**MARUZİYET TEDAVİSİNİN NÖROBİYOLOJİSİ**

**ÖZET**

Temel öğrenme kuramlarından olan klasik koşullanma ve edimsel koşullanma laboratuvar ortamında korku belleğinin beyinde oluşumunun anatomik, hücresel ve moleküler düzeyde çalışılmasına imkân sağlamaktadır. Davranışçı kurama göre her ikisi de insanlarda birçok anksiyete bozukluğunun gelişimden ve sürmesinden sorumlu olan öğrenme kuramlarıdır. Anksiyete bozukluklarının tedavisinde temel davranışçı teknik olan maruziyet ve tepki önlemenin bu öğrenme süreçlerini tersine çevirerek etki ettiği düşünülmektedir. Klasik koşullanma ile edinilen, edimsel koşullanma nedeniyle pekiştirilen korku belleğinin sönmesi için koşullanmış uyaranın koşulsuz uyaran olmadan tekrar tekrar sunulması tekniğine dayanır. Sonuçta koşullu yanıt söner. Bu gözden geçirme yazısında maruziyet tekniğinin nörobiyolojisiyle ilgili bilgiler derlenmiştir. Yazının ilk bölümünde korku belleğinin oluşumundaki ve sönmesindeki aşamalar özetlenecektir. Daha sonra ilgili nöroanatomik yapılar ve moleküler düzeydeki mekanizmalar gözden geçirilecektir. Nöroanatomik olarak özellikle amigdala, hipokampus, insula, prefrontal korteks ve serebellum arasındaki bağlantılar, moleküler düzeyde ise ikincil haberci sistemlerin korku belleği oluşumu üzerindeki etkileri daha ayrıntılı incelenecektir. Yazının son kısmında ise maruziyet sonrasında sönmeyi güçlendirecek farmakolojik yaklaşımlar ve dolayısıyla ilgili nörotransmitter sistemler özetlenecektir. Maruziyet tekniğinin nörobiyolojisinin anlaşılmasının genel olarak psikoterapinin nörobiyolojisinin anlaşılması açısından önemli olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Maruziyet, tepki önleme, klasik koşullanma, edimsel koşullanma, korku belleği, sönme, nörobiyoloji, nöroanatomi.

**NEUROBIOLOGY of EXPOSURE TREATMENT**

**ABSTRACT**

The main learning theories are classical conditioning and operant conditioning, and these paradigms help us to study the underlying anatomical, cellular and molecular mechanisms of fear memory in laboratory settings. According to behavioral theory, these two learning mechanisms are responsible for development and continuum of anxiety disorders in humans. Exposure- response prevention is the main behavioral technique in the treatment of anxiety disorders and shows its effect by reversing these learning processes. Exposure is a technique in which conditioned stimulus is presented repeatedly without coupling with unconditioned stimulus with the aim of extinction of fear memory which is developed by classical conditioning, and consolidated by operant conditioning. As a result, conditioned response is extinguished. In this review, the recent literature about neurobiology of exposure is reviewed. In the first part of this review, the steps of fear memory consolidation and extinction are summarized. In the further parts, the related neuroanatomical areas and molecular mechanisms are related. As for neuroanatomical structures the neural networks between amygdala, hippocampus, insular cortex, prefrontal cortex, and cerebellum are reviewed. As for molecular mechanisms, the contribution of second messenger systems in fear memory consolidation and extinction are reviewed. In the last part of the review, the contribution of cognitive enhancers which are given during exposure on extinction of fear memory and thus, related neurotransmitter systems are reviewed. Reviewing the neurobiology of exposure technique may contribute the understanding of neurobiology of psychotherapy in general.

**Key words:** Exposure, classical conditioning, operant conditioning, fear, memory, extinction, neurobiology, neuroanatomy.

**MARUZİYET TEDAVİSİNİN NÖROBİYOLOJİSİ**

Maruziyet (exposure) temel davranışçı tekniktir ve amacı klasik koşullanma ile edinilen, edimsel koşullanma nedeniyle pekiştirilen korku belleğinin sönmesidir. Klasik koşullanma ilk olarak aslen bir fizyolog olan Ivan Petrovic Pavlov tarafından laboratuvar ortamında köpeklerin salyasına yönelik yaptığı bir deney sırasında tesadüf keşfedilmiş bir öğrenme kuramıdır. Klasik koşullanma laboratuvar ortamında korku belleğinin beyinde oluşumunun anatomik, hücresel ve moleküler düzeyde çalışılmasına imkân sağlamıştır.

Pavlov’un klasik deneyindeki kavramlar ve karşılıkları şu şekildedir:

**Nötr uyaran:** Bir tepkiye yol açmayan uyaran

**Koşulsuz uyaran (US):** Her zaman aynı tepkiyi oluşturan uyaran (örneğin; yemek)

**Koşulsuz yanıt (UR):** Her zaman ortaya çıkan yanıt (örneğin; yemeği görünce köpeğin salyasının salınması)

**Koşullu uyaran (CS):** Başta nötr bir uyaranken, koşullanma işlemi sonrasında tepki oluşturmaya başlayan uyaran (örneğin; zil sesi)

**Koşullu yanıt (CR):** Koşullu uyaran karşısında ortaya çıkan yanıt (örneğin; zil sesi duyunca köpeğin salyasının salınması)

Korku koşullanmasının insanlarda da oluştuğunu ilk olarak gösteren araştırmacı John Watson’dur. Watson’un meşhur Küçük Albert deneyi aynı zamanda korku genelleşmesinin en bilinen örneğidir. Genelleşmede CS–US eşleşmesinin oluşumundan sonra, CS ile bir açıdan benzerlik gösteren birçok uyarana karşı aynı CR ortaya çıkmaya başlar. Albert deney öncesinde beyaz bir sıçana karşı herhangi bir korku yanıtı göstermeyen 11 aylık bir bebektir. Fakat daha sonra Albert beyaz sıçana elini uzatırken deneyi yapan araştırmacı tarafından çelik bir levhaya çekiç ile vurularak yüksek bir ses çıkarıldığında (US), Albert irkilmiş, öne düşmüş ve ağlamaya başlamıştır (UR). Bu deneyimden sonra sıçan (CS) Albert’in eline verildiğinde Albert elini geri çekmiş ve ağlamaya başlamıştır (CR). Bu korku yanıtı daha sonra başka beyaz, tüylü hayvanlara ve nesnelere (örneğin; tavşan, köpek, kürk vs.) genelleşmiştir; Albert bu uyaranları görünce de korku yanıtı vermeye başlamıştır. Böylelikle bu deney korku koşullanmasının insanlarda da gerçekleşebildiğini ve genelleşebildiğini gösteren ilk davranışçı deney olmuştur.

Korku yanıtı gelişiminde edimsel koşullanma da rol oynar. B.F. Skinner’in deneyleri sonucunda gelişmiş bu öğrenme kuramına göre bir davranışın tekrar etme olasılığının artmasına pekiştirme denir. Pekiştirme olumlu veya olumsuz olabilir. Olumlu pekiştirme bir uyaran sonrasında davranışın tekrar etme olasılığının artmasıdır. Olumsuz pekiştirme ise bir uyaran sonucunda davranışı yapmama (kaçınma) olasılığının artmasıdır. Edimsel koşullanma yaratmak için kemirgenlerde sık kullanılan bir model pasif (veya inhibitör) kaçınma modelidir. Hayvan bir davranış gösterdiğinde bir elektrik şoku verilir, hayvan bu davranışı yapmamayı öğrenir (kaçınma).

Prosedür olarak birbirlerinden farklı olsalar da klasik koşullanma ve edimsel koşullanma laboratuvar ortamında korku belleğinin beyinde oluşumunun anatomik, hücresel ve moleküler düzeyde çalışılmasına imkân sağlamıştır. Davranışçı kurama göre her ikisi de insanlarda birçok anksiyete bozukluğunun gelişimden ve sürmesinden sorumlu olan öğrenme kuramlarıdır ve bu kuramların anksiyete bozukluklarının sendromal düzeydeki formulasyonuna katkısı Şekil 1’de özetlenmektedir. Anksiyete bozukluklarının tedavisinde temel davranışçı teknik olan maruziyet ve tepki önlemenin (exposure and response prevention-ERP) bu öğrenme süreçlerini tersine çevirerek etki ettiği düşünülmektedir.

