

BÖLÜM 2

KORKU VE KAYGI SÜREÇLERİNİN KEMİRGEN DAVRANIŞ MODELLERİ İLE İNCELENMESİ

Güneş Ünal
Boğaziçi Üniversitesi

“Hayalimizde gerçekte olduğundan daha fazla acı çekeriz.”

Seneca

1. GİRİŞ

Çok seçici ve küçük bir duyuşal uyarana bile birden çok psikolojik süreci tetikleyerek beyinde çok sayıda bilişsel (kognitif) ve duygulanımsal (afektif) mekanizmayı harekete geçirir. Örneğin, bir insanın ıssız bir sokakta yürürken gözüne takılan bir karaltı - o karaltıyı oluşturan nesneyi henüz algılamadan- çok hızlı bir biçimde korku tepkisine yol açabilir. Böyle bir durumda insan beyinde retinadan başlayan birçok nöronal bağlantı paralel olarak etkinleşir. Sonuçta, talamustan görsel kortekse ulaşan bilinçli görme yolağı; temporal lobdaki perirhinal, parahipokampal ve entorhinal korteks ile hipokampusun oluşturduğu açık (deklaratif) bellek sistemi; beynimizin duyuş devrelerinin merkezindeki amigdaloit çekirdekler bütünü ve sinir sistemini endokrin sistemine bağlayan hipotalamik çekirdekler ve hipofiz bezi gibi birçok belirgin nöronal sistem harekete geçer. Bu süreçler sonucunda genellikle ani bir motor tepki (ör., geriye doğru sıçrama) ve/veya kısa süreli bir donma/donup kalma (freezing) oluşur. Duyusal uyarana yani karaltının görülmesinden motor tepkiye uzanan süreç ve altında yatan nöronal hesaplamalar, *duygulanımsal* olarak tanımlanır. Duygulanımsal süreçlerin ve devrelerin incelenmesi, yaklaşık 100 yıllık bir tarihi olan sinirbilimin temel araştırma alanlarından biridir (LeDoux, 2000; Panksepp, 2004).

Duygulanımsal süreçlerin beynimizde nasıl kodlandığı, klinik vaka gözlemlerinden anket çalışmalarına uzanan geniş bir yöntemsel yelpazede incelenebilir. Genellikle insan duyuş ve davranışı üzerinden sosyal etkenleri de değerlendirerek araştırılan duygulanımsal süreçler, kontrollü laboratuvar ortamlarında kemirgenler (fareler ve sıçanlar) ve diğer hayvanlarla da çalışılmaktadır. Duygulanımsal süreçler duyuşları ve duyguları kapsayan bir algısal farkındalık ile

oluşur. Genç Seneca'nın yukarıda özetlediği biçimde, stres algısı da korku ve kaygı süreçlerinin temel bileşenidir (Phillips, Drevets, Rauch ve Lane, 2003). Bu bakımdan davranış odaklı hayvan deneyleri, içsel/deneyimsel yönü öne çıkan duygulanımsal süreçleri çalışmak için yetersiz bulunabilir. Ancak bu kontrollü deneyler, duygulanımsal süreçlerin sadece mekanik ve biyolojik (metabolik, hormonal, nöronal vs.) bileşenlerini değil, zihinsel mekanizmalarını araştırmak için de oldukça faydalı olmuştur.

Bu bölüm, beyin araştırmalarında en çok incelenen iki duygulanımsal olguyu, korku ve kaygıyı ele alacak ve bunların kemirgen davranış modelleri ile araştırılmasını inceleyecektir. İlk aşamada hayvan modelleri kullanan güncel beyin araştırmalarına ve beynimizin “duygulanım merkezi” limbik sisteme değinilecek; daha sonra, davranışsal modellere geçilecek ve hayvan araştırmalarındaki en eski duygu/duygulanım testi olan korku koşulla(n)ması paradigmatları açıklanacaktır. Sonra, sırasıyla geçmiş ve geleceğe dönük korkulara dayanan psikopatoloji modelleri, bir diğer deyişle klinik depresyon ve kaygı/anksiyete testleri, incelenecektir. Bu paradigmatların altında yatan içgüdüsel davranışlar ve bunların farklı bilişsel süreçlerle olan ilişkileri açıklanacaktır. Bu bölümde incelenen kemirgen davranış modelleri, günümüz deneysel psikoloji ve sinirbilim çalışmalarındaki en yaygın araştırma yöntemlerindedir.

1.1. Sistem Sinirbilimi ve Kemirgen Davranış Modelleri

Yetişkin insan beyninde yaklaşık 86 milyar nöron bulunur (Azevedo vd., 2009). Sistemsel açıdan her bir nöron bir *düğüm* (node; bk. Bassett ve Sporns, 2017; Papo, Buldú ve Boccaletti,

2013) olarak düşünülebilir. Bu kadar çok düğüm barındıran karmaşık bir ağ (network) yapısında, temel zihinsel ve motor işlevler dahi çok sayıda nöronun eş güdümlü bir biçimde çalışmasını gerektirir. Farklı nöronların birbirleriyle etkileşim içinde oluşturdukları *ağ etkinliği* ve bunun bir yansıması olan beyin osilasyonları (beyin dalgaları), günümüz sinirbiliminin önde gelen araştırma konularındandır. Beyin osilasyonları temel bilişsel işlevler ve davranışlar ile güçlü bir ilişim (korelasyon) gösterir (Buzsaki, 2006). Beyindeki ağ etkinliğinin ve eş güdümlülüğünün işlevsel bakımdan araştırılması, kemirgen davranış modellerini *in vivo* (canlı bir organizmada icra edilen) elektrofizyoloji çalışmalarının merkezine yerleştirmiştir (Buzsaki, 2006, 2010; Ünal ve Ayhan, 2020). Böylece aşağıda açıklanan davranışsal paradigmlar ve testler, deneysel psikoloji ve davranışsal sinirbilimin bir yöntemi olmaktan çıkıp işlevsel beyin araştırmalarının temel uygulamalarından birine dönüşmüştür.

Beyin araştırmalarına yön veren temel yaklaşımlardan biri, sistem kuramıdır (Legare, 1987). Bu kuramda, beyindeki bilişsel ve duygulanımsal süreçlerin, belirli beyin bölgelerinde yoğunlaşmakla birlikte birden çok anatomik bölgeyi kapsayan nöronal ağlar tarafından gerçekleştirildiği temel alınmaktadır. Bu kuramsal yaklaşım ve son 20 yılda moleküler teknoloji kullanarak geliştirilen yenilikçi sinirbilim teknikleri (bk. Deisseroth, 2015; Sternson ve Roth, 2014) ile davranışsal sinirbilim, moleküler sinirbilim, hesaplamalı sinirbilim olarak ifade edilen alt alanlar birbirine entegre olmuş ve ortaya *sistem sinirbilimi* çıkmıştır. Bugün hayvan modelleri kullanan birçok laboratuvar, anatomi, elektrofizyoloji, *in vivo* görüntüleme ve nöral modelleme gibi farklı teknikleri bir arada kullanmaktadır. Kemirgen davranış modelleri

de bu birlikte önemli bir yer tutmakta, deneysel lezyon/sessizleştirme ve etkinleştirme ile *in vivo* elektrofizyoloji deneylerinin merkezinde yer almaktadır.

Sinirbilim çalışmalarının temel amaçlarından biri de psikopatolojilerin altında yatan nöronal sistemleri ortaya çıkarmak ve bu hastalıklara yönelik ilaçlar geliştirmektir. Günümüzde geniş kitleleri etkileyen depresif bozukluklar ile korku ve kaygı ile ilişkili hastalıklar, kemirgen modelleri kullanan beyin araştırmalarının yaygın çalışma konularındandır. Bu bölümde incelenen korku öğrenmesi, davranışsal çaresizlik, kaygı ve lokomotor etkinlik modelleri, ilaç geliştirme süreçlerinin ilk aşamalarında kullanılır. Bu testler sadece geliştirilen ilacın potansiyel yan etkilerini tespit etmek için değil, terapötik potansiyelini belirlemek için yapılır. Yeni geliştirilen bir antidepresan ilacın aşağıda açıklanan zorunlu yüzme testinde etkili olması, genellikle çalışmanın devam etmesi için bir ön koşuldur.

Deneysel hayvan çalışmalarının yoğun olarak odaklandığı bir diğer temel alan ise öğrenme ve bellek süreçleridir. Bu bölümde incelenen duygusal/duygulanımsal bellek dışında, kortiko-hipokampal devrede şekillenen açık bellek türleri (Ünal, 2019), prefrontal işler bellek ve motor bellek süreçleri de davranışsal yöntemlerle sınıanmaktadır. Birçok kemirgen davranış çalışması, klinik depresyon ve ilişkili psikopatoloji modelleri ile diğer bellek testlerini beraber kullanmaktadır. Böylece sınıanan patolojik olgunun veya tedavi edici uygulamanın çeşitli bellek türleri üstündeki (yan) etkileri tespit edilmektedir. Aşağıda oldukça basite indirgenerek özetlenen limbik sistem, bilişsel ve duygulanımsal süreçlerle ilişkili birçok beyin yapısı tarafından oluşturulan geniş çaplı devreler bütününi ifade eder ve hayvan modelleri kullanan psikopatoloji ve açık bellek araştırmalarının odak noktasını oluşturur.

1.2. Beynin Duygulanım Merkezi Limbik Sistem

Limbik sistem, memeli beyinde duyguları, dürtüleri, motivasyonu, koku duyusunu ve açık bellek süreçlerini yöneten kortikal ve subkortikal bölgeleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Bu bakımdan limbik sistem, yaşamsal öneme sahip birçok farklı bölgeyi içine alan bir nöronal devreler bütünüdür (Isaacson, 2011; Maclean, 1949). Bu bütünün içinde uzun dönem açık bellek oluşumu ve konsolidasyonu ile uzamsal/mekânsal navigasyon (yer-yön tayin etme) sağlayan hipokampus (Buzsaki ve Moser, 2013; Eichenbaum, 2013) ile beyin duyu/duygulanım merkezi olarak kabul edilen amigdala (Aggleton ve Young, 2000; LeDoux, 1992, 2000, 2003) bulunur. Limbik sistem ayrıca koku soğancığını, beslenme, üreme ve tehlikelerden kaçma gibi temel dürtüleri kontrol eden ve endokrin sistemini yönlendiren hipotalamusu ve birtakım diğer duygulanımsal-bilişsel kortikal bölgeleri ve çekirdekleri içerir (Isaacson, 2011).

Burada önemli bir noktayı vurgulamak gerekir. Açık bellek ve duygular, diğer karmaşık ve çok boyutlu zihinsel ve davranışsal olgular gibi sadece bahsedilen bölgelerde kodlanmaz; bu bölgeler tarafından, farklı beyin yapılarıyla oluşturulan geniş çaplı nöronal devreler tarafından düzenlenir. Bu bakımdan limbik sistem araştırmalarında yukarıda açıklanan sistemsel yaklaşım özellikle önem kazanmaktadır. Limbik süreç ve davranışları daha iyi anlamak için önce limbik bölgenin alt devrelerini ve belirgin yollarını izole etmek/ortaya çıkarmak, sonra bu nöronal devreleri ilgili bilişsel ve duygulanımsal süreçler bakımından bir bütün içinde değerlendirmek gerekir.

1.3. Amigdala ve Stria Terminalis Yatak Çekirdeği (BNST)

Duygulanımsal süreçlerin oluşmasında başat rol oynayan amigdala, anatomik ve işlevsel olarak çeşitli alt bölgelere ayrılır (McDonald, 2014; Sah, Faber, Lopez De Armentia ve Power, 2003; Swanson ve Petrovich, 1998). Basolateral amigdala (BLA), “badem”e benzeyen görüntüsüyle amigdalaya ismini veren (amigdala Yunanca badem anlamına gelir) ve sitolojik bakımdan kortekse benzeyen çekirdeklerden oluşur (Carlsen ve Heimer, 1988). BLA'nın hemen yanında (daha medial) bulunan, görece yuvarlak çekirdek ise BLA'dan girdi alan ve beyin sapı ile iltişimi sağlayan merkezi amigdala (MA) çekirdeğidir. BLA, birçok beyin bölgesi gibi aldığı girdiler ve çıktılar bakımında topografik bir yapıya sahiptir. Bir diğer deyişle, belirli kortikal bölgeler, BLA'nın dorsal bölgelerine girdi sağlarken başka kortikal bölgeler, ventral çekirdekleri innerve eder (McDonald, 1998). BLA duyuşsal uyarılarla ilişkili girdileri talamus, birleştirme (asosiyasyon) korteksleri ve perirhinal-parahipokampal korteks gibi medial temporal lob yapılarından alır (Unal, Paré, Smith ve Paré, 2014). Bu bilgileri işleyen BLA, içsel sinaptik bağlantıları ve MA ile kurduğu devreler aracılığıyla duygusal/duygulanımsal bellek oluşumunu gerçekleştirir. Amigdalanın ana çıktı merkezini oluşturan MA ise BLA'dan aldığı girdileri beyin sapı ve hipotalamustaki birçok çekirdeğe aktarır; hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA aksı) ve diğer endokrin sistemlerini tetikler. Duygulanımsal tepki ve davranışlar bu şekilde oluşur. Özetle, talamus ve korteks üzerinden BLA'ya aktarılan ilişkili duyuşsal, duygusal ve belleksele bilgiler birleştirilir (ör., korku belleği oluşumu) ve MA üzerinden periferik olarak çeşitli otonomik, hormonal ve davranışsal süreçleri (ör., korku tepkisi) başlatır.

BLA ve MA arasındaki, bir kısmı davranışsal rolleri bakımından da incelenmiş belirli hücre tiplerini içeren (bk. Ciochi vd., 2010) bu bağlantılar, diğer amigdala çekirdekleriyle birlikte beynin *akut korku devrelerini* oluşturur. Bu nöronal devreler, beyin sapı üzerinden, donma davranışı gibi anlık korku tepkilerini şekillendirir. Kronik korku, bir diğer deyişle kaygı/anksiyete ise amigdalanın (MA'dan daha sonra keşfedilmiş) ikinci bir çıktı merkezi olan Stria Terminalis Yatak Çekirdeği (the Bed Nucleus of the Stria Terminalis; BNST) tarafından düzenlenir (Avery, Clauss ve Blackford, 2016; Dong, Petrovich ve Swanson, 2001). BNST'yi lezyonlayan ya da geçici olarak sessizleştiren araştırmalar, bu bölgenin hem olağan hem de patolojik kaygı davranışının altında yattığını göstermiştir (Duvarci, Bauer ve Paré, 2009; Walker ve Davis, 1997; Walker, Miles ve Davis, 2009).

