

Kuramsal Derleme

Travma Sonrası Stres Bozukluğunun Önlenmesine Yönelik Korku Belleği Üzerine Yapılan Müdahaleler

Çınar Furkan İLHAN¹ , Sezen KIŞLAL^{1*} 

1 Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Psikoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Makale Bilgisi

Anahtar kelimeler:

Beta-adrenergik reseptörler, korku koşullaması, NMDA reseptörleri, sönmeye, yeniden-bütünleştirme

Öz

Klasik korku koşullaması, klinik öncesi çalışmalarda travma sonrası stres bozukluğunu (TSSB) modellemede kullanılmaktadır. Yeniden-bütünleştirme sürecinde anılar belleğe geri çağrıldığında, bellek değişime açık bir hale gelir ve müdahale edilmeye uygundur. Koşullu uyarana (KU'lu uyarıcı) maruz bırakma ile tetiklenen yeniden-bütünleştirme sürecindeki müdahalelerin sadece maruz bırakılan KU'lu uyarıcının tetiklediği korku tepkisinde azalmaya neden olduğu, korku ile ilişkili diğer ipuçlarına genellenmediği gözlenmiştir. Ancak günlük yaşamda, birden çok KU, korku uyandıran olayla ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, son çalışmalarda tüm korku belleğinin yeniden-bütünleştirme sürecine girmesine yol açtığı düşünülen, koşulsuz uyarıcı (KU'suz uyarıcı) ile geri çağırma prosedürüne odaklanılmıştır. KU'suz uyarıcı ile geri-çağırma ile tetiklenen yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulanan müdahalelerin daha etkili olduğu düşünülmektedir. Bu derleme çalışmasında, KU'lu uyarıcı veya KU'suz uyarıcı ile aktive edilmiş korku belleği çalışmalara atıfta bulunularak, edinilmiş korkunun davranışsal ve farmakolojik müdahalelerle nasıl söndürülebileceğinden bahsedilmektedir. Ayrıca, korku belleğinde rol oynayan beyin bölgeleri ve cinsiyet farklılıklarının etkisi de ele alınmıştır. Bu derlemenin amacı, korku bozukluklarının daha etkili tedavi yaklaşımlarıyla nasıl çözülebileceğine yönelik alana katkıda bulunmaktır.

Abstract

Keywords:

Beta-adrenergic receptors, fear conditioning, NMDA receptors, extinction, reconsolidation

The classical fear conditioning is extensively used in preclinical studies as an animal model for post-traumatic stress disorder (PTSD). During the reconsolidation process, when memories are retrieved, the memory becomes susceptible to change and amenable to intervention. Interventions applied during the reconsolidation process triggered by exposure to a conditioned stimulus (CS) primarily lead to a decrease in fear responses triggered only by the exposed CS, without generalizing to other fear-related cues. However, in real-life scenarios, multiple CS's can be linked to fear-inducing events. Therefore, recent studies have focused on the reactivation procedure with an unconditioned stimulus (US), which is believed to result in the reconsolidation of the entire fear memory. Interventions applied during the reconsolidation process that are triggered by US-based retrieval are considered more effective. Grounding on the fear memory studies activated by either CS or US, this review study discussed how acquired fear can be extinguished through behavioral and pharmacological interventions. Additionally, the brain regions involved in fear memory and the impact of gender differences on fear memory were also addressed. The aim of this review was to contribute to the field by exploring more effective treatment approaches for fear disorders.

*Sorumlu yazar, Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Beşeri Bilimler Binası, Psikoloji Bölümü, Çankaya, Ankara, Türkiye

e-posta: sezenk@metu.edu.tr

DOI: 10.31682/ayna.1348783

Gönderim Tarihi (Received): 23.08.2023; Kabul Tarihi (Accepted): 01.09.2023

ISSN: 2148-4376

Giriş

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) bireyin psikolojik veya fiziksel bütünlüğünü tehdit eden bir travma yaşaması veya travmaya tanık olması sonucunda gelişebilen; bilişsel, duygusal, davranışsal ve sosyal bozuklukları kapsayan psikiyatrik rahatsızlıktır (Hassija ve Gray, 2007). TSSB; travmatik olayı yeniden deneyimleme, biliş ve duygu durumunda olumsuz değişiklikler, artan uyarılmışlık, tepkisellik ve işlevsel bozulma ile karakterize bir durumdur (American Psychiatric Association, 2013).

TSSB'nin gelişiminin, ilişkisel bir öğrenme biçimi olan Pavlov tipi korku koşullamasının bir sonucu olduğu kabul edilir (Armstrong ve diğerleri, 2021; Fendt ve Fanselow, 1999; LeDoux, 2000). Klasik korku koşullaması, kullanılan uyaranlara göre bağlamsal (*contextual*) veya ipuçlu (*cued*) korku koşullaması olarak ikiye ayrılır. Bu iki durum, klinik öncesi çalışmalarda çok açık bir şekilde gösterilmiştir. Bağlamsal korku koşullaması, hayvanı, yeni bir ortamda korkuya neden olan bir koşulsuz uyarana (KU'suz uyarın; genellikle şok) maruz bırakmayı içerir. Hayvan daha sonra korkuya yol açan uyarın ile eşleştirilen ortama yani koşullu uyarana (KU'lu uyarın) maruz kaldığında, koşullu tepki (KT) yani donma davranışı gösterir. Donma davranışı "solunum dışında herhangi hareketin olmaması" şeklinde tanımlanmıştır. İpuçlu korku koşullamasında ise; bir ipucu (ses, ışık, vb.) ile rahatsız edici bir uyarın (şok) eşleştirilir ve hayvanların daha sonra ipucuna gösterdikleri donma tepkisi analiz edilir.

İnsanlarda korku uyandıran bir travmatik anı ile belirli uyarıcıların veya ortamların eşleştirilmesine bağlı olarak ortaya çıkan korku koşullaması, TSSB'nin kökeninde yatmaktadır.