Bu gözden geçirme yazısının amacı ERP tekniğinin nörobiyolojisini anlamaya yönelik nöroanatomik, hücresel ve moleküler düzeydeki mekanizmaları özetlemektir. Bu amaçla öncelikle korku belleğin gelişimi ve sönmesi sırasındaki aşamalar özetlenecek, daha sonra bu aşamalarla ilişkili nöranatomik yapılar ve moleküler düzeydeki ikincil haberci sistemlerinden bahsedilecektir. Yazının son kısmında korku belleğinin maruziyet tedavisiyle sönmesi sırasında öğrenmeyi güçlendirebilecek nörobiyolojik tedaviler özetlenecektir.

**Korku belleğinin oluşumunun ve sönmesinin aşamaları**

CS-US’un başarılı bir şekilde eşleşmesinden sonra, bu eşleşme sonucunda elde edilen yeni bilginin sağlamlaşması (*consolidation*) gerekmektedir. Sağlamlaşma süreci sinaptik yapıları değiştiren bir seri moleküler ve hücresel olaylar sonucunda oluşur (McGaugh, 2000).

Sağlamlaşan korku belleği CS tekrar sunulduğunda dengesiz hale gelerek korku belleğinin farmakolojik ve davranışsal müdahalelere açık hale gelmesine neden olur ve bu da korku belleğinin tekrar sağlamlaşması ve tekrar stabil hale gelmesi için ikinci faz moleküler ve hücresel olayların başlamasına neden olur.

Alternatif olarak korku belleği söndürülebilir (*extinguished*). Korku sönmesi anksiyete uyaran ipuçlarına tekrar tekrar maruziyet sonucunda yeni bir bellek oluşumunu tanımlamak amacıyla Pavlov tarafından ileri sürülmüş bir kavramdır (Singewald, Schmuckermair, Whittle, Holmes ve Ressler, 2015). Maruziyet tekniği bu gözleme dayanır. Korku koşullanması oluşturulmuş bir hayvanda, bir CS, US olmadan tekrarlayan bir şekilde sunulduğunda koşullanmış korkunun şiddeti ve sıklığı giderek azalır. Sönme adı verilen bu öğrenme süreci daha önce oluşmuş olan CS-US eşleşmesinin unutulmasından çok, yeniden öğrenmenin gerçekleştiği bir süreç olarak kabul edilir (bir gözden geçirme için bakınız Myers ve Davis, 2002). Bu nedenle sönmeyi takiben, CS-US eşleşmesine ait belleğin «CS artık US’u öngörmüyor» şeklindeki yeni bir bellek ile aktif olarak inhibe edildiğini düşünmek yanlış olmaz. Sönme kavramı alışma (*habituation*) ve duyarsızlaşma (*desensitization*) gibi terimleri de içerir (bazıları silme- *erasure* ve destabilizasyon-*destabilization* terimlerini de kullanmaktadır).

Korku öğrenmesinde olduğu gibi, sönme iki aşamada oluşur: sönmenin kazanılması (*extinction acquisition*) ve sönmenin sağlamlaşması (*extinction consolidation*). Sönme belleğinin stabilizasyonu, tıpkı korku belleğinde olduğu gibi, sinaptik düzey ve beyin sistemleri arasındaki etkileşimi etkileyen birçok moleküler ve hücresel kaskadların devreye girmesini gerektirir.

Sönme belleği başlangıçta korku belleğinden daha zayıf olduğu için, maruziyet bırakılırsa korku belleği geri dönebilir. Bu durum özellikle çok eski korkular için geçerlidir. Geri dönüş birçok durumda ortaya çıkabilir (Herry ve ark., 2010; Myers ve Davis, 2007):

1. Yenilenme (*renewal*), CS sönme eğitimi sırasında sunulandan daha farklı bir bağlamda sunulduğunda;
2. Eski durumuna getirme (*reinstatement*), orijinal US veya başka bir stres beklenmedik bir şekilde verilirse;
3. Kendiliğinden geri gelme (*spontaneous recovery*), başarılı bir sönme eğitimini takiben belirli bir süre geçtikten sonra korku belleğinin geri gelmesi

Bu kavramlar hem klinik ortamda hem de laboratuvar ortamlarında gösterilmiş kavramlar olup, korkunun hayvanda yeniden ortaya çıkışını veya insanlardaki relapsı önleyecek ilaçların ve diğer yöntemlerin araştırılmasına olanak sağlar (Vervliet, Baeyens, Van den Bergh ve Hermans, 2013).

Tekrar konsolidasyon (*reconsolidation*) belleğin destabilizasyonuyla başlayan, protein sentezinin gerçekleştiği tekrar stabil hale getirme (*restabilizasyon*) fazıyla devam eden, belleğin labil bir duruma getirilip farklı bir formda depolanabilecek hale gelmesi sürecidir (Nader, Schafe ve LeDeux, 2000; Przybyslawski ve Sara, 1997). CS’un sunulmasını takip eden ilk 6 saatte bir rekonsolidasyon penceresi açılmış olur (Nader, Schafe ve LeDeux, 2000) ve bu dönemde bellek yenilenebilir (Marks ve Zoellner, 2014).

**Korku belleğinin oluşumu ve sönmesi sırasından devreye giren nöroanatomik bölgeler**

Şekil 2’de korkunun oluşumu ve sönmesinde devreye giren nöroanatomik bölgeler ve bunların her birinin bu döngüye katkısı özetlenmektedir (Dönmez, 2019). Bu bölümde bu döngü içerisinde yer alan en kritik bölgelerden daha ayrıntıyla bahsedilecektir. Burada vurgulanması gereken durum, bu nöroanatomik alanların korku oluşumu ve sönmesi sırasında tek başına devreye girmediği, birbiri ile olan bağlantılarının önemli olduğu ve tüm bu yapılar ve aralarındaki nöral bağlantıların korku ağını oluşturduğu gerçeğidir.

***Amigdala***

Limbik sistemin temel bir bileşeni olduğu tanımlandığından beri amigdalanın duygusal beynin merkezi olduğu söylenmektedir. Anatomik olarak amigdala talamus, neokorteks, olfaktör korteks ve hipokampustan girdiler alır; ve özgül korku yanıtından sorumlu birçok otonomik ve somatomotor yapıya uzantılar gönderir (stres hormonlarının aktivasyonu için stria terminalisin bed nükleusu, donma için PAG, sempatik aktivasyon için lateral hipotalamus gibi) (LeDoux, Iwata, Cicchetti ve Reis, 1988).

Birçok çalışma korku koşullanması sırasındaki anahtar nöroanatomik bölgenin amigdala olduğuna işaret etmektedir (Davis, 1997; Fendt ve Fanselow, 1999; Lavond, Kim ve Thompson, 1993; LeDoux, 2000). Duyusal girdiler amigdalaya bazal ve bazolateral çekirdekler aracılığıyla gelir (LeDoux, 2000), ki CS-US eşleşmesinin (veya korku belleğinin oluşmasının) burada gerçekleştiği düşünülür. Bu çekirdekler santral amigdala çekirdeği (CeA) ile bağlantılıdır. CeA’nın temel çıktı çekirdeği olduğu ve özgül korku yanıtları ile ilgili birçok otonomik ve somatomotor merkeze uzantı gönderdiği bilinmektedir.

***İnsular korteks***

İnsular korteks duyusal bilgiyi alır ve amigdalaya iletir (Turner ve Zimmer, 1984). İnsular korteksin korku belleğinin oluşumu sürecinde aktive olduğu düşünülmektedir (Büchel, Morris, Dolan ve Friston, 1998; Critchley, Mathias ve Dolan, 2002; Dunsmoor, Bandettini ve Knight, 2007; Linnman, Zeidan, Pitman ve Milad, 2012). İnsular korteksin en kaudal bölgesine yapılan lezyonlar görsel bir CS verildiğinde ortaya çıkan korku yanıtının bozulduğunu göstermiştir (Rosen ve ark., 1992). Bir sodyum kanal blokörü olan tetrodotoksinle insular korteksin geri dönüşümlü olarak inaktive edilmesinin edimsel koşullanma ile elde edilen kaçınma belleğini bozduğu gözlenmiştir (Bermudez-Rattoni, Intronini-Collison ve McGaugh, 1991).

