

## Propranolol'ün Çeşitli Öğrenme Görevlerinin Bütünleştirme ve Yeniden-Bütünleştirme Süreçlerinde Bellek Bozucu Etkisi

### Memory Impairing Effect of Propranolol on Consolidation and Reconsolidation for Various Learning Tasks

Çınar Furkan İLHAN<sup>ID</sup>, Sezen KİŞLAL<sup>ID</sup>

Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Psikoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

#### ÖZ

Yakın zamana kadar; öğrenilmiş bilginin, uzun süreli belleğe aktarıldıktan sonra değişmez sabit bir şekilde kaldığı kabul edilmekteydi. Ancak bu konuda yapılan son çalışmalar, bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerinde uygulanan beta-adrenerjik reseptör antagonizmi sayesinde ilgili belleğe yeni bilgilerin eklenmesinin ve çıkarılmasının mümkün olduğunu göstermiştir. Merkezi sinir sisteminde, protein sentezini inhibe edici özellikleri olan beta-adrenerjik reseptör antagonisti propranolol, bellek bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerini engellemek için ek sık kullanılan ajanlardan biridir. Bu derleme çalışmasında; sistemik ve intraserebral olarak uygulanan propranolol'ün, kemirgenlerde çeşitli öğrenme görevlerinde bellek oluşum süreçleri üzerindeki bozucu etkisine

dair literatürdeki mevcut çalışmaların araştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İnsanlarda kullanımı güvenli olan bu ilacın, bellek oluşum sürecini bozmadaki etkinliğinin kanıtlanması durumunda, temelinde öğrenme ve uyumsuz bellekten kaynaklı fobilerin, travma sonrası stres bozukluğunun (TSSB), uyuşturucu madde bağımlılığının veya başka tür bağımlılıklar gibi psikolojik nedenli rahatsızlıkların tedavisinde propranolol uygulamasının yaygın olarak kullanılabilecek etkili bir tedavi yöntemi olacağını öngörmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Bellek, propranolol, bütünleştirme, yeniden-bütünleştirme, kemirgen

#### ABSTRACT

Newly acquired memory traces have been thought to become stable and resistant to interruption after they are stored in long-term memory. However, according to a recent research drugs such as beta-adrenergic receptor antagonists enable memories to be updated and rewritten when administered during consolidation and reconsolidation. Propranolol is a widely used beta-adrenergic receptor antagonist that disrupts the consolidation and reconsolidation processes of memory formation as it inhibits protein synthesis in the central nervous system. This review aims to discuss the memory impairing effect of the systemic and intracerebral administration of propranolol during the consolidation

and reconsolidation processes associated with different learning tasks. In doing so, this review will help elucidate the effects of propranolol on different stages of memory formation. Since learning and maladaptive memories underpin some of the most common psychological disorders, such as phobias, post-traumatic stress disorder, addiction, drug-seeking behavior, and so on, a thorough understanding of propranolol's memory-impairing effect has significant clinical value and the potential to help people suffering from these disorders.

**Keywords:** Memory, propranolol, consolidation, reconsolidation, rodent

**Cite this article as:** İlhan ÇF, Kışlal S. Propranolol'ün Çeşitli Öğrenme Görevlerinin Bütünleştirme ve Yeniden-Bütünleştirme Süreçlerinde Bellek Bozucu Etkisi. Arch Neuropsychiatry 2023;60:271–282.

#### GİRİŞ

Yakın zamana kadar öğrenilmiş bilginin uzun süreli belleğe aktarıldıktan sonra, değişmez sabit bir şekilde kaldığı kabul edilirken, son dönemdeki çalışmalar bütünleştirme (*consolidation*) ve yeniden-bütünleştirme (*reconsolidation*) süreçlerinde belleği bozmanın mümkün olduğunu göstermiştir (1). Araştırmalar, belleğin oluşum süreçlerinde özellikle beta-adrenerjik reseptörlerin işlevi olduğunu göstermiştir ve bu bulgu beta-adrenerjik reseptör aktivasyonunu engellemeyi, temelinde öğrenme ve maladaptif belleğin yattığı travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi psikolojik rahatsızlıkların tedavisinde yeni bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Bu amaçla, belleğin oluşum sürecine dair müdahaleler klinik öncesi çalışmalarda ayrıntılı olarak incelenmiştir (1,2).

Bellek, bütünleştirilmesi tamamlanıp uzun süreli belleğe aktarılan kadar kararsız (*labile*) bir haldedir (3). Bütünleştirme, yakın zamanda öğrenilen deneyimlerin, sinir sistemindeki yapısal ve kimyasal değişimler sonucunda, uzun süreli belleğe dönüştürüldüğü zamana bağlı bir süreçtir (4). Birçok çalışma, bütünleştirilmiş anıların zihne geri çağrıldıktan (*retrieval*) hemen sonra tekrar kararsız hale geldiğini ve protein sentezine bağlı bir süreç ile yeniden-bütünleştirildiğini göstermiştir (5). Çalışmalar, yeniden-bütünleştirme sürecinin 10 dakika ile 6 saat arasında sürdüğünü göstermiştir (4).

Nöradrenerjik sinyalin özellikle emosyonel belleğin gücünü artırdığı öne sürülmüştür (5). Nöradrenerjik sinyal bileşenlerinden birisi olan

## Öne Çıkan Noktalar

- Beta-adrenerjik reseptörler, bellek ediniminde görevlidir.
- Bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerinde bellek kararsız haldedir.
- Farmakolojik müdahaleler, bellek edinim sürecini bozabilir.
- Propranolol'un, kemirgenlerde, çeşitli öğrenme görevlerinde, bellek edinimini engellediği saptanmıştır.
- Bellek ediniminin engellenmesi; bazı psikolojik rahatsızlıkların tedavisi için kullanılabilir.

beta-adrenerjik reseptörlerin aktivitesi, uzun süreli sinaptik plastisite biçimlerinin oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (6). Buna paralel olarak öğrenme sonrasında beta-adrenerjik reseptörlerin farmakolojik agonizmi, belleğin bütünleşmesini attırırken; antagonizmi, uzun süreli hafızanın oluşumunu engellemiştir (6,7).

Beta-adrenerjik sinyal, hafızanın yeniden-bütünleştirilmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulanan beta-adrenerjik reseptör agonizmi, korku anılarının sönmesini (*extinction*) engellemiştir (6). Beta-adrenerjik reseptör antagonizmi ise, yeniden-bütünleştirme sürecini engelleyerek uzun süreli bellekte bozucu bir etkiye bulunmuştur (7). Bu bulgular, beta-adrenerjik sinyal yolağının, yeniden-etkinleştirilen anıların yeniden-bütünleştirilmesinde rol oynadığını göstermektedir. Hayvanlarda ve insanlarda bellek oluşum süreçlerini engellemek için sık kullanılan ajanlardan birisi seçici olmayan, kompetitif bir beta-adrenerjik reseptör antagonisti olan propranolol'dür. Propranolol, kan-beyin bariyerini geçebilen bir yapıda olup kardiyovasküler ve pulmoner sistemlerdeki periferik etkisinin yanı sıra merkezi sinir sisteminde deprotein sentezini inhibe etme özelliğine sahiptir (5).

Kemirgenlerde; belleğin ediniminden sonra, propranolol'un sistemik uygulamasının veya sinir sistemine infüzyonunun, bellek bütünleştirme sürecini bozduğu bulunmuştur (8). Ayrıca birçok farklı öğrenme türünde bütünleştirilmesi tamamlanmış belleğin geri çağırılmasının hemen ardından uygulanan propranolol'un yeniden-bütünleştirme sürecini bozduğu da saptanmıştır (1). Ancak beta-adrenerjik sinyalinin belleğin bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerindeki rolü tüm çalışmalarda aynı şekilde gözlenmemiştir (9,10). Bazı çalışmalarda, sistemik propranolol uygulamasının yeniden-bütünleştirme sürecini bozduğu, fakat bütünleştirme süreci üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (5). Bir başka çalışmada ise propranolol yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulandığında da bellekte bozulma gözlenmemiştir (9).

Literatürde, adrenerjik sinyali bloklamada oldukça yaygın kullanılan beta-adrenerjik reseptör antagonisti olan propranolol'un, hayvan modeli çalışmalarda, çeşitli öğrenme görevlerinde, belleğin bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerine olan etkisinin çalışıldığı çok sayıda araştırma mevcuttur. Amacımız bu çalışmaları derinlemesine inceleyerek propranolol'un bu konudaki etkinliğini, önemini ve bazı psikolojik rahatsızlıklar için terapötik ajan olma potansiyelini anlamak ve bundan sonra yapılacak klinik çalışmalar için temel oluşturmak üzere literatüre katkıda bulunmaktır. Derleme mahiyetinde olan bu çalışmamız sayesinde literatürde birbirleriyle çelişkili araştırmalar irdelenip bu durumun nedenleri yönünde varsayımlarda bulunularak bir değerlendirme sunulacaktır.

## YÖNTEM

Bu çalışma, meta-analiz ve sistematik derleme çalışmalarının yazımını için ayrıntılı bir yönerge sunan PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses; sistematik derleme ve meta-

analiz sonuçlarının raporlanmasında kullanılan standartlar) kriterlerine göre yazılmıştır. Çalışmada raporlanan kaynaklara APA, PubMed ve Web of Science veri tabanları üzerinden erişim sağlanmıştır. Veri tabanı taramasının yanı sıra, makalelerde yapılan atıflar kontrol edilerek çalışma konusuna uygun olanlar da derlemeye dâhil edilmiştir.

Kaynak taramasında "propranolol AND consolidation AND mice", "propranolol AND reconsolidation AND mice", "propranolol AND consolidation AND rats", "propranolol AND reconsolidation AND rats" anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Propranolol'un bellek süreçlerini hedef almada kullanıldığı çalışmalardan taramanın yapıldığı Nisan 2022 tarihine kadar olanlar derlemeye dâhil edilmiştir. Anahtar kelimelerle yapılan taramalar sonucunda PubMed (184 sonuç), Web of Science (0 sonuç), APA (7 sonuç) veri tabanlarında yapılan toplam 191, diğer kaynaklardan ise 1 sonuca ulaşılmıştır. Veri tabanlarından elde edilen sonuçlar incelendiğinde tekrar eden 35 sayıda çalışmanın olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmalar çıkarıldıktan sonra geriye kalan makalelerin derlemeye uygunluğu başlık ve özetleri incelenerek karar verilmiştir. Başlık ya da özeti çalışmanın uygunluğunu anlamak için yeterli olmadığı durumlarda, söz konusu çalışmalar tam metin olarak incelenmiştir.