Edinilmiş Korkunun Davranışsal Müdahaleler ile Söndürülmesi

Korkuya ilişkin bellek etkisini azaltmak için uygulanan davranışsal yöntemlerin başında sönme (*extinction*) gelmektedir. Sönme, organizmanın davranışlarını değişen çevreye uyarlamasını sağlayan davranışsal bir olgudur ve önceden edinilmiş belleğin baskılanması olarak tanımlanır (Bouton, 2004). Sönme uygulaması; koşullamanın gerçekleştiği bağlamda KU'lu uyarının, korkuya neden olan uyarıcıların yokluğunda tekrarlı sunumunu içerir (An ve diğerleri, 2017). Sönme öğrenimine kanıt olarak, korku belleğinin edinimi sonrasında ortaya çıkan KT'nin azalmaya başlaması gösterilebilir (Bouton, 2002; Delgado ve diğerleri, 2006). Orijinal davranıştaki bu azalma, sönme işleminin en yaygın olarak gözlemlenen sonucudur ve çoğu çalışmada sönme öğrenmesi ve belleğinin değerlendirilmesinde kullanılır (Goodman ve Packard, 2019). Sönme kavramı, edinilmiş bilginin unutulmasından ziyade, korku ile ilişkilendirilen uyarıcıların güvenli olduğunun öğrenilmesi ve bu uyarıcılara verilen tepkilerin hafiflemesini ifade etmektedir.

KU'lu uyarana tekrarlı ve uzun süre maruz bırakma temelli sönme işlemi sonrasında gözlemlenen KT'deki zayıflama mutlaka kalıcı olmayabilir (Thanellou ve Green, 2011). Sönme öğrenmesi gerçekleşikten sonra; KU'suz uyarana yeniden maruz kalma, bağlam değişikliği veya sadece zamanın geçmesine bağlı olarak koşullu korku tepkisi geri dönebilir. KU'lu uyarın sunumuna, söndürme işleminin üzerinden geçen zamanın bir fonksiyonu olarak organizmanın gösterdiği koşullu tepkilerin şiddetinde tekrar bir artma gözlenmiştir. Koşullu tepkilerin zamana bağlı olarak geri dönüşüne kendiliğinden geri gelme (*spontaneous recovery*) denir (Rescorla ve Heth, 1975). Başka bir bağlamda söndürülmüş korkunun, orijinal bağlamında test edildiğinde geri dönüşüne ise yenilenme (*renewal*) denir. Tek başına KU'suz uyarın (KU'lu uyarın olmadan) veya KU'suz uyarın benzeri bir uyarana maruz kalmak da sönmüş korkunun tekrar ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu olay sonrası koşullu korku tepkisinin geri dönüşüne ise eski haline getirme (*reinstatement*) denir (Bouton ve Bolles, 1979; Bouton ve Ricker, 1994; Thomas ve diğerleri, 2003).

Sönme öğrenmesinin özel bir biçimi olan "Geri çağırma-sönme (retrieval-extinction) yöntemi" korku koşullaması gerçekleşikten sonra, deneği KU'lu uyarana kısa süreli bir yeniden maruz bırakma ile korkuya ilişkin anının yeniden-aktivasyonu ve ardından tekrar KU'lu uyarana `e uzun süreyle maruz bırakma ile korku belleğinde sönmenin gerçekleştirilmesini içerir (Kuijter ve diğerleri, 2020). Bu yöntemin, sönme öğrenmesi sonrasında, koşullu korku tepkisinde normalde gözlemlenen tekrar ortaya çıkma ve kendiliğinden geri gelme durumlarında azalmaya yol açtığı ve korku hafızasını zayıflattığı klinik öncesi çalışmada gösterilmiştir (Monfils ve diğerleri, 2009). Geri çağırma-sönme prosedürünün etkinliği, tüm çalışmalarda tekrarlanamamasına rağmen (Kindt ve Soeter, 2013; Soeter ve Kindt, 2010), insan (Liu ve diğerleri, 2014; Schiller ve diğerleri, 2010), sıçan (Liu ve diğerleri, 2014) ve fare (Monfils ve diğerleri, 2009) çalışmalarında, korku anılarını ve bunların geri kazanılmasını olarak zayıflattığı bulunmuştur. Ancak bu yöntemin uygulanması sonucu meydana gelen korku tepkisindeki zayıflama insanlarda kalıcı olmamış ve etkinin 12 ay sürdüğü gözlenmiştir (Schiller ve diğerleri, 2010). Travma yaşantısı sonrası bazı görevler ile meşgul olmanın, beyindeki sınırlı kaynaklara olan rekabete bağlı olarak belleğin bütünleştirme sürecinde bozulmalara yol açabildiği gösterilmektedir. Buna uygun olarak, travma maruziyetinin ardından 6 saatlik bir pencere içinde "Tetris" gibi bir duyuşsal-algısal bir bilişsel görevle uğraşmanın bellek bütünleştirme sürecini bozabileceğini gösterilmiştir. Bu etkinin yakın oyuncunun sınırlı görsel-uzaysal çalışma belleği kaynakları için olan rekabet nedeniyle gerçekleştiğini düşünülmektedir (Holmes ve diğerleri, 2009).

Edinilmiş Korkunun Farmakolojik Müdahaleler ile Söndürülmesi

Korku ilişkili belleğin hedef alınmasında davranışsal müdahalelerin yanı sıra, bazı farmakolojik ajanlar da kullanılmıştır. Çalışmalar ağırlıklı olarak, öğrenme ve bellek oluşumu