***Hipokampus***

Hipokampus koşullanmış korku belleğinin oluşumu ve sönmesi sırasında birçok aşamada devreye girdiği ve özellikle bu süreçlerdeki bağlamsal bilginin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (Bouton, Westbrook, Corcoran ve Moren, 2006). Yapılan sıçan lezyon çalışmaları hipokampusun bağlamsal korku belleğinin geçici olarak depolanmasında önemli olduğunu düşündürmektedir (Phillips ve LeDoux, 1992). Hipokampal efferentlerin bir hedefi olan nükleus akkumbens lezyonlarında bağlamsal korku koşullanması bozulmakta, işitsel korku koşullanması etkilenmemektedir (Riedel, Harrington, Hall ve Macphail, 1997). Hipokampal lezyonlar sıçanlarda (donmayla ölçülen) ve tavşanlarda (kalp hızıyla ölçülen) işitsel bir CS’a koşullanmayı bozmaktadır (McEchron, Bouwmeester, Tseng, Weiss ve Disterhoft, 1998; McEchron, Tseng ve Disterhoft, 2000). Hipokampusun bağlamsal ve iz korku koşullanmasında devreye girdiği bulgusu knockout ve transgenik farelerle yapılan deneylerle de desteklenmiştir (Abeliovich ve ark., 1993; Bourtchuladze ve ark., 1994; Huerta, Sun, Wilson ve Tonegawa, 2000; Liu, Lyons, Mamounas ve Thompson, 2004). Hipokampusun farklı alt bölgeleinin lezyonlarında farklı belirtiler ortaya çıkar: Dorsal bölge hasarında uzamsallıkla ilgili davranışlar etkilenir, ventral bölgesi etkilendiğinde anksiyete ile ilişkili davranışlar etkilenir (Bannerman ve ark., 2004). Dolayısıyla farklı hipokampal alt bölgelerin korku koşullanmasının farklı yönleri ile ilişkili olduğu söylenebilir. Nörogörüntüsel çalışmalarda korku edinilmesi sırasında amigdala ve hipokampus arasında fonksiyonel eşleşmenin gözlenmesi, bu iki bölge arasındaki etkileşimin korku belleği oluşumundaki önemini düşündürmektedir (Linnman, Zeiden, Pitman ve Milad, 2012).

***Perirhinal korteks***

Perirhinal korteks doğrudan ve entorhinal korteks aracılığıyla hipokampusla bağlantılı bir bölgedir. Hipokampus bağımlı bağlamsal belleğin erken konsolidasyonu ve/veya depolanmasında devreye girdiği düşünülmektedir (Kim ve Jung, 2006). Perirhinal korteksin eğitim prosedürünü takiben 1. günde yapılan nörotoksik hasarında bağlamsal korku belleğinde belirgin sorunlar ortaya çıkmıştır (bu etki 28. günde yapılan hasarda ortaya çıkmamıştır) (Bucci, Phillips ve Burwell, 2000).

***Prefrontal bölge***

PFK’in amigdala ve hipotalamus gibi birçok subkortikal bölgeye doğrudan inhibitör etkili uzantılar gönderdiği bilinmektedir. PFK’in uyarılması amigdala nöronlarını inhibe eder (Quirk, Likhtik, Pelletier ve Pare, 2003; Rosenkranz ve Grace, 2001, 2002) ve hayvanın koşullanmış korku tepkisini azaltır (Milad ve Quirk, 2002; Milad, Vidal-Gonzalez ve Quirk, 2004). Amigdala ve PFK aktivasyonu arasındaki ters ilişki insanlarda da gözlenmiştir (Kim, Somerville, Johnstone, Alexander ve Whalen, 2003; Ochsner, Bunge, Gross ve Gabrieli, 2002). Dolayısıyla PFK’in amigdalanın bir baskılayıcısı gibi görev görerek, bir CS US ile eşleşmeden tekrarlayan bir şekilde sunulduğunda CR’u baskılamada katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Hayvan çalışmalarında korkunun ifadelenmesi ve sönme sırasında iki prefrontal bölgenin devreye girdiği gösterilmiştir (Milad ve Quirk, 2002; Milad, Rauch, Pitman ve Quirk, 2006; Mueller, Porter ve Quirk, 2008); (1) Prelimbik korteks (PK) koşullanmış korkunun kodlanması ve ifadelenmesinde önemlidir (Burgos-Robles, Vidal-Gonzalezi Santini ve Quirk, 2007; Burgos-Robles, Vidal-Gonzalez ve Quirk, 2009; Lebron, Milad ve Quirk, 2004; Sierra-Mercado, Corcoran, Lebron-Milad ve Quirk, 2006), (2) Daha ventral bir prefrontal bölge olan infralimbik korteksin (İK) ise sönme öğrenmesi ve konsolidasyonunda önemli olduğu gösterilmiştir (Milad ve Quirk, 2002).

Bu bölgelerin insan beynindeki homojen alanları belirlenmiştir. Buna göre; dorsal anterior singulat korteks (dACC) ve vmPFK sırasıyla PK ve IK’e denk gelir (Milad ve Quirk, 2012; Pitman ve ark., 2012). Daha kalın dACC korku ifadelenmesi ile pozitif korelasyon gösterirken (Milad ve ark., 2007), daha kalın vmPFK korku sönmesi ile pozitif korelasyon gösterir (Milad ve ark., 2005; Hartley, Fischl ve Phelps, 2011). Benzer bulgular fonksiyonel çalışmalarda da gösterilmiştir: dACC korku ifadelenmesi sırasında aktivasyon gösterirken (Cheng, Knight, Smith, Stein ve Helmstetter, 2003; Knight, Smith, Cheng, Stein ve Helmstetter, 2004; LaBar, Gatenby, Gore, LeDoux ve Phelps, 1998; Milad ve ark., 2007; Phelps, Delgado, Neaning ve LeDoux, 2004), vmPFC korku sönmesi sırasında aktivasyon gösterir (Kalisch ve ark., 2006; Milad ve ark., 2007; Phelps, Delgado, Neaning ve LeDoux, 2004). Buna ek olarak, yüksek dACC metabolizmasının koşullanmış yanıtın büyüklüğünü öngördüğünün gösterilmiş olması da korku ifadelenmesindeki rolünü destekler bir bulgudur (Linnman, Zeidan, Pitman ve Milad, 2012).

***Serebellum***

Sıçanlarda serebellar vermis hasarının koşullanmış otonomik yanıtı (kalp hızı) ortadan kaldırdığı, koşullanmamış otonomik yanıtı ise etkilemediği gözlenmiştir (Supple ve Leaton, 1990). Yine vermis lezyonu olan sıçanlarda kedi tehdidi karşısında donma davranışı azalmış ve bu sıçanlar açık alan testinde daha az korku yanıtı göstermişlerdir (Supple, Leaton ve Fanselow, 1987). Tavşanlarda Purkinje hücrelerinden alınan kayıtlar CS olan ve olmayan uyaranlara karşı birbirinden farklı kayıtlar göstermiştir ve bu farklar koşullanmış otomatik yanıt ile korele bulunmuştur (Supple, Sebastiani ve Kapp, 1993). Serebellar korteksin tetrodoksin ile geri dönüşümlü olarak hasarlanması sonucunda koşullanmış korku belleğinin saklanması bozulmuştur (Sacchetti, Baldi, Lorenzini ve Bucherelli, 2002), ve korku koşullanmasının vermisin V-VI. lobüllerindeki Purkinje hücreleri sinapslarında LTP oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir (Sacchetti, Scelfo, Tempia ve Strata, 2004). Bu sonuçlar serebellar vermişin korku koşullanması döngüsünde bir rolü olduğunu ve korkuyla ilişkili davranışları düzenlediğini düşündürmektedir.