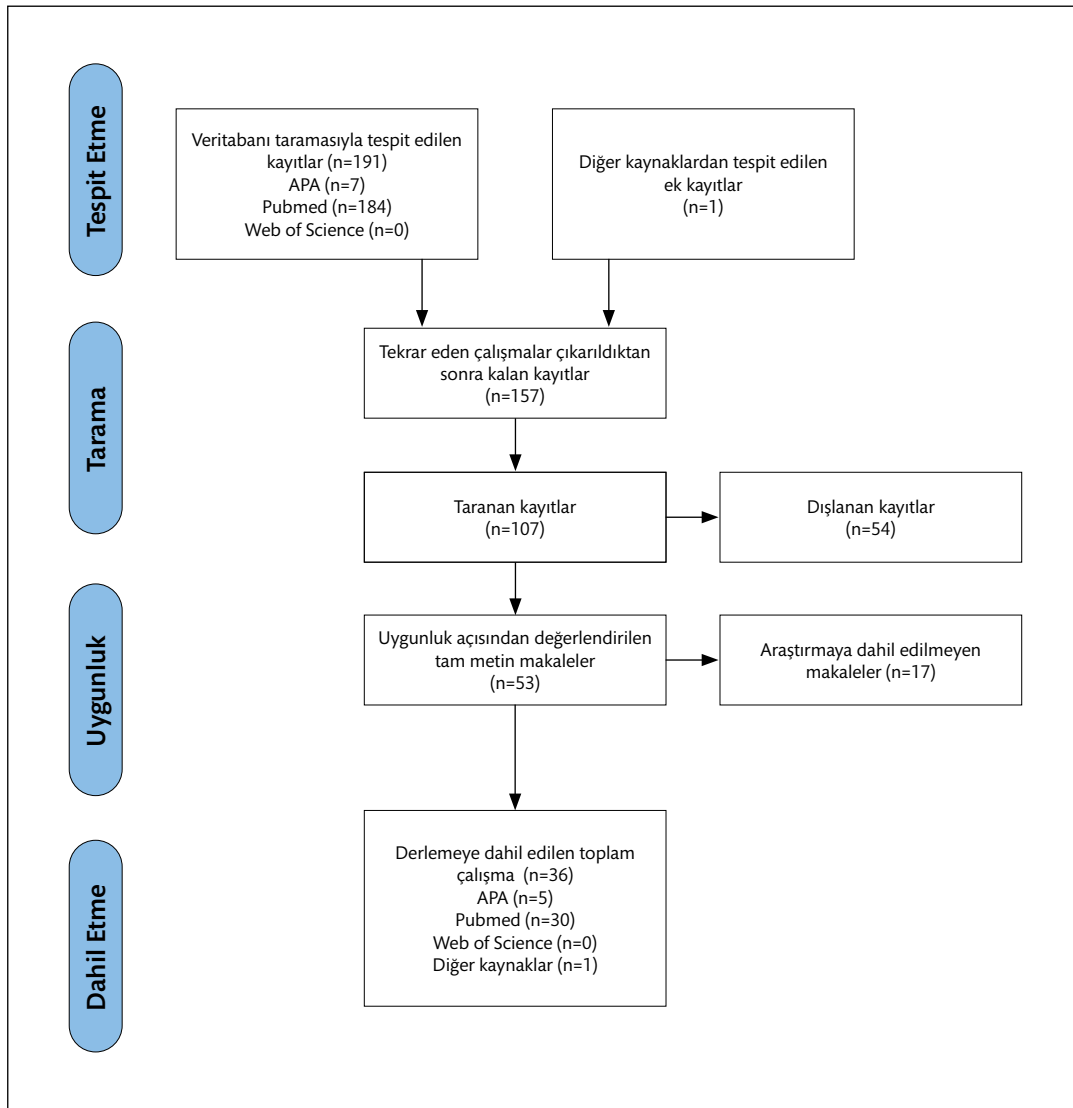
Çalışmaya dâhil etme kriterleri; i) propranolol'un belleğin bütünleştirme veya yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulanması, ii) çalışmada sıçan veya fare kullanılması, iii) propranolol etkisinin davranış testleri ile araştırılması ve iv) propranolol'un intraperitoneal veya intraserebral olarak uygulanması olarak belirlenmiştir. Derleme ve meta-analiz çalışmaları, raporlar, İngilizce dışında yabancı bir dille yazılan çalışmalar, tez çalışmaları, klinik araştırmalar bu derleme kapsamının dışında tutulmuştur. Araştırmanın kriterleri göz önüne alındıktan sonra toplam 36 çalışma derlemeye dâhil edilmek için uygun bulunmuştur (Şekil 1). Hayvan modeli çalışmaları, Tablo 1'de detaylı olarak özetlenmiştir.

### Bağlamsal Korku Koşullaması (Contextual Fear Conditioning)

Bağlamsal korku koşullaması (BKK); kemirgen hayvanı, yeni (*novel*) bir ortamda, korkuya neden olan bir koşulsuz uyarana (*unconditioned stimulus* (US), genellikle şok) maruz bırakmayı içermektedir. Hayvan, daha sonra US ile eşleştirilen ortama, yani koşullu uyarana (*conditioned stimulus* (CS)) tekrar maruz kaldığında, koşullu tepki (*conditioned response*, (CR)) göstermektedir (11). "Conditioned response" olarak genellikle donma davranışı analiz edilir. Donma davranışı, korkuya neden olan uyarılara karşı verilen bir tepkidir ve "solunum dışında herhangi bir hareketin olmaması" şeklinde tanımlanmaktadır (2).

BKK'nın bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerinde, propranolol uygulamasının korku belleği üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sprague Dawley sıçanlarda, propranolol (5 µg/ µL), CA1 bölgesine, BKK'den 5 dakika sonra infüze edildiğinde uzun süreli belleğin bozulduğu gözlenmişken, 6 saat sonra infüze edildiğinde korku belleği üzerinde herhangi bir bozucu etkisinin olmadığı gözlenmiştir (12). Başka bir çalışmada ise; Sprague-Dawley sıçanlarda, propranolol, BKK belleğinin bütünleştirme sürecinde sistemik olarak farklı dozlarda (2 mg/kg, 5 mg/kg ve 10 mg/kg) uygulandığında ve dorsal hipokampüse infüze edildiğinde korku ilişkili belleği bozduğu bulunmuştur (8). Sistemik propranolol (0,1 mg/kg) enjeksiyonunun BKK'nın bütünleştirme sürecindeki bozucu etkisi bir başka çalışmada ise NMRI farelerde yine aynı sonucu vermiştir (13).

Propranolol'un BKK belleğinin yeniden-bütünleştirme sürecine etkisinin incelendiği çalışmada, BKK belleğinin CS hatırlatıcısı ile yeniden-aktif edilmesinden sonra uygulanan propranolol'un (5 mg/kg), Wistar sıçanlarda, korku belleğinde üç tekrar test etme denemesi boyunca devam eden bir bozulmaya neden olduğu gösterilmiştir (14). Aynı çalışmada kortikosteron ile korku belleği bozulduktan sonra verilen hatırlatma şoku korku belleğinin geri gelmesine (*reinstatement*) neden olurken; propranolol verilen grupta korku belleğindeki bozulma kalıcı olmuştur ve koşullu tepki geri gelmemiştir (14). Bu sonuç kortikosteron'un sönme



Şekil 1. PRISMA akış şeması.

öğrenmesini hızlandırdığının, propranolol'un ise yeniden-bütünleştirme sürecini bozduğunun kanıtı olarak yorumlanmıştır (14). Propranolol'un, Wistar sıçanlarda hem yakın zamanlı (*recent*) hem de uzak (*remote*) zamanlı korku belleğinde kalıcı bir bozulmaya yol açtığı saptanmıştır (2). Abrari ve ark.'nın (2008) bulguları (14); propranolol (10 mg/kg) verilen grupta, zayıf bir hatırlatma şoku sonrasında eski haline getirme olgusu incelendiğinde korku belleğinde geri gelme gözlenmemesi bakımından bu çalışmada da desteklenmiştir (2).

Bir çalışmada; doğum öncesinde veya sonrasında strese maruz bırakılmış CD1 farelerde, korku belleğinin yeniden-bütünleştirme sürecinde propranolol (10 mg/kg) uygulamasının; yaşamın erken döneminde stres etmenlerine maruz kalmamış hayvanlarda, korku belleğinde bozucu etkide bulunduğu gözlenirken, bu etki doğum öncesinde veya sonrasında strese maruz kalmış hayvanlarda gözlenmemiştir (15). Bu sonuç; erken dönem yaşam deneyimlerinin korku belleğinin etiolojisi ile olan ilişkisini ve bu belleği hedef alan teröpatik müdahalelere verilen yanıtın etkinliğini göstermesi açısından oldukça önemlidir (15).

### İpuçlu Korku Koşullaması (Cued Fear Conditioning)

İpuçlu korku koşullamasında (İKK); bir ipucu (ses, ışık, vb.) ile rahatsız edici bir uyarın (şok) eşleştirilir ve hayvanların daha sonra ipucuna

gösterdikleri donma tepkisi analiz edilir (16). Sprague-Dawley sıçanlarda, propranolol'un (10 mg/kg) hem sistemik hem de amigdalanın lateral ve basal çekirdeklerine intraserebral (2,5 µg/ µL) uygulamasının işitsel korku belleğinin bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerine olan etkisinin incelendiği bir çalışmada, propranolol'un sadece yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulandığında korku belleğinde bozucu etkide bulunduğu gözlenmiştir ve bu etki; 2., 9. ve 16. günde test edildiğinde de görülmeye devam edilmiştir (5). Bir başka çalışma grubu, Sprague-Dawley sıçanlarda amigdalanın yine lateral çekirdeğine propranololü (0,1 µg ve 1 µg) koşullama sonrasında infüze ettiklerinde, hem kısa süreli (3 saat sonra) hem de uzun süreli (48 saat sonra) korku belleği üzerinde bir etkisinin olmadığını saptamışlardır (16). Bu çalışmaların bulguları, propranolol'un BKK'nin bütünleştirme sürecinde bozucu etkiye neden olduğu bulunan diğer çalışmalarla çelişmektedir ancak bağlamsal ve ipuçlu korku koşullamasında görevli beyin bölgelerinin farklılık göstermesi nedeniyle beta-adrenerjik reseptörlerin ilişkili bölgelerdeki ekspresyon seviyelerinin bir sonucu olarak bu iki farklı koşullamada propranolol'un de etkinliği farklı olabilir (17). Long Evans sıçanlarda işitsel korku öğrenmesinin yeniden-bütünleştirme sürecinde propranolol (10 mg/kg) uygulamasının değerlendirildiği bir çalışmada; ipucu hatırlatıcısını takiben uygulanan propranolol hatırlatmanın yapıldığı bağlama ve ipucuna verilen koşullu tepkide azalmaya neden olurken; bağlam hatırlatıcısını takiben

uygulandığında bağlama verilen koşullu tepkiyi azaltırken ipucuna verilen tepkide herhangi bir azalmaya neden olmamıştır (7). Sprague-Dawley sıçanlarda bütünleştirilmesi tamamlanmış işitsel korku belleğinin geri çağırılmasını takiben beta-adrenerjik reseptör agonisti izoproterenol'un amigdalanın lateral çekirdeğine infüzyonu, korku belleğinin öğrenilmesini artırırken, izoproterenol'u takiben aynı bölgeye uygulanan propranolol infüzyonu, izoproterenol'un korku hafızası üzerindeki artırıcı etkilerini bloke etmiştir (18).