için kritik öneme sahip glutamaterjik NMDA ve beta-adrenerjik reseptörlerine odaklanmıştır (O'dell ve diğerleri, 2015; Villain ve diğerleri, 2016; Zhu ve diğerleri, 2018). NMDA reseptörlerini hedef alan antagonist ajanlar korku koşullamasında rol oynadığı bilinen amigdala ve hipokampus gibi beyin bölgelerindeki sinaptik plastisiteyi etkileyebilmektedir. Örneğin sıçanlarda sönme uygulaması öncesinde basolateral amigdaladaki NMDA reseptör aktivitesinin infüzyon yolu ile bloklanmasının sönme öğrenmesini engellediği bulunmuştur (Zimmerman ve Maren, 2010). Bir NMDA reseptör antagonisti olan MK-801'in, korku belleğinin yeniden-bütünleştirilmesini önlediği ve koşullu donma tepkisinde azalmaya neden olduğu da bulgulanmıştır (Mamou ve diğerleri, 2006; Théberge ve diğerleri, 2010). NMDA reseptör agonisti D-sikloserin (DCS) ve antagonisti MK-801 kullanılan sıçanlar ile yapılan bir çalışmada, sönme uygulaması öncesinde uygulanan MK-801, sönme öğrenmesini engelleyerek donma davranışının artmasına neden olurken, DCS sönme öğrenmesini güçlendirerek donma davranışında azalmaya neden olmuştur (Lee ve diğerleri, 2006). Ancak, KU'lu uyarana maruz bırakma ile tetiklenen yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulanan MK-801, korku ilişkili belleğin bütünleştirme sürecini engelleyerek donma davranışında azalmaya yol açmış, DCS ise belleğin yeniden-bütünleştirme sürecini güçlendirerek donma davranışının artmasına yol açmıştır (Lee ve diğerleri, 2006). Bu bulgular bazı durumlarda sönme öğrenmesini arttırmanın ya da diğer durumlarda yeniden-bütünleştirme sürecini bozmanın benzer farmakolojik ajanlar ile mümkün olduğunu ve altında korkuya ilişkin bellek süreçlerinin yattığı hastalıkların tedavisinde alternatif yöntemler olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Korku ilişkili belleğin zayıflatılmasında beta-adrenerjik reseptör antagonisti olan propranolol da çalışılmıştır. Propranolol'ün, yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulandığında, korku ile ilişkili belleğin güncellenmesine ve yeniden yazılmasına olanak sağladığı gösterilmiştir (Brunet ve diğerleri, 2018; Villain ve diğerleri, 2016; Zhu ve diğerleri, 2018). Örneğin sıçanlarda dorsal hipokampus'e düşük dozda bilateral propranolol infüzyonunun, TSSB-benzeri bellekte bozucu etkide bulunduğu gösterilmiştir (Zhu ve diğerleri, 2018). Farelerde propranolol'ün belleğin bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerine olan etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ilacın genel olarak itici (aversive) olmayan görevlerde bellek bütünleştirilmesini bozduğu bulunurken, orta ve yüksek derecede itici görevlerde yeniden-bütünleştirme sürecini bozduğu bulgulanmıştır (Villain ve diğerleri, 2016). Bu çalışmada propranolol uygulaması sonrasında gözlemlenen bellekteki bozulmanın, belleğin bağlamsal bileşeninin bozulmasından ziyade duygusal değerindeki bir azalmadan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür (Villain ve diğerleri, 2016). Propranolol'ün bellek üzerindeki etkisi insanlarda da ortaya konmuştur (Brunet ve diğerleri, 2018; Kindt ve diğerleri, 2009; Liu ve diğerleri, 2014; Soeter ve Kindt, 2015). Örneğin denekler, KU'lu uyarana maruz bırakma ile tetiklenen yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulanan propranolol müdahalesi sonrasında, elektrik şoku ile eşleştirilen resme daha az irkilme tepkisi vermiştir (Kindt ve

diğerleri, 2009). Benzer bir çalışmada, sönme öğrenmesinden sonra gözlemlenen eski haline getirme, kendiliğinden geri gelme ve yenilenme görüngüleri, yeniden-bütünleştirme sürecinde propranolol uygulandığında gözlenmemiştir (Soeter ve Kindt, 2015). TSSB tanısı almış 60 yetişkin ile yapılan bir çalışmada, propranolol etkisi altında gerçekleştirilen travma belleği yeniden-aktivasyonunun, travma sonrası stres bozukluğu semptomlarını azaltmadaki etkinliği değerlendirilmiştir (Brunet ve diğerleri, 2018). Çalışmada yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulanan propranolol tedavisinin TSSB semptomlarının şiddetinde azalmaya yol açtığı bulunmuştur (Brunet ve diğerleri, 2018). KU'suz uyarının zayıf bir versiyonuna maruz bırakma ile tetiklenen yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulanan sönme alıştırmaları, KU'suz uyarı – KU'lu uyarı eşleştirmesini hem insanlarda hem de sıçanlarda etkili bir şekilde zayıflatmıştır (Liu ve diğerleri, 2014). Kalp hızı, cilt iletkenliği ve sol korrugatör EMG ölçümü yapılan bir çalışmada; travma ilişkili belleğin yeniden-aktivasyonu sonrasında propranolol alan deneklerin, ertesi hafta travmatik olayı imgeleme sırasında fizyolojik tepkilerinde anlamlı ölçüde ($\eta^2 = 0.49$) düşüş gözlenmiştir (Brunet ve diğerleri, 2008). Propranolol'ün duygusal olarak uyarıcı bir hikâyeye belleği ile nötr nitelikteki bir hikaye belleğindeki zayıflatıcı etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, propranolol'ün sadece duygusal niteliği olan bellekte bozucu etki yarattığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar, duygusal deneyimlerle ilişkili belleğin beta-adrenerjik sistemin aktivasyonunu gerektirdiği hipotezini desteklemektedir (Cahill ve diğerleri, 1994)

Bu çalışmalar, korku ilişkili bellekte NMDA ve beta-adrenerjik reseptör reseptörlerinin önemini göstermektedir.

Yeniden-Bütünleştirilme Sürecine KU'lu Uyarı ve KU'suz Uyarıya Maruz Bırakma Prosedürü ile Müdahale

Yeniden-bütünleştirme, geri çağrılan belleğin zamana bağlı olarak yeniden kararlı hale geldiği süreci tanımlar. Bir olaya ilişkin anı, edinildikten hemen sonra ve yeniden-bütünleştirme sürecinde, bellek değişime açık (*labile*) bir duruma gelir ve müdahale edilmeye uygundur (Lewis, 1976). Günlük yaşamda, travma ilişkili anıya, edinildikten hemen sonra müdahale etmenin zorluğundan dolayı, korku belleğinin etkisinin azaltılmasında yeniden-bütünleştirme sürecine odaklanılmıştır. Bu süreçte, bütünleştirilmiş korku belleği değişime açık bir durumdadır ve kararlı (*stabil*) hale gelmesi için ek bir bütünleştirmeye ihtiyaç duyulur (Lewis, 1979). Örneğin, koşullama gerçekleşikten sonra, korku koşullamasıyla ilgili uyarılara (örneğin KU'lu uyarı) maruz kalmak, uzun süreli belleğe kaydı gerçekleşen anıyı tekrar aktive ederek yeniden-bütünleştirme gerektiren, değişime açık bir duruma getirir (Nader, 2003). Çalışmalar, yeniden-bütünleştirme sürecinin 10 dakika ile 6 saat arasında olduğunu ve bu süre zarfında anıların manipülasyona açık olduğunu göstermiştir (Nader ve diğerleri, 2000).