**İkincil haberci sisteminin bellek oluşumunu ve silinmesindeki katkısı**

Korku belleğinin ve sönme belleğinin konsolidasyonu için amigdala, hipokampus ve PFK’de moleküler sinyal kaskadları tarafından yeni protein sentezi başlatılmalıdır. Bu süreç için amigdaladaki temel moleküller NMDA reseptörleri aracılığıyla Ca’un hücre içine girmesi ve voltaj bağımlı kalsiyum kanalları (VGCC) tarafından düzenlenen aktivasyonla Ca2+/kalmodulin bağımlı protein kinaz II (CaMKII) ile Ca2+ /fosfolipid bağımlı protein kinaz (PKC) ve cAMP-bağımlı protein kinaz A (PKA)’nın devreye girmesidir (Singewald, Schmuckermair, Whittle, Holmes ve Ressler2015). Bu kinazlar aktive olunca ortak sinyal yolağı olarak mitogen-activated protein kinase (MAPK)/extracellular regulated kinase (ERK) aktive olarak cAMP response element binding (CREB) fosforilasyonuna ve plastisiteyle ilgili proteinlerin transkripsiyonuna olanak sağlarlar (bir gözden geçirme için bakınız Orsini ve Maren, 2012).

MAPK/ERK sinyal kaskadının belleğin rekonsolidasyonundan silinmesine doğru olan süreçlerde devreye girdiği düşünülmektedir (Costari, Rossi-Arnaud, Saraulli ve Costanzi, 2014). NMDA bağımlı veya NMDA’dan bağımsız (L-VCCG) mekanizmalarla hücre içine Ca girmesi ERK/MAPK kaskadını aktive eder. ERK’in 2 izoformu vardır: ERK1 ve ERK2. ERK2 özellikle bellek konsolidasyonu ve rekonsolidasyonu sırasında devreye girer (Cestari et al., 2006; English ve Sweatt, 1996; Giovannini ve ark., 2003; Mazzucchelli ve ark., 2002;). Sönme sırasında ise hücre içi fosfo-ERK1 düzeyinde artış gözlenmiştir (Fischer ve ark., 2007).

ERKler konsolidasyon ve sönme sırasında kaskadın kendilerinden sonra gelen moleküllerini farklı şekilde etkileyebilirler. Örneğin, AP-1 komleksinin konsolidasyon ve sönme sırasında ERK’lerle birbirinden farklı şekilde düzenlendiği, erken gen ürünü olan c-fos ve GluR2 AMPA reseptör geninin de birinden zıt etkiler gösterdikleri gözlenmiştir (Guedea ve ark., 2011).

Genel olarak ERK’lerin belleği güçlendirilmesinden (konsolidasyon ve rekonsolidasyon) belleğin silinmesine (rekonsolidasyonu bloke etme ve sönmenin arttırılması) dönüşümü belirleyen düzenek olduğu düşünülmektedir.

**Maruziyet tekniği içeren psikoterapilerin nörobiyolojik etkilerine dair bulgular**

Travmatik belleğe maruz bırakma tekniğini kullanan psikolojik tedavilere travma odaklı terapiler denir ve günümüzde etkinliğine dair hakkında en fazla kanıt bulunanlar uzamış maruziyet, EMDR ve travma odaklı BDT’dir (Bisson, Roberts, Andrew, Cooper ve Lewis, 2013; Cusack, Jonas, Forneris, Wines ve Senis, 2016; Lee ve ark., 2016; Ursano ve ark., 2004). Görüldüğü gibi TSSB psikoterapilerinin önemli bir bileşeni maruziyettir; kişi travmatik bellekle yüzleştirilir, böylelikle hem bellek güncelleştirilir hem de korku yanıtı değiştirilir.

Psikoterapilerle ilişkili nörobiyolojik değişimler yeterince araştırılmamıştır. İki gözden geçirmede travma odaklı terapilerin korku koşullanması, sönmesi, bellek işlenmesi ve dikkatle ilgili beyin alanlarını etkilediği (Zantvoord, Diehle ve Lindaver, 2013) ve psikoterapinin amigdala aktivitesini azaltırken, dACC, PFK ve hipokampus aktivasyonunu arttırdığı (Thomaes ve ark., 2014) bildirilmiştir. BDT’nin özellikle (pre)frontal alanları etkilediği çünkü uygulanan tekniklerin yüksek düzey işlevleri (inhibisyon, dikkati sürdürme, durumsal öğrenme gibi) içerdiği (Goldapple ve ark., 2004; Yang, Kircher ve Straube, 2014), aşağıdan-yukarı duygu oluşumu ve işlenmesiyle ilgili limbik ve paralimbik bölgelerin ise SSGI’lerinin temel hedefi olduğu bildirilmiştir.

Bir PET çalışmasında; SAB’da toplum önünde konuşma maruziyeti durumunda ikinci maruziyet sırasında amigdala aktivasyonun azaldığı, bununla birlikte dACC ve serebellum aktivasyonun arttığı gözlenmiş, bu bulgunun toplum önünde konuşma sırasında kendine odaklanmadaki (self-focus) değişimleri temsil ettiği düşünülmüştür (Ahs, Gingnell, Furmark ve Fredrison, 2017).

**Maruziyet sonrasında sönmeyi güçlendirecek farmakolojik yaklaşımlar**

Korku sönmesinin bazolateral amigdaladaki NMDA glutamaterjik reseptörler tarafından düzenleniyor olması glutamaterjik sistem üzerinden etki eden ajanların maruziyet tedavisi sırasında verilmesini ve bu şekilde sönme belleği oluşumunu hızlandırmayı günleme getirmiştir. Bu amaçla en fazla araştırılmış olan farmakolojik ajan bir NMDA reseptör agonisti olan d-sikloserindir. D-sikloserinin travmatik belleğin konsolidasyonu sırasında NMDA reseptörünün işlevini değiştirerek korku sönmesini hızlandırabileceği bildirilmiştir (Norberg, Krystal ve Tolin, 2008). D-sikloserin ile güçlendirilmiş psikoterapinin TSSB iyileşme oranlarını arttırdığı bildirilmekle birlikte (Difede ve ark., 2014; Kleine, Hendriks, Kusters, Broekman ve van Minnen, 2012) çelişkili bulgular da vardır (Litz ve ark., 2012; Rothbaum ve ark., 2014).

Bir NMDA reseptör antagonisti olan ketamin glutamaterjik iletiyi düzenler ve hayvanlarda anksiyolitik etkisi gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2015). Ketamin beyin plastisitesini arttırır (Duman, Rong-Lian Liu, Duric ve Aghajanian, 2012), bu nedenle maruziyet tedavisi sırasında bellek rekonsolidasyonu sırasında kullanılmasının korku belleği oluşumunda etkili olabileceği ve TSSB tedavisinde kullanılabileceği konusu gündeme gelmiştir (Feder ve ark., 2014). Fakat henüz ketaminin maruziyet tedavisi sırasında bilişsel güçlendirici olarak kullanımına dair klinik bir çalışma yoktur.

Bir beta-blokör olan propronolol travmatik bellek rekonsolidasyonunu bozmaktadır. Maruziyet sonrası verilen propronololün travmatik anılara verilen fizyolojik yanıtı azalttığı (Brunet ve ark., 2008) ve TSSB belirtilerini azalttığına (Brunet ve ark., 2011) dair sınırlı veri vardır. ß blokörlerin ve davranışsal tekniklerin korku belleği henüz labil durumdayken ve henüz rekonsolidasyon aşamasındayken uygulanmasının sönmeyi arttırdığı gösterilmiştir (Brunet ve ark., 2008; Kindt, Soeter ve Vervliet, 2009; Schiller ve ark., 2010).

Diğer bilişsel güçlendiriciler yohimbin (Holmes ve Quirk, 2010; Wangelin, Powers, Smits ve Tuerk, 2013), metilen mavisi (Wrubel, Riha, Maldonado, McCollum ve Gonzalez-Lima, 2007) ve hidrokortizondur (Suris, North, Adinoff, Powell ve Greene, 2010; Yehuda, Bierer, Pratchett ve Malowney, 2010). Fakat bu ajanların birçoğu henüz yeterince araştırılmamıştır.

Rapamysin, memelilerde rapamysin hedefi olan kinazın (mTOR) bir inhibitörüdür ve yapılan pilot bir çalışmaya göre TSSB’unda hipokampus ve amigdala tarafından düzenlenen tehditle ilişkili belleğin rekonsolidasyonunu engellemektedir (Glover, Ressler ve Davis, 2010).

3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) ile birlikte uygulanan psikoterapinin TSSB belirtilerinin şiddetini azalttığı gösterilmiştir (Mithoefer ve ark., 2012; Oehen, Traber, Widmer ve Schnyder, 2013). MDMA’nın vmPKK aktivitesini arttırdığı, sol amigdala aktivitesini ise azalttığı bildirilmiştir (Gamma, Buck, Berthold, Hell ve Vollenweider, 2000).