BNST çekirdekleri, kısmen BLA, çoğunlukla da MA'dan girdi alırlar (Dong vd., 2001). Temel olarak anterior ve posterior çekirdeklere ayrılan BNST'nin anterior çekirdek grubu ve özellikle anterolateral BNST, MA tarafından yoğun biçimde innerve edilir. Bu bölge, daha çok anksiyete ve bağımlılık (özellikle ilaç bağımlılığı) ile olan ilişkisi bakımından çalışılmaktadır. Posterior BNST'nin en büyük kısmını, amigdaladan yoğun girdiler alan BNST merkez çekirdeği (BNSTm) oluşturur (Ju, Swanson ve Simerly, 1989). BNSTm ve diğer posterior BNST çekirdekleri, kronik korku belleği ve davranışındaki rollerinden ziyade üreme davranışındaki işlevleri bakımından incelenmektedir (Lebow ve Chen, 2016). Bunun bir nedeni, BNSTm'nin seksüel dimorfizm göstermesidir (Allen ve Gorski, 1990). Bu çekirdek, erkeklerde dişilere göre belirgin oranda daha büyüktür ve çok daha fazla sayıda nöron barındırır. Erkek ve dişilerdeki BNSTm nöronları

farklı oranlarda östrojen ve androjen reseptörleri içerir (Simerly, Chang, Muramatsu ve Swanson, 1990). Dolayısıyla kaygı bozukluklarında gözlemlenen cinsiyet farklarının kısmen BNST'nin seksüel dimorfizm gösteren çekirdeklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Donner ve Lowry, 2013; Uchida vd., 2019).

Yukarıda da kısaca açıklandığı üzere, talamik ve kortikal girdileri birleştiren BLA, MA çekirdeği üzerinden akut korku süreçlerini düzenlerken amigdalanın diğer çıktı merkezi BNST ise kronik korku veya kaygı süreçlerini yönetir. Unutulmamalıdır ki burada özetlenen sistem oldukça basite indirgenmiş, birçok önemli girdisi ve bağlantısı dâhil edilmemiş bir devre modelidir. Beyindeki herhangi bir süreçte olduğu gibi bu sistemin dışında, paralel bilgi akışları mevcuttur. Örneğin, burada duygulanımsal bellek oluşumunda kritik bir yer tutan prefrontal girdilere değinilmemiştir. Prefrontal korteks, aşağıda açıklanan korku koşullamasını çeşitli biçimlerde yönlendirebilir. Prefrontal korteksin prelimbik bölgesi korku belleği oluşumunu kolaylaştırırken infralimbik bölgesi tam tersi bir işleve sahiptir ve bellek oluşumunu zorlaştırır (Duvarci ve Pare, 2014).

Ayrıca amigdalanın BLA ve MA dışında çekirdekleri bulunur. BLA ve MA ise kendi içinde alt çekirdeklere ayrılır (LeDoux, 1992, 2000; Swanson ve Petrovich, 1998). Yine kendi içinde çok sayıda çekirdeğe ayrılan BNST ise *genişletilmiş amigdala* olarak adlandırılan ve beyindeki ödül sistemiyle ilişkili olan yapılardan bir tanesidir. Görüleceği üzere, beyinde korku ve kaygı süreçlerini yöneten yapılar amigdala ve BNST ile sınırlı değildir. Zira limbik sistemi oluşturan yapıların da beynin duygulanım ile ilgili tüm işlevlerini kendi başlarına oluşturdukları söylenemez. Orijinal limbik sistem tanımı bu bakımdan yetersiz kalmakta ve daha

kapsayıcı nöronal devre/ağ modelleri oluşturulmaktadır. Bunlardan bir tanesi, korku ve kaygı davranışının ortaya çıkmasında görev alan tüm alt sistemleri içeren çok katmanlı bir stres devresi, yani *stres konektomu* oluşturma fikridir (Sousa, 2016).

Yukarıda açıklanan sistemsel yaklaşımın bir ürünü olan konektom, nöronların arasındaki bütün sinirsel bağlantıları gösteren/göstermeyi hedefleyen haritaya verilen isimdir (Sporns, Tononi ve Kötter, 2005; Toga, Clark, Thompson, Shattuck ve Van Horn, 2012). Bu bakımdan konektom, sinaptik bağlantıları, farklı tip nöronları ve beyin bölgelerini içeren çok katmanlı ve bütünsel bir bağlantı şeması olarak düşünülebilir. Korku ve kaygının konektom üstündeki plastik etkilerini (Bennett, Kirby ve Finnerty, 2018) anlamak için korku ve kaygı durumlarını yaratacak davranışsal çalışmalar yapmak gerekir. Sonuç olarak beyindeki korku ve kaygı mekanizmaları hem daha eski ve makro-ölçekli devre modelleri hem de mikro-ölçekli/sinaptik bağlantıları içeren konektom ve benzeri yaklaşımlar ile incelenebilir. Kuramsal yaklaşımdan bağımsız olarak duygulanımsal olguların incelenmesi davranışsal yöntemler gerektirmektedir. Öncü lezyon çalışmalarından itibaren gittikçe önem kazanan kemirgen davranış modelleri, sistem sinirbiliminin de temel işlevsel araştırma yöntemini oluşturmaktadır.

1.4. Davranış Modellerinin Mantıksal Çerçevesi

Kemirgen davranış modelleri, limbik sistem ve ilişkili yapılardan elde edilen genetik, moleküler, anatomik ve elektrofizyolojik bulguları işlevsel olarak anlamlandırmak için kullanılır. Örneğin, transgenik fare veya sıçanlarda (bk. Abbott, 2004) bir genin susturulması (knock out) veya baskılanmasının (knock down) bilişsel ve duygulanımsal süreçler üstündeki etkisi davranış test-

leri ile sınılanır. Davranışsal fenotipleme olarak da tanımlanan bu uygulamanın güvenilirliği teknik açılarından tartışılabilir (bk. Gerlai, 1996). Buna karşın hayvan çalışmalarında belirgin bir genin davranış (ve altında yatan zihinsel süreçler) üstündeki etkisini gözlemek için başka bir yöntem bulunmamaktadır.

Kemirgen veya diğer hayvanlarla uygulanan davranış modellerini tartışırken terminolojik açıdan önemli bir noktayı belirtmek gerekir. Belirli bir düzenek ile belirli bir zamansal çerçevede icra edilen deneysel uygulamalar (ör., Zorunlu yüzme testi) “davranış testi” olarak tanımlanırken, bu davranış testinin oluşturduğu zihinsel ve davranışsal değişiklikler (ör., davranışsal çaresizlik) “davranışsal paradigma” olarak isimlendirilir. Ayrıca kemirgen davranış modelleri davranış testlerinden ibaret değildir. Bu bölümde incelenen modeller esasen birer test olup davranıştaki değişiklikleri ölçmek için kullanılır. Bunun için önce davranış değişikliğini oluşturmak veya tetiklemek gerekir. Örneğin, koşullama deneylerinde koşulsuz uyaran ve koşullu uyarının zamansal bir ilişki içinde sunulduğu anlar, koşullamanın eğitim (oluşturma) aşamasıdır. Öğrenilmiş çaresizlik testinde ise bu aşama, itici uyarandan kaçmanın mümkün olmadığı anları kapsar. Sıçanlarda yapılan zorunlu yüzme testinde ise ilk gün alıştırma aşamasıdır ve esasen 24 saat sonra yapılan ikinci gün uygulamasının sonuçları karşılaştırılır (Unal ve Canbeyli, 2019). Görüleceği üzere, burada incelenen modeller, sınavacakları davranışları kendileri oluşturmaktadır. Bu bakımdan kontrol grubu ve deneysel gruplar arasında karşılaştırılan veriler, testin sınıdığı *davranışın oluşma/tetiklenme sürecindeki* farklılıklardan kaynaklanır.

Bu kitap bölümünde incelenmeyen birtakım davranış modelleri ise sadece biyolojik ve psikolojik yönlendirme için oluşturul-

muştur ve genellikle test için kullanılmazlar. Bu modeller akut (Kain, Koç ve Ünal, 2021) veya kronik hafif stres (Willner, 2016) gibi cezalandırıcı/itici veya zenginleştirilmiş ortam (Nithianantharajah ve Hannan, 2006) gibi ödüllendirici olabilir. Bu tür modeller, burada açıklanan duygulanım testleri ve bellek testleri ile birlikte kullanılabileceği gibi yol açtıkları (nöro)biyolojik değişiklikleri değerlendirmek için kendi başlarına da uygulanabilir.

Bir davranışsal uygulamanın belirli bir zihinsel (duyusal, algısal, bilişsel, duygulanımsal vs.) veya motor işlevle ilişkili olduğunu sınavan temel yaklaşımlardan bir tanesi *deneysel ablasyon* veya *lezyon* yönetimidir. Belirgin bir hayvan davranış testi, ilgili davranışı oluşturduğu bilinen/hipotez edilen beyin yapısının varlığında ve yokluğunda farklı sonuçlar vermelidir. Tabii bu, o testin söz konusu davranışı (ve altında yatan zihinsel süreci) sınıadığını söylemek için tek başına yeterli değildir. Lezyon sonucu ortaya çıkan fark, bir yan etkiden kaynaklanan ikincil bir sonuç da olabilir. Bu bakımdan söz konusu davranış testinin, başka işlevlerle ilişkili beyin yapılarının lezyonlarından etkilenmemesi destekleyici bir bulgudur.

Bir davranış testinin psikopatoloji modeli olarak kullanılması ise tedavi edici uygulamalara yanıt vermesiyle mümkün olur. Örneğin, herhangi bir davranış testinin “klinik depresyon modeli” olarak değerlendirilebilmesi için antidepresan ilaç ve uygulamalara; “kaygı/anksiyete modeli” olarak kullanılması için ise anksiyolitik ilaç ve uygulamalara olumlu tepki vermesi gerekir (Unal ve Canbeyli, 2019; Unal ve Moustafa, 2021). Birçok farklı antidepresan ilaç ve uygulama aşağıda incelenen öğrenilmiş çaresizlik ve davranışsal çaresizlik/ümitsizlik paradigmalarını etkilerken anksiyolitik ilaçlar yükseltilmiş labirent testlerindeki davranışı değiştirmektedir.

2. KORKU ÖĞRENMESİ VE DAVRANIŞI

2.1. Klasik Korku Koşulla(n)ması

Klasik Korku Koşullaması, fare ve sıçanların duygusal öğrenme ve belleklerini sınamak için en yaygın modeldir. İki hemisferi de kapsayan (bilateral) amigdala lezyonu sonrası korku koşullaması gerçekleşmez (Blanchard ve Blanchard, 1972; Maren, 2001). Korku koşullaması amigdala merkezli duygu/duygulanım devrelerinin araştırılmasındaki en yaygın yöntemdir. Amigdalanın alt devrelerinin ortaya çıkarılması (Duvarcı ve Pare, 2014), prefrontal korteks gibi diğer yapılarla olan işlevsel bağlantılarının tespit edilmesi (Pare, Quirk ve Ledoux, 2004) ve sinaptik (plastisite) özelliklerinin anlaşılması (Sah, Westbrook ve Lüthi, 2008) bu paradigma ile mümkün olmuştur.

Koşullamanın eğitim veya eşleştirme aşaması için tek bir gün yeterlidir. Hayvan tek bölmeli bir kutuya konur ve koşullu uyarın ile koşulsuz/doğal uyarın belirli bir zamansal ilişki içinde verilir. Eş zamanlı koşullamada uyarınlar (ör., ses ve elektrik şoku) aynı anda başlar ve biter. Gecikmeli koşullamada ise önce koşullu uyarın verilir; sonra, koşullu uyarın bitmeden koşulsuz uyarın verilir. İz koşullaması veya izli koşullama da ise koşulsuz uyarın koşullu uyarın bittikten bir süre sonra verilir. İki uyarın arasındaki bu boşluk iz aralığı olarak tanımlanır. Koşullamanın gücü iz aralığı ile ilişkilidir. Çok büyük bir iz aralığı (ör., birkaç dakika) canlıya ve uyarınlara bağlı olarak herhangi bir öğrenme sağlamayabilir. Bir duygusal (ör., korku) iz koşullamasının gerçekleşmesi için amigdalaya ilaveten hipokampusun de intakt olması gerekir. Bir diğer eşleştirme yöntemi ise geriye (doğru) koşullama olarak bilinen ve koşullu uyarının koşulsuz uyarın-

dan sonra verildiği durumdur. Geriye izli koşullama da hipokampuse ihtiyaç duyar.

Bir uzamsal-zamansal navigasyon merkezi olan dorsal hipokampusun, iz koşullamasında uyarılar arasındaki zamansal boşluğu (iz aralığını) “doldurduğu” ve farklı zamanlarda verilen uyarıları birbiriyle “birleştirdiği” düşünülmektedir (Bangasser, Waxler, Santollo ve Shors, 2006; Ünal ve Ayhan, 2020). Farelerde yapılan bir çalışmada dorsal hipokampusun bu zamansal birleştirme işlevinin görece uzun (20 sn.) iz aralıkları için önemli olduğu, kısa iz aralıklarında (<3 sn.) gerekli olmadığı gösterilmiştir (Chowdhury, Quinn ve Fanselow, 2005). Zira hipokampus görece düşük zamansal çözünürlükte çalışan bir “zamanlama makinesi” veya “nöronal saat” olarak görülebilir (bu konuda kapsamlı bir derleme için bk. Ünal ve Ayhan, 2020).

Koşullu uyaran genellikle düşük desibelli bir ses/ton olur ancak farklı türlerde farklı koşulsuz uyarılar tercih edilebilir. Örneğin, ışık kullanımı kuşlarda daha yaygındır. Kemirgen korku koşullamasındaki koşulsuz uyaran ise genellikle “hafif” olarak tabir edilen düşük seviye elektrik akımıdır. Öğrenmenin gerçekleşmesiyle beraber, donma davranışı ortaya çıkar. Kemirgenin bir süre boyunca belirgin biçimde hareketsiz kaldığı bu durum, koşullama deneylerinin temel ölçümünü oluşturur. Korku öğrenmesi donma süresi ile doğru orantılıdır. Donma davranışı göstermeyen hayvanda koşullu ve koşulsuz uyaran eşleşmesi sonuç vermemektedir. Bu durum başarısız korku belleği oluşumundan, konsolidasyonundan veya geri çağırımından kaynaklanabilir. Bu ihtimaller koşullamanın eğitim ve test aşamaları arasındaki süre ile oynanarak ve deneysel işlemi (ör., lezyon veya ilaç) farklı aşamalarda uygulayarak sınanabilir.