Bu çalışmalarda, örneğin sıçanlarda, korku ilişkili anıyı yeniden-bütünleştirme sürecine sokmak için KU'lu uyarana maruz bırakma prosedürü kullanılmıştır (Duvarcı ve Nader, 2004). Daha sonra yeniden-bütünleştirme sürecinde, korku ilişkili belleği zayıflatmayı veya potansiyel olarak silmeyi amaçlayan, davranışsal (geri çağırma-sönme uygulaması) veya farmakolojik (N-Metil-D-aspartat, NMDA ve beta-adrenerjik reseptör antagonistleri gibi) müdahalelere dayanan yöntemler klinik öncesi çalışmalarda kullanılmıştır (Lee ve diğerleri, 2006; Zhu ve diğerleri, 2018). Bu durum, yeniden-bütünleştirme sürecine müdahale etmenin terapötik uygulamalar için bir fırsat olabileceğini düşündürmektedir.

Yeniden bütünleştirme çalışmalarında belleğin yeniden aktivasyonu için genellikle KU'lu uyarın hatırlatıcısı, bazen de KU'suz uyarın hatırlatıcısı kullanılmıştır. KU'lu uyarın veya US hatırlatıcısı kullanmanın farklı etkileri olduğu düşünülmektedir. Belleği yeniden-bütünleştirme sürecine sokmak için uygulanan KU'lu uyarana kısa süreli maruz bırakma yönteminde, sadece kullanılan KU'lu uyarana özgü öğrenilmiş korkunun yeniden-bütünleştirme sürecinin başladığı hem fare hem de insan çalışmalarında öne sürülmektedir (Liu ve diğerleri, 2014; Meir Drexler ve diğerleri, 2019). Bu işlem sonrasında gerçekleştirilen müdahalelerin ise sadece o KU'lu uyarının ortaya çıkardığı korku tepkisinde azalmaya neden olduğu ama korku ile ilişkili diğer ipuçlarına genellenmediği gözlenmiştir (Liu ve diğerleri, 2014). Ancak yaşantımız sırasında travmatik bir olay, birden çok KU'lu uyarın yani korku uyandıran olayla ilişkilendirilebilmektedir. Bu nedenle yakın zamanlı insan ve sıçanlar ile yapılan çalışmalarda orijinal korku belleğini yeniden etkinleştirmek için, bu bellek ile ilişkili tüm koşullu uyarınların yeniden-bütünleştirme sürecine girmesine yol açtığı düşünülen, US ile aktivasyon prosedürüne odaklanmışlardır (Liu ve diğerleri, 2014; Luo ve diğerleri, 2015; Zeng ve diğerleri, 2014). Bu çalışmalarda sönme alıştırmaları öncesinde KU'lu uyarın yerine KU'suz uyarının zayıf bir haline maruz kalmanın, korku tepkisinin yenilenme ve kendiliğinden geri gelme durumlarını hem sıçanlarda hem de insanlarda engellediği gösterilmiştir (Liu ve diğerleri, 2014). Bu yöntemin hayvan modellerinde uyandırıcı arama davranışının nüksetmesini engellediği de gözlenmiştir (Chen ve diğerleri, 2021; Luo ve diğerleri, 2015). Bu bulgular, belleği yeniden-bütünleştirme sürecine sokmanın yalnızca KU'lu uyarana maruz bırakma ile değil, ayrıca KU'suz uyarının zayıf bir versiyonu ile de mümkün olduğunu göstermekte olup; hatta KU'suz uyarın uygulamasını takiben yapılan müdahalelerin belleğin bütününde bir bozulmaya yol açarak daha etkili sonuçlar sağladığı düşünülmektedir.

Korku Belleğinde Cinsiyet Farklılıkları

Çalışmalar kadınların TSSB geliştirme riskinin erkeklere göre iki ila üç kat daha fazla olduğunu göstermektedir (Kimerling ve diğerleri, 2002). TSSB'nin yaşam boyu yaygınlığı kadınlarda %10-12 iken, bu oranın erkeklerde %5-6 civarında olduğu bulgulanmıştır

(Christiansen ve Hansen, 2015). Kadınların erkeklere kıyasla TSSB geliştirme riskinin yüksek olması daha aktif bir hipotalamus-hipofiz eksenine sahip olmaları ile ilişkilendirilmiştir (Moser ve diğerleri, 2007; Olff, 2017). Menstrual döngüsü sırasında meydana gelen östradiol ve progesteron seviyelerindeki değişimlerin beyindeki farklı birçok nörotransmitter sisteminin duyarlılığını etkilediği ve hipotalamus-hipofiz eksenini aracılığıyla strese verilen tepkiyi etkilediği bilinmektedir (Maddox ve diğerleri, 2018; Nillni ve diğerleri, 2015). Örneğin bir çalışmada doğal adet döngüsü devam eden sağlıklı kadınlara nötr veya duygusal olarak uyarıcı öğeler içeren kısa bir hikâye gösterilmiştir. Bir hafta sonra katılımcılara hikâye unsurlarını içeren sürpriz bir serbest hatırlama testi uygulanmış ve bellek edinimini sırasında adet döngüsünün luteal (yüksek hormon) evresinde olan kadınların duygusal hikayelerde nötr hikayelere kıyasla çevresel detaylara karşı daha iyi bir bellek sergilediği gözlenmiştir. Ancak bu etki foliküler (düşük hormon) evresinde olan kadınlar için gerçekleşmemiştir (Nielsen ve diğerleri, 2013). Bu bulgular gonadal hormonların stres hormonları ile etkileşime girerek beyindeki emosyon/korku devrelerinin hassasiyetini arttırdığına işaret etmektedir (Briscione ve diğerleri, 2017). Buna paralel olarak östrojen ve progesteron hormonlarının; TSSB'nin altında yatan koşullama, sönme ve belleğin geri çağırılması (retrieval) gibi süreçleri de etkilediği hem insan hem fare modellerinde bulgulanmıştır (Maddox ve diğerleri, 2018; Pineles ve diğerleri, 2016). Klinik çalışmalarda cinsiyet farklılıkları gösterilmiş olmasına rağmen, TSBB'nin psikobiyolojik boyutunu araştıran klinik öncesi çalışmaların sadece %2'si dişi hayvanlarda yapılmıştır (Olff, 2017). Klasik korku koşullamasında, cinsiyet farklılıklarının daha iyi anlaşılması amacıyla ileriki klinik öncesi çalışmalarda farmakolojik ve davranışsal müdahalelerde hem dişi hem de erkek fareler kullanılmasının yararlı olacağı açıktır.