İntranazal olarak uygulanan oksitosin sağlıklı bireylerde korku sönmesini arttırdığı (Achesen ve ark., 2013), TSSB olan hastalarda amigdala hiperaktivitesini azalttığı (Koch ve ark., 2015) ve amigdalayla vmPFK ile dACC iletişimini değiştirdiği (Koch ve ark., 2016) gösterilmiştir. Bu nedenle oksitosin psikoterapi sırasında abartılı korku yanıtlarının yukarıdan aşağı kontrolünü arttırarak faydalı olabilir.

Beyin stimulasyonu ve nöromodulasyon teknikleri (transkraniyal manyetik uyarım, vagal sinir stimulasyonu, direkt kortikal stimulasyon, derin beyin stimulasyonu) invazif veya noninvazif yöntemlerle beynin elektriksel uyarımını değiştirerek etki ederler ve birçok psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılmaktadırlar. Kullanım amaçları, diğer tüm nöropsikiyatrik tedavilerde olduğu gibi işlevsel olmayan beyin aktivitesinin ve bağlantılarını düzenlemek, yeni bir homeostatik denge oluşturarak daha sağlıklı bilişsel, davranışsal ve afektif beyin döngüleri yaratmaktır. Bu uygulamaların korku koşullanmasının hangi aşamasında ne şekilde faydalı olabileceğine dair araştırmalar devam etmektedir (Marin, Camprodon, Dougherty ve Milad, 2014).

**Sonuç**

Maruziyet tedavisi günümüzde anksiyete bozukluklarının tedavisinde birçok kabul görmüş tedavi kılavuzunda ilaçlar birlikte veya tek başına birinci sıra tedavi olarak kabul edilen Bilişsel Davranışçı Terapi’nin önemli bir bileşenidir ve bu nedenle maruziyet tedavisinin hangi nörobiyolojik yapıları ve mekanizmaları nasıl etkilediğini bilmek bu hastalıkların etiyopatogenezinin aydınlatılması açısından da önemlidir. Klasik ve edimsel koşullanma paradigmaları, bu mekanizmaların anlaşılması için gerekli laboratuvar ortamını bizlere sunmaktadır. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular korku koşullanması ve sönmesi sırasında temel anatomik bölgenin amigdala olduğunu ve bu bölgenin kortikal ve subkortikal alanlarla karşılıklı olan etkileşiminin bu yanıtların düzenlenmesinde temel rol oynadığını düşündürmektedir. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar korku belleğinin oluşumundan ve maruziyet sonrasında inhibe olup koşullanmanın olmadığı yeni bellek oluşumundan sorumlu yapıların ikincil ve onu takip eden üçüncül ve hatta dördüncül hücre içi haberleşme mekanizmalarının olduğunu, bu yapılar nedeniyle değişen protein sentezinin hangi belleğin sağlamlaşacağını belirlediğini düşündürmektedir. Nörotransmitter sistemler açısından düşünüldüğünde bellek oluşumunda en çok devreye giren glutamaterjik sistemin maruziyet tedavisinde yeni bellek oluşumunda da devreye girdiğini görmek şaşırtıcı değildir ve onun özellikle NMDA reseptörleri üzerinden etki eden farmakolojik ajanların maruziyet tedavisi sırasında verilmesinin bellek güçlendirici özellikleri nedeniyle korku koşullanmasının sönmesine katkı sağlayabileceğine dair bulgular mevcuttur. Fakat maruziyet tedavisinin nörobiyolojisi hakkında yapılan bu çalışmaların temel kısıtlılığı çoğunlukla laboratuvar ortamında hayvan modellerinden elde edilen bulgular olması ve bu bulguların klinik ortamda hastalara genelleşemeyeceği kaygısıdır. Genel olarak psikoterapinin, özel olarak da maruziyet tedavisinin nörobiyolojisinin daha iyi anlaşılması için klinik popülasyonda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**KAYNAKLAR**

McGaugh, J.L. (2000). Memory-a century of consolidation. *Science, 287*, 248–251. doi: [10.1126/science.287.5451.248](https://doi.org/10.1126/science.287.5451.248)

Singewald, N., Schmuckermair, C., Whittle, N., Holmes, A., & Ressler, K.J. (2015). Pharmacology of Cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety, and trauma-related disorders. *Pharmacology & Therapeutics, 149,* 150-190. doi: 10.1016/j. pharmthera. 2014.12.004.

Myers, K.M., & Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron, 36,* 567–584. doi: [10.1016/s0896-6273(02)01064-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273%2802%2901064-4).

Herry, C., Ferraguti, F., Singewald, N., Letzkus, J.J., Ehrlich, I., & Luthi A. (2010). Neuronal circuits of fear extinction. *European Journal of Neuroscience, 31,* 599–612. doi: [10.1111/ j.1460-9568. 2010. 07101.](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07101.x)

Myers, K.M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry, 12,* 120–150. doi:[10.1038/sj.mp.4001939](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001939).

Vervliet, B., Baeyens, F., Van den Bergh, O., & Hermans, D. (2013). Extinction, generalization, and return of fear: A critical review of renewal research in humans. *Biological Psychology, 92,* 51–58. doi:[10.1016/j.biopsycho.2012.01.006](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.01.006).

Nader, K., Schafe, G.E., & Le Doux, J.E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. Nature, 406, 722–726. Doi: [10.1038/ 35021052](https://doi.org/10.1038/35021052).

Przybyslawski, J., & Sara, S.J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioral Brain Research, 84,* 241–246. doi: [10.1016/s0166-4328(96)00153-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328%2896%2900153-2).

Marks, E.H., & Zoellner, L.A. (2014). Attenuating fearful memories: effect of cued extinction on intrusions. *Emotion, 14,* 1143–1154. doi: [10.1037/a0037862](https://doi.org/10.1037/a0037862).

Dönmez, A. (2019). Anksiyete bozuklukları: Neler oluyor? Neler görüyoruz? *Psikiyatride Güncel Dergisi, Klinisyenler için Nörobiyolojiden Kliniğe Çeviri özel sayısı, 9,* 57-75.

LeDoux, J.E., Iwata, J., Cicchetti, P., & Reis, D.J. (1988). Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *Journal of Neuroscience, 8,* 2517–2529.

Davis, M. (1997). Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience, 9,* 382–402.

Fendt, M., & Fanselow, M.S. (1999). The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 23,* 743–760.

Lavond, D.G., Kim, J.J., & Thompson, R.F. (1993). Mammalian brain substrates of aversive classical conditioning. *Annual Reviews of Psychology, 44,* 317–342.

LeDoux, J.E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Reviews of Neuroscience, 23,* 155–184.

Turner, B.H., & Zimmer, J. (1984). The architecture and some of the interconnections of the rat’s amygdala and lateral periallocortex. *The Journal of Comparative Neurology, 227,* 540–557. doi: [10.1002/cne.902270406](https://doi.org/10.1002/cne.902270406).

Linnman, C., Zeidan, M.A., Pitman, R.K., & Milad, M.R. (2012). Resting cerebral metabolism correlates with skin conductance and functional brain activation during fear conditioning. *Biological Psychology,* 89, 450–459. doi: [10.1016/j.biopsycho.2011.12.012](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.12.012).

Dunsmoor, J.E., Bandettini, P.A., & Knight, D.C. (2007). Impact of continuous versus intermittent CS-UCS pairing on human brain activation during Pavlovian fear conditioning. *Behavioral Neuroscience, 121,* 635-642. doi: [10. 1037/ 0735-7044. 121. 4. 635](https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.4.635).

Critchley, H.D., Mathias, C.J., & Dolan, R.J. (2002). Fear conditioning in humans: the influence of awareness and autonomic arousal on functional neuroanatomy. *Neuron, 33,* 653–663. doi:[10.1016/s0896-6273(02)00588-3](https://doi.org/10.1016/s0896-6273%2802%2900588-3).

Büchel, C., Morris, J., Dolan, R.J., & Friston, K.J. (1998). Brain systems mediating aversive conditioning: an event-related fMRI study. *Neuron, 20,* 947–957. doi: [*10*.1016/s0896-6273(00)80476-6](https://doi.org/10.1016/s0896-6273%2800%2980476-6).

