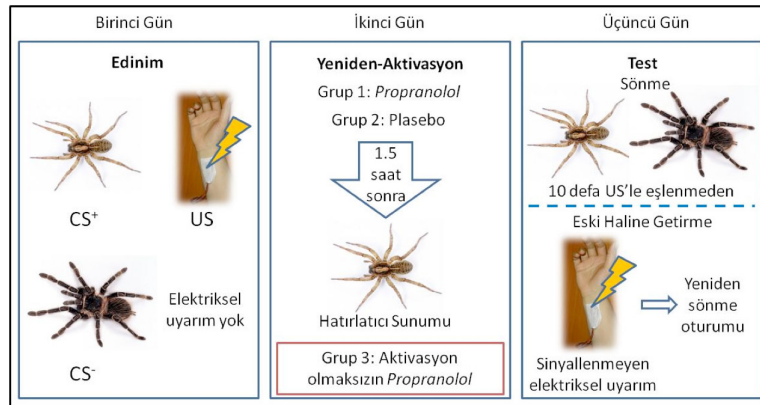
Yazar	Teknik	Manipülasyon	Uyarıcı Türü	Bağımlı Ölçümler	Sonuç
Sevenster ve ark. (2012)	Girişimsel	Yeniden-aktivasyon öncesi <i>propranolol</i>	Korku ilişkili (örümcek) Elektriksel uyarım	İrkilme tepkisi Deri iletkenliği tepkisi Şok beklentisi	bkz. Kindt ve ark. (2009) Yeniden-bütünleştirme sürecinin başlaması için yeni bir bilginin geleceğine dair beklentinin oluşması gerekli
Oyarzun ve ark. (2012)	Girişimsel olmayan	Yeniden-aktivasyon sonrası sönmeye	Korku ilişkisiz (sarı ve mavi kare) Şiddetli işitsel uyarıcı	Deri iletkenliği tepkisi	Deri iletkenliği tepkisi başlangıç seviyesine geri döndü
Golkar ve ark. (2012)	Girişimsel olmayan	Yeniden-aktivasyon sonrası sönmeye	Korku ilişkili (korkutucu yüz) Korku ilişkisiz (geometrik şekiller) Elektriksel uyarım	Deri iletkenliği tepkisi İrkilme tepkisi	Manipülasyon etkisi gözlenmedi
Agren ve ark. (2012)	Girişimsel olmayan	Yeniden-aktivasyon sonrası sönmeye	Korku ilişkisiz (sarı ve mavi kare) Elektriksel uyarım	Deri iletkenliği tepkisi fMRI	Deri iletkenliği tepkisi başlangıç seviyesine geri döndü Amigdala aktivitesi bakımından gruplar arası farklılık
Kind & Soeter (2013)	Girişimsel olmayan	Yeniden-aktivasyon sonrası sönmeye	Korku ilişkili (örümcek) Elektriksel uyarım	İrkilme tepkisi Deri iletkenliği tepkisi Şok beklentisi	Manipülasyon etkisi gözlenmedi
Schiller ve ark. (2013)	Girişimsel olmayan	Yeniden-aktivasyon sonrası sönmeye	Korku ilişkisiz (sarı ve mavi kare) Elektriksel uyarım	Deri iletkenliği tepkisi fMRI	Deri iletkenliği tepkisi başlangıç seviyesine geri döndü Amigdala ve prefrontal korteks aktivitesi bakımından gruplar arası farklılık

Çalışmanın birinci gününde katılımcılar, biri elektriksel uyarım ile eşlenen iki farklı CS'in yer aldığı, ayırt edici korku koşullaması denemelerine tabi tutulmuştur. Buna göre, CS olarak kullanılan iki farklı örümcek resmi bilgisayar ekranından sunulmuş ve bu denemeler sırasında resimlerden birinin (CS⁺) bilgisayar ekranında görülmesiyle birlikte, katılımcılara bir bilek elektrodundan elektriksel uyarım verilmiştir. Öte yandan, diğer resmin (CS⁻) bilgisayar ekranında sunulması herhangi bir elektriksel uyarım ile sonlanmamıştır. Çalışmanın ikinci gününde katılımcılar üç gruba ayrılmıştır. Birinci grupta yer alan katılımcılara yeniden-aktivasyon işlemi kapsamında tek seferlik bir CS⁺ sunumu yapılmış; söz konusu CS⁺ sunumundan bir buçuk saat önce katılımcılara *propranolol* verilmiştir. Söz konusu bir buçuk saatlik süre belirlenirken, hem *propranolol*'un kandaki konsantrasyonunun en üst düzeye ulaştığı, hem de yeniden-bütünleştirme sürecinin başladığı zaman göz önünde bulundurulmuştur. İkinci grupta yer alan katılımcılara da yeniden-aktivasyon işlemi kapsamında tek seferlik bir CS⁺ sunumu yapılmış; ancak bu sefer CS⁺ sunumundan bir buçuk saat önce katılımcılara plasebo uygulanmıştır. Üçüncü grupta yer alan katılımcılara ise, herhangi bir hatırlatıcı uyarıcı sunumu yapılmaksızın *propranolol* verilmiştir. Çalışmanın üçüncü gününde test işlemi kapsamında katılımcılara iki aşamalı bir sönme işlemi uygulanmıştır. Buna göre, ilk olarak hem CS⁺, hem de CS⁻ 10 defa bilgisayar ekranından katılımcılara sunulmuştur; öte yandan, bu sunumlar elektriksel uyarım ile eşlenmemiştir. Bu şekilde birinci sönme aşamasının tamamlanmasının ardından, sönme etkilerinin incelenmesi amacıyla, eski haline getirme yordamı kullanılarak, katılımcılara, CS ile eşlenmeyen