2.2. Bağlamsal Korku Koşullaması

Bağlamsal korku koşullaması, koşulsuz uyarının her zaman aynı çevresel bağlam (context) içinde verilmesiyle sağlanır. Burada bağlam kelimesi, sabit duyuşsal uyarılardan oluşun belirli bir ortamı tarif etmek için kullanılır. Kemirgen koşullamasında bu ortam, koşulsuz uyarının verildiği yeri/deneysel düzeneği ifade eder. Bağlamsal koşullamada, deneyin yapıldığı düzenek koşullu uyarının yerini almakta ve koşulsuz uyarın bu düzenekle eşleşmektedir. Bağlamsal korku koşullamasında fare veya sıçan kafesinden alınarak belirli bir düzeneğe (genellikle altı tel veya metal çubuklarla döşeli bir kutuya) bırakılır ve bir süre sonra hafif elektrik şoku verilir. Sonra hayvan düzenekten alınır ve sonra ikinci eşleşme için tekrar düzeneğe bırakılır. Hayvan düzeneğe her bırakıldığında (belirli bir süre sonra) kafese (hayvanın ayaklarına) elektrik akımı verilir. Öğrenmenin gerçekleşmesiyle beraber düzeneğe bırakılan hayvan donma davranışı gösterir.

Bağlamsal koşullamada deney düzeneğinin hayvana sağladığı uyarılar, koşullu uyarının yerini almaktadır. Deney düzeneği, görsel (düzeneğin içerden görüntüsü), somatosensoryel/ dokunsal (düzeneğin tabanı ve duvarları), işitsel (test odasındaki belirgin sabit gürültüler) ve kokusal (test odasındaki belirgin sabit kokular) uyarılardan oluşur. Esasen bağlam olarak betimlenen ve uyarının yerine geçen düzenek/deney ortamı, bu uyarılardan ibarettir. Görüleceği üzere bağlamsal koşullama klasik koşullamanın bir türevidir.

İz koşullamasında olduğu gibi bağlamsal koşullamada da hipokampusun rol aldığı anlaşılmaktadır. Hipokampus ilişkili uzamsal ve zamansal unsurları birleştirerek “bağlam” oluşumu-

na katkı sunmaktadır (Holland ve Bouton, 1999). Ancak bu katkının içeriği tartışmalı bir konudur. İz koşullamasından farklı olarak hipokampusun bağlamsal koşullamadaki işlevinin, bağlamsal korku belleğinin oluşumundan ziyade, korku davranışının (donmanın) oluşumunda gerekli olduğu görüşü öne çıkmıştır (Gewirtz, McNish ve Davis, 2000; Gisquet-Verrier, Dutrieux, Richer ve Doyère, 1999). Farklı zamansal ve uzamsal öğelerin/uyaranların bir bağlam (context) oluşturacak biçimde birleştirilmesinde hipokampusun rol aldığı açıktır. Ancak buradaki hipokampal işlevin, iz koşullamasında olduğu gibi belirli bir zamansal çözünürlük aralığında olduğu anlaşılmaktadır. Örneğin, bilateral hipokampal lezyon, bağlamsal korku koşullamasında anterograd amneziye oranla daha fazla retrograd amnezi oluşturmaktadır (Fanselow, 2000). Bu durum, sinirbilimin meşhur hastası Henry Molaison'da (HM) da görüldüğü üzere, açık bellekte gözlemlenen amnezinin tam tersidir. HM yeni bir açık bellek edinememiş (anterograd amnezi) fakat ameliyat (hipokampektomi) tarihine göre daha eski belleğini büyük oranda muhafaza edebilmiştir (Scoville ve Milner, 1957). Bu bakımdan hipokampusun zamansal düzenleme işlevinin, farklı bilişsel (ör., açık bellek) ve duygulanımsal süreçlerde (ör., duygusal bellek) farklı çalıştığı anlaşılmaktadır. Korku belleği oluşumunda hipokampus ve amigdala etkileşimi çeşitli kuramlarla açıklanmaktadır (bk. Fanselow, 1999, 2000).

2.3. Kaçınma Öğrenmesi ve Davranışı

Kaçınma davranışı olarak gözlemlenen motor hareketin temelinde kaçınma koşullaması olarak isimlendirilen öğrenme vardır. İtici uyarandan kaçmayı/kaçınmayı öğrenmeyi ifade eden bu edim-

sel tepkinin keşfedilmesi deneysel psikoloji tarihinde önemli bir yer tutmaktadır. Edimsel koşullama, ayırt edici uyarılar aracılığıyla tetiklenen edimsel tepkinin, pekiştirici veya cezalandırıcı sonuçlar (ödül veya cezalar) ile ilişkilmesi (bunların birbirini izlemesi) ile ortaya çıkar. Canlı, belirli bir davranışı yapınca ödüllendiriliyorsa o davranışı tekrar etme olasılığı artar, cezalandırılıyorsa düşer. Kaçınma davranışını ortaya çıkaran paradigma ise tek başına edimsel koşullamanın esasını oluşturan bu kuramla açıklanamamaktadır. Kaçınma koşullamasında edimsel tepki ile itici uyarı arasındaki izlerlik ters yöndedir. Ceza, canlının tepkisini izlemez (doğru yönde izlerlik) çünkü canlı verdiği tepki (kaçınma davranışı) ile ceza almaktan kurtulmaktadır. Böylece edimsel tepkiyi herhangi bir ceza takip etmez. Hâlbuki edimsel koşullamanın temel kuramı, öğrenmenin gerçekleşmesi için davranışın sonuçlarıyla (örneğin, bir ceza ile) izlerlik hâlinde olması gerektiğini vurgular. Burada ise ceza verilememiştir, bu nedenle edimsel tepkiyi oluşturan kaçınma davranışını “hiçbir şey” takip etmemektedir.

1940’lı yıllarda bu olguyu inceleyen Mowrer ve Lamoreaux (1942, 1946), bahsedilen edimsel koşullama kuramında “motivasyon” unsurunun eksik olduğunu fark ettiler ve bu değişkeni kendi öğrenme kuramlarına eklediler. Böylece kaçınma koşullamasının gerçekleşmesi için cezanın tepkiyi takip etme zorunluluğunu ortadan kaldırdılar (Mowrer ve Lamoreaux, 1942, 1946). Sadece kaçınma davranışı değil, bir sonraki kısımda ele alınan öğrenilmiş çaresizlik paradigması da “motivasyon” ve “beklenti” gibi bilişsel-duygulanımsal öğeleri hesaba katarak açıklanmaktadır. Koşullama sürecinde sadece uyarı ve tepkinin eşleşmesini temel alan Pavlovcu görüş, yerini daha bilişsel yaklaşımlara bırakmıştır (Kryptos, Effting, Kindt ve Beckers, 2015).

Kaçınma davranışının öğrenilmesi, diğer duygusal (korku) koşullamalar(ın)da olduğu gibi öncelikle intakt bir amigdalaya ihtiyaç duyar (Thompson, 1978). Her öğrenme türünde her limbik yapı için geçerli olduğu üzere, kaçınma davranışının oluşumunda da farklı amigdala çekirdeklerinin ve alt devrelerinin farklı işlevler üstelendiği anlaşılmaktadır (bk. Roozendaal, Koolhaas ve Bohus, 1993). Kaçınma öğrenmesi ve davranışı sadece amigdala devreleri ile ortaya çıkmaz. Aşağıda açıklanan ve klasik koşullama içeren aktif kaçınma davranışında, prefrontal girdilerin (Moscarello ve LeDoux, 2013) ve beynin ödül sisteminde yer alan akkumbens çekirdeğinin (Ramirez, Moscarello, LeDoux ve Sears, 2015) katkısı olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca hem aktif hem de pasif kaçınma öğrenmesi hipokampuse ihtiyaç duyar (Cominski, Jiao, Catuzzi Fragale, Stewart ve Pang, 2014).

2.4. Aktif ve Pasif Kaçınma Testleri

Kaçınma testleri, yukarıda açıklanan kaçınma öğrenmesini temel alarak geliştirilmiş, yaygın olarak kullanılan modellerdir. Kemirgen iki katlı ya da çift bölmeli bir düzeneğe (kutuya) konur. İki katlı düzeneklerde kutunun alçak ya da yüksek tarafı (katı), çift bölmeli kutularda ise odalardan bir tanesi elektrik vermeye olanak sağlayan tellerle/metal çubuklarla döşenir. Aktif kaçınma testinde klasik koşullama kullanılır. Düzeneğin bir bölmesine verilecek hafif elektrik akımı görsel ya da işitsel bir koşullu uyararı ile birleştirilir. Öğrenme gerçekleşince koşullu uyararı algılayan kemirgen, elektrik verilecek bölmeden/kattan diğer tarafa kaçır. Bu bakımdan itici uyarıdan aktif bir biçimde kaçınmış olur (Ogren ve Stiedl, 2010).

Pasif kaçınma testi ise yukarıda değinilen bağlamsal bellek (düzeneğin şok verilen ve verilmeyen bölmelerini öğrenmek)

yerine hayvanların “karanlık bölgelere gitme” içgüdülerine (bk. 4. KAYGI/ANKSİYETE) dayanır (Netto, Dias ve Izquierdo, 1985). Bu bakımdan pasif kaçınmanın hipokampuse aktif kaçınmaya göre daha az ihtiyaç duyacağı düşünülebilir. Hipokampal lezyonlar her iki kaçınma davranışını da kötüleştirir (Cominski vd., 2014). Ancak bir çalışmada farelerin hipokampustan görece bağımsız stratejiler kullanarak da temel pasif kaçınma davranışı gösterebildikleri bulunmuştur (Baarendse vd., 2008).

Pasif kaçınma testi aktif kaçınma testiyle benzer bir düzenekte uygulanır (Şekil 1). Buradaki temel fark, küçük bir açık kapı (boşluk) ile birbirine bağlanan iki bölmeden birinin aydınlık diğerinin karanlık olmasıdır. Diğer düzeneklerde olduğu gibi her iki bölme de tel veya metal çubuklarla döşenir ancak elektrik akımı sadece karanlık bölgenin tabanına verilir. Hayvan test düzenine aydınlık bölmeden bırakılır. Hayvan bir süre sonra karanlık bölmeye geçer ve kısa bir süre sonra o bölmeye akım verilir. Elektrik akımından kaçarak aydınlık bölmeye dönen hayvana müdahale edilmez ve tekrar karanlık bölmeye girmesi durumunda tekrar elektrik verilir. Öğrenmeyle birlikte hayvan pasif kaçınma gösterecek ve bulunduğu aydınlık bölmede kalarak karanlık kısma geçmek için herhangi bir lokomotor etkinlikte bulunmayacaktır. Bu bakımdan itici uyarandan, herhangi bir etkinlik göstermeyerek *pasif* bir biçimde kaçınmış olacaktır.



Şekil 1. Pasif kaçınma davranışı test düzeneği (He ve Corscadden, 2021)

3. KLİNİK DEPRESYON (ANTİDEPRESAN ETKİ) MODELLERİ

3.1. Öğrenilmiş Çaresizlik

Öğrenilmiş çaresizlik, canlının önceki başarısız kaçma/kaçınma girişimlerinden dolayı, bir itici uyarandan kurtulmak için çaba sarf etmemesidir. İtici uyarandan kurtulmanın oldukça muhtemel görüldüğü durumlarda bile ortaya çıkabilen bu durum, 1960'lı yıllarda köpeklerde gözlemlenmiştir. Kaçama-

yacakları elektrik akımlarına maruz bırakılan köpekler, belirli bir süre sonra (kaçabilecekleri hâlde) bu itici uyarandan kurtulmak için herhangi bir eylemde bulunmamaya başlamıştır (Maier ve Seligman, 2016; Seligman ve Maier, 1967; Seligman, 1972).

Öğrenilmiş çaresizlik, bir kemirgen davranış modeli olarak çeşitli biçimlerde uygulanmaktadır. En genel yöntem ise Seligman'ın (1972) orijinal çalışmalarına benzemektedir. İlk aşamada sıçan veya fare dar bir kutuya yerleştirilir veya bağlanır. Sonra belirli aralıklarla kuyruğuna veya ayaklarına düşük seviyede bir elektrik akımı verilir. Elektrik akımları, ses veya ışık gibi ayırt edici bir uyararla birlikte veya kendi başına verilebilir. Belirli sayıda uygulama sonunda öğrenilmiş çaresizlik oluşacak ve hayvan kendisini kısıtlayan bağlardan veya bariyerlerden kurtulsa bile kaçma/kaçınma davranışı göstermeyecektir (Chourbaji vd., 2005; Durgam, 2001; Vollmayr ve Henn, 2001).

Aşağıda açıklanan davranışsal çaresizlik paradigması da öğrenilmiş çaresizliğin bir türevi olarak değerlendirilebilir (Nestler, Gould ve Manji, 2002). Hiçbir kemirgen modeli, insanlarda tanımlanmış bir hastalık olan klinik depresyonu bütünsel olarak yansıtamaz ancak belirli kritik öğelerini taklit edebilir. Öğrenilmiş çaresizliğin de depresyonda önemli bir yeri olan *stresle başa çıkma* davranışını modellediği düşünülmektedir (Maier, 1984; Overmier, 2002).

Klinik depresyonun belirli unsurlarını modelleyen her davranışsal paradigmada olduğu gibi öğrenilmiş çaresizlik de esasen bir “antidepresan etki” modelidir. Zira burada incelenen davranışsal testlerin “depresyon modeli” olarak anılmalarının nedeni, antidepresan ilaçlara ve uygulamalara tepki vermeleridir. Monoaminerjik

sistemleri hedef alan trisiklik antidepresanlar (TCA), monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI), seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri (SNRI), öğrenilmiş çaresizlik davranışını azaltmaktadır (Giral, Martin, Soubrié ve Simon, 1988; Martin, Soubrié ve Puech, 1990; Sherman, Sacquitne ve Petty, 1982). Benzer olumlu sonuçlar, elektrokonvülsif terapi (Brett, Burling ve Pavlik, 1981) ve zenginleştirilmiş ortam (Richter, Zeuch, Riva, Gass ve Vollmayr, 2013) gibi antidepresan uygulamalarla da elde edilmiştir.