Rosen, J.B., Hitchcock, J.M., Miserendino, M.J., Falls, W.A., Campeau, S., & Davis, M. (1992). Lesions of the perirhinal cortex but not of the frontal, medial prefrontal, visual, or insular cortex block fear-potentiated startle using a visual conditioned stimulus. *The Journal of Neuroscience, 12,* 4624–4633.

Bermudez-Rattoni, F., Intronini-Collison, I.B., & McGaugh, J.L. (1991). Reversible inactivation of the insular cortex by tetrodotoxin produces retrograde and anterograde amnesia for inhibitory avoidance and spatial learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 88,* 5379–5382. doi: [10.1073/pnas.88.12.5379](https://doi.org/10.1073/pnas.88.12.5379).

Bouton, M.E., Westbrook, R.F., Corcoran, K.A., & Maren, S. (2006). Contextual and temporal modulation of extinction: behavioral and biological mechanisms. *Biological Psychiatry, 60,* 352–360. doi: [10.1016/j.biopsych.2005.12.015](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.015).

Phillips, R.G., & LeDoux, J.E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience, 106,* 274–285. doi: [10.1037//0735-7044.106.2.274](https://doi.org/10.1037/0735-7044.106.2.274).

Riedel, G., Harrington, N.R., Hall, G., & Macphail, E.M. (1997). Nucleus accumbens lesions impair context, but not cue, conditioning in rats. *Neuroreports, 8,* 2477–2481. doi: [10.1097/00001756-199707280-00013](https://doi.org/10.1097/00001756-199707280-00013).

McEchron, M.D., Bouwmeester, H., Tseng, W., Weiss, C., & Disterhoft, J.F. (1998). Hippocampectomy disrupts auditory trace fear conditioning and contextual fear conditioning in the rat. *Hippocampus, 8,* 638–646. doi: [10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:6<638::AID-HIPO6>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/%28SICI%291098-1063%281998%298%3A6%3C638%3A%3AAID-HIPO6%3E3.0.CO;2-Q).

 McEchron, M.D., Tseng, W., & Disterhoft, J.F. (2000). Neurotoxic lesions of the dorsal hippocampus disrupt auditory-cued trace heart rate (fear) conditioning in rabbits. *Hippocampus, 10,* 739–751. doi: [10.1002/1098-1063(2000)10:6<739::AID-HIPO1011>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1098-1063%282000%2910%3A6%3C739%3A%3AAID-HIPO1011%3E3.0.CO;2-I).

Abeliovich, A., Paylor, R., Chen, C., Kim, J.J., Wehner, J.M., & Tonegawa, S. (1993). PKC gamma mutant mice exhibit mild deficits in spatial and contextual learning. *Cell, 75,* 1263–1271. doi: [10.1016/0092-8674(93)90614-v](https://doi.org/10.1016/0092-8674%2893%2990614-v).

Bourtchuladze, R., Frenguelli, B., Blendy, J., Cioffi, D., Schutz, G., & Silva, A.J. (1994). Deficient long term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell, 79,* 59–68. doi: [10.1016/0092-8674(94)90400-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674%2894%2990400-6).

Huerta, P.T., Sun, L.D., Wilson, M.A., & Tonegawa, S. (2000). Formation of temporal memory requires NMDA receptors within CA1 pyramidal neurons. *Neuron, 25,* 473–480. doi: [10.1016/s0896-6273(00)80909-5](https://doi.org/10.1016/s0896-6273%2800%2980909-5).

Liu, I.Y.C., Lyons, W.E., Mamounas, L.A., & Thompson, R.F. (2004). Brain-derived neurotropic factor plays a critical role in contextual fear conditioning. *The Journal of Neuroscience, 24,* 7958–7963. doi: [10.1523/JNEUROSCI.1948-04.2004](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1948-04.2004).

Bannerman, D.M., Rawlins, J.N.P., McHugh, S.B., Deacon, R.M.J., Yee, B.K., Bast, T., ……. & Feldon, J. (2004). Regional dissociations within the hippocampus–memory and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 28,* 273–283. doi: [10.1016/ j. neubiorev.2004.03.004](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.03.004).

Kim, J.J., & Jung, M.W. (2006). Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. *Neuroscience Biobehavioral Reviews, 30,* 188–202. doi: 10.1016/ j.neubiorev. 2005.06.005.

Bucci, D.J., Phillips, R.G., & Burwell, R.B. (2000). Contributions of postrhinal and perirhinal cortices to contextual information processing. *Behavioral Neuroscience, 114,* 882–894. doi: [10.1037//0735-7044.114.5.882](https://doi.org/10.1037/0735-7044.114.5.882).

Quirk, G.J., Likhtik, E., Pelletier, J.G., & Pare, D. (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *The Journal of Neuroscience, 23,* 8800–8807.

Rosenkranz, J.A., & Grace, A.A. (2001). Dopamine attenuates prefrontal cortical suppression of sensory inputs to the basolateral amygdala of rats. *The Journal of Neuroscience, 21,* 4090–4103.

Rosenkranz, J.A., & Grace, A.A. (2002). Cellular mechanisms of infralimbic and prelimbic prefrontal cortical inhibition and dopaminergic modulation of basolateral amygdala neurons in vivo. *The Journal of Neuroscience, 22,* 324–337.

Milad, M.R., & Quirk, G.J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature, 420,* 70–74.

Milad, M.R., Vidal-Gonzalez, I., & Quirk, G.J. (2004). Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner. *Behavioral Neuroscience, 118,* 389–394. doi: [10.1037/0735-7044.118.2.389](https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.2.389).

Kim, H., Somerville, L.H., Johnstone, T., Alexander, A.L., & Whalen, P.J. (2003). Inverse amygdala and medial prefrontal cortex responses to surprised faces. *Neuroreports, 14,* 2317–2322. doi:[10.1097/00001756-200312190-00006](https://doi.org/10.1097/00001756-200312190-00006).

Ochsner, K.N., Bunge, S.A., Gross, J.J., & Gabrieli, J.D.E. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *Journal of Cognitive Neuroscience, 14,* 1215–1229. doi: [10.1162/089892902760807212](https://doi.org/10.1162/089892902760807212).

Mueller, D., Porter, J.T., & Quirk, G.J. (2008). Noradrenergic signaling in infralimbic cortex increases cell excitability and strengthens memory for fear extinction. *The Journal of Neuroscience, 28,* 369–375. doi: [10.1523/JNEUROSCI.3248-07.2008](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3248-07.2008).

Milad, M.R., Rauch, S.L., Pitman, R.K., & Quirk, G.J. (2006). Fear extinction in rats: implications for human brain imaging and anxiety disorders. *Biological Psychology, 73,* 61–71. doi:[10.1016/j.biopsycho.2006.01.008](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.01.008).

Burgos-Robles, A., Vidal-Gonzalez, I., Santini, E., & Quirk, G.J. (2007). Consolidation of fear extinction requires NMDA receptor dependent bursting in the ventromedial prefrontal cortex. *Neuron, 53,* 871–880. doi:[10.1016/j.neuron.2007.02.021](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.02.021).

Burgos-Robles, A., Vidal-Gonzalez, I., & Quirk, G.J. (2009). Sustained conditioned responses in prelimbic prefrontal neurons are correlated with fear expression and extinction failure. *Journal of Neuroscience, 29,* 8474–8482. doi: [10.1523/JNEUROSCI.0378-09.2009](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0378-09.2009).

Lebr´on, K., Milad, M.R., & Quirk, G.J. (2004). Delayed recall of fear extinction in rats with lesions of ventral medial prefrontal cortex. *Learning & Memory,11,* 544–548. doi: [10.1101/lm.78604](https://doi.org/10.1101/lm.78604).

Sierra-Mercado, D. Jr., Corcoran, K.A., Lebr´ on-Milad, K., & Quirk, G.J. (2006). Inactivation of the ventromedial prefrontal cortex reduces expression of conditioned fear and impairs subsequent recall of extinction. *European Journal of Neuroscience, 24,* 1751–1758. doi:[10.1111/j.1460-9568.2006.05014.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.05014.x).