Korku Belleğinin Yeniden-Bütünleştirilmesinde Görevli Beyin Bölgeleri

Korku belleğinin yeniden-bütünleştirilmesinde görevli önemli beyin bölgelerinden bir tanesi hipokampüstür. Korku ile ilişkili bir bellek yeniden etkinleştirildiğinde veya geri çağırıldığında, bu bellek ile ilgili bağlamsal bilgiyi işlemekten sorumlu olan hipokampus; belleğin yeniden bütünleştirilmesini sağlayan sinyalleri amigdalaya göndermektedir. Araştırmalar, hipokampal aktiviteyi çeşitli ilaçlar veya lezyonlar ile müdahale etmenin, yeniden bütünleştirme sürecini bozabileceğini ve korku belleğinin değiştirilmesine veya silinmesine yol açabileceğini göstermektedir. Bu alanda yapılan erken dönemli bir çalışmada, hipokampus lezyonlarının veya inaktivasyonunun, hayvanların korku tepkilerini uygun bağlamsal ipuçlarıyla ifade etme yeteneğini bozduğu bulunmuştur (Maren ve Fanselow, 1995). Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda, beyin bölgelerinin inaktif edilmesine dayanarak, yeniden-bütünleştirme sürecinde hipokampüste protein sentezini inhibe etmenin (Milekic ve Alberini, 2002), GABA (Makkar ve diğerleri, 2010) reseptör agonizminin ve NMDA reseptör antagonizminin engelleyici kaçınma belleğini (Amaral ve diğerleri, 2007) ve bağlamsal korku

belleğinin yeniden-bütünleştirme sürecini bozabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, hipokampüse infüze edilen bazı kinaz inhibitörlerinin yeniden bütünleştirme sürecini bozabileceği de gözlenmiştir (Lee ve Hynds, 2013).

Korku belleğinin yeniden-bütünleştirilmesinde kilit öneme sahip diğer beyin bölgesi ise amigdaladır. İnsanlarda lezyon (Bechara ve diğerleri, 1995) ve beyin görüntüleme çalışmaları (Furmark ve diğerleri, 1997; Knight ve diğerleri, 2005), amigdalanın korku belleğinin edinilmesinin yanı sıra, yeniden-bütünleştirilmesi için de önemli bir bölge olduğunu göstermektedir (Agren ve diğerleri, 2012).

Klinik bir çalışmada koşullama sonrası korku belleğinin KU'lu uyarın ile yeniden aktivasyonundan 1 saat sonra uygulanan sönme alıştırmaları sonrasında koşullu tepkide azalma olurken, 6 saat sonra uygulama yapılan grupta koşullu tepki gözlenmeye devam etmiştir (Agren ve diğerleri, 2012). Buna paralel olarak sönme gerçekleşmeyen grupta, fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesi basolateral amigdala bölgesinde kan oksijen seviyesine bağımlı aktivitenin yüksek olduğunu gösterirken, sönme gerçekleştirilen grupta aynı bölgedeki aktivitenin düşük olduğu bulgulanmıştır (Agren ve diğerleri, 2012). Başka bir klinik çalışmada, doğal olarak edinilmiş korku belleğinin (örümcek korkusu) KU'lu uyarın ile yeniden-aktivasyonu sonrasında uygulanan sönme alıştırmalarının yine aynı bölgenin aktivitesinde azalmaya yol açtığı bulgulanmıştır (Björkstrand ve diğerleri, 2016).

Preklinik çalışmalarda da korku belleğinin edinimi ve yeniden-bütünleştirilmesi amigdala ile ilişkilendirilmiştir (Davis, 1997; LeDoux, 2000). Sıçanlarda korku belleğinin yeniden-bütünleştirilmesi sırasında, GluR1 reseptörlerinin PKA bölgesinde bir fosfat grubunun eklenerek çeşitli hücrel süreçlerin başladığı fosforilasyonun gerektiği gösterilmiştir (Finnie ve Nader, 2012; Nader ve diğerleri, 2000). Sönme öğrenmesinin ise lateral amigdala da aynı reseptörün, PKA bölgesinde de-fosforilasyona neden olduğu bulunmuştur (Monfils ve diğerleri, 2009). Bu bulgular KU'lu uyarına maruz bırakma ile tetiklenen yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulanan sönme uygulamasının, sönme öğrenmesi sonrasında normalde gözlemlenen yenileme, kendiliğinden geri gelme ve eski haline getirme gibi görüngülerde azalmaya yol açtığını; bunun ise lateral amigdala da yapısal değişiklikler vasıtasıyla olduğunu düşündürmektedir (Monfils ve diğerleri, 2009).

Klinik öncesi çalışmada kararlı hale gelmiş korku belleğinin, KU'lu uyarın hatırlatıcısına maruz bırakma ile tetiklenen yeniden-bütünleştirme sürecinde, lateral amigdala ya protein sentezi bloklayıcısı anizomisin infüze edilmesi ile de korku belleğinin bozulduğu gösterilmiştir (Nader ve diğerleri, 2000). Geri-çağırma uygulanmayan ama aynı bölgeye anizomisin infüzyonu yapılan grupta ise korku belleği bozulmadan kalmıştır (Nader ve diğerleri, 2000). Bu çalışma kararlı hale gelmiş belleğin, yeniden etkinleştirildiğinde, değişime açık bir duruma geri döndüğünü ve yeniden bütünleştirme sürecinde lateral

amigdalada de novo protein sentezinin gerektiğini göstermesi açısından önemlidir (Nader ve diğerleri, 2000).

Sonuç

Korku belleği, nötr bir uyarının korku ile ilişkili bir uyarın ile eşleştirilmesi ile oluşur. Korku belleğinin sönme öğrenmesiyle zayıflatılması mümkündür, ancak sönme sonrası korku tepkisinin tekrar ortaya çıkma riski vardır. Bu görünlere "kendiliğinden geri gelme" ve "eski haline getirme" ve "yenileme" denir. Yeniden-bütünleştirme sürecinde, korku anılarının zaman içinde tekrar kararlı hale gelmesi için hipokampus ve amigdala arasında etkileşimler önemlidir. Hayvan ve insan çalışmaları, NMDA veya beta-adrenerjik reseptörler gibi belirli sinyal yollarının inhibe edilmesinin veya aktivasyonunun korku belleğinin yeniden-bütünleştirilmesini etkileyebileceğini göstermektedir.