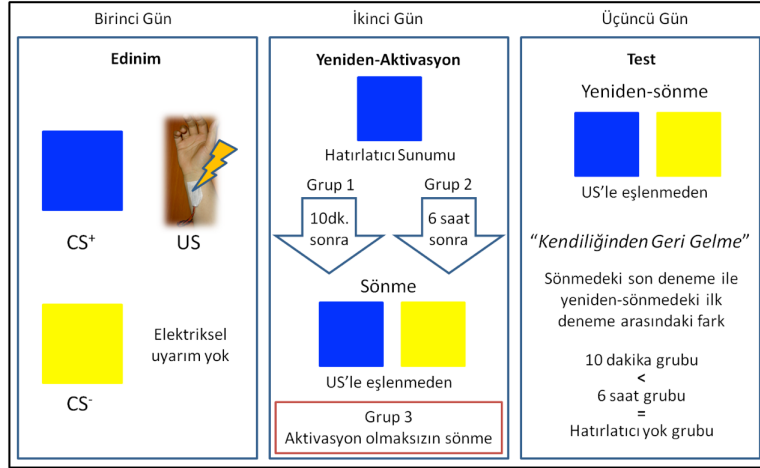
birkaç elektriksel uyarım (US) verilmiştir. Söz konusu eski haline getirme denemelerini, US'le eşlenmeyen CS sunumlarının yer aldığı ikinci bir sönme oturumu takip etmiştir. Çalışmada edinilmiş korkunun geri gelmesi, eski haline getirme denemelerinin ardından sunulan CS'lere verilen tepkiler kapsamında, şok beklentisi (*US expectancy*), deri iletkenliği tepkisi ve irkilme tepkisi (*startle response*) bağımlı ölçümleri aracılığıyla incelenmiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda, deri iletkenliği tepkisi ve şok beklentisi bakımından gruplararası herhangi bir farklılık gözlenmezken; irkilme tepkileri bakımından birinci grupta yer alan katılımcılardaki korku tepkilerinin koşullama öncesi düzeye geri döndüğü bulunmuştur.

Bahsedilen çalışmanın ardından, Soeter ve Kindt (2010) tarafından yine aynı yordam kullanılarak (Kindt ve ark., 2009) önceki bulgularını replike etmek ve gözlenen etkinin sürekliliğini incelemek üzere yeni bir çalışma yürütülmüştür. Böylece, önceki çalışmada uygulanan 3 günlük işlem yoluna ek olarak, 30 gün sonrası için bir izleme aşaması çalışmaya dahil edilmiştir. Söz konusu izleme aşamasında, katılımcılara yine sırasıyla sönme, eski haline getirme ve test denemeleri sunulmuştur. Bulgular önceki çalışmayı (Kindt ve ark., 2009) destekler yönde olmakla beraber, yeniden-aktivasyon öncesi yapılan *propranolol* manipülasyonu ile ortaya çıkan etkinin, 30 gün sonra yapılan izlemelerde de sürdüğü görülmüştür.

İnsanda yeniden-bütünleştirme hipotezini test etmek üzere girişimsel olmayan yöntemlerin kullanıldığı ilk çalışma, Schiller ve arkadaşları (2010) tarafından, Monfils ve arkadaşlarının (2009) hayvan denekler için



Şekil 3. Yeniden-Bütünleştirme Hipotezinin İnsanlarda Girişimsel Yöntemlerle Test Edilmesi



Şekil 4. Yeniden-Bütünleştirme Hipotezinin İnsanlarda Girişimsel Olmayan Yöntemlerle Test Edilmesi

geliştirdiği davranışsal yordamın bir benzeri kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada sarı ve mavi olmak üzere, farklı renklere sahip kare şeklindeki iki görsel uyarıcı CS⁺ ve CS⁻ olarak; katılımcıların el bileğinden verilen elektriksel uyarım ise, US olarak kullanılmıştır. Edinim aşamasında katılımcılar ayırt edici korku koşullaması yordamına tabi tutulmuşlardır. Yeniden-aktivasyon ve müdahale aşamasında ise, katılımcıların üçte ikisi, iki gruptan birine seçkisiz olarak atanmıştır: Hatırlatıcı CS⁺ sunumundan 10 dakika sonra (yeniden-bütünleştirme penceresi içerisinde) sönme işleminin yapıldığı grup ve hatırlatıcı CS⁺ sunumundan 6 saat sonra (yeniden-bütünleştirme penceresi dışında) sönme işleminin yapıldığı grup. Hatırlatıcı CS⁺ sunumlarının ardından, her iki CS⁻'in de herhangi bir şekilde US ile eşlenmediği sönme denemelerine geçilmiştir. Sönme denemelerinin amacı CS⁺'in artık güvenli olduğu biçiminde, korku belleğinin yeniden-bütünleştirme penceresi içinde ve dışında, güncellenmesine ilişkin etkilerin incelenmesidir. Geriye kalan üçte birlik katılımcı grubunda ise, herhangi bir hatırlatıcı CS⁺ sunumu olmaksızın sönme denemelerine geçilmiştir. Çalışmanın test aşamasında sönmeye ilişkin kendiliğinden geri gelme (*spontaneous recovery*) tepkilerini incelemek amacıyla, yeni bir sönme yordamı uygulanmıştır (Şekil 4). Çalışmanın sonucunda, yeniden-bütünleştirme penceresi içinde söndürme işlemi uygulanan katılımcıların, yeniden-bütünleştirme penceresi dışında sönme işlemine tabi tutulan katılımcılara ve kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir şekilde daha az kendiliğinden geri gelme tepkisi gösterdiği bulunmuştur. Hatta bir yıl sonra katılımcıların bir

kısmı ile yürüttükleri takip çalışmasında, bulunan etkinin devam ettiği de gözlenmiştir. Buradan hareketle, Schiller ve arkadaşları (2010) belleğin yeniden-bütünleştirilmesi esnasında, organizmaya CS⁻'in artık travmatik bir uyarıcı tarafından takip edilmediğinin öğretilmesinin, belleğin “güvenli” olarak yeniden “yazılmasına” ve bu yolla itici özelliğinin ortadan kalkmasına yol açtığını iddia etmişlerdir.

Soeter ve Kindt (2011) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, iki ayrı deney yürütülmüştür. Bu deneylerin ilkinde, daha önce gözledikleri etkinin (Kindt ve ark., 2009; Soeter ve Kindt, 2010) uyarıcıya özgünlüğünü (*stimulus specificity*) ya da genellenebilirliğini (*stimulus generalization*) test etmişlerdir. İkinci deneyde ise, ilk deneydeki bulgularını girişimsel olmayan bir yordamla replike etmeyi amaçlamışlardır. Birinci deneyin edinim aşamasında CS⁺ olarak korku-ilişkili (*fear-relevant*) örümcek (CS₁) ve tabanca (CS₂) resimleri, CS⁻ olarak ise, korku-ilişkisiz (*fear-irrelevant*) bardak (CS₃) resmi kullanılmış; el bileğinden verilen elektriksel uyarım ise, US işlevi görmüştür. Edinim aşamasından 24 saat sonra, katılımcılar yeniden-aktivasyon işlemine tabi tutulmuş ve *propranolol* verilmesinden bir buçuk saat sonra US ile eşlenmeyen bir CS₁ sunumu yapılmıştır. Çalışmanın üçüncü gününde, sönme denemeleri gerçekleştirilmiş, ardından eski haline getirme yordamı uygulanmış ve test aşamasında tüm CS⁻ler bir kez daha US ile eşlenmeksizin sunulmuştur. Katılımcılar test aşamasının hemen ardından CS₁ ve CS₂'nin US ile eşlendiği, CS₃'ün ise, US ile eşlenmediği yeniden-edinim (*re-acquisition*)