Milad, M.R., & Quirk, GJ. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: ten years of progress. *Annual Reviews of Psychology, 63,* 129–151. doi: [10.1146/annurev.psych.121208.131631](https://doi.org/10.1146/annurev.psych.121208.131631).

Pitman, R.K., Rasmusson, A., Koenen, K.C., Shin, L.M., & Orr, S.P., Gilbertson, M.W., Milad, M.R., Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience, 13,* 769–787. doi: [10.1038/nrn3339](https://doi.org/10.1038/nrn3339).

Milad, M.R., Quirk, G.J., Pitman, R.K., Orr, S.P., Fischl, B., & Rauch, S.L. (2007). A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biological Psychiatry, 62,* 1191–1194. doi: [10.1016/j.biopsych.2007.04.032](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.04.032).

Milad, M.R., Quinn, B.T., Pitman, R.K., Orr, S.P., Fischl, B., Rauch, S.L. (2005). Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 102,* 10706–10711. doi: [10.1073/pnas.0502441102](https://doi.org/10.1073/pnas.0502441102).

Hartley, C.A., Fischl, B., & Phelps, E.A. (2011). Brain structure correlates of individual differences in the acquisition and inhibition of conditioned fear. *Cerebral Cortex, 21,* 1954–1962. doi: [10.1093/cercor/bhq253](https://doi.org/10.1093/cercor/bhq253).

Phelps, E.A., Delgado, M.R., Nearing, K.I., & LeDoux, J.E. (2004). Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron, 43,* 897–905. doi: [10.1016/j.neuron.2004.08.042](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.042).

Cheng, D.T., Knight, D.C., Smith, C.N., Stein, E.A., & Helmstetter, F.J. (2003). Functional MRI of human amygdala activity during Pavlovian fear conditioning: stimulus processing versus response expression. *Behavioral Neuroscience, 117,* 3–10. doi: [10.1037//0735-7044.117.1.3](https://doi.org/10.1037/0735-7044.117.1.3).

Knight, D.C., Smith, C.N., Cheng, D.T., Stein, E.A., & Helmstetter, F.J. (2004). Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience, 4,* 317–325. doi: [10.3758/cabn.4.3.317](https://doi.org/10.3758/cabn.4.3.317).

LaBar, K.S., Gatenby, J.C., Gore, J.C., LeDoux, J.E., & Phelps, E.A. (1998). Human amygdala activation during conditioned fear acquisition and extinction: a mixed-trial fMRI study. *Neuron, 20,* 937–945. doi: [10.1016/s0896-6273(00)80475-4](https://doi.org/10.1016/s0896-6273%2800%2980475-4).

Milad, M.R., Wright, C.I., Orr, S.P., Pitman, R.K., Quirk, G.J., & Rauch, S.L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry, 62,* 446–454. doi: [10.1016/j.biopsych.2006.10.011](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.011).

Kalisch, R., Korenfeld, E., Stephan, K.E., Weiskopf, N., Seymour, B., & Dolan, R.J. (2006). Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *The Journal of Neuroscience, 26,* 9503–9511. doi: [10.1523/JNEUROSCI.2021-06.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2021-06.2006).

Linnman, C., Zeidan, M.A., Pitman, R.K., & Milad, M.R. (2012). Resting cerebral metabolism correlates with skin conductance and functional brain activation during fear conditioning. *Biological Psychology, 89,* 450–459. doi: [10.1016/j.biopsycho.2011.12.012](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.12.012).

Supple, W.F., & Leaton, R.N. (1990). Cerebellar vermis: essential for classically conditioned bradycardia in the rat. *Brain Research, 509,* 17–23. doi: [10.1016/0006-8993(90)90303-s](https://doi.org/10.1016/0006-8993%2890%2990303-s).

Supple, W.F., Leaton, R.N., & Fanselow, M.S. (1987). Effects of cerebellar vermal lesions on species-specific responses, neophobia, and taste-aversion learning in rats. *Physiology & Behavior, 39,* 579–586. doi:[10.1016/0031-9384(87)90156-9](https://doi.org/10.1016/0031-9384%2887%2990156-9).

Supple, W.F., Sebastiani, L., & Kapp, B.S. (1993). Purkinje cell responses in the anterior cerebellar vermis during Pavlovian fear conditioning in the rabbit. *Neuroreport, 4,* 975–978. doi: [10.1097/00001756-199307000-00035](https://doi.org/10.1097/00001756-199307000-00035).

Sacchetti, B., Baldi, E., Lorenzini, C.A., & Bucherelli, C. (2002). Cerebellar role in fear-conditioning consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 99,* 8406–8411. doi: [10.1073/pnas.112660399](https://doi.org/10.1073/pnas.112660399).

Sacchetti, B., Scelfo, B., Tempia, F., & Strata, P. (2004). Long-term synaptic changes induced in the cerebellar cortex by fear conditioning. *Neuron, 42,* 973–982. doi: [10.1016/j.neuron.2004.05.012](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.05.012).

Singewald, N., Schmuckermair, C., Whittle, N., Holmes, A., & Ressler, K.J. (2015). Pharmacology of Cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety, and trauma related disorders. *Pharmacological Therapies,* 149, 150–190. doi: 10.1016/ j.pharmthera. 2014.12.004.

Orsini, C.A., & Maren, S. (2012). Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 36,* 1773–1802. doi: [10.1016/j.neubiorev.2011.12.014](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.12.014).

Costari, V., Rossi-Arnaud, C, Saraulli, D., & Costanzi, M. (2014). The MAP(K) of fear: from memory consolidation to memory extinction. *Brain Research Bulletin, 105,* 8-16. doi: [10.1016/j.brainresbull.2013.09.007](https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2013.09.007).

Cestari, V., Costanzi, M., Castellano, C., & Rossi-Arnaud, C. (2006). A role for ERK2 in reconsolidation of fear memories in mice. *Neurobiology of Learning and Memory, 86,* 133–143. doi:[10.1016/j.nlm.2006.01.003](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.01.003).

English, J.D., & Sweatt, J.D. (1996). Activation of p42 mitogen activated protein kinasein hippocampal long term potentiation. *Journal of Biological Chemistry, 271,* 24329–24332. doi: [10.1074/jbc.271.40.24329](https://doi.org/10.1074/jbc.271.40.24329).

Giovannini, M.G., Efoudebe, M., Passani, M.B., Baldi, E., Bucherelli, C., Giachi, F.,Corradetti, R., Blandina, P. (2003). Improvement in fear memory by histamine-elicited ERK2 activation in hippocampal CA3 cells. *Journal of Neuroscience, 23,* 9016–9023.

Mazzucchelli, C., Vantaggiato, C., Ciamei, A., Fasano, S., Pakhotin, P., Krezel, W.,…….. Brambilla, R. (2002). Knockout of ERK1 MAP kinase enhances synaptic plasticity in the striatum and facilitates striatal-mediated learning and memory. *Neuron, 34,* 807–820. doi: [10.1016/s0896-6273(02)00716-x](https://doi.org/10.1016/s0896-6273%2802%2900716-x).

Fischer, A., Radulovic, M., Schrick, C., Sananbenesi, F., Godovac-Zimmermann, J., & Radulovic, J. (2007). Hippocampal Mek/Erk signaling mediates extinction of con-textual freezing behavior. *Neurobiology of Learning and Memory, 87,* 149–158. doi: [10.1016/j.nlm.2006.08.003](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.08.003).

Guedea, A.L., Schrick, C., Guzman, Y.F., Leaderbrand, K., Jovasevic, V., Corcoran, K.A., Tronson, N.C., & Radulovic, J. (2011). ERK-associated changes of AP-1 proteins during fear extinction. *Molecular and Cellular Neurosciences, 47,* 137–144. doi: [10.1016/ j.mcn. 2011.03.009](https://doi.org/10.1016/j.mcn.2011.03.009).

Ursano, R.J., Bell, C., Eth, S., Friedman, M., Norwood, A., Pfefferbaum, B., ……. & Yager J; Work Group on ASD and PTSD; Steering Committee on Practice Guidelines. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry, 161,* 3-31.

Bisson, J.I, Roberts, N.P., Andrew, M., Cooper, R., & Lewis, C. (2013). Psychological therapies for chronic posttraumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews, 12,* 1–241. doi: 10.1002/14651858.CD003388.pub4.