C57BL/6J fareler ile yapılan başka bir çalışmada korku öğrenmesi, bazolateral amigdala dendritik dallarda çoğalma ve aynı bölgede fosfo-Erk (p-ERK) sinyalinde artış ile ilişkilendirilmiştir (19). İşitsel korku belleği hatırlatıcısı öncesinde uygulanan propranolol'un ise, korku belleğini zayıflatmanın yanı sıra p-ERK sinyalindeki artışı engellediği bulunmuştur (19). Ancak Lister-Hooded sıçanlar ile yapılan yakın zamanlı başka bir çalışmada US olarak kullanılan şok şiddetinde ve CS hatırlatıcısının süresinde farklı parametreler denenmesine rağmen propranolol'un yeniden-bütünleştirme sürecinde bellek bozucu etkisi tekrar edilememiş ve 10 mg/kg dozunda uygulanan propranolol şok ile eşleştirilen sese karşı gösterilen donma davranışını zayıflatmamıştır (20). Bu durum belleğin CS hatırlatıcısını takiben kararsız duruma gelmeyişi ile ilişkilendirilmiştir (20).

### Morris Su Tankı (Morris Water Maze)

Morris su tankı (MST), kemirgenlerin su yüzeyinin altındaki kaçış platformunu bulmak için çevredeki görsel ipuçlarını kullanmasına dayanan bir uzamsal öğrenme testidir (21). MST'de uzamsal öğrenme, tekrarlanan denemeler boyunca gerçekleşir ve bellek edinimi, platform kaldırıldıktan sonra, platformun daha önce bulunduğu alanda hayvanların geçirdiği süre baz alınarak değerlendirilir (21).

Bütünleştirme sürecinde, kronik propranolol uygulamasının uzamsal bellek üzerindeki bozucu etkisinin Sprague-Dawley sıçanlarda değerlendirildiği bir çalışmada, MST alıştırmaları öncesi 10 mg/kg dozda verilen propranolol'un bellek üzerinde herhangi bir bozucu etkisi gözlenmemiştir (21). Erkek Long-Evans sıçanlar üzerinde, 20 mg/kg ile 40 mg/kg farklı dozlarda propranolol'un kullanıldığı farklı bir çalışmada, sistemik propranolol uygulamasının MST öğrenmesinin bütünleştirilme sürecinde herhangi bir bozucu etkisi görülmemiş olup, hayvanlar platformun yerini öğrenmiştir (22,23). Ancak Sprague-Dawley sıçanlar ile yapılan bir başka çalışmada daha düşük dozda (5 mg/kg) sistemik propranolol uygulaması, MST'de uzamsal belleğin bütünleşmesini bozmuştur ve 24 saat sonra test edildiğinde, propranolol uygulanan hayvanlar hedef kadranda, kontrol grubuna göre daha az süre geçirmiştir (24). Bu çalışmalarda elde edilen farklı sonuçlar propranolol'un, akut ve kronik olarak uygulanmasının bir sonucu olabilir. Propranolol'un bellek üzerinde bozucu etkisinin görülmediği çalışmalarda (22,23), MST alıştırmaları birden çok oturumda yapıldığı için hayvanlar kronik propranolol uygulamasına maruz kalırken, Cahill ve ark.'nın (2000) deneyinde öğrenme alıştırmaları tek bir oturumda yapılmış ve propranolol akut olarak uygulanmıştır (24). Öğrenme, ilk alıştırma sonrasında bütünleştirme süreci ile uzun süreli belleğe aktarılırken, tekrarlı alıştırmalar belleğin yeniden-bütünleştirme süreçlerinin devreye girmesine neden olmaktadır (25). Bu nedenle birden çok öğrenme oturumu gerektiren yöntemlerde, belleğin hem bütünleştirme hem de yeniden-bütünleştirme süreçlerinin hedef alınması gerekmektedir (25). Propranolol uygulamasında gözlemlenen bu çelişkili sonuçların nedeni; bu süreçlerde yer alan farklı nörotransmitter sistemlerin ve reseptörlerin aktivasyonundan kaynaklı olabilir. Ancak ICR farelerde MST alıştırmaları sonrası, 2, 4, 8 veya 12 mg/kg dozlarında akut propranolol uygulamasının, uzamsal belleğin bütünleştirme sürecinde herhangi bir bozucu etkiye neden olmadığı saptanmıştır (26). CD1 fareler ile yapılan bir başka çalışmada ise, platform bulunan kadranda geçirilen zaman açısından propranolol uygulanan hayvanlar ile kontrol grubu arasında herhangi bir anlamlı fark gözlenmemiş olup, propranolol enjeksiyonlarının uzamsal bellek bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme

süreçleri üzerinde hiçbir bozucu etkisi olmadığı gösterilmiştir (1). Propranolol'un etki mekanizmasının öğrenme görevlerinin rahatsız ediciliği ile ilişkili olup olmadığını test etmek için aynı çalışmada MST'de hayvanlar su sıcaklığı bakımından iki farklı dereceye sahip platformlarda test edilmiş ancak hem rahatsız ediciliği yüksek (19°C) hem de düşük (23°C) su sıcaklığında propranolol uzamsal bellek üzerinde herhangi bir bozucu etki göstermemiştir (1).

### Pasif Sakınma (Passive Avoidance)

Pasif sakınma; hayvanların belirli bir bağlamı rahatsız edici bir uyarın ile ilişkilendirdiği bir klasik koşullama öğrenmesidir (27). Öğrenme alıştırmalarında, hayvan, iki bölmeli bir düzeneğin aydınlık bölümüne yerleştirilir ve hayvan doğal olarak tercih ettiği karanlık bölmeye girdiğinde ayağına US olarak bir şok alır. Böylece hayvan karanlık bölme ile rahatsız edici şok uyarınını eşleştirerek karanlık bölmeden sakınmayı öğrenir. Öğrenme genellikle 24 saat sonra, hayvanın iki ön patisi ile şok aldığı karanlık bölmeye geçiş süresindeki gecikme ölçülerek test edilir (7). Hayvanın normalde tercih ettiği karanlık bölmeye girme süresindeki gecikme, öğrenmenin gerçekleştiği anlamına gelmektedir (28).

Propranolol'un, pasif sakınma öğrenmesinin, bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçleri üzerindeki bozucu etkilerinin incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (7,27). Sprague-Dawley sıçanlarda karanlık bölmenin 0,25 miliamper (mA) şiddetinde şok ile eşleştirildiği bir çalışmada, öğrenme alıştırmalarından 5 dakika sonra 10 mg/kg dozda propranolol enjeksiyonu yapılan hayvanların, 24 saat sonra test edildiğinde şok ile eşleştirilen karanlık bölme, sodum klorür (NaCl) enjeksiyonu yapılan hayvanlara göre ön iki patileri ile daha erken sürede girdikleri bulunmuştur (27). Ancak karanlık bölmeye giren hayvanların oranında ve karanlık bölmeye geçiş için geçirilen toplam sürede gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir (27). Aynı çalışmada propranolol'un yeniden-bütünleştirme sürecine olan etkisini değerlendirmek amacıyla belleğin yeniden-etkinleştirilmesinden 5 dakika sonra propranolol veya NaCl uygulanmıştır (27). Hayvanların hem iki ön patileri ile karanlık bölmeye girmelerindeki gecikme süresi hem de karanlık bölmeye giren hayvan sayısı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (27). Przybyslawski ve ark. (1999) tarafından Long Evans sıçanlar ile yapılan bir başka çalışmada ise, belleğin yeniden-bütünleştirme sürecinde sistemik olarak uygulanan 10 mg/kg dozunda propranolol'un pasif sakınma belleği üzerinde herhangi bir bozucu etkisinin olmadığı gözlenmiştir (7). Şok uygulamasında farklı şiddetler (0,9 mA, 0,6 mA, 0,25 mA) denenmesine rağmen, propranolol verilen grup ile NaCl verilen grup arasında karanlık bölmeye tam girme davranışındaki gecikme açısından herhangi bir fark bulunmamıştır (7). Long Evans sıçanlar ile yapılan bir diğer çalışmada ise sıçanların çeşitli stres seviyeleri maruziyetinde propranolol ile beta-adrenerjik reseptör blokajının hafıza üzerindeki etkisi incelenmiştir (28). Propranolol'un (10 mg/kg), yüksek stres durumunda uygulandığında (pasif sakınma alıştırmaları + yüzmeye stresi) belleğin bütünleştirme sürecini bozduğu, hafif stres (yalnızca pasif sakınma alıştırmaları) durumunda ise herhangi bir hafıza bozucu etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bu bulgular, beta-adrenerjik-reseptör blokajının pasif sakınma paradigmasında bellek bütünleştirilmesi üzerindeki etkisinin stresin yoğunluğuna bağlı olduğunu göstermektedir ve endojen adrenerjik reseptör aktivitesinin stresli koşullar altında belleği güçlendirici işlevi olduğunun ileri sürülmesine neden olmuştur (28). Bu bulgulara paralel olarak yeniden-bütünleştirme sırasında beta-adrenerjik sistem aktivasyonunun artırılmasının korku ile ilişkili belleğin sönmeye karşı dirençli hale gelmesine neden olduğu ve belleğin güçlenmesine yol açtığı başka tür öğrenme paradigmasında da gösterilmiştir (18). CD1 fareler ile yapılan başka bir çalışmada, propranolol, pasif sakınma belleğinin bütünleştirilmesi sırasında uygulandığında hayvanların karanlık bölmeye girme süresinde gecikmeye ve karanlık bölmeye giren hayvanların yüzdesinde herhangi bir etkiye neden olmazken, yeniden-bütünleştirme sırasında uygulandığında hayvanlar karanlık