denemelerine tabi tutulmuşlardır. Söz konusu genellebilirliği gözlemek amacıyla, her bir uyarıcı için aynı kategoriden farklı bir genelleme uyarıcısı (örn., örümceğin genelleme uyarıcısı başka bir örümcek resmi olacak şekilde, G-CS₁) katılımcılara sunulmuştur. Tüm aşamalar boyunca CS'lere gösterilen irkilme tepkisi, deri iletkenliği tepkisi ve şok beklentisi bağımlı ölçümler olarak kaydedilmiştir. Test aşamasında, önceki çalışmalarla (Kindt ve ark., 2009; Soeter ve Kindt, 2010) tutarlı olacak şekilde CS₁'e gösterilen irkilme tepkisinin ortadan kalktığı gözlenirken, katılımcılar diğer iki uyarıcıya (CS₂ ve CS₃) irkilme tepkisi göstermeye devam etmiştir. Aynı gün gerçekleştirilen yeniden-edinim aşamasında ise, CS₁'e edinimin, CS₂ kadar hızlı gerçekleşmediği bulunmuştur. Bulgular, yeniden-bütünleştirme sürecine yapılan müdahale sonucunda CS₁ ve US arasındaki orijinal korku bağıntısının başlangıç düzeyine geri döndüğüne işaret etmektedir. Öte yandan, söz konusu müdahalenin korku bağıntısının yeniden-edinimini engellemediği yalnızca yeniden-edinim hızına etki ettiği görülmüştür. Ayrıca yeniden-aktive edilen CS₁'in genelleme uyarıcısı olan G-CS₁'e gösterilen irkilme tepkileri, diğer uyarıcıların genelleme uyarıcılarına verilen irkilme tepkilerine kıyasla anlamlı bir biçimde azalmış, G-CS₁ yeniden-aktivasyon öncesi *propranolol* manipülasyonundan seçici olarak etkilenmiştir. Deri iletkenliği tepkisi ve şok beklentisi ölçümlerinde ise, herhangi bir etkiye rastlanmamıştır.

Yürütülen ikinci deneyde, tüm işlemler neredeyse aynı olmakla birlikte, *propranolol* yerine plasebo kullanılmış, çalışmanın ikinci gününde yeniden-aktivasyon işleminin ardından, 10 dakika sonra, ilk sönme denemeleri yer almıştır. Üçüncü gün, yeniden-sönme işleminin başlangıcında, yeniden-aktivasyonun bir sonucu olarak, CS₁'e gösterilen irkilme tepkisinde kendiliğinden geri gelme gözlenmemiştir. Fakat eski haline getirme yordamıyla bu etki ortadan kalkmış, yeniden-edinim denemelerinde her üç uyarıcıya da gösterilen irkilme tepkisinin hızlı bir şekilde geri geldiği görülmüştür. Son olarak, tüm uyarıcıların genelleme uyarıcıları katılımcılara sunulduğunda, genelleme uyarıcılarına verilen irkilme tepkileri, tüm uyarıcılar için korkunun genellendiğini göstermiştir. İlk deneyle benzer şekilde, davranışsal manipülasyonun, deri iletkenliği tepkisi ve şok beklentisi üzerinde herhangi bir etkisi görülmemiştir. Böylece, korkunun girişimsel olmayan bir yöntemle giderilmesine yönelik olarak Schiller ve arkadaşlarının (2010) elde ettikleri başarı, deri iletkenliği tepkisi bakımından, Soeter ve Kindt'in (2011) çalışmasında replike edilememiştir.

Girişimsel yöntemin kullanıldığı başka bir çalışmada (Sevenster, Beckers ve Kindt, 2012), yeniden-aktivasyon sırasında hatırlatıcı olarak kullanılan koşullu uyarıcı ile itici olay arasındaki bağıntının uyandırdığı travma beklentisi arasındaki ilişkiye odaklanılmıştır. Araştır-

macılara göre, önceki öğrenme temelinde kişinin beklentisini ihlal edecek yeni bir durum yaşanmadığında, belleğin güncellenmesine gerek olmayacaktır ve bunun bir sonucu olarak da belleğin yeniden-bütünleştirilmesi gerçekleşmeyecektir. Bu fikri test etmek üzere yürütülen çalışmada, bir plasebo koşulu ile iki deneysel koşul yer almıştır. Çalışmanın ilk gününde tüm katılımcılar ayırt edici korku koşullaması yordamına tabi tutulmuştur. İkinci gün deneysel gruplardaki katılımcılara *propranolol* uygulandıktan bir buçuk saat sonra yeniden-aktivasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Yeniden-aktivasyon işleminde, çalışmanın ana hipotezini test etmek üzere, deneysel gruplardan ilkindeki katılımcılara elektriksel uyarım elektrotları bileklerindeyken bir adet CS⁺, US ile eşlenmeksizin verilmiş; diğer gruptaki katılımcılar da aynı işleme tabi tutulmuş, fakat öncesinde elektriksel uyarım elektrotları bileklerinden çıkartılmıştır. Çalışmanın üçüncü gününde ise, katılımcılar sönme ve eski haline getirme denemelerinin ardından test edilmişlerdir. Tüm aşamalar boyunca kaydedilen irkilme tepkisi, deri iletkenliği tepkisi ve şok beklentisi ölçümleri, yalnızca ilk gruptaki katılımcıların irkilme tepkilerinin ortadan kalktığını ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, belleğin yeniden-bütünleştirilebilmesi için yalnızca korkuya ilişkin anının geri getirilmesinin (*retrieval*) yeterli olmadığını, yeniden-aktivasyon sırasında kişinin yeni bir bilginin gelebileceğiyle ilgili bir beklentisinin olmasının gerekliliğini ortaya koymuştur. Böylece, CS⁺'in varlığında bilek elektrodunun demonte edilmiş olması, elektriksel uyarım beklentisini ortadan kaldırmakta, yeniden-aktivasyon işlevi gerçekleşmemektedir. Çalışmada kullanılan yordam yakından incelendiğinde, bunun tipik bir yüksek dereceli korku koşullaması (*higher-order fear conditioning*) yordamı olduğu görülebilir. Bu yordamda bilekte elektrodların varlığı bir durum kurucu (*occasion setter*) olarak işlev görmüş ve CS⁺'in başarılı bir biçimde edinilmiş korkuyu aktive etmesi için gerekli zemini hazırlamıştır. Holland (1983) tarafından geliştirilen durum kurulumu yaklaşımı, korku koşullamasında CS'e eşlik eden ve CS'in etkisini modüle eden bağlamsal etkilerin çalışılması için oldukça verimli bir çalışma alanı oluşturmuştur. Çeşitli araştırmacılar (örn., Holland ve Bouton, 1999; Schumajuk ve Buhusi, 1997) korku koşullamasında CS etkilerini modüle eden çeşitli bağlamsal ve zamansal uyarıcıların amigdala üzerindeki etkilerini hipokampus üzerinden gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur. Buna dayanarak, Sevenster ve arkadaşlarının (2012) çalışmasında bilek elektrodları demonte haldeyken yapılan yeniden-aktivasyon durumunda hipokampustan amigdalaya doğru bir ketleyici etkinin buradaki aktivasyonu engelleyerek, yeniden-bütünleştirme pencesinin kapalı kalmasına yol açmış olacağı düşünülebilir.