Öğrenilmiş çaresizlik modelinin *görünüş/yüz geçerliliği* konusunda zorunlu yüzme testi ve kuyruk asma testine göre bir avantajı vardır. Aşağıda açıklanan bu diğer testler bir veya iki güne yayılan akut uygulamalardır. Öğrenilmiş çaresizlik ise deney hayvanına (tür, suş, yaş, vs.) ve kullanılan itici uyarana (uygulama takvimi, akım miktarı vs.) bağlı olarak daha uzun (birkaç gün veya hafta) sürebilmektedir. Görece uzun süreye yayılan ve subkronik olarak nitelendirilen bu uygulama, klinik depresyonun oluşum süresini daha gerçekçi bir şekilde modeller (Duman, 2010).

3.2. Davranışsal Çaresizlik/Ümitsizlik Modelleri

Davranışsal çaresizlik veya ümitsizlik paradigması, öğrenilmiş çaresizlik davranışına benzer bir “hareketsizlik” (immobilite) durumu yaratır. Çaresizlik veya ümitsizlik (despair) olarak isimlendirilen bu durum, istenmeyen çevresel koşullardan kurtulmak için herhangi bir motor etkinlik göstermemeyi ifade eder (Porsolt, Le Pichon ve Jalfre, 1977). Bu bakımdan (modellerin görünür sonuçları bakımından) davranışsal çaresizlik öğrenilmiş çaresizlikten farksızdır. Bu iki model de bir bakıma klinik depresyonun psikomotor semptomlarını modellemektedir (Schrijvers, Hulstijn ve

Sabbe, 2008). İki paradigmada da gözlemlenen hareketsizlik, modellerin isimlerinden de anlaşılacağı gibi duygulanımsal bir olguya “çaresizliğe” atfedilmektedir. Gözlemlenen motor etkinlik yoksunluğu, mekanik bir sonuç olarak görülmez; depresyonda ortaya çıkabilen psikomotor retardasyona (gecikmeye veya yavaşlamaya) benzer bir duygulanımsal süreç olarak değerlendirilir (kapsamlı bir derleme için bk. Unal ve Canbeyli, 2019).

Davranışsal çaresizlik modellerinin öğrenilmiş çaresizlikten farkı, bahsedilen psikomotor etkiyi tetikleme süreçleridir. Aşağıda açıklanan zorunlu yüzme ve kuyruk asma testleri, farelerde tek, sıçanlarda ise iki gün süren akut modellerdir. Antidepresan ilaç araştırmalarında en yaygın paradigma olan davranışsal çaresizlik, yukarıda belirtilen görece eski ve yaygın antidepresan ilaç gruplarının (TCA, MAOI, SSRI ve SNRI) hepsinde sınanmıştır. İlâveten, bu paradigma, mianserin, tianeptine (Socafa, Nieoczym, Wyska, Poleszak ve Wlaź, 2012) ve ketamin (Ecevitoglu, Canbeyli ve Unal, 2019) gibi birçok atipik antidepresan ilaca da duyarlıdır. Öğrenilmiş çaresizlikte olduğu gibi antidepresan etki hareketsizlik ile ters orantılıdır (Porsolt vd., 1977; Steru, Chermat, Thierry ve Simon, 1985).

Davranışsal çaresizlik dışında klinik depresyonu kısmen modellemek için kullanılan bir diğer öge, anhedoni veya haz yitimidir. Psikotik bozukluklarda da gözlemlenebilen bu semptom, amigdala merkezli devreler kadar beyin (dopaminerjik) ödül sistemine de bağımlıdır. Anhedoni, ventral tegmental alan (VTA) ve akkumbens çekirdeği merkezince oluşan, hipokampus, amigdala ve prefrontal korteksi içine alan geniş çaplı *ödül* devreleri ile düzenlenir (Russo ve Nestler, 2013). En basit kemirgen anhedoni modeli, şekerli su tüketimini ölçen sükröz tercih testidir (Willner,

Towell, Sampson, Sophokleous ve Muscat, 1987). Bir diğer yaygın uygulama ise kemirgenin beynindeki ödül merkezlerine yerleştirilmiş elektrotlar aracılığıyla kendisine ödül verebilmesini sağlayan beyin uyarımı modelleridir (Olds ve Milner, 1954).

Depresyonun motivasyon ile ilişkili semptomlarını esas alan bu testler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak davranışsal çaresizlik paradigması, pre-klinik antidepresan çalışmalarının en yaygın modelidir. Yukarıda değinildiği üzere, psikopatoloji modeli olan bir kemirgen davranış testinin yaygınlaşması, modelin kuramsal temelinden çok pratik gerekçelere dayanır. Esas olan kemirgen testinin çok sayıda farklı antidepresan uygulama ve ilaca (ve farklı dozlara) tepki verebilmesidir. Davranışsal çaresizlik yaratan zorunlu yüzme testi ve kuyruk asma testi, bu bakımdan en başarılı ve dolayısıyla en yaygın kemirgen “depresyon” modelleridir (Unal ve Moustafa, 2021).

3.3. Zorunlu Yüzme Testi

Zorunlu yüzme testi, davranışsal çaresizlik paradigmasının oluşturulduğu orijinal uygulamadır (Porsolt vd., 1977). İlk aşamada sıçanlar için geliştirilen bu model, *alışma* ve *sinama* evresi olmak üzere iki güne ayrılır. Alışma evresini oluşturan ilk gün uygulaması 15 dakika, sinama evresini oluşturan ikinci gün ise 5 dakika sürer. Bunun dışında her iki uygulama da aynı şekilde yapılır. Sıçan içi su dolu şeffaf bir silindire (Şekil 2) bırakılır ve test bitiminde (15 veya 5 dakika sonra) sudan çıkarılarak kuruması için ayrı bir kafese konur. Orijinal deneyde hayvanlar silindirin tabanına erişip ayakta durabilmektedir (Porsolt vd., 1977) ancak birçok güncel çalışmada hayvanın ayaklarının yere değmemesi tercih edilir ve su seviyesi buna göre ayarlanır.

Test süresince hayvanın suyun üzerinde pasif olarak (sadece batmamak için hareket ederek) geçirdiği süre ile hareketli olduğu (yüzdüğü, çırpındığı ve dalıp çıktığı) süreler kaydedilir. Ayrıca hayvanın *etkin davranışlar* olarak nitelendirilen kafa hareketleri, suya dalması ve su üstünde zıplamaya çalışması gibi belirgin motor tepkiler de kaydedilir. Hayvanın hareketsiz kaldığı (pasif) süre davranışsal çaresizlik ile doğru orantılıdır. Hayvanın hareketli olduğu süreler ve etkin davranışları ise antidepresan etki göstergesidir (Molendijk ve de Kloet, 2019; Slattery ve Cryan, 2012). Etkin davranışların toplam sayısı ve çeşitliliği belirgin antidepresan uygulamalara daha duyarlı olabilmekte ve hayvanlar arasındaki bireysel farklılıkları gözlemlemek için kullanılabilir (Detke, Rickels ve Lucki, 1995; Koolhaas, de Boer, Buwalda ve van Reenen, 2007).

Genel değerlendirme yöntemi, deneysel grup ve kontrol grubunun sınama günündeki (ikinci gün) verilerinin karşılaştırılmasıdır. Buna göre testin alışma evresini oluşturan ve 15 dakika süren uygulamadaki hareketsizlik ve etkin davranış verilerine bakılmaz. Bu uygulamada, gruplar arasında belirgin farklar görülmemesi beklenir. İlk gün benzer hareketlilik gösteren kontrol grubu ve deneysel (ör., antidepresan ilaç verilen) grup, tam 24 saat sonra yapılan ikinci gün (sınama) testinde karşılaştırılır ve aralarında belirgin bir fark var mı (oluşmuş mu) diye bakılır. Bu bakımdan zorunlu yüzme testinin ilk günü tam anlamıyla bir alışma evresidir ve paradigmanın oluşması (davranışsal çaresizliğin yaratılması) için uygulanır. Kuramsal olarak bu ilk aşamada gruplar arasında bir fark olmamalıdır. Bu nedenle istatistiksel değerlendirme, grupların ikinci gün verileri arasında yapılır ve deneysel grupta antidepresan etki görülmesi, kontrol grubunun

bu 5 dakikalık testte belirgin oranda daha hareketsiz kalmasına dayanır (Slattery ve Cryan, 2012).

Alternatif bir değerlendirme yöntemi ise her grubun ikinci gün (sınama) ve ilk gün (alışma) verilerinin kendi içinde karşılaştırılmasıdır. Bu analizde orijinal kuramsal yaklaşımdan farklı olarak her grubun ikinci gün ile ilk gün testinin ilk 5 dakikasındaki hareketsizlik ve etkin davranış verileri karşılaştırılır. Bu yöntem, doğuştan gelen biyolojik özelliklerin (cinsiyet, pençe tercihi vs.) karşılaştırılmasında veya uzun süreli çevresel uygulamalar/tedaviler içeren deneysel tasarımlarda tercih edilir. Bu deneylerde doğuştan gelen (Drossopoulou vd., 2004; Ecevitoglu, Soyman, Canbeyli ve Unal, 2020) veya uzun süreli uygulamalar sonucu ortaya çıkan (Arndt, Peterson ve Cain, 2015) özelliklerin, hayvanların zorunlu yüzme testindeki temel/referans (baseline) performanslarını belirgin biçimde farklılaştırabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle istatistiksel karşılaştırma, alışma testinin ilk 5 dakikası ile 5 dakika süren sınama testi arasında yapılır. Sonuçta kontrol grubu ve deneysel gruplar, ilk aşamada kendi içlerinde değerlendirilmiş olur. Bu yöntemde davranışsal çaresizlik, bir grubun sınama testindeki hareketsizlik oranının alışma testine göre belirgin oranda fazla olmasını ifade eder. İki yüzme testi arasında bir fark bulunmaması ise antidepresan etki göstergesidir. Görüleceği üzere bu değerlendirme yöntemi, kontrol ve deneysel gruplar arasındaki farkları saptamak için her grubu kendi içinde (alışma ve sınama evrelerini kıyaslayarak) değerlendirmektedir. Zorunlu yüzme testinin mantıksal temeliyle örtüşen bu yöntem, sinirbilimdeki birçok başka karşılaştırma için uygun değildir ve yaygın bir istatistiksel hatadır (bk. Nieuwenhuis, Forstmann ve Wagenmakers, 2011).

Zorunlu yüzme testinin farelere uyarlanması (Porsolt, Bertin ve Jalfre, 1977) belirgin bir değişiklik getirmiştir. Sıçanlarda iki gün yapılan yüzme testi, farelerde tek bir gün yapılmakta ve toplam 6 dakika sürmektedir. Ancak testin deneysel mantığı ve analiz yöntemi aynıdır. Fare zorunlu yüzme testinin ilk 2 dakikası alışma evresi, son 4 dakikası ise sınama evresidir. Bu ayrım, farelerin genel hareketliliklerinin 6 dakika içindeki değişimi temel alınarak yapılmıştır. Fareler genellikle testin ilk 2 dakikasında çok daha hareketli olurlar ve üçüncü dakikadan itibaren hareketlilik seviyelerinde belirgin bir düşüş başlar. Bu nedenle fare testinin ilk iki dakikası sıçan testinin ilk gününe benzer ve alışma evresini oluşturur. Gruplar arasındaki karşılaştırma ise sınama evresini oluşturan son 4 dakika özelinde yapılır (Petit-Demouliere, Chenu ve Bourin, 2005). Benzer biçimde, yukarıda değinilen sınama ve alışma evrelerini kıyaslayan alternatif yöntemin farelerde uygulanması da mümkündür.

Zorunlu yüzme testinin ve oluşturduğu davranışsal çaresizliğin esasen hangi olguyu ölçtüğü devam eden bir araştırma ve tartışma konusudur (De Pablo, Parra, Segovia ve Guillaumon, 1989; Kara, Stukalin ve Einat, 2018; Unal ve Canbeyli, 2019). Buna karşın bu modelin insanlarda faydalı olacak antidepresan uygulamaları tespit etmedeki gücü sayısız kez gösterilmiştir. Bu “pratik başarı” davranışsal çaresizlik paradigmasına dayanan bir başka modelin, kuyruk asma testinin ortaya çıkmasını sağlamıştır.



Şekil 2. Zorunlu yüzme testi düzeneği (He ve Corscadden, 2021)

3.4. Kuyruk Asma Testi

Davranışsal çaresizlik paradigmasına dayanan alternatif bir kemirgen sınama yöntemi ise kuyruk asma testidir (Steru vd., 1985). Fareler için geliştirilmiş ve fare zorunlu yüzme testindeki gibi 6 dakika süren bu basit uygulama, hayvanın kuyruğundan tavana asılmasından ibarettir (uygulamanın video kaydı için bk. Can vd., 2012). Kuyruğunun orta kısmı güçlü bir bant ile yerden en az 35 cm yüksek bir kancaya yapıştırılan hayvanın, motor hareketleri ile hareketsiz kaldığı anlar kaydedilir. Hayvanın hareketleri ileri geri veya

sağa sola sallanması, kuyruğunu yakalamak için doğrulmaya çalışması ve kas hareketleri ile titremelerden (jerk) oluşur (Cryan, Mombereau ve Vassout, 2005; Steru vd., 1985). Bu motor tepkiler, zorunlu yüzme testindeki etkin davranışlar ile aynı şekilde değerlendirilir. Hayvanın hareketsiz kaldığı anlar ise davranışsal çaresizlik göstergesidir (Unal ve Canbeyli, 2019).

Kuyruk asma testi, tıpkı zorunlu yüzme testi gibi monoaminerjik agonistlere, diğer klasik antidepresan ilaçlara ve birçok atipik antidepresan ilaca tepki vermektedir. Ayrıca belirli ilaçların doz farklarına daha duyarlı olabilmektedir (Can vd., 2012; Cryan vd., 2005; Steru vd., 1985). Bu test, kendi başına uygulanabildiği gibi zorunlu yüzme testinin verilerini doğrulamak için ilave bir yöntem olarak da kullanılmaktadır. Ancak bu testin sadece farelerde uygulanması gerekir. Yetişkin sıçanların ağırlıkları kuyruklarından asılabilmeleri için fazladır ve bu uygulama kuyruk kopmalarına/yaralanmalarına neden olabilir.