bölmeye kontrollere göre daha erken sürede girmiştir (1). Propranolol uygulamasının yeniden-bütünleştirme sürecini bozduğunun kanıtı olarak bu amnezik etkinin sadece bellek yeniden etkinleştirildiğinde gözlemlendiği, yeniden etkinleştirme olmadan uygulandığında bu etkinin gözlemlenmediği gösterilmiştir (1). Ancak Schneider ve ark. (2011); stres seviyesi düşük başka öğrenme görevlerinde propranolol'ün belleği bozduğunu, fakat stres seviyesi yüksek diğer görevlerde bozmadığını gözlemlemiştir. Öte yandan Schneider ve ark. (2011) normal pasif sakinme testini hafif stres olarak yorumlarken, Villain ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (2016) pasif sakinme testi yüksek stres durumu olarak ifade edilmiştir (1,28). Sonuç olarak iki çalışmada da normal pasif sakinme testinin bütünleştirilmesinde propranolol'ün herhangi bir bozucu etkisi gözlenmemiştir. Ancak Schneider ve ark. (2011) sadece yüksek stres durumundaki pasif sakinme testinde propranolol uygulamasının, bütünleştirme sürecinde bellek bozucu etkisini saptamışken (28), Villain ve ark. (2016) propranolol'ün bellek bozucu etkisini yeniden-bütünleştirme sürecinde gözlemlemiştir (1). Daha eski tarihli bir çalışmada ise Sprague-Dawley sıçanların, amigdalasına pasif sakinme alıştırmasından hemen sonra infüzyon yolu ile farklı dozlarda uygulanan propranolol'ün (5, 8, 17 ve 34 nanomolar) uzun süreli belleği bozarak hayvanların çok ile eşleştirilen karanlık bölmeye girmeye devam etmelerine neden olduğu bulunmuştur (29).

### **Koşullu Tat İtinmesi (Conditioned Taste Aversion)**

Koşullu tat itinmesi, klasik koşullamanın özel bir şekli olarak kabul edilen, fareler başta olmak üzere sıçanlarda ve birçok türde görülen ilişkisel bir öğrenme paradigmasıdır (30,31). Bu öğrenme görevinde hayvan, yeni bir tat (genellikle sıvı bir solüsyon; sükröz, sakkarin gibi) ile bir ilaç uygulaması sonucunda oluşan (genellikle lityum klorür; LiCl) mide bulantısını eşleştirerek bir tat itinmesi geliştirir (32). Tat itinmesinin göstergesi; hayvanın rahatsızlık ile eşleştirdiği solüsyonu içme seviyesindeki azalma olarak ifade edilir (1)

Propranolol uygulamasının tat itinmesi öğrenmesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle bütünleştirme süreçlerine odaklanılmıştır (30,31). Wistar sıçanlarda, sakkarin ile LiCl enjeksiyonu yoluyla indüklenen gastrointestinal stresin eşleştirdiği bir çalışmada, öğrenme sonrası bazolateral çekirdeğe uygulanan propranolol (20 µg/µL) infüzyonu, bellek üzerinde herhangi bir bozucu etkide bulunmazken; amigdalanın sentral çekirdeğine infüze edilen propranolol'ün tat itinmesi öğrenmesini engellediği gözlenmiştir (30). Wistar sıçanlar kullanılan bir başka çalışmada ise, bazolateral amigdala bölgesine (1 µg/0,2 µL) veya insular kortekse (2,5 µg/0,5 µL) propranolol infüzyonu tat itinmesi bütünleştirilmesini etkilememiştir ve hayvanlar LiCl ile eşleştirilen sakkarin solüsyonuna tat itinmesi göstermeye devam etmişlerdir (31). Bu iki çalışma bazolateral amigdala'daki beta-adrenerjik reseptör aktivitesinin tat itinmesi öğrenmesinde görevli olmadığını tekrarlanması açısından önemlidir. Başka çalışmada, Sprague-Dawley sıçanların medial prefrontal korteksine LiCl-sakkarin eşleştirmesinin bütünleştirme sürecinde propranolol (5 µg/ µL) infüzyonu, hem kısa süreli hem de uzun süreli bellek üzerinde bozucu etkide bulunmuştur (33). Bir in vivo mikrodializ çalışmasında ise, tat itinmesi ediniminden 45 dakika sonra Wistar sıçanların amigdalasında glutamat ve norepinefrin seviyelerinde artış gözlenmiştir (32). Bu artış, amigdala'daki glutamaterjik ve adrenerjik sinyalin tat itinmesi bütünleştirilmesinde rolü olduğunu göstermiştir ve buna paralel olarak koşullama sonrasında aynı bölgeye uygulanan propranolol (5 µg/ µL) infüzyonu, kısa süreli bellekte herhangi bir etkide bulunmazken, uzun süreli bellek oluşumunu bozmuştur (32). CD1 farelerde sistemik propranolol uygulamasının hem bütünleştirme hem de yeniden-bütünleştirme süreçlerine etkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise, propranolol (10 mg/ kg) LiCl-sakkarin koşullu tat itinmesinin sadece yeniden-bütünleştirme sürecinde bellek üzerinde bozucu etkide bulunmuştur (1).

Sonuç olarak propranolol antagonizmine dayalı çalışmalar, amigdalanın sentral çekirdeği ve medial prefrontal kortekste beta-adrenerjik reseptör aktivitesinin koşullu tat itinmesi öğrenmesinin bütünleştirme sürecinde görevli bölgeler olduğunu gösterirken, bazolateral amigdala ve insular korteks bölgeleri bütünleştirme süreciyle ilişkilendirilmemiştir.

### **Nesne Tanıma (Object Recognition)**

Sıçanlar ve fareler, tanıdık bir nesneye kıyasla, yeni bir nesneyle daha fazla etkileşime girme eğilimindedir (34). Bu durum obje tanıma testinin, öğrenme ve bellek süreçlerinin çalışılmasında sık kullanılan bir paradigma haline gelmesine neden olmuştur. Bu öğrenme görevinde; hayvanların bir aparata yerleştirildikten sonra çevredeki nesnelere keşfetmelerine izin verilir (34). Daha sonra nesnelere bir tanesi yeni bir nesne ile değiştirilir ve test aşamasında hayvanın yeni nesne çevresinde geçirdiği süre ölçülür. Yeni nesne çevresinde geçirilen zamanın artması, öğrenmenin gerçekleştiği anlamına gelir (34).

C57BL/6J farelerde yapılan bir çalışmada, sistemik propranolol (10 mg/kg) uygulaması obje tanıma belleğinin yeniden-bütünleştirmesini bozmuştur ve hayvanların yeni ve tanıdık nesne ile ilgilenme sürelerinde fark gözlenmemiştir (35). CD1 fareler ile yapılan bir başka çalışmada, yüksek veya düşük duygusal/motivasyonel uyarım durumlarında propranolol (10 mg/ kg) uygulaması, obje tanıma belleği üzerinde farklı etkiler göstermiştir (36). Yüksek duygusal uyarım durumunda propranolol obje tanıma belleğinin bütünleştirme sürecini bozarken, düşük duygusal uyarım durumunda herhangi bir etkide bulunmamıştır (36). Bu sonuçlar, beta-adrenerjik reseptör aktivitesinin duygusal niteliği yüksek görevlerde belleğin bütünleştirme sürecinde rolü olduğunu destekler niteliktedir (36). Ancak bir başka çalışmada CD1 farelerde nesne tanıma belleğinin rahatsız ediciliği yüksek versiyonunda (akuatik nesne tanıma testi) propranolol uygulaması belleğin bütünleştirme ve yeniden bütünleştirme süreçlerinde bozucu etkiye neden olmazken, rahatsız ediciliği düşük versiyonunda (normal nesne tanıma testi) bozucu etki gözlenmiştir (1). Bu sonuçlar, propranolol etkisinin, sadece rahatsız ediciliği/duygusal değeri yüksek ilişkisel öğrenme görevlerinde belleğin oluşum süreçleri ile kısıtlı olmadığını göstermekte olmasına rağmen Liu ve ark.'nın yaptıkları çalışmanın (2015) sonuçları bu durum ile çelişmektedir (1,35).

### **Koşullu Yer Tercihi (Conditioned Place Preference)**

Koşullu yer tercihi, bağlam ile ödül niteliğinde bir uyarıcının eşleştirildiği bir öğrenme paradigmasıdır (37). Sprague-Dawley sıçanlarda sistemik propranolol (10 mg/ kg) uygulamasının koşullu yer tercihinin yeniden-bütünleştirilmesi üzerindeki etkisinin test edildiği bir çalışmada; hayvanların, kokain veya NaCl ile eşleştirilen farklı bölmelere girme seçeneği verilerek test edildiklerinde, kokain ile eşleştirilen bölme daha uzun süre geçirdikleri gözlenmiştir (38). Ancak belleğin yeniden-etkinleştirilmesini takiben propranolol enjeksiyonu yapılan hayvanların daha sonra test edildiklerinde kokain ile eşleştirilen bölme geçirdikleri zaman ile NaCl ile eşleştirilen bölme geçirdikleri zaman arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (38). Aynı paradigmada Long-Evans sıçanlarda 10 mg/kg dozunun değerlendirildiği başka bir çalışmada, propranolol bellekte tutma testinden 20 dakika önce uygulandığında kokain ile eşleştirilen yer tercihinin geri çağrılmasını bozmuştur (3). On dört gün sonra kendiliğinden geri gelme (spontaneous recovery) ve ipucu-kaynaklı eski haline getirme testinde yer tercihi belleğindeki bozulma devam etmiştir (3). Bu durum ilk testten önce verilen propranolol'ün belleğin yeniden-bütünleştirme sürecini bozması ile açıklanmıştır (3). Sprague-Dawley sıçanların kokain ile eşleştirilen koşullu yer tercihi belleğinin ediniminden sonra akut ve kronik olarak propranolol (10 mg/kg) uygulamasının bellek üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada ise, kronik propranolol enjeksiyonu yapılan hayvanların, kokain ile eşleştirilmiş tarafı tercih etme istekleri, eski haline getirme testinde yok olurken; akut enjeksiyon yapılan hayvanlarda bu etki gözlenmemiştir. Bu durum, akut propranolol enjeksiyonunun, koşullu yer tercihi belleğinin yeniden-bütünleştirme sürecini bozması olarak yorumlanmıştır (39).