Oyarzun ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, Schiller ve arkadaşları (2010) tarafından

kullanılan davranışsal yordam kullanılmış, fakat US olarak elektriksel uyarım oldukça şiddetli bir işitsel uyarıcı ile değiştirilmiştir. Renkli geometrik şekillerin CS olarak kullanıldığı bu çalışmada, bağımlı değişken olarak deri iletkenliği tepkisi ölçülmüştür. Çalışmada edinilmiş korkunun geri gelmesi ise, kendiliğinden geri gelme yordamı kullanılarak test edilmiştir. Sonuçlar Schiller ve arkadaşlarının (2010) bulgularıyla tutarlı olacak şekilde, sönme işlemi öncesinde hatırlatıcı bir uyarıcı ile yeniden-bütünleştirme sürecine müdahale edilen katılımcıların korku tepkilerinin geri gelmediğini göstermiştir. Bu şekilde Schiller ve arkadaşları (2010) tarafından geliştirilen davranışsal yordama ilişkin bulgular, -elektriksel uyarımdan farklı bir itici uyarıcı kullanılmak suretiyle ilk defa replike edilmiştir.

Kısa bir süre sonra, yine aynı davranışsal yöntem ile Golkar, Bellander, Olsson ve Öhman (2012) tarafından yapılan başka bir çalışmada, koşullu korku tepkisinin ediniminde korkutucu yüz resimleri (korku-ilişkili uyarıcı koşulu) ve renkli geometrik şekiller (korku-ilişkisiz uyarıcı koşulu) CS olarak kullanılmıştır. Bu CS'lere verilen koşullu korku tepkileri ise, deri iletkenliği ve irkilme tepkileri aracılığıyla ölçülmüştür. Çalışmada edinilmiş korkunun geri gelmesi, eski haline getirme yordamı kullanılarak test edilmiştir. Çalışmanın bulguları, sönme denemeleri öncesinde katılımcıların hatırlatıcı bir uyarıcıya maruz bırakılmalarının, hem korku-ilişkili uyarıcı hem de korku-ilişkisiz uyarıcı koşullarında, söndürülmüş korku tepkilerinin geri gelmesini engellemediğini göstermiştir. Bu bulgu ölçülen iki bağımlı değişken için de tutarlı bir şekilde gözlenmiştir. Böylece, Schiller ve arkadaşları (2010) tarafından geliştirilen davranışsal yordama ilişkin bulgular, ne uyarıcı koşulları için ne de bağımlı ölçümler için replike edilebilmiştir.

Fonksiyonel beyin görüntülemenin kullanıldığı diğer bir çalışmada ise, yeniden-bütünleştirme sürecine müdahale etmenin amigdalaadaki öğrenilmiş korkuya ilişkin bellek izini (*memory trace*) bozduğu gösterilmiştir (Agren ve ark., 2012). Çalışmada Schiller ve arkadaşları (2010) tarafından geliştirilen davranışsal yordam, fonksiyonel beyin görüntüleme kullanılarak test edilmiştir. Buna göre, çalışmanın birinci gününde görsel bir CS kullanılarak edinilen koşullu korku tepkileri, çalışmanın ikinci gününde ya yeniden-aktivasyon işleminden 10 dakika sonra ya da yeniden-aktivasyon işleminden 6 saat sonra söndürülmüştür. Koşullu korku tepkilerinin geri gelmesi, hem yenileme (*renewal*) hem de eski haline getirme yordamları kullanılarak test edilmiştir. Sönme etkilerine ilişkin testler sırasındaki amigdala aktivitesi fMRI aracılığıyla incelenmiş; söz konusu test oturumlarında katılımcıların deri iletkenliği tepkileri de bağımlı ölçüm olarak kaydedilmiştir. Deri iletkenliği tepkisi kapsamında elde edilen bulgular, Schiller ve arkadaşları (2010) tarafından geliştirilen davranışsal yordama ilişkin bul-

guların yeniden replike edildiğini göstermiştir. Daha da önemlisi fMRI kapsamında elde edilen bulgular, korku belleğinin amigdalaadaki temsilinin, yeniden-bütünleştirme sürecine müdahale tarafından takip edilen yeniden-aktivasyon işlemi (10 dakika koşulu) sonrasında değil de; normal bir şekilde tamamlanan yeniden-bütünleştirme süreci tarafından takip edilen yeniden-aktivasyon işleminden (6 saat koşulu) sonra devam ettiğine işaret etmektedir.

Kindt ve Soeter (2013) bu sefer davranışsal bir yordam kullanarak yeniden-bütünleştirme hipotezini test etmek üzere bir çalışma yürütmüştür. Çalışmada CS olarak korku-ilişkili uyarıcılar (örümcek resimleri) kullanılırken, US olarak elektriksel uyarımdan yararlanılmıştır. Ayırt edici korku koşullaması denemelerinin yer aldığı ilk günün ardından, ikinci gün katılımcılar iki gruba ayrılmış, bir gruba yeniden-bütünleştirme penceresinin içerisinde sönme işlemi yapılmış, diğer gruba ise, yeniden-aktivasyon işlemi uygulanmaksızın yalnızca sönme işlemi yapılmıştır. Çalışmanın son gününde, her iki grup için de öncelikle yeniden-sönme işlemi uygulanmış, ardından eski haline getirme yordamı çerçevesinde koşullu uyarıcı ile sinyallenmeyen üç adet US sunulmuş ve tekrar her iki CS'inde sunulduğu sönme işlemi yapılmıştır. Aynı gün içinde son olarak yeniden-edinim işlemi gerçekleştirilmiştir. Daha önceki çalışmalarında olduğu gibi (Kindt ve ark., 2009; Soeter ve Kindt, 2010; 2011) bağımlı ölçüm olarak tüm aşamalarda irkilme tepkisi, deri iletkenliği tepkisi ve şok beklentisi kullanılmıştır. Çalışmanın bulguları, davranışsal manipülasyonun söndürülmüş korku tepkilerinin geri gelmesini engellemediğini üç bağımlı değişken için de tutarlı olarak göstermiştir, dolayısıyla, Schiller ve arkadaşlarının (2010) bulguları bir kez daha replike edilememiştir.