4. KAYGI/ANKSİYETE

4.1. Yükseltilmiş Artı Labirent Testi ve Kaygı Davranışı

Kemirgen kaygı modelleri, hayvanların görece kaygılı oldukları durumlarda “kapalı” ve “açık” ortamlarda farklı seviyelerde keşif davranışı göstermelerine ve *açık ortamlardan kaçınmalarına* dayanır. Kapalı ortam olarak ifade edilen, çevresi (iki veya üç tarafı) yüksek plakalarla kapatılmış, görece karanlık alanlardır. Buna karşın açık ortam aynı yüz ölçümüne ve biçime sahip, görece aydınlık bir alanı ifade eder. Birçok duygulanımsal davranış testi gibi esasen tek, belirli bir davranışın gözlemlenmesine da-

yanan kemirgen kaygı ölçümleri, aynı düzende görece aydınlık ve karanlık bölmelerin oluşturulmasıyla yapılır. Bu mantık çerçevesinde geliştirilen ilk kemirgen davranış testi, yükseltilmiş Y-düzeneğidir (Montgomery ve Monkman, 1955). Bu düzenek, stres (orijinal çalışmada *korku*) durumları ile keşif davranışının ilişkili olduğu fikrine dayanan ilk modeldir.

Yükseltilmiş Y-düzeneğinden 30 yıl sonra yine sıçanlar için geliştirilen ve hâlen yaygın olarak kullanılan *kaygı* davranışı testi ise yükseltilmiş artı labirent düzeneğidir (Pellow, Chopin, File ve Briley, 1985; Pellow ve File, 1986). Kısa zamanda farelere de uyarlanan (Lister, 1987) bu düzenek hem kaygı yaratan (anksiyojenik) uygulamaların hem de kaygı davranışını baskılayan (anksiyolitik) uygulama ve ilaçların etkisini ölçmek için kullanılır (Türkçe derlemeler için bk. Aykaç, Süer ve Taşkiran, 2015; Çalışkan, Akat ve Zaloğlu, 2017). Bu düzenek yerden en az yarım metre yüksekliktedir. Artı şeklinde birbirine bakan iki açık ve etrafı yüksek (15-30 cm) plakalarla kapatılarak görece karanlık bırakılmış iki kapalı koldan oluşur (Şekil 3). Kol uzunlukları farelerde yaklaşık 35 cm, sıçanlarda yaklaşık 50 cm'dir. Benzer biçimde, kol genişliği fare düzeneklerinde genelde 5 cm, sıçanlarda ise yaklaşık 10 cm olur. Hayvanlar düzeneğin ortasına veya açık kollarından birine bırakılır ve 20 dakika boyunca gözlemlenir. Düzenekte özgürce dolaşan hayvanların açık ve kapalı kollarda geçirdikleri süreler ile farklı kollara giriş sayıları kaydedilir. Kapalı kollarda geçirilen toplam süre ve kapalı kollara giriş sayısı, hayvanın kaygı seviyesi ile doğru orantılıdır (farelerdeki uygulamanın video kaydı için bk. Komada, Takao ve Miyakawa, 2008).

Labirentin yüksekte olması, hayvanların açık kollar üzerinde kaygı seviyelerini arttırmak için gereklidir. Ancak buradaki temel

ölçüm açık ve kapalı kollar arasında yapılır. Her davranış testinde olduğu gibi farklı laboratuvarlardaki yükseltmiş artı labirent düzenekleri de belirgin fiziksel farklılıklar gösterebilmektedir. Hayvanların kazara düzeneden düşmesini engellemek için açık kolların ince tellerle, şeffaf pleksiglas veya cam bariyerlerle kapatıldığı düzenekler mevcuttur. Belirli düzeneklerde ise açık kollar orijinal çalışmada olduğu gibi (Pellow vd., 1985) herhangi bir bariyer kullanmadan tamamen açık biçimde bırakılırken, kapalı kollar opak bir malzeme yerine belirli oranda saydam bariyerlerle çevrilir. Bu durum, farklı laboratuvarlardan gelen sonuçlarının karşılaştırılmasını ciddi biçimde zorlaştırmaktadır. Daha da önemlisi, bu farklı uygulamalar, anksiyolitik ilaçların geliştirmesinde en temel kemirgen davranış modeli olan bu testin etolojik açıdan farklı biçimlerde değerlendirildiğini göstermektedir.

Düzeneğin farklı kollarında geçirilen süreler hangi içgüdü ve davranışla ilişkilidir? Kaygı davranışı gösteren kemirgenlerin kapalı kolları tercih etmeleri, *tigmotaksis* (Simon, Dupuis ve Costentin, 1994; Treit ve Fundytus, 1988) olarak adlandırılan duvarlara yakın durma davranışından mı kaynaklanmaktadır? Yoksa az ışık alan, karanlık bölgelere gitme eğiliminin bir sonucu mudur? Pellow ve arkadaşlarının (1985) orijinal çalışmaları, açık kollardan kaçınma (ve dolayısıyla kapalı kolları tercih etme) davranışının yenilik etkisinden ve aydınlatma seviyesinden etkilenmediği belirtmektedir. Bu bakımdan düzenede gözlemlenen tigmotaksis, yenilik etkisi ve ortamdaki ışık seviyesi ile ilişkili olduğu bilinen *keşif davranışından* bağımsız, kendi başına bir olgu olarak ele alınmıştır. Aydınlatmanın yükseltmiş artı labirent düzeneğinde herhangi bir etkisi olmadığını belirten çalışmalar daha sonra da tekrarlanmıştır (bk. Becker ve Grecksch, 1996).

Buna karşın hem ışık seviyesinin hem de duvar tiplerinin (opak veya saydam) açık ve kapalı kollarda geçirilen süreyi etkilediğini gösteren çalışmalar da yapılmıştır (Garcia, Cardenas ve Morato, 2005; Violle, Balandras, Le Roux, Desor ve Schroeder, 2009). Pellow ve arkadaşlarının (1985) mantıksal çerçevesine aykırı biçimde, aşağıda açıklanan açık alan testi ve keşif davranışı modelleri (Crawley, 1985) ile karanlığa gitme içgüdüsünü temel alan aydınlık/karanlık kutu testi de kaygı ölçümü için kullanılmaktadır (Bourin ve Hascoët, 2003; Takao ve Miyakawa, 2006).



Şekil 3. Yükseltilmiş artı labirent düzeneği (He ve Corscadden, 2021)

4.2. Yükseltilmiş Sıfır Labirent Testi ve Benzer Kaygı Düzenekleri

Yükseltilmiş artı labirent testinde kolların arasında kalan kare kısım, bir diğer deyişle artı şeklinin ortası, üçüncü bir bölme oluşturmaktadır. Kapalı kollardan aydınlık, açık kollardan ise karanlık kalan bu merkez bölme, kapalı ve açık kolda geçirilen süre karşılaştırmasına dâhil edilmemektedir. Böylece bu küçük kısımda fazla vakit geçiren hayvanlar, diğer hayvanlardan görece az bir süre sınanmış olmaktadır. Bu sorunu ortadan kaldırmak için geliştirilen yükseltilmiş sıfır labirent testi, “O” şeklinde bir labirentin birbirine bakan ve yuvarlağın dörtte birini oluşturan 2 kısmının (yanlarının) kapatılması ile oluşturulmuştur (Kulkarni, Singh ve Bishnoi, 2007) (Şekil 4). Bu test aynı anksiyojenik ve anksiyolitik uygulamalarla kullanıldığında yükseltilmiş artı labirent testi ile benzer sonuçlar vermektedir (Braun, Skelton, Vorhees ve Williams, 2011).

Yükseltilmiş labirent testlerindeki temel mantığı biraz daha karmaşık bir düzenekte yaratmak da mümkündür. Bu amaçla bir bellek testi olan ve 8 koldan oluşan radyal kol labirentine (bk. Atesyakar, Canbeyli ve Unal, 2020) benzer bir düzenek oluşturulmuştur. Radyal kol labirentinden farklı biçimde, kollar rampalar aracılığıyla değişik yüksekliklere yerleştirilmiş ve farelerin farklı yüksekliklerdeki kollarda geçirdikleri süreler karşılaştırılmıştır (Ennaceur, Michalikova, van Rensburg ve Chazot, 2006).



Şekil 4. Yükseltilmiş sıfır labirent düzeneği (He ve Corscadden, 2021)

4.3. Kaygı Modellerinin Deneysel Mantiğı

Pellow ve arkadaşlarının (1985) orijinal yükseltilmiş artı labirent çalışmasındaki temel bulgulardan biri, açık kollara hapsedilen hayvanlarda kapalı kollarda tutulanlara göre daha yüksek seviyede plazma kortikosteron (CORT) bulunmasıdır. Bu düzeneklerin kaygı modeli olarak kullanılmasındaki temel neden ise barbitürat ve benzodiazepinler başta olmak üzere birçok anksiyolitik ilacın açık kolda geçirilen süreyi (ve açık kollara girme sayısını), kontrol gruplarına göre belirgin biçimde arttırmasıdır (Commissaris, 1993). Bu bakımdan, yükseltilmiş labirent ve diğer

kaygı testleri, kaygı yaratan veya kaygıyı azaltan uygulama ve ilaçlara farklı tepkiler verdikleri için birer “kaygı testi”dir. Yukarıda açıklandığı üzere, döngüsel bir akıl yürütme olarak değerlendirilebilecek bu çıkarım, davranışsal çaresizlik paradigması için de geçerlidir (Unal ve Canbeyli, 2019; Unal ve Moustafa, 2021). Bu görüş kuramsal bir mantıktan ziyade pratik gerekçelerle ortaya çıkmıştır. Buna göre bir davranış düzeneğinin psikopatoloji modeli olması için o psikopatolojiyi hedefleyen terapötik uygulamalara ayırıştırıcı tepki vermesi gerekir.

Tıpkı davranışsal çaresizlik modelinde olduğu gibi bu kemirgen kaygı testleri hayvanların duygulanımsal süreçlerini kendi içinde ölçmek için kullanılamaz. Yukarıda açıklanan düzeneklerden birinde sınanan tek bir hayvanın açık ve kapalı bölmelerde geçirdiği süreyi kıyaslamak anlamsızdır. Hayvan tüm deney süresini kapalı bölmelerde geçirse bile “kaygılı” veya “anksiyete seviyesi yüksek” olarak tanımlanamaz. Benzer biçimde, tüm test süresini açık bölmelerde geçiren bir hayvanda hiç kaygı olmadığını söyleyemeyiz. Bunun temel nedeni, davranış düzeneklerinde değerlendirilen herhangi bir davranışın referans hattının (baseline) sabit olmamasıdır. Örneğin, görece çok iyi aydınlatılmış bir laboratuvarında yükseltilmiş artı labirent düzeneğinin açık ve kapalı kollarının lüks seviyesi ile az aydınlatılmış bir ortamdaki düzeneğin açık ve kapalı kollarının lüks seviyesi farklı olacaktır. Açık ve kapalı kollar arasında benzer oranda aydınlatma farkı olsa bile, açık kolun görece az veya çok aydınlatılmış olması hayvanın davranışında (kapalı ve açık alan tercihlerinde) bir taban veya tavan etkisi yaratabilir. Tabii bu olasılık açık ve kapalı bölmelerin yarattığı temel farkın ışıklandırmadaki farklılık (aydınlık ve karanlık) olduğu görüşüne dayanmaktadır.

Sonuçta modelin sabit bir referans değeri olmadığından, bir deney hayvanının kaygı seviyesi bir defa yapılan bir test ile ölçülemez. Tek bir hayvanın kaygı seviyesi ancak değişik zamanlarda yapılan iki ölçümle değerlendirilebilir. Pre-test ve post-test olarak adlandırılacak birinci ve ikinci yükseltilmiş labirent testleri, hayvanın kaygı davranışındaki muhtemel değişiklikleri ortaya çıkaracaktır. Diğer yaygın uygulama ise farklı kontrol ve deneysel grupların karşılaştırılmasıdır. Bu uygulamada farklı gruplardaki hayvanların açık ve kapalı alanlarda geçirdikleri süreler kıyaslanır ve kaygı seviyesi diğer gruba göre belirlenir. Test sonuçlarındaki bu “görecelik”, davranışsal hayvan deneylerinin insanlarda uygulanan anket/envanter çalışmalarından önemli bir farkı, bir bakıma dezavantajıdır. İnsanlarda uygulanan envanterler, örneğin, bir zekâ (IQ) testi, katılımcının skorunu o envanteri oluşturan popülasyonun skoru ile karşılaştırarak anlamlandırır. Belirli bir popülasyondan elde edilmiş ve bu örnekte normal dağılım gösteren veri serisi, envanterin referans noktasıdır. Kemirgen çalışmalarında ise buna benzer referans verileri elde edilememektedir. Araştırma laboratuvarları ve sınıanan kemirgen kolonileri (aynı tür ve suşa mensup fakat farklı laboratuvarlarda üretilen ve barındırılan kemirgen grupları) arasındaki belirgin farklılıklardan dolayı, referans olabilecek davranışsal veri havuzları oluşturulamamaktadır.