Cusack, K., Jonas, D.E., Forneris, C.A., Wines, C., Sonis, J., & Middleton, J.C……. Gaynes, B.N. (2016). Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review, 43,* 128–141. doi: [10.1016/j.cpr.2015.10.003](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.003).

Lee, D.J., Schnitzlein, D.J., Wolf, J.P., Vythilingam, M., Rasmusson, A.M., & Hoge, C.W. (2016). Psychotherapy versus pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: systemic review and meta-analyses to determine first-line treatments. *Depression and Anxiety, 33,* 792-806. doi: 10.1002/da.22511.

Zantvoord, J.B., Diehle, J., & Lindauer, R.J.L. (2013). Using neurobiological measures to predict and assess treatment outcome of psychotherapy in posttraumatic stress disorder: systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics, 82,* 142–151. doi: 10.1159/000343258.

Thomaes, K., Dorrepaal, E., Draijer, N., Jansma, E.P., Veltman, D.J., & van Balkom, A.J. (2014). Can pharmacological and psychological treatment change brain structure and function in PTSD? A systematic review. *Journal of Psychiatry Research, 50,* 1–15.  doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.11.002.

Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, Mayberg, H. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Achieves of General Psychiatry, 61,* 34–41. doi: [10.1001/ archpsyc. 61.1.34](https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.1.34).

Yang, Y., Kircher, T., & Straube, B. (2014). The neural correlates of Cognitive behavioral therapy: recent progress in the investigation of patients with panic disorder. *Behavior Research and Therapy, 62,* 88–96. doi: 10.1016/j.brat.2014.07.011.

Åhs, F., Gingnell, M., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2017). Within-session effect of repeated stress exposure on extinction circuitry function in social anxiety disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging, 261,* 85–90. doi: 10.1016/j.pscychresns.2017.01.009.

Norberg, M.M., Krystal, J.H., & Tolin, D.F. (2008). A meta-analysis of D-cycloserine and the facilitation of fear extinction and exposure therapy. *Biological Psychiatry, 63,* 1118–1126.  doi: 10.1016/j.biopsych.2008.01.012.

Difede, J., Cukor, J., Wyka, K., Olden, M., Hunter, H., Lee, F.S., & Altemus., M. (2014). d-Cycloserine augmentation of exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a pilot randomized clinical trial. *Neuropsychopharmacology, 39,* 1052–1058. doi: 10.1038/npp.2013.317.

de Kleine, R.A., Hendriks, G.J., Kusters, W.J.C., Broekman, T.G., van Minnen., A. (2012). A randomized placebo-controlled trial of D-Cycloserine to enhance exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry, 96,* 962–968. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.033.

Rothbaum, B.O., Price, M., Jovanovic, T., Norrholm, S.D., Gerardi, M., Dunlop, B…… & Ressler, K.J. (2014). A randomized, double-blind evaluation of d-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan war veterans. *American Journal of Psychiatry, 171,* 640–648. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121625.

Litz, B.T., Salters-Pedneault, K., Steenkamp, M.M., Hermos, J.A., Bryant, R.A., Otto, M.W., & Hofmann, S.G. (2012). A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine and exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry Research, 46,* 1184–1190.  doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.05.006.

Zhang, L.M., Zhou, W.W., Ji, Y.J., Li, Y., Zhao, N., Chen, H.X.,……..& Li, Y.F. (2015). Anxiolytic effects of ketamine in animal models of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology, 232,* 663–672. doi: 10.1007/s00213-014-3697-9.

Duman, R.S., Rong-Jian Liu, N.L., Duric, V., & Aghajanian, G. (2012). Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology, 62,* 35–41. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.08.044.

Feder, A., Parides, M.K., Murrough, J.W., Perez, A.M., Morgan, J.E., Saxene, S……. Charney, D.S. (2014). Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry, 71,* 681–688. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.62.

Brunet, A., Orr, S.P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & 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 Psychiatry Research, 42,* 503–506. doi: [10.1016/j.jpsychires.2007.05.006](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.05.006).

Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, E., Thomas, E., Orr, S……Pitman, R.K. (2011). Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 31,* 547–550.  doi: 10.1097/JCP.0b013e318222f360.

Kindt, M., Soeter, M., & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience, 12,* 256–258. doi: 10.1038/nn.2271.

Schiller, D., Monfils, M.H., Raio, C.M., Johnson, D.C., Ledoux, J.E., & Phelps, E.A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature, 463,* 49–53. doi: 10.1038/s41586-018-0405-7.

Holmes, A., & Quirk, G.J. (2010). Pharmacological facilitation of fear extinction and the search for adjunct treatments for anxiety disorders-the case of yohimbine. *Trends in Pharmacological Sciences, 31,* 2–7. doi: 10.1016/j.tips.2009.10.003.

Wangelin, B.C., Powers, M.B., Smits, J.A.J., & Tuerk, P.W. (2013). Enhancing exposure therapy for PTSD with yohimbine HCL: protocol for a double-blind, randomized controlled study implementing subjective and objective measures of treatment outcome. *Contemporary Clinical Trials, 36,* 319–326. doi: 10.1016/j.cct.2013.08.003.

Wrubel, K.M., Riha, P.D., Maldonado, M.A., McCollum, D., & Gonzalez-Lima, F. (2007). The brain metabolic enhancer methylene blue improves discrimination learning in rats. *Pharmacology Biochemistry Behavior, 86,* 712–717. doi: [10.1016/j.pbb.2007.02.018](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2007.02.018)

Suris, A., North, C., Adinoff, B., Powell, C.M., & Greene, R. (2010). Effects of exogenous glucocorticoid on combat-related PTSD symptoms. *Annuals of Clinical Psychiatry, 22,* 274–279.

Yehuda, R., Bierer, L.M., Pratchett, L., & Malowney, M. (2010). Glucocorticoid augmentation of prolonged exposure therapy: rationale and case report. European Journal of Trauma, 1. doi: 10.3402/ejpt.v1i0.5643.

Glover, E.M., Ressler, K.J., & Davis, M. (2010). Differing effects of systemically administered rapamycin on consolidation and reconsolidation of context vs. cued fear memories. *Learning and Memory, 17,* 577–581. doi: 10.1101/lm.1908310.

Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Hell, D., & Vollenweider, F.X. (2000). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) modulates cortical and limbic brain activity as measured by [H215O]-PET in healthy humans. *Neuropsychopharmacology, 23,* 388–395. doi: [10.1016/S0893-133X(00)00130-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X%2800%2900130-5).

Mithoefer, M.C., Wagner, M.T., Mithoefer, A.T., Jerome, L., Martin, S.F., Yazar-Klosinski, B…… Doblin, R. (2012). Durability of improvement in posttraumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-mehylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow up study. *Journal of Psychopharmacology, 27,* 28–39.  doi: 10.1177/0269881112456611.

Oehen, P., Traber, R., Widmer, V., & Schnyder, U. (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA (±3, 4-methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic post-traumatic stress disorder (PTSD). *Journal of Psychopharmacology, 27,* 40–52.  doi: 10.1177/0269881112464827.

Acheson, D., Feifel, S., de Wilde, R., Mckinney, J., Lohr, J., & Risbrough, V. (2013). The effect of intranasal oxytocin treatment on conditioned fear extinction and recall in a healthy human sample. *Psychopharmacology, 229,* 199–208. doi: 10.1007/s00213-013-3099-4.

Koch, S.B.J., van Zuiden, M., Nawijn, L., Frijling, J.L., Veltman, D.J., & Olff, M. (2015). Intranasal oxytocin administration dampens amygdala reactivity towardsemotional faces in male and female PTSD patients. *Neuropsychopharmacology, 41,* 1495–1504. doi: 10.1038/npp.2015.299.

Koch, S.B., van Zuiden, M., Nawijn, L., Frijling, J.L., Veltman, D.J., & Olff, M. (2016). Intra nasal oxytocin normalizes amygdala functional connectivity in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology, 41,* 2041–2051. doi: 10.1038/npp.2016.1.

Marin, M.F., Camprodon, J.A., Dougherty, D.D., & Milad, M.R. (2014). Device-based brain stimulation to augment fear extinction: implications for PTSD treatment and beyond. *Depression and Anxiety, 31,* 269-278. doi: 10.1002/da.22252.