**Tablo 1.** Propranolol'ün çeşitli öğrenme görevlerinde bellek bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerine etkisi

Öğrenme Görevi	Yazar	Hayvan Türü	Uygulama Yöntemi	Propranolol Doz	Bütünleştirme	Yeniden-Bütünleştirme
Bağlamsal korku koşullaması						
	12	Sprague-Dawley sıçanlar	İntraserebral infüzyon (CA1)	5 µg	Şok ile eşleştirilen bağlamda donma davranışında azalmaya neden olmuştur.	Bakılmamış
	8	Sprague-Dawley sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	2 mg/kg 5 mg/kg 10 mg/kg	2 mg/kg ve 5 mg/kg dozları şok ile eşleştirilen bağlamda donma davranışında azalmaya neden olmuştur. 10 mg/kg dozunda bu etki görülmemiştir.	Bakılmamış
			İntraserebral infüzyon (Dorsal Hipokampus)	1,25 µg 5 µg 10 µg 15 µg	1,25 µg, 5 µg ve 10 µg dozları şok ile eşleştirilen bağlamda donma davranışında azalmaya neden olmuştur. 15 µg dozunda bu etki görülmemiştir.	Bakılmamış
	13	NMRI fareler	Sistemik enjeksiyon	0,1 mg/kg	0,1 mg/kg dozu şok ile eşleştirilen bağlamda donma davranışında azalmaya neden olmuştur.	Bakılmamış
	14	Wistar sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	5 mg/kg	Bakılmamış	5 mg/kg dozu şok ile eşleştirilen bağlamda donma davranışında üç test seansı boyunca devam eden orta düzeyde bir bozulmaya neden olmuştur.
	2	Wistar sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozu hem yakın zamanlı hem de uzak korku belleğinde kalıcı bir bozulmaya yol açmıştır. Zayıf bir hatırlama şoku sonrasında eski haline getirme gözlenmemiştir ve şok ile eşleştirilen bağlamda donma davranışında azalma gözlenmiştir.
	15	CD1 fareler	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozu erken yaşantı stresörlerine maruz kalmamış grupta korku ilişkili bellekte bozucu etkide bulunurken, bu etki doğum öncesi veya sonrası strese maruz kalmış hayvanlarda görülmemiştir.
İpuçlu korku koşullaması						
	5	Sprague-Dawley sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	10 mg/kg dozu şok ile eşleştirilen sese karşı donma davranışında herhangi bir etkide bulunmamıştır ve hayvanlar sese karşı donma tepkisi göstermeye devam etmiştir.	10 µg dozu korku ilişkili bellekte bozucu etkide bulunarak şok ile eşleştirilen sese karşı donma davranışında azalmaya neden olmuştur.
			İntraserebral infüzyon (Amigdala'nın lateral ve basal çekirdekleri)	2,5 µg	2,5 µg dozu şok ile eşleştirilen sese karşı donma davranışında herhangi bir etkide bulunmamıştır ve hayvanlar sese karşı donma tepkisi göstermeye devam etmiştir.	2,5 µg dozu korku ilişkili bellekte bozucu etkide bulunarak şok ile eşleştirilen sese karşı donma davranışında azalmaya neden olmuştur.
	18	Sprague-Dawley sıçanlar	İntraserebral infüzyon (Amigdala'nın lateral çekirdeği)	1,25 µg	Bakılmamış	1,25 µg dozu, beta-adrenerjik reseptör agonisti izoproterenol'un amigdalanın lateral çekirdeğine infüzyonunun korku belleği güçlendirici etkisini bloke etmiştir.
	7	Long Evans sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozu ipucu hatırlatıcısını takiben yeniden-bütünleştirme uygulandığında hatırlatmanın yapıldığı bağlama ve ipucuna verilen koşullu tepkide azalmaya neden olurken; bağlam hatırlatıcısını takiben uygulandığında bağlama verilen koşullu tepkiyi azaltırken ipucuna verilen tepkide herhangi bir azalmaya neden olmamıştır.
	16	Sprague-Dawley Sıçanlar	İntraserebral infüzyon (Amigdala'nın lateral çekirdeği)	0,1 µg 1 µg	0,1 µg ve 1 µg dozları koşullama sonrasında verildiğinde hem kısa süreli (3 saat sonra) hem de uzun süreli (48 saat sonra) korku belleği üzerinde bir etki olmamıştır ve hayvanlar sese karşı koşullu tepki göstermeye devam etmiştir.	Bakılmamış

<b>Tablo 1'in devamı</b>						
<b>Öğrenme Görevi</b>	<b>Yazar</b>	<b>Hayvan Türü</b>	<b>Uygulama Yöntemi</b>	<b>Propranolol Doz</b>	<b>Bütünleştirme</b>	<b>Yeniden-Bütünleştirme</b>
	19	C57BL/6J fareler	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozu işitsel korku belleği hatırlatıcısı öncesinde uygulandığında, korku ilişkili bellekte bozucu etkide bulunarak şok ile eşleştirilen ses karşı donma davranışında azalmaya neden olmuştur. Hatırlatıcı sonrasında uygulandığında, bu etki gözlenmemiştir.
	20	Sprague-Dawley sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozu şok ile eşleştirilen sese karşı donma davranışında herhangi bir etkide bulunmamıştır ve hayvanlar sese karşı donma tepkisi göstermeye devam etmiştir.
	10	Lister-Hooded sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozu şok ile eşleştirilen sese karşı donma davranışında herhangi bir etkide bulunmamıştır ve hayvanlar sese karşı donma tepkisi göstermeye devam etmiştir.
Morris su tankı						
	21	Sprague-Dawley sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	10 mg/kg dozu uzamsal bellek üzerinde herhangi bir bozucu etkide bulunmamıştır ve platform bulunan alanda geçirilen zamanda deney ve kontrol hayvanları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.	Bakılmamış
	24	Sprague-Dawley sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	5 mg/kg	5 mg/kg dozu uzamsal belleği bozmuştur ve propranolol uygulanan hayvanlar platformun bulunduğu kadranda, kontrol grubuna göre daha az süre geçirmiştir.	Bakılmamış
	23	Long-Evans sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg 20 mg/kg	Her iki doz uzamsal bellek üzerinde herhangi bir bozucu etkide bulunmamıştır ve hayvanlar platformun bulunduğu yeri öğrenmiştir.	Bakılmamış
	22	Long-Evans sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	20 mg/kg 40 mg/kg	Her iki doz uzamsal bellek üzerinde herhangi bir bozucu etkide bulunmamıştır ve hayvanlar platformun bulunduğu yeri öğrenmiştir.	Bakılmamış
	26	ICR fareler	Sistemik enjeksiyon	2 mg/kg 4 mg/kg 8 mg/kg 12 mg/kg	Tüm dozlar uzamsal bellek üzerinde herhangi bir bozucu etkide bulunmamıştır ve hayvanlar platformun bulunduğu yeri öğrenmiştir.	Bakılmamış
	1	CD1 fareler	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	10 mg/kg dozu hem rahatsız ediciliği yüksek (19°C) hem de düşük (23°C) durumda uzamsal bellek üzerinde herhangi bir bozucu etki göstermemiştir.	10 mg/kg dozu hem rahatsız ediciliği yüksek (19°C) hem de düşük (23°C) durumda uzamsal bellek üzerinde herhangi bir bozucu etki göstermemiştir.
Pasif sakinme testi						
	29	Sprague-Dawley sıçanlar	İntracerebral infüzyon (Amigdala)	8,5 nM 17 nM 34 nM	34 nM dozu pasif sakinme belleğini bozmuştur ve hayvanlar şok ile eşleştirilen karanlık bölmeye girmeye devam etmiştir.	Bakılmamış
	27	Spague-Dawlet sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	10 mg/kg dozu verilen hayvanların şok ile eşleştirilen karanlık bölmeye, kontrol grubuna göre ön iki patileri ile daha erken girdikleri bulunmuştur. Ancak karanlık bölmeye giren hayvanların oranında, karanlık bölmeye tamamen girme süresinde ve karanlık bölmede geçirilen toplam sürede herhangi bir fark gözlenmemiştir.	10 mg/kg dozu verilen hayvanların şok ile eşleştirilen karanlık bölmeye, kontrol grubuna göre ön iki patileri ile daha erken girdikleri bulunmuştur. Ayrıca karanlık bölmeye giren hayvanların oranı propranolol verilen grupta daha yüksek olmuştur.

<b>Tablo 1'in devamı</b>						
<b>Öğrenme Görevi</b>	<b>Yazar</b>	<b>Hayvan Türü</b>	<b>Uygulama Yöntemi</b>	<b>Propranolol Doz</b>	<b>Bütünleştirme</b>	<b>Yeniden-Bütünleştirme</b>
	7	Long-Ewans sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozunun pasif sakinme belleği üzerinde herhangi bir bozucu etkisi gözlenmemiştir. US olarak kullanılan şok uygulamasında farklı şiddetler (0,9 mA, 0,6 mA, 0,25 mA) denenmesine rağmen, propranolol verilen grup ile kontroller arasında karanlık bölmeye tamamen girme davranışındaki gecikme arasında herhangi bir fark bulunamamıştır.
	28	Long-Ewans sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	10 mg/kg dozu yüksek strese maruz kaldıktan hemen sonra uygulandığında (pasif sakinme alıştırması + yüzme stresi) belleğin bütünleştirme sürecini bozarken, hafif strese (yalnızca pasif sakinme alıştırması) maruz kaldıktan sonra uygulandığında herhangi bir hafıza bozucu etkisi gözlenmemiştir	Bakılmamış
	1	CD1 fareler	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	10 mg/kg dozu pasif sakinme belleğini bozmamıştır ve karanlık bölmeye girme süresinde gecikme ve karanlık bölmeye giren hayvanların yüzdesinde deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.	10 mg/kg dozu pasif sakinme belleğini bozmuştur ve karanlık bölmeye girme süresinde gecikme ve karanlık bölmeye giren hayvanların yüzdesinde deney ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir.
<b>Koşullu tat itilmesi</b>						
	30	Wistar sıçanlar	İntraserebral infüzyon (Amigdala'nın central ve bazolateral çekirdekleri)	20 µg	20 µg dozu central çekirdeğe infüze edildiğinde koşullu tat itilmesi belleğini engellerken, bazolateral çekirdekte herhangi bir bozucu etki gözlenmemiştir.	Bakılmamış
	31	Wistar sıçanlar	İntraserebral infüzyon (Amigdala'nın basolateral çekirdeği ve insular korteks)	1 µg 2,5 µg	1 µg dozu bazolateral amigdala bölgesine, 2,5 µg insular kortekse infüzyonu koşullu tat itilmesinin bütünleştirilmesini etkilememiştir ve hayvanlar LiCl ile eşleştirilen çözümü tüketmeye devam etmiştir.	Bakılmamış
	33	Sprague-Dawley sıçanlar	İntraserebral infüzyon (Medial prefrontal korteks)	5 µg	5 µg dozu LiCl-sakkarin eşleştirmesine bağlı koşullu tat itilmesinin hem kısa süreli (4 saat) hem de uzun süreli belleği (24 saat) test edildiğinde bozucu etkide bulunduğu gözlenmiştir.	Bakılmamış
	32	Wistar sıçanlar	İntraserebral infüzyon (Amigdala)	5 µg	5 µg dozu LiCl-sakkarin eşleştirmesine bağlı koşullu tat itilmesinde kısa süreli bellekte (4,5 saat) herhangi bir etkide bulunmazken, uzun süreli bellek (71 saat) oluşumunu bozmuştur.	Bakılmamış
	1	CD1 fareler	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	10 mg/kg dozu LiCl-sakkarin koşullu tat itilmesi belleği üzerinde bozucu etkide bulunmamıştır ve hayvanların LiCl ile eşleştirilen sakkarin çözümü tüketmeye devam etmiştir.	10 mg/kg dozu LiCl-sakkarin koşullu tat itilmesi belleği üzerinde bozucu etkide bulunmuştur ve hayvanların LiCl ile eşleştirilen sakkarin çözümü tüketmelerinde azalma gözlenmiştir.
<b>Nesne tanıma</b>						
	35	C57BL/6J fare	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozu obje tanıma belleğinin yeniden-bütünleştirmesini bozmuştur ve hayvanlar yeni nesneyi keşfetmek için daha fazla zaman harcamamıştır.
	36	CD1 fare	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	10 mg/kg dozu 24 saat ve 96 saat sonra test edilen yüksek duygusal uyarım durumunda propranolol obje tanıma belleğini bozarken, düşük duygusal uyarım durumunda herhangi bir etkide bulunmamıştır.	Bakılmamış