4.4. Açık Alan Testi: Lokomotor Etkinlik, Keşfetme Davranışı ve Kaygı

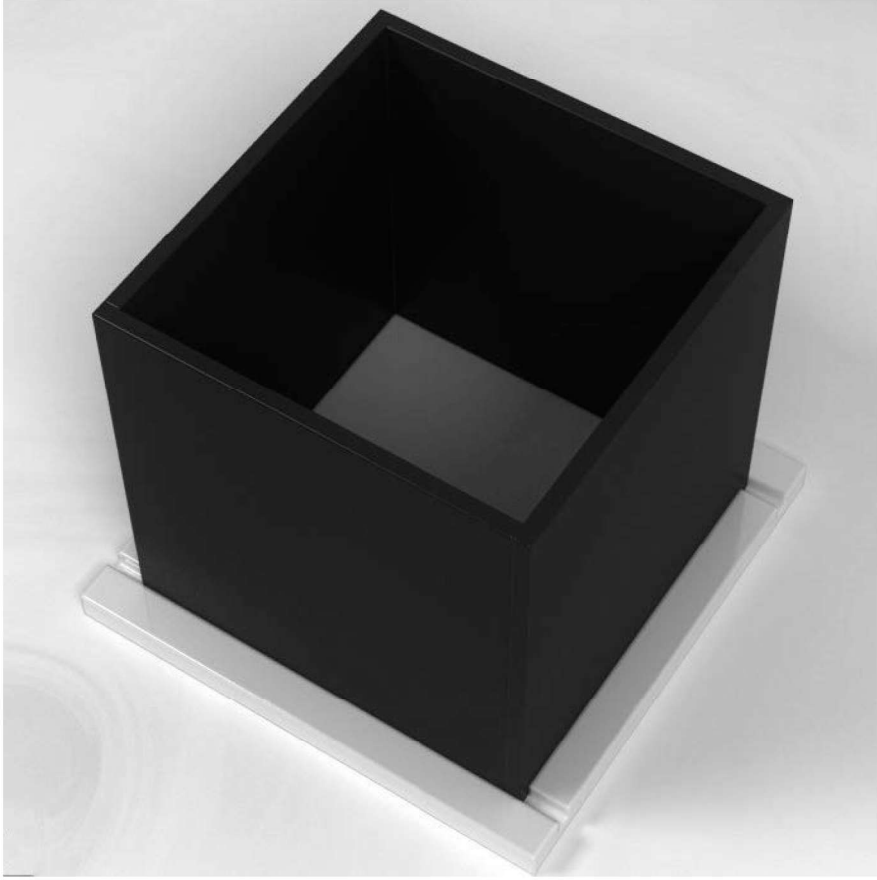
Açık alan testi, kemirgenlerde lokomotor etkinlik (genel hareketlilik seviyesi) ve kaygı ölçümleri için kullanılan basit bir davranış modelidir (Hall ve Ballachey, 1932; Walsh ve Cummins, 1976). Ke-

mirgen, kare şeklinde bir kutuya (Şekil 5) bırakılır ve genellikle 10 dakika boyunca gözlemlenir. Hayvanın lokomotor etkinlik süresi, bir diğer ifade ile yer değiştirmek için hareket hâlinde olduğu zamanlar kaydedilir. Tek gün ve tek sefer süren bu basit uygulama, davranışsal fenotipleme çalışmalarında sıkça kullanılır. Açık alan testi, yukarıda açıklanan davranışsal çaresizlik testlerinin güvenilirliği için özellikle gereklidir. Zorunlu yüzme testindeki hareketsizlik farkı, deneysel grup ve kontrol grubu arasındaki genel bir lokomotor etkinlik farkından kaynaklanıyor olabilir. Bu genel lokomotor etkinlik veya hareketlilik farkı metabolik bir değişkenin, örneğin, bir grubun daha enerjik olmasının yansıması olabilir. Bu bakımdan açık alan testi, zorunlu yüzme testi için kritik bir kontrol uygulamasıdır (Unal ve Canbeyli, 2019).

Her labirent testinde olduğu gibi açık alan testinde de hayvanın diğer tipik davranışları kaydedilir. Arka ayakları üzerinde ayağa kalkma, belirgin biçimde etrafı koklama veya kaşınma davranışları not edilir. Özellikle testin ilk dakikalarında hiç lokomotor etkinlik veya baş-vücut hareketi olmaması, hayvanın donma tepkisi verdiğiine işaret eder (bk. Power ve McGaugh, 2002). Yine diğer uygulamalarda olduğu gibi test sonunda hayvanın dışkılarının sayılması önemlidir. Dışkı sayısı akut korku ve kaygı ile doğru orantılı olarak değerlendirilir.

Açık alan testi aynı zaman yükseltilmiş artı labirent testindeki deneysel mantık doğrultusunda bir kaygı ölçeği olarak da kullanılır. Deney hayvanının kare şeklindeki düzeneğin ortasında ve kenarlarda (düzenek duvarlarına bitişik veya çok yakın mesafede) geçirdiği süreler karşılaştırılır. Bu bakımdan açık alan testi, kendi başına bir kaygı modeli olarak veya yükseltilmiş labirent testlerinin sonuçlarının ikinci bir model ile teyit edilmesi için

kullanılabilir (Aykaç vd., 2015; Carola, D'Olimpio, Brunamonti, Mangia ve Renzi, 2002). Yukarıda yükseltilmiş artı labirent testinin deneysel mantığı için verilen tartışma bu paradigmada da geçerlidir. Kapalı alana gitme eğilimi ortamdaki ışık farkından bağımsız değerlendirilecek ise açık alan düzeneğinin duvarları saydam yapılabilir. Ancak hayvanların kaygı davranışını aydınlatmayla ilişkili gören yaklaşıma göre, her tarafı eşit aydınlatılmış saydam bir kutu kullanıldığında düzeneğin her tarafı hayvan için eşit derecede güvenli olacak, bu nedenle kaygı seviyesi ölçülemez olacaktır. Bu ikinci kuramsal yaklaşım ile geliştirilen aydınlık/karanlık kutu testi, fareleri (Bourin ve Hascoët, 2003; Takao ve Miyakawa, 2006) ve sıçanları (Arrant, Schramm-Sapyta ve Kuhn, 2013) birbirine bağlı bir aydınlık ve bir karanlık bölmeden oluşan düzenek ile sınımlanmaktadır. Aydınlık bölme yeni ortamları *keşfetme içgüdüsüne* (Crawley, 1985) hitap ederken karanlık bölme kaygılı hayvanlar için doğal bir sığınak oluşturmaktadır.



Şekil 5. Açık alan düzeneği (He ve Corscadden, 2021)

SONUÇ

Kemirgen davranış testleri, diğer deneysel hayvan modelleri gibi psikoloji tarihinde önemli bir yer tutan *davranışçı akımın* bir ürünüdür. İlk aşamada sadece davranışı gözlemlemek, sınıflandırmak ve yönlendirmek için kullanılan bu modeller, zaman içinde deneysel psikoloji alanının dışına taşınmış ve beyin araştırmalarında kullanılmaya başlanmıştır. Deneysel ablasyon yöntemiyle beraber kullanılan kemirgen davranış modelleri, davranışsal sinirbilimin en temel ve yaygın yöntemlerinden birine dönüş-

müştür. Kemirgen testlerinin lezyon çalışmalarıyla birleştirilmesiyle başlayan bu kullanım alanı, yeni teknolojilerle önemini yitirmemiş; aksine genişlemeye devam etmiştir. Kemirgen davranış modellerinin klasik elektriksel lezyon çalışmalarındaki kullanımı ile en yeni araştırma teknikleri ile yapılan sistem sinirbilimi deneylerindeki kullanımı farksızdır. Transgenik kemirgenlerle yapılan davranışsal fenotipleme veya optogenetik, kemogenetik gibi yeni nesil (hücre düzeyinde seçicilik sağlayan) nöronal sessizleştirme/etkinleştirme deneyleri ancak kemirgen davranış modelleri ile işlevsel bilgiler üretmektedir.

Bu bölümde incelenen modellerin bir amacı, beyindeki korku ve kaygı mekanizmalarını ortaya çıkarmak ve bunların olağan ve patolojik korku/kaygı davranışı üzerindeki etkilerini anlamaktır. Bir diğer amaç ise olağan dışı korku ve kaygıya dayanan hastalıklara yönelik ilaçlar geliştirmektir. Tasarımı ve uygulaması görece kolay görünen ve birçok bilimsel teknikten eski olan bu davranış testleri hem temel hem de (pre)klinik sinirbilimin ayrılmaz bir parçasıdır. Ancak bu durum davranış modellerinin kuramsal olarak sorgulanmadıkları anlamına gelmez. Yukarıda değinildiği üzere, çok yaygın bir kullanım alanı olan zorunlu yüzme testinin esasen bir “davranışsal çaresizlik” durumu ölçüp ölçmediği bile tartışılmaktadır. Diğer modeller için de kuramsal açıdan benzer görüş ayrılıkları olabilmekte ve yükseltilmiş artı labirent testinde olduğu gibi aynı davranış testi çok farklı biçimlerde kullanılabilir.

İncelenen zihinsel ve davranışsal olgudan bağımsız olarak bir kemirgenin basit bir düzende ne kadar ve nasıl hareket edeceğini belirleyen genel mekanik (fizyolojik/metabolik) ve psikolojik (bilişsel/duygulanımsal) etkenler vardır. En temel mekanik veya

metabolik etken hayvanın enerji düzeyidir. Psikolojik etkenler ise düzenekte ölçülen kaygı seviyesinden fazladır. Hayvanın sınamadan hemen önce yaşayabileceği belirgin stres, akut korku davranışı olarak gözlemlenebilir. Böyle bir durumda ortaya çıkan donma davranışı, hayvanın duvar kenarına yönelmesini ifade eden ve kaygı ile ilişkilendirilen tigmotaksisten farklıdır. Kemirgenin genel hareketlilik seviyesini etkileyecek bir diğer temel etken ise yukarıda değinilen keşfetme içgüdüdür (Crawley, 1985). Bu olgunun yansıması olan keşfetme davranışı, yukarıda açıklanan açık alan ve aydınlık/karanlık kutu testleri dışında delikli tahta testi (Brown ve Nemes, 2008; Nolan ve Parkes, 1973) ile de sınanabilmektedir.

Kemirgenin sınıandığı saat dilimi, hayvanın sirkadyen (günlük) ritmi ile ilişkili olarak performansını etkileyen diğer önemli unsurdur. Unutulmamalıdır ki noktürnal (gece aktif olan) sıçan ve fareler kullanan davranışsal hayvan çalışmaları da deneycilerin uyanık ve faal olduğu gündüz saatlerinde yapılmaktadır. Hâlbuki bu zaman dilimi, deney hayvanlarının “gece” sine denk gelmektedir. Birçok kemirgenin uyuyup uyanarak ve görece sessizce geçirdiği bu saatler, vijilans ve enerjilerinin düşük olduğu zamanlardır. Aynı davranış testinin sabah veya öğlen saatlerinde icra edilmesi ile gece vakti (hatta akşamüstü) yapılması büyük performans/ölçüm farkları oluşturmaktadır (Jud, Schmutz, Hampp, Oster ve Albrecht, 2005; Kelliher vd., 2000). Testin yapıldığı ortamdaki genel aydınlatma, sıcaklık ve nem oranı kemirgenin davranışını etkileyen diğer unsurlardır.

Hayvanların test performansını belirleyen bu etkenler deneysel tasarımın karıştırıcı değişkenleridir. Kemirgen davranış çalışmalarının ana pratik kaygısı bu değişkenleri mümkün oldu-

ğunca kontrol etmektir. Kemirgenlerin kafeslerinden alınıp herhangi bir test düzeneğine taşınması bile belirli oranda bir akut stres yaratır. Deneycilerin algılayamadığı veya daha az duyarlı olduğu kokular ve ultrasonik sesler de kemirgenleri belirgin biçimde etkileyebilir.

Davranış testlerinin güvenilirliğini tehdit eden tüm bu etkenlere karşın, kemirgen korku ve kaygı modellerinin önemli bir gücü vardır. Bu modeller insanlarda uygulanacak antidepresan ve anksiyolitik tedavilerin etkinliğini ölçmek –daha doğrusu tahmin etmek– için oldukça faydalı olmuştur (Unal ve Canbeyli, 2019). Söz konusu duygudurum bozuklukları tanım itibariyle insana özgü hastalıklardır (bk. *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı; DSM-V*). Bu bakımdan kemirgenleri belirli bir süre için basit düzeneklere yerleştirmekten oluşan davranış testlerinin, karmaşık ve çok boyutlu psikopatolojileri ne kadar modelleyebildikleri kuramsal açıdan tartışılmalıdır (bk. De Pablo, Parra, Segovia ve Guillamon, 1989; Kara, Stukalin ve Einat, 2018; Unal ve Canbeyli, 2019). Ancak bu kuramsal tartışmalar söz konusu testlerin pratikteki başarısından bağımsız düşünülemez. Kemirgen davranış testlerinin ilaç ve diğer terapötik uygulamaların etkilerini (tutarlı bir biçimde) tahmin etmesi, psikometride öngörü geçerliliği olarak bilinir. Görüldüğü üzere hem zorunlu yüzme testinin hem de yükseltilmiş labirent testlerinin oldukça yüksek öngörü geçerlilikleri vardır. Kemirgen davranış modellerinin korku ve kaygı araştırmalarındaki yaygın kullanımı, uygulamadaki bu başarının sonucudur. Bu bölümde, kuramsal mantıkları ve uygulama esaslarıyla incelenen davranış modelleri, güncel psikofarmakoloji çalışmalarının ve sistem sinirbiliminin en temel yöntemlerindedir.

TEŞEKKÜR

Bu kitap bölümünün şekillenmesine olanak sağlayan deneysel çalışmalar, Boğaziçi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, TÜBİTAK ve EMBO tarafından sağlanan fonlarla Boğaziçi Üniversitesi Davranışsal Sinirbilim Laboratuvarı'ndaki öğrencilerin sonsuz bilimsel merakları ve yetenekleri sayesinde icra edilmiştir. Şekillerde gösterilen davranış düzenekleri Maze Engineers (Skokie, IL, ABD) şirketinin web sayfasından izin alınarak kullanılmıştır (bk. He ve Corscadden, 2021).