Ayrıca çalışmalar, belleği yeniden-bütünleştirme sürecine sokmanın yalnızca KU`lu ile değil, KU`suz uyarının zayıf bir versiyonu ile ve daha etkili bir şekilde sağlanabileceğini göstermektedir. Ancak, KU`lu uyarın ve KU`suz uyarın hatırlatıcılarının belleği yeniden-bütünleştirme sürecine sokmadaki farklı mekanizmalarının ayrıntılı incelenmesi ve karşılaştırılması ayrıntılı olarak incelenmemiştir. KU`lu uyarın ve KU`suz uyarın hatırlatmaları sonrasında uygulanan farmakolojik ve davranışsal müdahalelerin etkinliklerinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi ve kıyaslanması alanyazında önemli bir boşluktur. İleride buna yönelik çalışmalar yapılması, en etkili terapötik tedavilerin uygulanmasını sağlayacaktır. Ayrıca dişi deney hayvanlarının kullanımı da alanyazında çok büyük bir eksiktir. TSSB cinsiyet farklılıklarını araştırmak ve bunun altında yatan nöral temeli anlamak ve bu hastalara hedefe yönelik tedaviler geliştirmek ve olası risk faktörlerini anlamak için büyük bir öneme sahiptir.

Travma sonrası stres bozukluğu, çevresel, sosyal ve psikolojik faktörler de dahil olmak üzere bir dizi durumdan etkilenir. Hayvan modelleri çalışmalarında kontrollü laboratuvar koşulları, insan deneyimlerinin karmaşıklığını ve TSSB'ye katkıda bulunan çeşitli faktörleri tam olarak yansıtmayabilir. Ayrıca deney hayvanlarının modellerinden elde edilen bulguları insanlar için etkili tedavilere çevirmek zor olabilir. Örneğin, sıçanlarda iyi işleyen terapötik müdahaleler; biyoloji, genetik ve tedavi yanıtlarındaki farklılıklar nedeniyle doğrudan insanlara uygulanmayabilir. Buna rağmen, yukarıda bahsedilen birçok klinik öncesi çalışma, korku belleğinin mekanizmasını ve ilgili beyin bölgelerini anlamamıza büyük ölçüde katkı sağlamıştır. Bu mekanizmaların daha iyi anlaşılması, sadece travma sonrası stres bozukluğu değil aynı zamanda anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk gibi birçok hastalığın mekanizmasının anlaşılmasına ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:

Tüm yazarlar eşit olarak katkıda bulunmuştur.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Yazarlar çıkar çatışması bulunmadığını beyan etmiştir.

Finansal Destek Beyanı:

Çalışmada herhangi bir kurum ya da kuruluştan destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı:

Bu araştırma, etik kurulu kararı gerektiren makaleler arasında yer almamaktadır.

Kaynakça

- 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(6101), 1550–1552. <https://doi.org/10.1126/science.1223006>
- Amaral, O. B., Luft, T., Cammarota, M., Izquierdo, I. ve Roesler, R. (2007). Temporary inactivation of the dorsal hippocampus induces a transient impairment in retrieval of aversive memory. *Behavioural Brain Research*, 180(2), 113–118. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.02.031>
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Inc. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- An, B., Kim, J., Park, K., Lee, S., Song, S. ve Choi, S. (2017). Amount of fear extinction changes its underlying mechanisms. *eLife*, 6, e25224. <https://doi.org/10.7554/eLife.25224>
- Armstrong, T., Federman, S., Hampson, K., Crabtree, O. ve Olatunji, B. O. (2021). Fear Learning in Veterans with Combat-Related PTSD Is Linked to Anxiety Sensitivity: Evidence From Self-Report and Pupillometry. *Behavior Therapy*, 52(1), 149–161. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2020.03.006>
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C. ve Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269(5227), 1115–1118. <https://doi.org/10.1126/science.7652558>
- Björkstrand, J., Agren, T., Åhs, F., Frick, A., Larsson, E. M., Hjorth, O., Furmark, T. ve Fredrikson, M. (2016). Disrupting Reconsolidation Attenuates Long-Term Fear Memory in the Human Amygdala and Facilitates Approach Behavior. *Current Biology: CB*, 26(19), 2690–2695. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.08.022>
- Bouton, M. E. (2002). Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biological Psychiatry*, 52(10), 976–986. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01546-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01546-9)
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, 11(5), 485–494. <https://doi.org/10.1101/lm.78804>
- Bouton, M. E. ve Bolles, R. C. (1979). Contextual control of the extinction of conditioned fear. *Learning and Motivation*, 10(4), 445–466. [https://doi.org/10.1016/0023-9690\(79\)90057-2](https://doi.org/10.1016/0023-9690(79)90057-2)
- Bouton, M. E. ve Ricker, S. T. (1994). Renewal of extinguished responding in a second context. *Animal Learning & Behavior*, 22, 317–324. <https://doi.org/10.3758/BF03209840>
- Briscone, M. A., Michopoulos, V., Jovanovic, T. ve Norrholm, S. D. (2017). *Neuroendocrine Underpinnings of Increased Risk for Posttraumatic Stress Disorder in Women*. In *Vitamins and Hormones*, 103, 53–83. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.08.003>
- Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K. ve Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42(6), 503–506. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.006>
- Brunet, A., Saumier, D., Liu, A., Streiner, D. L., Tremblay, J. ve Pitman, R. K. (2018). Reduction of PTSD symptoms with Pre-reactivation propranolol therapy: A randomized controlled trial. *The American Journal of Psychiatry*, 175(5), 427–433. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050481>
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M. ve McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371(6499), 702–704. <https://doi.org/10.1038/371702a0>