<b>Tablo 1'in devamı</b>						
<b>Öğrenme Görevi</b>	<b>Yazar</b>	<b>Hayvan Türü</b>	<b>Uygulama Yöntemi</b>	<b>Propranolol Doz</b>	<b>Bütünleştirme</b>	<b>Yeniden-Bütünleştirme</b>
	1	CD1 fareler	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	10 mg/kg dozu obje tanıma belleğini bozarken, akuatik versiyonda herhangi bir etkide bulunmamıştır.	10 mg/kg dozu obje tanıma belleğini bozarken, akuatik versiyonda herhangi bir etkide bulunmamıştır.
Koşullu yer tercihi						
	38	Sprague-Dawley sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozu yer tercihi belleğini bozmuştur ve propranolol uygulanan hayvanların kokain ile eşleştirilen bölmede geçirdikleri zaman ile NaCl ile eşleştirilen bölmede geçirdikleri zaman arasında herhangi bir fark bulunmamıştır.
	39	Sprague-Dawley sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozunu kronik olarak yapılan hayvanların, kokain ile eşleştirilmiş taraf tercihleri eski haline getirme testinde yok olurken; akut enjeksiyon yapılan hayvanlarda bu etki gözlenmemiştir ve kokain ile eşleştirilen bölmede daha fazla zaman geçirmişlerdir.
	3	Long-Evans sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg bellekte tutma testinden 20 dakika önce uygulandığında kokain ile eşleştirilen yer tercihinin geri çağırılmasını bozmuştur. 14 gün sonra kendiliğinden geri gelme ve ipucu-kaynaklı eski haline getirme testinde yer tercihi belleğindeki bozulma devam etmiştir.
Uyuşturucu belleği						
	40	Sprague-Dawley sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	10 mg/kg dozu kokain ile bağlamanın eşleştirildiği koşullama sonrasında uygulandığında uyuşturucu belleğini bozarak kokaine karşı gösterilen lokomotor duyarlılığı azalttığı gözlenmiştir.	Bakılmamış
	41	Sprague-Dawley sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg dozu sönme öğrenmesinden 24 saat sonra koşullu uyaran hatırlatıcısını takiben uygulandığında uyuşturucu belleğinin yeniden-bütünleştirilmesini bozarak, ipucu kaynaklı belleğin "eski haline getirme" görüngüsünü engellemiştir.
Bağlam kaynaklı sükröz arayışı						
	42	Wistar sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg	Bakılmamış	10 mg/kg dozu, sükrözü kendi kendine uygulamak üzere eğitilen hayvanların, alıştırılmadan üç hafta sonra bellek hatırlatmasını takiben uygulandığında, bağlam kaynaklı bellekte bozulmaya neden olmuş ve burun ile keşfetme davranışı azalmıştır.
Olfaktör korku koşullaması						
	43	Wistar sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	5 mg/kg 10 mg/kg	10 mg/kg dozu koku-şok eşleştirmesi belleğinin bütünleştirmesini bozarak hayvanların koşullu tepkilerinde azalmaya neden olmuştur.	Bakılmamış
Uzamsal işlemsel bellek						
	44	Albino sıçanlar	Sistemik enjeksiyon	10 mg/kg 20 mg/kg	10 mg/kg ve 20 mg/kg dozu uzamsal işlemsel belleğin bütünleştirme sürecinde herhangi bir etkisi olmamıştır ve hayvanlar ödül ile eşleştirilen bölmeleri tercih etmişlerdir.	Bakılmamış

kg: kilogram; LiCl: lityum klorür; mA: miliamper; mg: miligram; NaCl: sodyum klorür; nM: nanomolar; µg: microgram.

### Uyuşturucu Belleği (Drug Memory)

Beta-adrenerjik reseptörlerin Sprague-Dawley sıçanlarda kokain ile yeni bir bağlamanın eşleştirildiği koşullama sonrasında antagonizminin incelendiği bir çalışmada, bütünleştirme sürecinde uygulanan propranolol'un (10 mg/kg) uyuşturucu belleğini bozarak kokaine karşı gösterilen lokomotor duyarlılığı azalttığı gözlenmiştir (40). Yakın tarihli bir çalışmada ise Sprague-Dawley sıçanların uyuşturucu belleği ve eroin arama davranışına (*heroin seeking behavior*) 10 mg/kg dozunda uygulanan propranolol'un etkisi değerlendirilmiştir (41). Operant kafeslerde eroini kendi kendine uygulamak üzere eğitilen sıçanlar, daha sonra 10 gün süresince koşullamanın gerçekleştiği bağlama tekrarlı bir şekilde maruz bırakılarak sönme öğrenmesinin gerçekleşmesi sağlanmıştır (41). Sönme öğrenmesinden 24 saat sonra bellek hatırlatıcısını takiben uygulanan propranolol, uyuşturucu belleğinin yeniden-bütünleştirilmesini bozarak, ipucu kaynaklı belleğin eski haline getirme durumunu engellemiştir (41). Ancak bu etki bellek hatırlatıcısını takiben NaCl uygulanan, bellek hatırlatıcısı verilmeyen ve bellek hatırlatıcısından 6 saat sonra propranolol uygulanan kontrol gruplarında gözlenmemiştir (41). Bu durum propranolol enjeksiyonunun bellek-yeniden bütünleştirmesini bozarak uyuşturucu belleğini ve eroin arama davranışını bozduğunu göstermektedir (41).

### Diğer Davranış Testleri

Wistar sıçanların operant kafeslerde sükrözü kendi kendine uygulamak (*sucrose self-administration*) üzere eğitildiği bir çalışmada, öğrenme sonrası uzun bir aralıktan (3 hafta) sonra sükröz ile eşleştirilen ortama hayvanlar bellek hatırlatması olarak 0, 10 ve 20 dakika süreler ile maruz bırakılmalarını takiben propranolol (10 mg/kg) uygulamasının yeniden-bütünleştirme süreci üzerindeki etkisi incelenmiştir (42). İlaç enjeksiyonundan 24 saat sonra bağlam kaynaklı sükröz arayışı (*context-induced sucrose seeking*) test edildiğinde, 20 dakikalık hatırlatma sonrasında propranolol verilen hayvanların burun ile keşfetme davranışında (*nose poking behavior*) azalma gözlenmiştir (42). Wistar sıçanlarda iki farklı dozda (10 mg/kg ve 5 mg/kg) propranolol enjeksiyonunun olfaktör korku koşullamasının (*olfactory fear conditioning*) bellek oluşum süreçlerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, kahve kokusu ile eşleştirilen şok sonrasında uygulanan 10 mg/kg dozunda propranolol belleğin bütünleştirmesini bozarak hayvanların koşullu tepkilerinde azalmaya neden olmuştur (43). Albino sıçanlarda uzamsal işlemsel bellek üzerinde 10 mg/kg ve 20 mg/kg dozunda propranolol uygulamasının etkisinin incelendiği bir çalışmada ise, hayvanların sekiz kollu labirentin dört koluna yerleştirilen ödülleri bulmalarını takiben uygulanan propranolol enjeksiyonunun belleğin bütünleştirme sürecine herhangi bir etkisi olmamıştır ve hayvanlar ödül ile eşleştirilen bölmeleri tercih etmişlerdir (44).

### TARTIŞMA

Bu derlemede, beta-adrenerjik reseptör antagonisti olan propranolol'un çeşitli öğrenme görevlerinde bellek bütünleştirme ve yeniden bütünleştirme üzerindeki etkisi gözden geçirilmiştir. Burada yer alan çalışmalarda, propranolol'un hafıza bozucu etkisi temel olarak üç ana kategori üzerinden değerlendirilmiştir. Bunlar; belleğin farklı oluşum süreçleri üzerindeki etkisi (bütünleştirme veya yeniden-bütünleştirme), öğrenme görevinin rahatsız ediciliğinin yüksek veya düşük olması ve ilacın akut veya kronik uygulanması yöntemidir.