KAYNAKLAR

- Abbott, A. (2004). The Renaissance rat. *Nature*, 428(6982), 464-466. doi:10.1038/428464a
- Aggleton, J. P. ve Young, A. W. (2000). The enigma of the amygdala: On its contribution to human emotion. *Cognitive neuroscience of emotion.*, Series in affective science. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Allen, L. S. ve Gorski, R. A. (1990). Sex difference in the bed nucleus of the stria terminalis of the human brain. *The Journal of comparative neurology*, 302(4), 697-706. doi:10.1002/cne.903020402
- Arndt, D. L., Peterson, C. J. ve Cain, M. E. (2015). Differential rearing alters forced swim test behavior, fluoxetine efficacy, and post-test weight gain in male rats. *PLoS ONE*, 10(7), 1-21. doi:10.1371/journal.pone.0131709
- Arrant, A. E., Schramm-Sapyta, N. L. ve Kuhn, C. M. (2013). Use of the light/dark test for anxiety in adult and adolescent male rats. *Behavioural brain research*, 256, 119-127. doi:10.1016/j.bbr.2013.05.035
- Atesyakar, N., Canbeyli, R. ve Unal, G. (2020). Low cognitive competence as a vulnerability factor for behavioral despair in rats. *Behavioural Processes*, 174, 104103. doi:https://doi.org/10.1016/j.beproc.2020.104103

- Avery, S. N., Clauss, J. A. ve Blackford, J. U. (2016). The Human BNST: Functional Role in Anxiety and Addiction. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 126–141. doi:10.1038/npp.2015.185
- Aykaç, A., Süer, K. ve Taşkıran, C. (2015). Anksiyete araştırmalarında kullanılan sıçan davranış modelleri. *Marmara Medical Journal*. Marmara Üniversitesi. doi:10.5472/MMJ.2015.03661.1
- Azevedo, F. A. C., Carvalho, L. R. B., Grinberg, L. T., Farfel, J. M., Ferretti, R. E. L., Leite, R. E. P., ... Herculano-Houzel, S. (2009). Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *Journal of Comparative Neurology*, 513(5), 532–541. doi:https://doi.org/10.1002/cne.21974
- Barendse, P. J. J., van Grootheest, G., Jansen, R. F., Pieneman, A. W., Ogren, S. O., Verhage, M. ve Stiedl, O. (2008). Differential involvement of the dorsal hippocampus in passive avoidance in C57bl/6J and DBA/2J mice. *Hippocampus*, 18(1), 11–19. doi:10.1002/hipo.20356
- Bangasser, D. A., Waxler, D. E., Santollo, J. ve Shors, T. J. (2006). Trace conditioning and the hippocampus: the importance of contiguity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 26(34), 8702–8706. doi:10.1523/JNEUROSCI.1742-06.2006
- Bassett, D. S. ve Sporns, O. (2017). Network neuroscience. *Nature neuroscience*, 20(3), 353–364. doi:10.1038/nn.4502
- Becker, A. ve Grecksch, G. (1996). Illumination has no effect on rats' behavior in the elevated plus-maze. *Physiology & Behavior*, 59(6), 1175–1177. doi:https://doi.org/10.1016/0031-9384(95)02224-4
- Bennett, S. H., Kirby, A. J. ve Finnerty, G. T. (2018). Rewiring the connectome: Evidence and effects. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 88, 51–62. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.03.001
- Blanchard, D. C. ve Blanchard, R. J. (1972). Innate and conditioned reactions to threat in rats with amygdaloid lesions. *Journal of*

- Comparative and Physiological Psychology*. US: American Psychological Association. doi:10.1037/h0033521
- Bourin, M. ve Hascoët, M. (2003). The mouse light/dark box test. *European journal of pharmacology*, 463(1-3), 55-65. doi:10.1016/s0014-2999(03)01274-3
- Braun, A. A., Skelton, M. R., Vorhees, C. V ve Williams, M. T. (2011). Comparison of the elevated plus and elevated zero mazes in treated and untreated male Sprague-Dawley rats: effects of anxiolytic and anxiogenic agents. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 97(3), 406-415. doi:10.1016/j.pbb.2010.09.013
- Brett, C. W., Burling, T. A. ve Pavlik, W. B. (1981). Electroconvulsive shock and learned helplessness in rats. *Animal Learning & Behavior*, 9(1), 38-44. doi:10.3758/BF03212023
- Brown, G. R. ve Nemes, C. (2008). The exploratory behaviour of rats in the hole-board apparatus: is head-dipping a valid measure of neophilia? *Behavioural processes*, 78(3), 442-448. doi:10.1016/j.beproc.2008.02.019
- Buzsaki, G. (2006). *Rhythms of the brain*. *Rhythms of the brain*. New York, NY, US: Oxford University Press. doi:10.1093/acprof:oso/9780195301069.001.0001
- Buzsaki, G. (2010). Neural syntax: cell assemblies, synapsembles, and readers. *Neuron*, 68(3), 362-385. doi:10.1016/j.neuron.2010.09.023
- Buzsaki, G. ve Moser, E. I. (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nature neuroscience*, 16(2), 130-138. doi:10.1038/nn.3304
- Çalışkan, H., Akat, F. ve Zaloglu, N. (2017). Şartsız Hayvan Anksiyete Testleri. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*. Ankara Üniversitesi Keçiören Yerleşkesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Fatih Cad. 197/A 06290 Keçiören, Ankara: Ankara Üniversitesi. doi:10.1501/Ashd_0000000124

- Can, A., Dao, D. T., Terrillion, C. E., Piantadosi, S. C., Bhat, S. ve Gould, T. D. (2012). The tail suspension test. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (59), e3769–e3769. doi:10.3791/3769
- Carlsen, J. ve Heimer, L. (1988). The basolateral amygdaloid complex as a cortical-like structure. *Brain research*, 441(1-2), 377–380. doi:10.1016/0006-8993(88)91418-7
- Carola, V., D'Olimpio, F., Brunamonti, E., Mangia, F. ve Renzi, P. (2002). Evaluation of the elevated plus-maze and open-field tests for the assessment of anxiety-related behaviour in inbred mice. *Behavioural brain research*, 134(1-2), 49–57. doi:10.1016/s0166-4328(01)00452-1
- Chourbaji, S., Zacher, C., Sanchis-Segura, C., Dormann, C., Vollmayr, B. ve Gass, P. (2005). Learned helplessness: Validity and reliability of depressive-like states in mice. *Brain Research Protocols*, 16(1), 70–78. doi:https://doi.org/10.1016/j.brainresprot.2005.09.002
- Chowdhury, N., Quinn, J. ve Fanselow, M. (2005). Dorsal hippocampus involvement in trace fear conditioning with long, but not short, trace intervals in mice. *Behavioral neuroscience*, 119, 1396–1402. doi:10.1037/0735-7044.119.5.1396
- Ciocchi, S., Herry, C., Grenier, F., Wolff, S. B. E., Letzkus, J. J., Vlachos, I., ... Lüthi, A. (2010). Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature*, 468(7321), 277–282. doi:10.1038/nature09559
- Cominski, T., Jiao, X., Catuzzi Fragale, J., Stewart, A. ve Pang, K. (2014). The Role of the Hippocampus in Avoidance Learning and Anxiety Vulnerability. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 8, 273. doi:10.3389/fnbeh.2014.00273
- Commissaris, R. L. (1993). Chapter 17 - Conflict behaviors as animal models for the study of anxiety. F. B. T.-T. in the B. and N. S. van Haaren (Ed.), *Methods in Behavioral Pharmacology* içinde (C. 10, ss. 443–474). Elsevier. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-444-81444-9.50022-5

- Crawley, J. N. (1985). Exploratory behavior models of anxiety in mice. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 9(1), 37-44. doi:10.1016/0149-7634(85)90030-2
- Cryan, J. F., Mombereau, C. ve Vassout, A. (2005). The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: Review of pharmacological and genetic studies in mice. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(4), 571-625. doi:https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.009
- De Pablo, J. M., Parra, A., Segovia, S. ve Guillamon, A. (1989). Learned immobility explains the behavior of rats in the forced swimming test. *Physiology & behavior*, 46(2), 229-237.
- Deisseroth, K. (2015). Optogenetics: 10 years of microbial opsins in neuroscience. *Nature neuroscience*, 18(9), 1213-1225. doi:10.1038/nn.4091
- Detke, M. J., Rickels, M. ve Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*, 121(1), 66-72.
- Dong, H. W., Petrovich, G. D. ve Swanson, L. W. (2001). Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. *Brain research. Brain research reviews*, 38(1-2), 192-246. doi:10.1016/S0165-0173(01)00079-0
- Donner, N. C. ve Lowry, C. A. (2013). Sex differences in anxiety and emotional behavior. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*, 465(5), 601-626. doi:10.1007/s00424-013-1271-7
- Drossopoulou, G., Antoniou, K., Kitraki, E., Papathanasiou, G., Papalex, E., Dalla, C. ve Papadopoulou-Daifoti, Z. (2004). Sex differences in behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects induced by the forced swim test in rats. *Neuroscience*, 126(4), 849-857. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.04.044
- Duman, C. (2010). Models of Depression. *Vitamins and hormones*, 82, 1-21. doi:10.1016/S0083-6729(10)82001-1

- Durgam, R. C. (2001). Rodent models of depression: learned helplessness using a triadic design in rats. *Current protocols in neuroscience, Chapter 8*, Unit 8.10B. doi:10.1002/0471142301.ns0810bs14
- Duvarci, S., Bauer, E. P. ve Paré, D. (2009). The bed nucleus of the stria terminalis mediates inter-individual variations in anxiety and fear. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(33), 10357–10361. doi:10.1523/JNEUROSCI.2119-09.2009
- Duvarci, S. ve Pare, D. (2014). Amygdala microcircuits controlling learned fear. *Neuron*, 82(5), 966–980. doi:10.1016/j.neuron.2014.04.042
- Ecevitoglu, A., Canbeyli, R. ve Unal, G. (2019). Oral ketamine alleviates behavioral despair without cognitive impairment in Wistar rats. *Behavioural brain research*, 372, 112058. doi:10.1016/j.bbr.2019.112058
- Ecevitoglu, A., Soyman, E., Canbeyli, R. ve Unal, G. (2020). Paw preference is associated with behavioural despair and spatial reference memory in male rats. *Behavioural processes*, 180, 104254. doi:10.1016/j.beproc.2020.104254
- Eichenbaum, H. (2013). What H.M. taught us. *Journal of cognitive neuroscience*, 25(1), 14–21. doi:10.1162/jocn_a_00285
- Ennaceur, A., Michalikova, S., van Rensburg, R. ve Chazot, P. L. (2006). Models of anxiety: Responses of mice to novelty and open spaces in a 3D maze. *Behavioural Brain Research*, 174(1), 9–38. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.07.001
- Fanselow, M. (1999). Learning theory and neuropsychology: Configuring their disparate elements in the hippocampus. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 25(3), 275.
- Fanselow, M. (2000). Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behavioural brain research*, 110(1–2), 73–81. doi:10.1016/s0166-4328(99)00186-2
- Garcia, A. M. B., Cardenas, F. P. ve Morato, S. (2005). Effect of different illumination levels on rat behavior in the elevated plus-maze. *Phy-*

- siology & behavior*, 85(3), 265–270. doi:10.1016/ j.physbeh.2005.04.007
- Gerlai, R. (1996). Gene-targeting studies of mammalian behavior: is it the mutation or the background genotype? *Trends in Neurosciences*, 19(5), 177–181. doi:https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)20020-7
- Gewirtz, J. C., McNish, K. A. ve Davis, M. (2000). Is the hippocampus necessary for contextual fear conditioning? *Behavioural brain research*, 110(1–2), 83–95. doi:10.1016/s0166-4328(99)00187-4
- Giral, P., Martin, P., Soubrié, P. ve Simon, P. (1988). Reversal of helpless behavior in rats by putative 5-HT_{1A} agonists. *Biological psychiatry*, 23(3), 237–242. doi:10.1016/0006-3223(88)90034-0
- Gisquet-Verrier, P., Dutrieux, G., Richer, P. ve Doyère, V. (1999). Effects of lesions to the hippocampus on contextual fear: evidence for a disruption of freezing and avoidance behavior but not context conditioning. *Behavioral neuroscience*, 113(3), 507–522. doi:10.1037//0735-7044.113.3.507
- Hall, C. ve Ballachey, E. L. (1932). A study of the rat's behavior in a field. A contribution to method in comparative psychology. *University of California Publications in Psychology*, 6, 1–12.
- He, S. ve Corscadden, L. (2021). Maze Engineers. [https:// conductscience.com/maze/](https://conductscience.com/maze/) adresinden erişildi.
- Holland, P. C. ve Bouton, M. E. (1999). Hippocampus and context in classical conditioning. *Current Opinion in Neurobiology*, 9(2), 195–202. doi:https://doi.org/10.1016/S0959-4388(99)80027-0
- Isaacson, R. (2011). *The Limbic System*. 3Island Press. [https:// books.google.com.tr/books?id=cdwJswEACAAJ](https://books.google.com.tr/books?id=cdwJswEACAAJ) adresinden erişildi.
- Ju, G., Swanson, L. W. ve Simerly, R. B. (1989). Studies on the cellular architecture of the bed nuclei of the stria terminalis in the rat: II. chemoarchitecture. *Journal of Comparative Neurology*, 280(4), 603–621. doi:https://doi.org/10.1002/cne.902800410
- Jud, C., Schmutz, I., Hampp, G., Oster, H. ve Albrecht, U. (2005). A guideline for analyzing circadian wheel-running behavior in ro-

- dents under different lighting conditions. *Biological procedures on-line*, 7(1), 101-116.
- Kain, E. G., Koç, R. ve Ünal, G. (2021). Sosyal Tamponun Sıçanlardaki Davranışsal Etkileri. *Türk Psikoloji Dergisi*, 37(89). doi:10.31828/tpd1300443320200918m000042
- Kara, N. Z., Stukalin, Y. ve Einat, H. (2018). Revisiting the validity of the mouse forced swim test: Systematic review and meta-analysis of the effects of prototypic antidepressants. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 84, 1-11. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.11.003
- Kelliher, P., Connor, T. J., Harkin, A., Sanchez, C., Kelly, J. P. ve Leonard, B. E. (2000). Varying responses to the rat forced-swim test under diurnal and nocturnal conditions. *Physiology & Behavior*, 69(4), 531-539. doi:https://doi.org/10.1016/S0031-9384(00)00213-4
- Komada, M., Takao, K. ve Miyakawa, T. (2008). Elevated plus maze for mice. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (22), 1088. doi:10.3791/1088
- Koolhaas, J. M., de Boer, S. F., Buwalda, B. ve van Reenen, K. (2007). Individual Variation in Coping with Stress: A Multidimensional Approach of Ultimate and Proximate Mechanisms. *Brain, Behavior and Evolution*, 70(4), 218-226. doi:10.1159/000105485
- Krypotos, A.-M., Efftig, M., Kindt, M. ve Beckers, T. (2015). Avoidance learning: a review of theoretical models and recent developments. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 9, 189. doi:10.3389/fnbeh.2015.00189
- Kulkarni, S. K., Singh, K. ve Bishnoi, M. (2007). Elevated zero maze: a paradigm to evaluate antianxiety effects of drugs. *Methods and findings in experimental and clinical pharmacology*, 29(5), 343-348. doi:10.1358/mf.2007.29.5.1117557
- Lebow, M. A. ve Chen, A. (2016). Overshadowed by the amygdala: the bed nucleus of the stria terminalis emerges as key to psychiatric disorders. *Molecular psychiatry*, 21(4), 450-463. doi:10.1038/mp.2016.1