Fonksiyonel beyin görüntülemenin kullanıldığı başka bir çalışmada (Schiller ve ark., 2013) davranışsal yordam aracılığıyla yeniden-bütünleştirme hipotezi kapsamında, prefrontal korteksin amigdala üzerindeki olası ketleyici etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmayla, deri iletkenliği tepkisi bakımından Schiller ve arkadaşlarının (2010) bulguları replike edilmiştir. Öte yandan, klasik sönme işlemi uygulanan katılımcılarda sönme denemeleri boyunca prefrontal korteks aktivitesinin ve prefrontal korteksin amigdala ile olan bağlantısının arttığı görülmüştür. Ayrıca Agren ve arkadaşlarının (2012) fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmasında olduğu gibi, test aşamasında, aktive edildikten sonra söndürülen CS⁺ ile kıyaslandığında, aktive edilmeksizin söndürülen CS⁺ sunumları sırasında amigdala aktivitesinde anlamlı düzeyde bir artış gözlenmiştir.

Sonuç

Bellek süreçlerinin korkunun edinimi ve sürmesin-

de oynadığı önemli rolü ortaya koymaya yönelik araştırma alanı her geçen gün yürütülen yeni çalışmalarla genişlemekte ve gelişmektedir. Belleğin yeniden-bütünleştirme sürecinde yapılan müdahalelerin korku tepkileri üzerindeki etkileri kapsamında incelenen araştırma literatürü korku, kaygı, PTSD, OKB gibi birçok bozukluğun mekanizmasının anlaşılması ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için oldukça ilginç bilgiler ortaya koymaktadır. Halihazırda sahip olduğumuz kanıtlar, girişimsel olmayan yöntemlerle belleğin yeniden-bütünleştirme sürecine müdahalenin korku belleğini güncellemekte etkili olabildiğine işaret etmektedir. Her ne kadar söz konusu kanıtlar sınırlı sayıda çalışmanın bulgularına dayanıyorsa da, günümüzün modern beyin görüntüleme sistemlerinin işe koşulduğu çalışmalardan elde edilen bulgular da bu ilk kanıtları destekler niteliktedir.

Diğer taraftan, söz konusu sürece farmakolojik ajanlarla müdahale eden çalışmalarda (Kindt ve ark., 2009; Soeter ve Kindt, 2010; 2011), korku belleğinin silindiğine dair bulgular, alınan bağımlı ölçümlerden yalnızca irkilme tepkisinde gözlenirken, deri iletkenliği tepkisi ve şok beklentisi ölçümlerinde gözlenmemiştir. Kindt ve arkadaşları bulgularındaki bu tutarsızlığın aslında çoklu bellek sistemi görüşü ile tutarlı olduğunu savunmuşlardır. İrkilme tepkisinin doğrudan korkunun ifadesine bağlı amigdalaya ilişkin korku belleğini yansıttığını; fakat deri iletkenliği tepkisi ve şok beklentisi ölçümlerinin korkuya ilişkin bilişsel süreçlerle ilgili olduğunu yani hipokampal belleği yansıttığını öne sürmüşlerdir. Öte yandan, otonomik sinir sistemi ölçümlerinin korkuya ilişkin bozuklukların ağır klinik belirtilerinden biri olduğu ve deri iletkenliği tepkisinin bu ölçümler içerisinde amigdala hasarı ile ilişkilendirilmiş tek ölçüm olduğu bilinmektedir (Schiller ve Phelps, 2011).

Korku belleği kapsamında yeniden-bütünleştirme sürecine yapılan farklı müdahalelerin farklı sonuçlara yol açabileceği görülmektedir. Bu nedenle korku belleği kapsamında yapılan söz konusu müdahalelerin klinik alanda uygulamaya yönelik yansımalarının sağlanabilmesi amacıyla, her iki yöntemin de korku belleğine dair mekanizmaları ne şekilde etkilediği, ileride yapılacak araştırmalarda incelenmesi gereken başlıca noktalardan biri olmalıdır. Kısa bir süre içinde gelen noktada beyin görüntüleme çalışmalarının, korku belleğine ilişkin mekanizmaları anlamaya yönelik katkısı açık bir şekilde görülmektedir. Beyin görüntüleme çalışmalarının sayıca artması ve bu çalışmalar aracılığıyla daha ayrıntılı incelemelerde bulunulmasının karşılaşılan tutarsızlıkların anlaşılması için faydalığı olacağı ön görülmektedir.

Korku belleğine ilişkin yürürlükte olan mekanizmaların daha iyi anlaşılabilmesi ve uygulanan müdahalelerin uzun süreli etkilerinin incelenmesi amacıyla boylamsal ileri çalışmaların yürütülmesinin de önemli

olduğu düşünülmektedir. Özellikle girişimsel tekniklerin uygulandığı çalışmalarda *propranolol*'ün kişiler üzerinde uzun vadede bırakacağı etki dikkatle incelenmelidir. Bu konuda şimdiye kadar karşılaştığımız en önemli çalışma, travma sonrası stres bozukluğu yaşayan bir grup hasta ile yürütülmüştür (Poundja, Sanche, Tremblay ve Brunet, 2012). Hastalardan ilk seansta ayrıntılı bir şekilde yazdıkları travma hikayelerini daha sonraki seanslarda *propranolol* etkisi altında, altı hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere, görüşmeyi yürüten kişiye sesli bir şekilde okumaları ve travmalarına ilişkin bazı soruları cevaplamaları istenmiştir. Altı haftalık tedavi süresinin ardından üç ay sonra tekrar görüşülen hastaların, günlük hayatlarında ve travma hikayelerini anımsadıkları zamanlarda tedavi öncesine göre anlamlı bir şekilde hayat kalitelerinin arttığı, depresif semptomlarının azaldığı ve ayrıca daha az negatif duygu deneyimledikleri görülmüştür.