### Bütünleştirme ve Yeniden-Bütünleştirme Süreçleri

Propranolol'un bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerine olan etkisinin tek bir çalışmada değerlendirildiği araştırmaların çoğunda, propranolol sadece yeniden bütünleştirme sürecinde uygulandığında ilişkili bellek görevinde bozulmaya yol açmıştır. Bu çalışmalar, propranolol'un işitsel korku koşullaması (5), pasif sakinme testi (1,27) ve koşullu tat itilmesi (1) görevlerinde sadece yeniden-bütünleştirme süreçlerini bozduğunu ama bütünleştirme süreçlerini bozmadığını göstermektedir. Sadece bütünleştirme veya yeniden-bütünleştirme süreçlerinin değerlendirildiği çalışmalarda da ipuçlu korku koşullaması

(16), uzamsal bellek (1,21-23,26), pasif sakinme (1), koşullu tat kaçınması (1,31), nesne tanıma (37), uzamsal işlemsel bellek (44) görevleri kullanılarak propranolol'un bütünleştirme sürecinde bellek üzerinde herhangi bozucu bir etkide bulunmadığı gösterilmiştir. Sadece yeniden-bütünleştirme sürecinin değerlendirildiği çalışmalarda ise, propranolol'un bellek bozucu etkisi bağlamsal korku koşullaması (2,14,15), ipuçlu korku koşullaması (7,18,19), nesne tanıma (35), koşullu yer tercihi (3,38,39), uyuşturucu belleği (41), bağlam kaynaklı sükröz arayışı (42) gibi görevlerde gösterilmiştir. Bütünleştirme sürecinde propranolol uygulamasının bellek üzerinde bozucu etkide bulunmamasının bir nedeni enjeksiyon zamanlarındaki (koşullamadan önce veya sonra) farklılık olabilir. Buna bağlı olarak beta-adrenerjik reseptörlerin belleğin bütünleştirme sürecinin daha sonraki fazlarında görevli olabileceği ihtimali öne sürülmüştür (5). Ancak Przybyslawski ve ark. (1999) çalışmalarında öğrenme uygulamasından 5 dakika, 2 saat ve 5 saat sonra uygulanan propranolol'un bütünleştirme sürecinde herhangi bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir (27). Başka bir ihtimal olarak, belleğin bütünleştirme sürecinde yüksek noradrenerjik sinyal yoğunluğunun olabileceği, bu sebeple bütünleştirme sürecini hedef alan propranolol müdahalelerinde kullanılan dozların, yeniden-bütünleştirme sürecine kıyasla etkisinin yetersiz olabileceği ifade edilmiştir (5). Bu durumda, belleğin yeniden-bütünleştirme sürecini etkili bir şekilde engelleyen propranolol (10 mg/kg), aynı dozda belleğin bütünleştirme sürecinde etkisiz kalabilir. Ancak 20 mg/kg ve 40 mg/kg gibi yüksek dozlarının denendiği iki farklı çalışmada propranolol bütünleştirme sürecinde uygulandığında herhangi bir etkide bulunmamıştır (22,23). Propranolol'un bellek bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerine farklı etkisinin bir başka açıklaması olarak propranolol'un yeniden-bütünleştirme sürecine etkisinden ziyade sönme öğrenmesini artırmış olabileceği ifade edilmiştir (5). Buna paralel olarak çalışmalar, koşullu tat itilmesi gibi bazı öğrenme türlerinde sönme öğrenmesinin adrenerjik reseptör aktivitesine bağlı olduğunu göstermektedir (45) Ancak mevcut durumu açıklamak için bu yeterli değildir çünkü tek bir CS'e maruz kalma sonrasında sönme öğrenmesi gerçekleşmez; sönme öğrenmesinin gerçekleşmesi için tekrarlı ve uzun süreli bir maruz kalma gereklidir (4). Ayrıca çalışmaların çoğu; sistemik propranolol uygulamasının sönme öğrenmesini artırmadığını, tersine bozduğunu göstermiştir (46). Bunun sonucu olarak beta-adrenerjik reseptör aktivitesinin gerçekten de sadece bellek oluşum sürecinin yeniden-bütünleştirmesinde görevli olduğunu ancak bütünleştirmesinde görevli olmadığını söyleyebiliriz. Ancak bu bulgulara karşın bazı çalışmalarda, propranolol uygulamasının, bağlamsal korku koşullaması (13,12), uzamsal bellek (24), pasif sakinme (28,29), koşullu tat itilmesi (30-33), uyuşturucu belleği (40), olfaktör korku koşullaması (43) gibi öğrenme görevlerinde bütünleştirme sürecini bozduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda propranolol'un ipuçlu korku koşullaması (10,20), uzamsal bellek (1), pasif sakinme (7) belleğinin yeniden-bütünleştirme sürecinde bellek bozucu etkisinin gözlenmediği çalışmalar da vardır. Propranolol'un yeniden-bütünleştirme sürecinde etkisinin gözlenmeyişi, belleğin geri çağırılmasının, ilgili belleği doğrudan kararsız bir duruma getirmeyişi ile ilgili olabilir (41). Bunu kanıtlar nitelikte olarak 0, 10 ve 20 dakika süren bellek hatırlatıcılarında, sadece 20 dakika sonrasında uygulanan propranolol ilgili bellekte bozucu etkiye neden olurken, diğer durumlarda herhangi bir etki gözlenmemiştir (42). Bu durum; 10 dakikalık bir bellek hatırlatıcısına maruz kalmanın veya maruz kalmamanın belleği kararsız hale getirmediğini göstermektedir ve bellek hatırlatıcısına maruz kalmanın her zaman ilgili belleği kararsız duruma getirmek için yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. Saptadığımız bu durum, bellek oluşumunu hedef alan *in vivo* çalışmaların *in vitro* yöntemler ile desteklenmesi gerektiği sonucunu doğurmaktadır. Buna uygun olarak bir çalışmada propranolol enjeksiyonunun yeniden-bütünleştirme sürecinde uygulandığında bellek üzerinde bozucu etkide bulunmayışı; çalışmada kullanılan bellek hatırlatıcısının, belleği kararsız hale getirmede yetersiz oluşu bellek yeniden-bütünleştirilmesi ile ilişkilendirilen proteinlerin ekspresyon seviyeleri üzerinden gösterilmiştir (10).

## Öğrenme Görevinin Rahatsız Ediciliği

Propranolol'un belleğin çeşitli oluşum süreçlerindeki bozucu etkilerinin gözlemlendiği birçok araştırmada pasif sakinma, korku koşullaması veya tat itilmesi gibi rahatsız ediciliği yüksek görevler kullanılmıştır (5,27,33). Bu durum propranolol'un sadece rahatsız ediciliği yüksek görevlerde etkili olurken, rahatsız ediciliği orta veya düşük düzeyde görevlerde etkisi olmadığını düşündürmektedir. Buna paralel olarak propranolol yüksek strese maruz kaldıktan hemen sonra uygulandığında (pasif sakinma alıştırmaları + yüzme stresi) belleğin bütünleştirme sürecini bozarken, hafif strese (yalnızca pasif sakinma alıştırmaları) maruz kaldıktan sonra uygulandığında hafıza bozucu herhangi bir etki gözlenmemiştir (28). Ancak bir başka çalışmada propranolol rahatsız ediciliği hem yüksek hem de düşük durumlarda da uzamsal bellek üzerinde herhangi bir bozucu etki göstermemiştir (1). Yine aynı çalışmada propranolol rahatsız ediciliği düşük bir görevde nesne tanıma belleğinin hem bütünleştirme hem de yeniden-bütünleştirme sürecinde bozucu etkide bulunurken, aynı görevin rahatsız ediciliği yüksek akuatik versiyonunda herhangi bir etkide bulunmamıştır (1). Bu bulgular, propranolol'un etkinliğinin ilgili görevin rahatsız ediciliği ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

## Akut ve Kronik Uygulama

Propranolol'un bellek bozucu etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda elde edilen sonuçların farklılık göstermesi, bazı öğrenme görevleri için akut veya kronik olarak uygulanmasındaki yöntemsel farklılıkların bir sonucu olabilir. Öğrenme, ilk alıştırma sonrasında bütünleştirme sürecine girerken, tekrarlı alıştırmalar belleğin yeniden-bütünleştirme sürecine girmesine neden olmaktadır (25). Bu nedenle öğrenme alıştırmalarının tekrarlandığı durumlarda, ilaç uygulamasının belleğe bozucu etkide bulunabilmesi için, ilacın belleğin hem bütünleştirme hem de yeniden-bütünleştirme süreçlerinde bozucu etkide bulunması gerekmektedir (25). Bu süreçlerdeki nörotransmitter sistemlerinin ve ilişkili reseptörlerinin farklılığı, çalışmalarda gözlemlenen çelişkili bulguların, propranolol uygulamasının bellek oluşumunun farklı süreçlerine etkisinin sonucu olarak açıklanabilir. Propranolol'un uzamsal bellek üzerinde bozucu etkisi görülmediği Morris su tankı görevinde birden çok oturumda yapıldığı için hayvanlar kronik propranolol uygulamasına maruz kalırken (21,23), uzamsal bellek üzerinde bozucu etkinin görüldüğü Cahill ve ark.'nın (2000) deneyinde öğrenme alıştırmaları tek bir oturumda yapılmış ve propranolol akut olarak uygulanmıştır (24). Ancak buna zıt olarak tek oturum süren uzamsal bellek öğrenmesi sonrası sistemik propranolol uygulamasının belleğin bütünleştirme sürecinde herhangi bir bozucu etkiye neden olmadığı saptanmıştır (26). Yine belleğin ediniminden sonra bütünleştirme sürecinde akut ve kronik propranolol uygulamasının bellek üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, kronik propranolol enjeksiyonları yapılan hayvanların uyuşturucu ilişkili belleklerinde bozucu etki gözlemlenirken akut enjeksiyon yapılan hayvanlarda bu etki gözlenmemiştir (41). Bu çelişkili sonuçlar propranolol etkinliğinin akut veya kronik olarak uygulanmasına bağlı olma ihtimalini ortadan kaldırmaktadır.

## SONUÇ

Propranolol'un belleğin bütünleştirme ve yeniden-bütünleştirme süreçlerine bozucu etkilerinin değerlendirildiği birçok çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmesine rağmen, propranolol'un yeniden bütünleştirme süreçlerinde uygulandığında daha tutarlı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak belleğin yeniden-bütünleştirilmesinde herhangi bir etkinin saptanmadığı davranışsal çalışmalar düşünüldüğünde, bellek oluşumunu hedef alan *in vivo* çalışmaların *in vitro* yöntemler ile desteklenmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bir diğer faktör olarak intraserebral propranolol uygulaması, sistemik enjeksiyona kıyasla daha güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar doğurmaktadır ancak bu çalışmalar, elde edilen sonuçların klinik çalışmalara uygulanamayışı nedeniyle dezavantaj taşımaktadır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağlıdır.