- Chen, L., Huang, S., Yang, C., Wu, F., Zheng, Q., Yan, H., Yan, J., Luo, Y. ve Galaj, E. (2021). Blockade of β -Adrenergic Receptors by Propranolol Disrupts Reconsolidation of Drug Memory and Attenuates Heroin Seeking. *Frontiers In Pharmacology*, 12, 686845. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.686845>
- Christiansen, D. M. ve Hansen, M. (2015). Accounting for sex differences in PTSD: A multi-variable mediation model. *European Journal Of Psychotraumatology*, 6, 26068. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v6.26068>
- Davis, M. (1997). Neurobiology of fear responses: The role of the amygdala. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(3), 382–402. <https://doi.org/10.1176/jnp.9.3.382>
- Delgado, M. R., Olsson, A. ve Phelps, E. A. (2006). Extending animal models of fear conditioning to humans. *Biological Psychology*, 73(1), 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.01.006>
- Duvarcı, S. ve Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *Journal of Neuroscience*, 24(42), 9269–9275. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2971-04.2004>
- Fendt, M. ve Fanselow, M. S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 23(5), 743–760. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(99\)00016-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(99)00016-0)
- Finnie, P. S. B. ve Nader, K. (2012). The role of metaplasticity mechanisms in regulating memory destabilization and reconsolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(7), 1667–1707. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.03.008>
- Furmark, T., Fischer, H., Wik, G., Larsson, M. ve Fredrikson, M. (1997). The amygdala and individual differences in human fear conditioning. *Neuroreport*, 8(18), 3957–3960. <https://doi.org/10.1097/00001756-199712220-00021>
- Goodman, J. ve Packard, M. G. (2019). There Is More Than One Kind of Extinction Learning. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 13, 16. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2019.00016>
- Hassija, C. M. ve Gray, M. J. (2007). Behavioral interventions for trauma and posttraumatic stress disorder. *International Journal of Behavioral Consultation and Therapy*, 3(2), 166-175. <http://dx.doi.org/10.1037/h0100797>
- Holmes, E. A., James, E. L., Coode-Bate, T. ve Deerprouse, C. (2009). Can playing the computer game "Tetris" reduce the build-up of flashbacks for trauma? A proposal from cognitive science. *PLoS One*, 4(1), e4153. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004153>
- Kimerling, R., Ouimette, P. ve Wolfe, J. (Ed.). (2002). *Gender and PTSD*. Guilford Press.
- Kindt, M. ve Soeter, M. (2013). Reconsolidation in a human fear conditioning study: A test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology*, 92(1), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.09.016>
- 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. <https://doi.org/10.1038/nn.2271>
- Knight, D. C., Nguyen, H. T. ve Bandettini, P. A. (2005). The role of the human amygdala in the production of conditioned fear responses. *NeuroImage*, 26(4), 1193–1200. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.03.020>
- Kuijjer, E. J., Ferragud, A. ve Milton, A. L. (2020). Retrieval-Extinction and Relapse Prevention: Rewriting Maladaptive Drug Memories? *In Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00023>
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 155–184. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>

- Lee, J. L. ve Hynds, R. E. (2013). Divergent cellular pathways of hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Hippocampus*, 23(3), 233–244. <https://doi.org/10.1002/hipo.22083>
- Lee, J. L., Milton, A. L. ve Everitt, B. J. (2006). Cue-induced cocaine seeking and relapse are reduced by disruption of drug memory reconsolidation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(22), 5881–5887. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0323-06.2006>
- Lewis, D. J. (1976). A cognitive approach to experimental amnesia. *The American Journal Of Psychology*, 89(1), 51–80. <https://doi.org/10.2307/1421753>
- Lewis, D. J. (1979). Psychobiology of active and inactive memory. *Psychological Bulletin*, 86(5), 1054–1083. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.5.1054>
- Liu, J., Zhao, L., Xue, Y., Shi, J., Suo, L., Luo, Y., Chai, B., Yang, C., Fang, Q., Zhang, Y., Bao, Y., Pickens, C. L. ve Lu, L. (2014). An unconditioned stimulus retrieval extinction procedure to prevent the return of fear memory. *Biological Psychiatry*, 76(11), 895–901. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.03.027>
- Luo, Y. X., Xue, Y. X., Liu, J. F., Shi, H. S., Jian, M., Han, Y., Zhu, W. L., Bao, Y. P., Wu, P., Ding, Z. B., Shen, H. W., Shi, J., Shaham, Y. ve Lu, L. (2015). A novel UCS memory retrieval-extinction procedure to inhibit relapse to drug seeking. *Nature Communications*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/ncomms8675>
- Maddox, S. A., Kilaru, V., Shin, J., Jovanovic, T., Almlı, L. M., Dias, B. G., Norrholm, S. D., Fani, N., Michopoulos, V., Ding, Z., Conneely, K. N., Binder, E. B., Ressler, K. J. ve Smith, A. K. (2018). Estrogen-dependent association of HDAC4 with fear in female mice and women with PTSD. *Molecular Psychiatry*, 23(3), 658–665. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.250>
- Makkar, S. R., Zhang, S. Q. ve Cranney, J. (2010). Behavioral and neural analysis of GABA in the acquisition, consolidation, reconsolidation, and extinction of fear memory. *Official Publication Of The American College Of Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1625–1652. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.53>
- Mamou, C. B., Gamache, K. ve Nader, K. (2006). NMDA receptors are critical for unleashing consolidated auditory fear memories. *Nature Neuroscience*, 9(10), 1237–1239. <https://doi.org/10.1038/nn1778>
- Maren, S. ve Fanselow, M. S. (1995). Synaptic plasticity in the basolateral amygdala induced by hippocampal formation stimulation in vivo. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of The Society For Neuroscience*, 15(11), 7548–7564. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-11-07548.1995>
- Meir Drexler, S., Merz, C. J., Lissek, S., Tegenthoff, M. ve Wolf, O. T. (2019). Reactivation of the Unconditioned Stimulus Inhibits the Return of Fear Independent of Cortisol. *Frontiers In Behavioral Neuroscience*, 13, 254. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00254>
- Milekic, M. H. ve Alberini, C. M. (2002). Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron*, 36(3), 521–525. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00976-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00976-5)
- 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(5929), 951–955. <https://doi.org/10.1126/science.1167975>
- Moser, J. S., Hajcak, G., Simons, R. F. ve Foa, E. B. (2007). Posttraumatic stress disorder symptoms in trauma-exposed college students: the role of trauma-related cognitions, gender, and negative affect. *Journal Of Anxiety Disorders*, 21(8), 1039–1049. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.10.009>
- Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *Trends in Neurosciences*, 26(2), 65–72. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(02\)00042-5](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(02)00042-5)