Değinilen çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda gelen noktada, insanda yeniden-bütünleştirme hipotezinin hem girişimsel hem de girişimsel olmayan yordamlar aracılığıyla test edilmesine ilişkin destekleyici bulgular olmakla beraber, bu bulguları replike etmekte başarısız olan çalışmaların da olduğu görülmektedir. Fakat bahsedilen literatür genel olarak değerlendirildiğinde, edinilmiş korkunun her iki yordam aracılığıyla da yeniden-bütünleştirme sürecine müdahale yoluyla söndürülmesinin, psikoloji alanında yeni çalışmaya başlandığı ve korku temelli psikolojik bozuklukların tedavi edilmesine yönelik yeni teknikler geliştirmek üzere uygulama alanına önemli katkılar sağlayabilecek bir aşamaya geldiği görülmektedir.

Kaynaklar

- Agren, T., Engman, J., Frick, A., Björkstrand, J., Larsson, E. M., Furmark, T. ve Fredrikson, M. (2012). Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala. *Science*, 337, 1550-1552.
- Benjamin, L. T. (2007). *A brief history of modern psychology*. Oxford: Blackwell Publishing.
- Black, J. W., Crowther, A. F., Shanks, R. G., Smitha, L. H., Dornhorst, A. C. (1964). A new adrenergic: Beta-receptor antagonist. *The Lancet*, 283(7342), 1080-1081.
- Bouton, M. E. ve Bolles, R. C. (1979). Contextual control of the extinction of conditioned fear. *Learning and Motivation*, 10, 445-466.
- Bouton, M. E. ve Moody, E. W. (2004). Memory processes in classical conditioning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 28, 663-674.
- Bouton, M. E. (1988). Context and ambiguity in the extinction of emotional learning: Implications for exposure therapy. *Behavior Research and Therapy*, 26(2), 137-149.
- Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K. ve Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42, 503-506.

- Capaldi, E. J. (1967). A sequential hypothesis of instrumental learning. K. W. Spence ve J. T. Spence, (Ed.), *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* içinde. New York: Academic Press.
- Delgado, M. R., Olsson, A. ve Phelps, E. A. (2006). Extending animal models of fear conditioning to humans. *Biological Psychology*, 73, 39-48.
- Dirikx, T., Hermans, D., Vansteenwegen, D. Baeyens, F. ve Eelen, P. (2004). Reinstatement of extinguished conditioned responses and negative stimulus valence as a pathway to return of fear in humans. *Learning and Memory*, 11, 549-554.
- Dollard, J. ve Miller, N. E. (1950). *Personality and psychotherapy: An analysis in terms of learning, thinking and culture*. New York: McGraw Hill.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51-86.
- Duvarci, S. ve Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *The Journal of Neuroscience*, 24(42), 9269-9275.
- Eisenberg, M. ve Dudai, Y. (2004). Reconsolidation of fresh, remote, and extinguished fear memory in medaka: Old fears don't die. *European Journal of Neuroscience*, 20, 3397-3403.
- Field, A. P. (2006). Is conditioning a useful framework for understanding the development and treatment of phobias. *Clinical Psychology Review*, 26, 857-875.
- Foa, E. B. ve Kozak, M. J. (1996). Psychological treatment for obsessive-compulsive disorder. M. R. Mavissakalian ve R. F. Prien, (Ed.), *Long-term treatments of the anxiety disorders* içinde. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Forcato, C., Argibay, P. F., Pedreira, M. E. ve Maldonado, H. (2009). Human reconsolidation does not always occur when a memory is retrieved: The relevance of the reminder structure. *Neurobiology of Learning and Memory*, 91, 50-57.
- Forcato, C., Burgos, V. L., Argibay, P. F., Molina, V. A., Pedreira, M. E. ve Maldonado, H. (2007). Reconsolidation of declarative memory in humans. *Learning and Memory*, 14, 295-303.
- Forcato, C., Rodriguez, M. L., Pedreira, M. E. ve Maldonado, H. (2010). Reconsolidation in humans opens up declarative memory to the entrance of new information. *Neurobiology of Learning and Memory*, 93, 77-84.
- Golkar, A., Bellander, M., Olsson, A. ve Öhman, A. (2012). Are fear memories erasable? –Reconsolidation of learned fear with fear-relevant and fear-irrelevant stimuli. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 1-10.
- Holland, P. C. (1983). Occasion-setting in Pavlovian feature positive discriminations. M. L. Commons, R. J. Herrnstein ve A. R. Wagner, (Ed.), *Quantitative analyses of behavior: Discrimination processes (Cilt 4)* içinde (183-206). New York: Ballinger.
- Holland, P. C. & Bouton, M. E. (1999). Hippocampus and context in classical conditioning. *Current Opinions in Neurobiology*, 9, 195-202.
- Hupbach, A., Gomez, R. ve Nadel, L. (2009). Episodic memory reconsolidation: Updating or source confusion. *Memory*, 17, 502-510.
- Hupbach, A., Gomez, R., Hardt, O. ve Nadel, L. (2007). Reconsolidation of episodic memories: A subtle reminder triggers integration of new information. *Learning and Memory*, 14, 47-53.
- Hupbach, A., Hardt, O., Gomez, R. ve Nadel, L. (2008). The dynamics of memory: Context-dependent updating. *Learning and Memory*, 15, 574-579.
- Kindt, M. ve Soeter, M. (2013). Reconsolidation in a human fear conditioning study: a test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology*, 92, 43-50.
- Kindt, M., Soeter, M. ve Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: Erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience*, 12(3), 256-258.
- Lee, J. (2008). Memory reconsolidation mediates the strengthening of memories by additional learning. *Nature Neuroscience*, 11, 1264-1266.
- Lee, J. (2009). Reconsolidation: Maintaining memory relevance. *Trends in Neurosciences*, 32(8), 413-420.
- Lee, J., Milton, A. L. ve Everitt, B. J. (2006). Reconsolidation and extinction of conditioned fear: Inhibition and potentiation. *The Journal of Neuroscience*, 26(9) 10051-10056.
- Lewis, D. J. (1969). Sources of experimental amnesia. *Psychological Review*, 76, 461-472.
- Lewis, D. J. (1976). A cognitive approach to experimental amnesia. *American Journal of Psychology*, 98, 51-80.
- Lewis, D. J. (1979). Psychobiology of active and inactive memory. *Psychological Bulletin*, 86, 1054-1083.
- Maren, S. (2005). Building and burying fear memories in the brain. *The Neuroscientist*, 11(1), 89-96.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory- a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E. ve LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science*, 324, 951-955.
- Mowrer, O. H. (1939). A stimulus-response analysis of anxiety and its role as a reinforcing agent. *Psychological Review*, 46, 553-565.
- Nader, K. ve Hardt, O. (2009). A single case standard for memory: The case for reconsolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 224-234.
- Nader, K., Schafe, G. E. ve LeDoux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406, 722-726.
- Olsson, A. ve Phelps, E. A. (2007). Social learning of fear. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1095-1102.
- Oyarzun, J. P., Lopez-Barroso, D., Fuentesmilla, L., Cucurell, D., Pedraza, C., Rodriguez-Fornells, A. ve Diego-Balaguer, R. (2012). Updating fearful memories with extinction training during reconsolidation: A human study using auditory aversive stimuli. *Plos One*, 7, doi: 10.1371/journal.pone.0038849.
- Plendl, W. & Wotjak, C. T. (2010). Dissociation of within- and between-session extinction of conditioned fear. *The Journal of Neuroscience*, 30, 4990-4998.
- Pondja, J., Sanche, S., Tremblay, J. ve Brunet, A. (2012). Trauma activation under the influence of propranolol: an examination of clinical predictors. *European Journal of Psychotraumatology*, 3. doi:10.3402/ejpt.v3i0.15470.
- Quirk, G. J., Mueller, D., Kalivas, P. W. ve Manji, H. K. (2008, January). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology*, 33(1).
- Repa, J. C., Muller, J., Apergis, J., Desrochers, T. M., Zhou, Y. ve LeDoux, J. E. (2001). Two different lateral amygdala cell populations contribute to the initiation and storage of memory. *Nature Neuroscience*, 4, 724-731.
- Rescorla, R. A. (2004). Spontaneous recovery. *Learning and Memory*, 11, 501- 509.
- Resick, P. A., Monson, C. M. ve Chard, K. M. (2010). *Cognitive*