**Yazar Katkıları:** Fikir- SK, ÇFİ; Tasarım- SK, ÇFİ ; Denetleme- SK, ÇFİ; Kaynaklar- (-); Malzemeler- (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- (-); Analiz ve/veya Yorum- SK, ÇFİ; Literatür Taraması- SK, ÇFİ; Yazıyı Yazan- SK, ÇFİ; Eleştirel İnceleme- SK, ÇFİ.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

## KAYNAKLAR

- Villain H, Benkahoul A, Drougard A, Lafragette M, Muzotte E, Pech S, et al. Effects of propranolol, a  $\beta$ -noradrenergic antagonist, on memory consolidation and reconsolidation in mice. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:49. [Crossref]
- Taherian F, Vafaei AA, Vaezi GH, Eskandarian S, Kashef A, Rashidy-Pour A. Propranolol-induced impairment of contextual fear memory reconsolidation in rats: a similar effect on weak and strong recent and remote memories. *Basic Clin Neurosci*. 2014;5:231–239. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4202546/>
- Otis JM, Mueller D. Inhibition of  $\beta$ -adrenergic receptors induces a persistent deficit in retrieval of a cocaine-associated memory providing protection against reinstatement. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36:1912–1920. [Crossref]
- Nader K, Schafe GE, Le Doux JE. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*. 2000;406:722–726. [Crossref]
- Dębiec J, Ledoux JE. Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*. 2004;129:267–272. [Crossref]
- André MA, Wolf OT, Manahan-Vaughan D. Beta-adrenergic receptors support attention to extinction learning that occurs in the absence, but not the presence, of a context change. *Front Behav Neurosci*. 2015;9:125. [Crossref]
- Muravieva EV, Alberini CM. Limited efficacy of propranolol on the reconsolidation of fear memories. *Learn Mem*. 2010;17:306–313. [Crossref]
- Zhu R-T, Liu X-H, Shi Y-W, Wang X-G, Xue L, Zhao H. Propranolol can induce PTSD-like memory impairments in rats. *Brain Behav*. 2018;8:e00905. [Crossref]
- Cox WR, Faliagkas L, Besseling A, van der Loo RJ, Spijker S, Kindt M, et al. Interfering with contextual fear memories by post-reactivation administration of propranolol in mice: a series of null findings. *Front Behav Neurosci*. 2021;16:893572. [Crossref]
- Rotondo F, Biddle K, Chen J, Ferencik J, D'Esneval M, Milton AL. Lack of effect of propranolol on the reconsolidation of conditioned fear memory due to a failure to engage memory destabilisation. *Neuroscience*. 2022;480:9–18. [Crossref]
- Wehner JM, Radcliffe RA. Cued and contextual fear conditioning in mice. *Curr Protoc Neurosci*. 2004;8:8.5C. [Crossref]
- Ji J-Z, Wang X-M, Li B-M. Deficit in long-term contextual fear memory induced by blockade of beta-adrenoceptors in hippocampal CA1 region. *Eur J Neurosci*. 2003;17:1947–1952. [Crossref]
- Nasehi M, Soltanpour R, Ebrahimi-Ghiri M, Zarrabian S, Zarrindast M-R. Interference effects of transcranial direct current stimulation over the right frontal cortex and adrenergic system on conditioned fear. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234:3407–3416. [Crossref]
- Abrari K, Rashidy-Pour A, Semnani S, Fathollahi Y. Administration of corticosterone after memory reactivation disrupts subsequent retrieval of a contextual conditioned fear memory: dependence upon training intensity. *Neurobiol Learn Mem*. 2008;89:178–184. [Crossref]
- Villain H, Benkahoul A, Birmes P, Ferry B, Rouillet P. Influence of early stress on memory reconsolidation: implications for post-traumatic stress disorder treatment. *PLoS One*. 2018;13:e0191563. [Crossref]
- Bush DEA, Caparosa EM, Gekker A, Ledoux J. Beta-adrenergic receptors in the lateral nucleus of the amygdala contribute to the acquisition but not the consolidation of auditory fear conditioning. *Front Behav Neurosci*. 2010;4:154. [Crossref]
- Phillips RG, LeDoux JE. Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci*. 1992;106:274–285. [Crossref]
- Dębiec J, Bush DEA, LeDoux JE. Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats—a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depress Anxiety*. 2011;28:186–193. [Crossref]

19. Vetere G, Piserchia V, Borreca A, Novembre G, Aceti M, Ammassari-Teule M. Reactivating fear memory under propranolol resets pre-trauma levels of dendritic spines in basolateral amygdala but not dorsal hippocampus neurons. *Front Behav Neurosci.* 2013;7:211. [\[Crossref\]](#)
20. Luyten L, Schnell AE, Schroyens N, Beckers T. Lack of drug-induced post-retrieval amnesia for auditory fear memories in rats. *BMC Biol.* 2021;19:1–15. [\[Crossref\]](#)
21. Decker MW, Gill TM, McLaugh JL. Concurrent muscarinic and  $\beta$ -adrenergic blockade in rats impairs place-learning in a water maze and retention of inhibitory avoidance. *Brain Res.* 1990;513:81–85. [\[Crossref\]](#)
22. Kenton L, Boon F, Cain D. Combined but not individual administration of  $\beta$ -adrenergic and serotonergic antagonists impairs water maze acquisition in the rat. *Neuropsychopharmacol.* 2008;33:1298–1311. [\[Crossref\]](#)
23. Saber AJ, Cain DP. Combined beta-adrenergic and cholinergic antagonism produces behavioral and cognitive impairments in the water maze: implications for Alzheimer disease and pharmacotherapy with beta-adrenergic antagonists. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:1247–1256. [\[Crossref\]](#)
24. Cahill L, Pham CA, Setlow B. Impaired memory consolidation in rats produced with beta-adrenergic blockade. *Neurobiol Learn Mem.* 2000;74:259–266. [\[Crossref\]](#)
25. Alberini CM. The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. *Front Behav Neurosci.* 2011;5:12. [\[Crossref\]](#)
26. Czech DA, Nielson KA, Laubmeier KK. Chronic propranolol induces deficits in retention but not acquisition performance in the water maze in mice. *Neurobiol Learn Mem.* 2000;74:17–26. [\[Crossref\]](#)
27. Przybyslawski J, Rouillet P, Sara SJ. Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *J Neurosci.* 1999;19:6623–6628. [\[Crossref\]](#)
28. Schneider AM, Simson PE, Atapattu RK, Kirby LG. Stress-dependent impairment of passive-avoidance memory by propranolol or naloxone. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;98:539–543. [\[Crossref\]](#)
29. Gallagher M, Kapp B, Musty R, Driscoll P. Memory formation: evidence for a specific neurochemical system in the amygdala. *Science.* 1977;198:423–425. [\[Crossref\]](#)
30. Bahar A, Samuel A, Hazvi S, Dudai Y. The amygdalar circuit that acquires taste aversion memory differs from the circuit that extinguishes it. *Eur J Neurosci.* 2003;17:1527–1530. [\[Crossref\]](#)
31. Miranda MI, Rodriguez-Garcia G, Reyes-López JV, Ferry B, Ferreira G. Differential effects of  $\beta$ -adrenergic receptor blockade in basolateral amygdala or insular cortex on incidental and associative taste learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2008;90:54–61. [\[Crossref\]](#)
32. Guzmán-Ramos K, Osorio-Gómez D, Moreno-Castilla P, Bermúdez-Rattoni F. Post-acquisition release of glutamate and norepinephrine in the amygdala is involved in taste-aversion memory consolidation. *Learn Mem.* 2012;231–238. [\[Crossref\]](#)
33. Reyes-López J, Nuñez-Jaramillo L, Morán-Guel E, Miranda MI. Differential effects of  $\beta$ -adrenergic receptor blockade in the medial prefrontal cortex during aversive and incidental taste memory formation. *Neuroscience.* 2010;169:195–202. [\[Crossref\]](#)
34. Lueptow LM. Novel object recognition test for the investigation of learning and memory in mice. *J Vis Exp.* 2017;(126):55718. [\[Crossref\]](#)
35. Liu X, Ma L, Li HH, Huang B, Li YX, Tao YZ, et al.  $\beta$ -Arrestin-biased signaling mediates memory reconsolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112:4483–4488. [\[Crossref\]](#)
36. Conversi D, Cruciani F, Accoto A, Cabib S. Positive emotional arousal increases duration of memory traces: Different role of dopamine D1 receptor and  $\beta$ -adrenoceptor activation. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;122:158–163. [\[Crossref\]](#)
37. McKendrick G, Graziane NM. Drug-induced conditioned place preference and its practical use in substance use disorder research. *Front Behav Neurosci.* 2020;14:582147. [\[Crossref\]](#)
38. Bernardi RE, Lattal KM, Berger SP. Postretrieval propranolol disrupts a cocaine conditioned place preference. *Neuroreport.* 2006;17:1443–1447. [\[Crossref\]](#)
39. Fricks-Gleason AN, Marshall JF. Post-retrieval beta-adrenergic receptor blockade: effects on extinction and reconsolidation of cocaine-cue memories. *Learn Mem.* 2008;15:643–648. [\[Crossref\]](#)
40. Bernardi RE, Lattal KM. Post-conditioning propranolol disrupts cocaine sensitization. *Pharmacol Biochem Behav.* 2012;102:515–519. [\[Crossref\]](#)
41. Chen L, Huang S, Yang C, Wu F, Zheng Q, Yan H, et al. Blockade of  $\beta$ -adrenergic receptors by propranolol disrupts reconsolidation of drug memory and attenuates heroin seeking. *Front Pharmacol.* 2021;12. [\[Crossref\]](#)
42. Diergaarde L, Schoffelmeeer AN, De Vries TJ.  $\beta$ -adrenoceptor mediated inhibition of long-term reward-related memory reconsolidation. *Behav Brain Res.* 2006;170:333–336. [\[Crossref\]](#)
43. Kroon JA. V, Carobrez AP. Olfactory fear conditioning paradigm in rats: Effects of midazolam, propranolol or scopolamine. *Neurobiol Learn Mem.* 2009;91:32–40. [\[Crossref\]](#)
44. Beatty WW, Rush JR. Spatial working memory in rats: Effects of monoaminergic antagonists. *Pharmacol Biochem Behav.* 1983;18:7–12. [\[Crossref\]](#)
45. Berman DE, Dudai Y. Memory extinction, learning anew, and learning the new: dissociations in the molecular machinery of learning in cortex. *Science (New York, N.Y.).* 2001;291:2417–2419. [\[Crossref\]](#)
46. Cain CK, Blouin AM, Barad M. Adrenergic transmission facilitates extinction of conditional fear in mice. *Learn Mem.* 2004;11:179–187. [\[Crossref\]](#)