- Nader, K., Schafe, G. E. ve Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722–726. <https://doi.org/10.1038/35021052>
- Nielsen, S. E., Ahmed, I. ve Cahill, L. (2013). Sex and menstrual cycle phase at encoding influence emotional memory for gist and detail. *Neurobiology of Learning and Memory*, 106, 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.07.015>
- Nillni, Y. I., Pineles, S. L., Patton, S. C., Rouse, M. H., Sawyer, A. T. ve Rasmusson, A. M. (2015). Menstrual Cycle Effects on Psychological Symptoms in Women With PTSD. *Journal of Traumatic Stress*, 28(1), 1–7. <https://doi.org/10.1002/jts.21984>
- O'Dell, T. J., Connor, S. A., Guglietta, R. ve Nguyen, P. V. (2015). β -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learning & Memory*, 22(9), 461–471. <https://doi.org/10.1101/lm.031088.113>
- Olf, M. (2017). Sex and gender differences in post-traumatic stress disorder: an update. *European Journal of Psychotraumatology*, 8, 1351204. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1351204>
- Pineles, S. L., Blumenthal, T. D., Curreri, A. J., Nillni, Y. I., Putnam, K. M., Resick, P. A., Rasmusson, A. M. ve Orr, S. P. (2016). Prepulse inhibition deficits in women with PTSD. *Psychophysiology*, 53(9), 1377–1385. <https://doi.org/10.1111/psyp.12679>
- Rescorla, R. A. ve Heth, C. D. (1975). Reinstatement of fear to an extinguished conditioned stimulus. *Journal of Experimental Psychology. Animal Behavior Processes*, 1(1), 88–96. <https://doi.org/10.1037/0097-7403.1.1.88>
- 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(7277), 49–53. <https://doi.org/10.1038/nature08637>
- Soeter, M. ve Kindt, M. (2010). Dissociating response systems: Erasing fear from memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(1), 30–41. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.03.004>
- Soeter, M. ve Kindt, M. (2015). An Abrupt Transformation of Phobic Behavior after a Post-Retrieval Amnesic Agent. *Biological Psychiatry*, 78(12), 880–886. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.04.006>
- Thanellou, A. ve Green, J. T. (2011). Spontaneous recovery but not reinstatement of the extinguished conditioned eyeblink response in the rat. *Behavioral Neuroscience*, 125(4), 613–625. <https://doi.org/10.1037/a0023582>
- Théberge, F. R., Milton, A. L., Belin, D., Lee, J. L. ve Everitt, B. J. (2010). The basolateral amygdala and nucleus accumbens core mediate dissociable aspects of drug memory reconsolidation. *Learning & Memory*, 17(9), 444–453. <https://doi.org/10.1101/lm.1757410>
- Thomas, B. L., Larsen, N. ve Ayres, J. J. B. (2003). Role of context similarity in ABA, ABC, and AAB renewal paradigms: Implications for theories of renewal and for treating human phobias. *Learning and Motivation*, 34(4), 410–436. [https://doi.org/10.1016/S0023-9690\(03\)00037-7](https://doi.org/10.1016/S0023-9690(03)00037-7)
- Villain, H., Benkahoul, A., Drougard, A., Lafragette, M., Muzotte, E., Pech, S., Bui, E., Brunet, A., Birmes, P. ve Roulet, P. (2016). Effects of propranolol, a β -noradrenergic antagonist, on memory consolidation and reconsolidation in mice. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 49. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00049>
- Zeng, X. X., Du, J., Zhuang, C. Q., Zhang, J. H., Jia, Y. L. ve Zheng, X. F. (2014). Unconditioned stimulus reevaluation to promote conditioned fear extinction in the memory reconsolidation window. *PLoS One*, 9(7), e101589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101589>

- Zhu, R. T., Liu, X. H., Shi, Y. W., Wang, X. G., Xue, L. ve Zhao, H. (2018). Propranolol can induce PTSD-like memory impairments in rats. *Brain and Behavior*, 8(2), e00905. <https://doi.org/10.1002/brb3.905>
- Zimmerman, J. M. ve Maren, S. (2010). NMDA receptor antagonism in the basolateral but not central amygdala blocks the extinction of Pavlovian fear conditioning in rats. *The European Journal Of Neuroscience*, 31(9), 1664–1670. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07223.x>

Interventions on Fear Memory for the Prevention of Post-Traumatic Stress Disorder

Summary

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a mental disorder that occurs as a result of an individual experiencing or witnessing a traumatic event. The key features of PTSD include re-experiencing the traumatic event, changes in cognition and mood, increased arousal, reactivity, and loss of functionality. The influence of Pavlovian fear conditioning is believed to play a role in the development of PTSD. Contextual and cue-based fear conditioning are two types of conditioning that have contributed to understanding the origins of PTSD, both in animal models and humans. Contextual fear conditioning involves exposing animals to an unconditional stimulus (US; typically, a shock) that induces fear in a new environment. Subsequently, when the animal is exposed to the conditioned stimulus (CS), associated with the fear-inducing stimulus, it exhibits a conditioned response (CR), namely freezing behavior, defined as "a lack of movement except for respiration." In cue-based fear conditioning, a cue (sound, light, etc.) is paired with an aversive stimulus (shock), and the freezing response of animals to the cue is analyzed.

Reconsolidation refers to the process in which the retrieved memory becomes labile and susceptible to interventions, before its restabilization over time (Lewis, 1976). This labile state of memory renders an opportunity for therapeutic interventions. In reconsolidation studies, memory reactivation is commonly achieved using a conditioned stimulus (CS) reminder. It has been proposed that using a CS reminder only induces the reconsolidation of the memory related to the utilized CS (Drexler et al., 2019, Liu et al., 2014). As a result, recent studies have employed the US activation procedure, which is believed to initiate the reconsolidation of the complete memory (Liu et al., 2014).

Extinction of the acquired fear memory via behavioral intervention have been extensively studied in the literature. Extinction involves reinforcing the understanding that the fear memory is safe. A specific form of extinction learning known as the "retrieval-extinction method" involves reactivating fear memory through brief exposure to the conditioned stimulus (CS), followed by longer exposure to achieve fear memory extinction (Kuijer et al., 2020).

Certain pharmacological agents have also been employed (Davis, 1986) to target memory consolidation. Studies have predominantly focused on NMDA and beta-adrenergic receptors, both critical for learning (Villain et al., 2016). In particular, agents like propranolol, the beta-adrenergic receptor antagonist, can aid in reconsolidating fear memories and reducing symptoms. An NMDA receptor antagonist, MK-801, has been also shown to impede fear memory reconsolidation (Théberge et al., 2010).

Gender differences in PTSD have also been examined. It has been found that females have a higher risk of PTSD compared to males (Christiansen and Hansen, 2015). Despite these gender differences, only 2% of preclinical studies of PTSD have been conducted on female animals (Olf, 2017).

The hippocampus emerges as a key player in the landscape of fear memory reconsolidation. Following the recollection of a fear-associated memory, the hippocampus orchestrates the transmission of signals to the amygdala, thus facilitating the reconsolidation of the memory. The amygdala, an equally crucial brain region, also assumes a central role in fear memory reconsolidation. Evidential support from human lesion studies (Bechara et al., 1995) and brain imaging investigations (Knight et al., 2005) underscores the involvement of the amygdala in the reconsolidation of fear memory (Agren et al., 2012).

In conclusion, this comprehensive review delves into the genesis, treatment modalities, and neural engagement pertinent to PTSD. The convergence of clinical and experimental studies underscores their collective contribution to unraveling the complexities of PTSD and formulating efficacious treatment approaches.