- processing therapy: Veteran/military version: Therapist's manual*. Washington, DC: Department of Veterans' Affairs.
- Robjant, K. ve Fazel, M. (2010). The emerging evidence for narrative exposure therapy: A review. *Clinical Psychology Review*, *30*, 1030-1039.
- Rubin, R. D. (1976). Clinical use of retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock: A conditioning hypothesis. *Canadian Psychiatric Association Journal*, *21*, 87-90.
- Schiller, D. ve Phelps, E. A. (2011). Does reconsolidation occur in humans. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *5*(24), 1-12.
- Schiller, D., Kanen, J. W., LeDoux, J. E., Monfils, M. H. ve Phelps, E. A. (2013). Extinction during reconsolidation of threat memory diminishes prefrontal cortex involvement. *PNAS*, *110*(50), 20040-20045, doi: 10.1073/pnas.1320322110.
- Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., LeDoux, J. E. ve Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, *463*(7), 49-54.
- Schumajuk, N. A. ve Buhusi, C. V. (1997). Occasion setting, stimulus configuration, and the hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, *111*, 235-258.
- Sevenster, D., Beckers, T. ve Kindt, M. (2012). Retrieval per se is not sufficient to trigger reconsolidation of human fear memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *97*, 338-345.
- Soeter, M. ve Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: Erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *94*, 30-41.
- Soeter, M. ve Kindt, M. (2011). Disrupting reconsolidation: Pharmacological and behavioral manipulations. *Learning and Memory*, *18*, 357-366.
- Strange, B.A., Kroes, M. C. W., Fan, J. E. ve Dolan, R. J. (2010). Emotion causes targeted forgetting of established memories. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *4*, doi: 175.10.3389/fnbeh.2010.00175.
- Tronson, N. C. ve Taylor, J. R. (2007). Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*, 262-275.
- Wagner, A. R. (1981). SOP: A model of automatic memory processing in animal behavior. N. E. Spear ve R. R. Miller, (Ed.), *Information processing in animals: Memory mechanisms içinde* (5-47). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A. ve Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, *425*, 616-620.
- Whalen, P. J. ve Phelps, E. A. (2009). *The human amygdala*. New York, The Guilford Press.

Summary

A Novel Approach to Extinction of Acquired Fear: Intervening to Reconsolidation Process of Fear Memory

Seda Dural

İzmir University of Economics

Ezgi Gür

Koç University

Hakan Çetinkaya

İzmir University of Economics

One of the prominent behavioral techniques to ameliorate acquired fear is extinction. It involves in reduction of fear responses by deliberately not pairing a fear eliciting conditioned stimulus (CS) with an aversive event (unconditioned stimulus, US) that has originally been predicted by the CS (e.g., Bouton, 1988; Delgado, Olsson, & Phelps, 2006; Field, 2006; Kindt, Soeter, & Vervliet, 2009). Recurrent presentations of CS without the traumatic US lead a substantial decrease in the rate of conditioned fear reactions as if they had never been conditioned. Based on this, many therapies dealing with neurotic conditions such as phobias, post traumatic anxiety reactions and obsessive compulsive symptoms have integrated the extinction in their therapy approaches (Plendl & Wotjak, 2010; Resick, Monson, & Chard, 2010; Robjant & Fazel, 2010). However, main problem with extinction of fear is that extinguished fear often returns (Duvarci & Nader, 2004; Field, 2006; Schiller et al., 2010). As a matter of fact, extinction is neither unlearning, nor forgetting; it is learning the inhibitory association between conditioned stimulus and conditioned response. With comprehensive extinction, the CS with positive associative properties for the US occurrence loses its positivity and turns out to be an inhibitory conditioned stimulus. Return of extinguished fear has been evidenced by various phenomena such as spontaneous recovery effect (Rescorla, 2004), renewal effect (Bouton & Bolles, 1979), reinstatement effect (Dirikx, Hermans, Vansteenwegen, Baeyens, & Eelen, 2004), and US re-evaluation effects (Rescorla, 2004).

Although studies of learning have often referred to the role of memory in conditioned behavior (e.g., Bouton & Moody, 2004; Capaldi, 1967; Wagner, 1981), clinical uses of extinction generally do not include memory mechanisms in their practices, which is generally considered to be an important shortfall (Kindt et al., 2009; Lee, 2009). In a typical CS-US contingency, a CS presentation evokes the US representation, and this in turn

triggers the relevant behavior system (Lee, 2009; Nader & Hardt, 2009; Schiller et al., 2010). A neutral stimulus may recurrently be paired to a traumatic event. As a result of this experience a positive contingency relationship between the two events develops, and the neutral stimulus gains signaling properties (CS+) for the occurrence of the traumatic event (US). Further presentations of CS is sufficient to evoke US representations. In this example, the US is an integral part of defense behavior system and it elicits agonistic behaviors from the organism. Through this Pavlovian pairings, CS finally is incorporated into the defense behavior system. Therefore, a successful intervention may require breaking of the original CS-US link; obviously extinction, as it is, is not a good alternative to deal with acquired fear.