- LeDoux, J. (1992). Emotion and the amygdala. *The amygdala: Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*. New York, NY, US: Wiley-Liss.
- LeDoux, J. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual review of neuroscience*, 23, 155–184. doi:10.1146/annurev.neuro.23.1.155
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and molecular neurobiology*, 23(4-5), 727–738. doi:10.1023/a:1025048802629
- Legare, M. (1987). The use of general systems theory as metatheory for developing and evaluating theories in the neurosciences. *Behavioral Science*, 32(2), 106–120. doi:https://doi.org/10.1002/bs.3830320204
- Lister, R. G. (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92(2), 180–185. doi:10.1007/BF00177912
- Macleay, P. D. (1949). Psychosomatic disease and the “visceral brain”; recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine*. US: Lippincott Williams & Wilkins. doi:10.1097/00006842-194911000-00003
- Maier, S F. (1984). Learned helplessness and animal models of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 8(3), 435–446.
- Maier, Steven F ve Seligman, M. E. P. (2016). Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience. *Psychological review*, 123(4), 349–367. doi:10.1037/rev0000033
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian Fear Conditioning. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 897–931. doi:10.1146/annurev.neuro.24.1.897
- Martin, P., Soubrié, P. ve Puech, A. J. (1990). Reversal of helpless behavior by serotonin uptake blockers in rats. *Psychopharmacology*, 101(3), 403–407. doi:10.1007/BF02244061

- McDonald, A. J. (1998). Cortical pathways to the mammalian amygdala. *Progress in neurobiology*, 55(3), 257–332. doi:10.1016/s0301-0082(98)00003-3
- McDonald, A. J. (2014). Amygdala. M. J. Aminoff ve B. B. T. Robert (Second E. Daroff (Ed.), *Encyclopedia of the neurological sciences* içinde (ss. 153–156). Oxford: Academic Press. doi:10.1016/B978-0-12-385157-4.01113-1
- Molendijk, M. L. ve de Kloet, E. R. (2019). Coping with the forced swim stressor: current state-of-the-art. *Behavioural Brain Research*, 364(February), 1–10. doi:10.1016/j.bbr.2019.02.005
- Montgomery, K. C. ve Monkman, J. A. (1955). The relation between fear and exploratory behavior. *Journal of comparative and physiological psychology*, 48(2), 132–136. doi:10.1037/h0048596
- Moscarello, J. M. ve LeDoux, J. E. (2013). Active avoidance learning requires prefrontal suppression of amygdala-mediated defensive reactions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(9), 3815–3823. doi:10.1523/JNEUROSCI.2596-12.2013
- Mowrer, O. H. ve Lamoreaux, R. R. (1942). Avoidance conditioning and signal duration -- a study of secondary motivation and reward. *Psychological Monographs*. US: American Psychological Association. doi:10.1037/h0093499
- Mowrer, O. H. ve Lamoreaux, R. R. (1946). Fear as an intervening variable in avoidance conditioning. *Journal of Comparative Psychology*. US: Williams & Wilkins Company. doi:10.1037/h0060150
- Nestler, E. J., Gould, E. ve Manji, H. (2002). Preclinical models: status of basic research in depression. *Biological Psychiatry*, 52(6), 503–528. doi:https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01405-1
- Netto, C. A., Dias, R. D. ve Izquierdo, I. (1985). Interaction between consecutive learnings: Inhibitory avoidance and habituation. *Behavioral & Neural Biology*. US: Academic Press. doi:10.1016/S0163-1047(85)91048-9

- Nieuwenhuis, S., Forstmann, B. U. ve Wagenmakers, E.-J. (2011). Erroneous analyses of interactions in neuroscience: a problem of significance. *Nature Neuroscience*, 14(9), 1105–1107. doi:10.1038/nn.2886
- Nithianantharajah, J. ve Hannan, A. J. (2006). Enriched environments, experience-dependent plasticity and disorders of the nervous system. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(9), 697–709. doi:10.1038/nrn1970
- Nolan, N. A. ve Parkes, M. W. (1973). The effects of benzodiazepines on the behaviour of mice on a hole-board. *Psychopharmacologia*, 29(3), 277–288. doi:10.1007/BF00414043
- Ogren, S. ve Stiedl, O. (2010). Passive Avoidance. *Encycl. Psychopharmacol.* İçinde (ss. 960–967). doi:10.1007/978-3-642-27772-6_160-2
- Olds, J. ve Milner, P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*. US: American Psychological Association. doi:10.1037/h0058775
- Overmier, J. B. (2002). On learned helplessness. *Integrative Physiological & Behavioral Science*, 37(1), 4–8. doi:10.1007/BF02688801
- Panksepp, J. (2004). *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. Oxford university press.
- Papo, D., Buldú, J. M. ve Boccaletti, S. (2013). Network theory in neuroscience BT - Encyclopedia of Computational Neuroscience. D. Jaeger ve R. Jung (Ed.), (ss. 1–21). New York, NY: Springer New York. doi:10.1007/978-1-4614-7320-6_713-1
- Pare, D., Quirk, G. J. ve Ledoux, J. E. (2004). New vistas on amygdala networks in conditioned fear. *Journal of neurophysiology*, 92(1), 1–9. doi:10.1152/jn.00153.2004
- Pellow, S., Chopin, P., File, S. E. ve Briley, M. (1985). Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14(3), 149–167. doi:10.1016/0165-0270(85)90031-7

- Pellow, S. ve File, S. E. (1986). Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: A novel test of anxiety in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24(3), 525-529. doi:10.1016/0091-3057(86)90552-6
- Petit-Demouliere, B., Chenu, F. ve Bourin, M. (2005). Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacology*, 177(3), 245-255. doi:10.1007/s00213-004-2048-7
- Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L. ve Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological psychiatry*, 54(5), 504-514. doi:10.1016/s0006-3223(03)00168-9
- Porsolt, R. D., Bertin, A. ve Jalfre, M. (1977). Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie*, 229(2), 327-336.
- Porsolt, R. D., Le Pichon, M. ve Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730-732.
- Power, A. E. ve McGaugh, J. L. (2002). Cholinergic activation of the basolateral amygdala regulates unlearned freezing behavior in rats. *Behavioural Brain Research*, 134(1), 307-315. doi:https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00046-3
- Ramirez, F., Moscarello, J. M., LeDoux, J. E. ve Sears, R. M. (2015). Active avoidance requires a serial basal amygdala to nucleus accumbens shell circuit. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(8), 3470-3477. doi:10.1523/JNEUROSCI.1331-14.2015
- Richter, S. H., Zeuch, B., Riva, M. A., Gass, P. ve Vollmayr, B. (2013). Environmental enrichment ameliorates depressive-like symptoms in young rats bred for learned helplessness. *Behavioural brain research*, 252, 287-292. doi:10.1016/j.bbr.2013.06.021
- Roosendaal, B., Koolhaas, J. M. ve Bohus, B. (1993). The central amygdala is involved in conditioning but not in retention of active and passive shock avoidance in male rats. *Behavioral and Neural Bio-*

- logy*, 59(2), 143-149. doi:[https://doi.org/10.1016/0163-1047\(93\)90873-G](https://doi.org/10.1016/0163-1047(93)90873-G)
- Russo, S. J. ve Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(9), 609-625. doi:10.1038/nrn3381
- Sah, P., Faber, E. S. L., Lopez De Armentia, M. ve Power, J. (2003). The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology. *Physiological Reviews*, 83(3), 803-834. doi:10.1152/physrev.00002.2003
- Sah, P., Westbrook, R. F. ve Lüthi, A. (2008). Fear Conditioning and Long-term Potentiation in the Amygdala. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1129(1), 88-95. doi:<https://doi.org/10.1196/annals.1417.020>
- Schrijvers, D., Hulstijn, W. ve Sabbe, B. G. C. (2008). Psychomotor symptoms in depression: a diagnostic, pathophysiological and therapeutic tool. *Journal of affective disorders*, 109(1-2), 1-20. doi:10.1016/j.jad.2007.10.019
- Scoville, W. B. ve Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11-21. doi:10.1136/jnnp.20.1.11
- Seligman, M. E. ve Maier, S. F. (1967). Failure to escape traumatic shock. *Journal of Experimental Psychology*. US: American Psychological Association. doi:10.1037/h0024514
- Seligman, M. E. P. (1972). Learned Helplessness. *Annual Review of Medicine*, 23(1), 407-412. doi:10.1146/annurev.mc.23.020172.002203
- Sherman, A. D., Sacquitne, J. L. ve Petty, F. (1982). Specificity of the learned helplessness model of depression. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 16(3), 449-454. doi:10.1016/0091-3057(82)90451-8
- Simerly, R. B., Chang, C., Muramatsu, M. ve Swanson, L. W. (1990). Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *The Journal of comparative neurology*, 294(1), 76-95. doi:10.1002/cne.902940107

- Simon, P., Dupuis, R. ve Costentin, J. (1994). Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions. *Behavioural brain research*, 61(1), 59–64. doi:10.1016/0166-4328(94)90008-6
- Slattery, D. A. ve Cryan, J. F. (2012). Using the rat forced swim test to assess antidepressant-like activity in rodents. *Nature protocols*, 7(6), 1009–1014. doi:10.1038/nprot.2012.044
- Socala, K., Nieoczym, D., Wyska, E., Poleszak, E. ve Wlaź, P. (2012). Sildenafil, a phosphodiesterase type 5 inhibitor, enhances the activity of two atypical antidepressant drugs, mianserin and tianeptine, in the forced swim test in mice. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 38(2), 121–126. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.02.013
- Sousa, N. (2016). The dynamics of the stress neuromatrix. *Molecular Psychiatry*, 21(3), 302–312. doi:10.1038/mp.2015.196
- Sporns, O., Tononi, G. ve Kötter, R. (2005). The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS computational biology*, 1(4), e42–e42. doi:10.1371/journal.pcbi.0010042
- Sternson, S. M. ve Roth, B. L. (2014). Chemogenetic Tools to Interrogate Brain Functions. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1), 387–407. doi:10.1146/annurev-neuro-071013-014048
- Steru, L., Chermat, R., Thierry, B. ve Simon, P. (1985). The tail suspension test: A new method for screening antidepressants in mice. *Psychopharmacology*, 85(3), 367–370. doi:10.1007/BF00428203
- Swanson, L. W. ve Petrovich, G. D. (1998). What is the amygdala? *Trends in Neurosciences*, 21(8), 323–331. doi:https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01265-X
- Takao, K. ve Miyakawa, T. (2006). Light/dark transition test for mice. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (1), 104. doi:10.3791/104
- Thompson, R. (1978). Localization of a “passive avoidance memory system” in the white rat. *Physiological Psychology*, 6(3), 263–274. doi:10.3758/BF03326725

- Toga, A. W., Clark, K. A., Thompson, P. M., Shattuck, D. W. ve Van Horn, J. D. (2012). Mapping the human connectome. *Neurosurgery*, 71(1), 1-5. doi:10.1227/NEU.0bo13e318258e9ff
- Treit, D. ve Fundytus, M. (1988). Thigmotaxis as a test for anxiolytic activity in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 31(4), 959-962. doi:https://doi.org/10.1016/0091-3057(88)90413-3
- Uchida, K., Otsuka, H., Morishita, M., Tsukahara, S., Sato, T., Sakimura, K. ve Itoi, K. (2019). Female-biased sexual dimorphism of corticotropin-releasing factor neurons in the bed nucleus of the stria terminalis. *Biology of sex differences*, 10(1), 6. doi:10.1186/s13293-019-0221-2
- Ünal, G. (2019). The Cortico-hippocampal Circuit: The Brain's Center for Mapping and Declarative Memory. *J Ankara Univ Fac Med*, 72, 13-23.
- Ünal, G. ve Ayhan, İ. (2020). İşlevsel Özelleşmeye Yeni Bir Bakış: Nöronal Saatler. *Nesne*, 8(17), 270-283. doi:10.7816/nesne-08-17-08
- Unal, G. ve Canbeyli, R. (2019). Psychomotor retardation in depression: A critical measure of the forced swim test. *Behavioural brain research*, 372, 112047. doi:10.1016/j.bbr.2019.112047
- Unal, G. ve Moustafa, A. A. (2021). The neural substrates of different depression symptoms: Animal and human studies. A. A. Moustafa (Ed.), *The nature of depression: An updated review* içinde (ss. 59-79). Cambridge, MA: Academic Press. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817676-4.00004-3
- Unal, G., Paré, J.-F., Smith, Y. ve Paré, D. (2014). Cortical inputs innervate calbindin-immunoreactive interneurons of the rat basolateral amygdaloid complex. *The Journal of comparative neurology*, 522(8), 1915-1928. doi:10.1002/cne.23511
- Violle, N., Balandras, F., Le Roux, Y., Desor, D. ve Schroeder, H. (2009). Variations in illumination, closed wall transparency and/or extra-maze space influence both baseline anxiety and response to diazepam in the rat elevated plus-maze. *Behavioural Brain Research*, 203(1), 35-42. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.04.015

- Vollmayr, B. ve Henn, F. A. (2001). Learned helplessness in the rat: improvements in validity and reliability. *Brain Research Protocols*, 8(1), 1-7. doi:[https://doi.org/10.1016/S1385-299X\(01\)00067-8](https://doi.org/10.1016/S1385-299X(01)00067-8)
- Walker, D. L. ve Davis, M. (1997). Double dissociation between the involvement of the bed nucleus of the stria terminalis and the central nucleus of the amygdala in startle increases produced by conditioned versus unconditioned fear. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(23), 9375-9383. doi:10.1523/JNEUROSCI.17-23-09375.1997
- Walker, D. L., Miles, L. A. ve Davis, M. (2009). Selective participation of the bed nucleus of the stria terminalis and CRF in sustained anxiety-like versus phasic fear-like responses. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 33(8), 1291-1308. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.06.022
- Walsh, R. N. ve Cummins, R. A. (1976). The open-field test: A critical review. *Psychological Bulletin*. US: American Psychological Association. doi:10.1037/0033-2909.83.3.482
- Willner, P, Towell, A., Sampson, D., Sophokleous, S. ve Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 93(3), 358-364. doi:10.1007/bf00187257
- Willner, Paul. (2016). The chronic mild stress (CMS) model of depression: History, evaluation and usage. *Neurobiology of stress*, 6, 78-93. doi:10.1016/j.ynstr.2016.08.002