Discovery of dynamic nature of memory has ignited a flurry of research interest especially in how the content of memory is consolidated (Tronson & Taylor, 2007). One of the most important conclusions from this research indicated that memory consolidation was not constrained by the moment of experience (Dudai, 2004). That is, a piece of information retrieved is not an exact copy of the experience, rather is a sketch of it. A sketch which is reconstructed by whenever it is retrieved. Memory research have proposed a model stating that the process of re-writing of memory content is closely related to the neurochemical events taking place during protein synthesis in certain brain tissues (Duvarci & Nader, 2004; Eisenberg & Dudai, 2004; Maren, 2005). Therefore, by intervening the protein synthesis processes, which play role in consolidation and reconsolidation of memoirs, it would be possible to blocking or updating of fear memory. Animal research on memory consolidation and reconsolidation revealed that use of pharmacological agents may prevent the remembering of fear memoirs. These interventions were found to be highly effective especially when they were performed right after the retrieval of fear memory, when memory was in

labile state. This is the essence of how reconsolidation phase of memory process may be manipulated to alter fear memory (Duvarcı & Nader, 2004; Kindt et al., 2009; Lee, 2008; Lee et al., 2006; Soeter ve Kindt, 2010).

The pharmacological compounds such as beta blockers operate on limbic system and disturb fear memory by blocking the proteins play role in reconsolidation of fear memory. Although there are significant overlapping between the findings of animal and human studies (Delgado et al., 2006), for ethical and practical reasons these invasive techniques were not able to render an applicable alternative in treatment of clinical fear. Thus, a brand new inquiry has been formulated by the memory researchers to find out whether it is possible to “erase” fear memory by employing some non-invasive techniques (e.g., Schiller, et al., 2010). Before we elaborate this question, first we need to deal with underlying neural processes of fear conditioning and extinction.

Fear conditioning occurs by forming association between visual or auditory representation of CS and aversive somatosensory representation of US. At the first step of the process, visual/ auditory thalamus and visual/ auditory cortex for CS; and somatosensory thalamus and primary and secondary somatosensory cortex for US are in charge (Olsson and Phelps, 2007). At the second step, the information pertains to CS and US in relevant thalamic and cortex regions is radiated to the lateral nucleus of amygdala (L), the hippocampal memory system, the cortex areas such as anterior insula and anterior cingulate cortex (Figure 1). The lateral nucleus is the location in which the sensory representations of CS and US take place. For that reason, the lateral nucleus of amygdala is considered to be the site for the associative learning of fear (Whalen & Phelps, 2009). The information then is transferred from the lateral nucleus to the basal nucleus and the central nucleus. In the meantime, the amygdala receives information from the hippocampal memory system and anterior insula and anterior cingulate cortex about context where learning takes place and internal states of the organism. The basal nucleus is responsible for the expression of fear while the central nucleus is responsible for autonomic expression of fear (for further detail Olsson & Phelps, 2007; Whalen & Phelps, 2009).

In standard extinction procedure, in addition to the amygdala, prefrontal areas of the brain and hippocampus are worth to mention. According to Quirk, Mueller, Kalivas, and Manji (2008), the acquisition of extinction occurs as a result of intriguing interaction of these neural structures. For example Repa et al. (2001) revealed that during extinction while CS-alone presentations led a decrease in some cell population, there were marked increase in other cell populations. When extinction memory was recalled, a cell group in the amygdala was stimulated by frontal cortex, and that disturbs the com-

munication between the lateral and the central nuclei. Thus, recall of extinction memory results in a decrease in fear responses. Although this model produced similar findings in animal and human studies, in human control of fear reflects existence of a top down front brain influence (Whalen & Phelps, 2009).

In animal preparations generally utilized a three-step approach to study reconsolidation hypothesis of fear acquisition and extinction: (1) Fear acquisition through Pavlovian conditioning, (2) Reactivation of fear memory and intervention of reconsolidation process, and (3) Test of fear memory. A critical difference is reside in whether an invasive or a non-invasive method will be employed (Figure 2). Monfils et al. (2009) showed that there is a time period after reactivation has to pass in order to begin reconsolidation process of fear memory, and that is found to be 10 min. Other findings (Duvarcı & Nader, 2004; Nader, Schafe, & LeDoux, 2000) indicated that the reconsolidation window is closed approximately 6 hours after the reactivation. Hence, the interval which begins with the presentation of the reminder and lasts 6 hours is called as reconsolidation window. In a study in which an invasive techniques was used, 10 minutes after the reminder an injection of anisomycin was performed into the lateral nucleus of the amygdala. Animals in the experimental group showed reduced amounts of fear reactions after the manipulation (Duvarcı & Nader, 2004). In a study in which a non-invasive technique was used (Monfils, Cowansage, Klann, & LeDoux, 2009), 10 minutes after the reminder the CS-alone trials were introduced. The purpose of this extinction procedure was to update the fear memory by excluding the somatosensory representation of aversive US. The findings of the study revealed that the animals in experimental group showed lesser amounts of autonomic fear responses.

In the studies run in human samples generally yielded comparable results with the animal studies. For example, in Brunet et al., (2008) study, 19 participants with post-traumatic anxiety disorder were administered propranolol, a beta blocker for a week. As opposed to the placebo group, the clinical sample showed diminished anxiety symptoms. Similar findings have been repeatedly obtained from various experimental settings such as Kindt et al. (2009), and Soeter and Kindt (2010). In the similar vein, the first non-invasive study to test reconsolidation hypothesis was conducted by Schiller et al. (2010). In their study, they used a geometric figure (CS+) as reminder to open the reconsolidation window, during this period they extinguished fear reaction by presenting CS alone. When they compare the autonomic fear responses to the control group, which took extinction trials out of the reconsolidation window, they found that amount of autonomic fear in experimental group was significantly lower than the control group. These find-

ing were successfully replicated by other studies ranging from invasive, pharmacological interventions (Sevenster, Beckers ve Kindt, 2012) to the functional brain imaging studies (Schiller, et al., 2013).

The studies investigating the role of memory in acquisition and extinction of fear is expanding our understanding of underlying cognitive and neural mechanisms substantially. The interventions to the reconsolidation

process of fear memory shed light on how we acquire and how we can attenuate of sufferings such as phobias, stress, anxiety, PTSD, OCD. Although we have very limited number of evidence, for now, for the various effects of memory reconsolidation process, this is a very promising and exciting research program that especially young researcher may map out a road of a very interesting research career.