

2.
Baskı

BELLEĞİN PEŞİNDE

Yeni Bir Zihin Biliminin Doğuşu

ERIC R. KANDEL

Nobel Ödüllü Yazar

Mehmet Doğan 1976 Bursa doğumlu. ODTÜ Biyoloji mezunu. NYU Biyoloji'de master yaptı. Serbest çevirmenlik yapıyor. Başlıca çevirileri: *Genom*, (Matt Ridley) 2007; *Gen Çeviktir*, (Matt Ridley) 2009; *Haklı Savaş Haksız Savaş* (Michael Walzer), 2010; *Neo-Liberal Genetik* (Susan McKInnon), 2010; *Boş Sayfa* (Steven Pinker) 2010; *Çift Görmek* (Peter Pesic) 2010; *Kent Paryaları* (Loïc Wacquant), 2012; *Foucault ve İnan Devrimi* (Janet Afary-Kevin B. Anderson), 2012; *Âdem'in Dili* (Derek Bickerton), 2012; *Erken Modern Avrupa'da Tıp ve Toplum* (Mary Lindemann), 2013; *Akılcı İyimser* (Matt Ridley) 2013; *Sosyal Antropoloji ve İnsanın Kökeni* (Alan Barnard) 2013; *Simgesel Düşüncenin Doğuşu* (Alan Barnard) 2014. e-posta: memeddogan@gmail.com

BELLEĞİN PEŞİNDE

Yeni Bir Zihin Biliminin Doğuşu

ERIC R. KANDEL

Çeviren: Mehmet Doğan



**BOĞAZIÇI
ÜNİVERSİTESİ
YAYINEVİ**

Eric R. Kandel
In Search of Memory
The Emergence of A New Science of Mind
© 2006 Eric R. Kandel. All rights reserved.

Belleğin Peşinde
Yeni Bir Zihin Biliminin Doğuşu
© BÜTEK A.Ş. 2011. Tüm hakları saklıdır.

ISBN 978-605-4787-11-1

Bütek Boğaziçi Eğitim Turizm Teknopark Uygulama
ve Dan. Hiz. San. Tic. A.Ş.
Rumeli Hisarı Mahallesi, Boğaziçi Üniversitesi
Güney Kampüs No: 11/2 Sarıyer/İstanbul
Telefon: (0212) 287 03 12-13

Yönetim Yeri:
Boğaziçi Üniversitesi Yayınevi
Boğaziçi Üniversitesi Uçaksavar Kampüsü
Garanti Kültür Merkezi, Arka Giriş
Etiler/İstanbul

bupress@boun.edu.tr
www.bupress.org
Telefon ve faks: (0212) 257 87 27
Sertifika No: 10821

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Gülsoy
Yönetici Editör: Ergun Kocabıyık
Kapak Tasarımı: Linker Creative
Baskı: Acar Basım ve Cilt Sanayi Ticaret A.Ş.
Beysan San. Sitesi Birlik Cad., No: 26
Acar Binası, Haramidere, Beylikdüzü, İstanbul
Telefon: (0212) 422 18 00
Sertifika No: 11957

Birinci Baskı: Ağustos 2016 (1.000 adet)
İkinci Baskı: Aralık 2016 (2.000 adet)

İçindekiler

Teşekkür, vii

Önsöz, xi

BİR, 17

Kişisel Bellek ve Bellek Depolamanın Biyolojisi, 19 ❖
Viyana'da Geçen Çocukluk, 30 ❖ Amerikan Eğitimi, 56

İKİ, 79

Hücrelere Tek Tek Bakmak, 81 ❖ Sinir Hücreleri Dile
Geliyor, 106 ❖ Sinir Hücrelerinin Sohbeti, 125 ❖ Basit ve
Karmaşık Sinir Hücreleri Sistemleri, 142 ❖ Farklı Bellek
Türleri, Farklı Beyin Bölgeleri, 158 ❖ Bellek Araştırmaları
İçin İdeal Bir Sistem Aramak, 181 ❖ Öğrenme Ediminin
Sinirsel Analogları, 200.

ÜÇ, 217

Sinaps Bağlantılarını Güçlendirmek, 219 ❖ Sinir
Biyolojisi ve Davranış Merkezi, 238 ❖ Basit Bir Davranış
Bile Öğrenmeyle Değişebilir, 247 ❖ Sinapslar Deneyimle
Değişir, 260 ❖ Bireyliğin Biyolojik Temeli, 272 ❖
Moleküller ve Kısa Süreli Bellek, 288 ❖ Uzun Süreli
Bellek, 311 ❖ Bellek Genleri, 321 ❖ Genler ve Sinapslar
Arasındaki Diyalog, 337

Teşekkür

Meslek hayatımda yetenekli pek çok iş arkadaşım, meslektaşım, öğrenciyle çalışma ve onlardan bir şeyler öğrenme ayrıcalığını tattım; kitap boyunca bu insanların katkılarını belirtmeye çabaladım. Bireysel işbirliği yaptıklarımın ötesinde, Columbia Üniversitesi Hekimler ve Cerrahlar Koleji Sinir Biyolojisi ve Davranış Merkezi'nin yarattığı etkileşimli ortamdan muazzam yararlanmışımdır. Bir bilimci olarak olgunlaşmak için bundan ideal bir ortam olamaz. Özellikle Richard Axel'le, Craig Bailey'le, Jane Dodd'la, Robert Hawkins'le, Michael Goldberg'le, Samuel Schacher'le, John Koester'le, Thomas Jessell'le, James H. Schwartz'la, Steven Siegelbaum'la ve Hekimler ve Cerrahlar Koleji'nin mevcut Dekanı Gerald Fischbach'la uzun soluklu dostluklarımın epey faydasını gördüm. Sinir Biyolojisi ve Davranış Merkezi'nde sergilediği harika önderlik için John Koester'e ayrıca müteşekkirim.

Howard Hughes Tıp Enstitüsü ve USK, araştırmalarımı cömertçe desteklediler. Howard Hughes Tıp Enstitüsü yönetimine özellikle minnettarım: Donald Frederickson, George Cahill, Purnell Chopin, Max Cowan, Donald Harter ve daha yakın zamanda Tom Cech ve Gerry Rubin. Bu insanların ileri görüşlülüğü sayesinde Hughes araştırmacıları, uzun vadeli araştırmalara kalkışıp, zorlu sorunlarla boğuşma cesareti bulmuştur. Öğrenme ve bellek üzerine araştırma yapmak, bu iki ölçütü kesinlikle karşılar!

Bu kitaba başlamamı kolaylaştıran ödeneği bana tahsis ettikleri için Sloan Vakfı'na ve bu kitap için sunduğum teklifin çerçevesini belirlememde yardımcı olup, düzeltme sürecinde bana rehberlik eden temsilcilerim John Brockman'a ve Katinka Matson'a müteşekkirim.

Bu kitaptan bölümlere ya da kitabın ilk taslaklarına göz atan pek çok insan oldu. İngiltere Sussex Üniver-

tesinde çağdaş Avusturya tarihçisi profesör Edward Timms ve Viyana kültürü araştırmacısı Dieter Kuhl, nezaket gösterip İkinci ve Yirmi Dördüncü Bölümleri okudular ve yorumlarda bulundular. Akademisyen psikanalist ve Columbia'dan meslektaşım David Olds, Üçüncü, Yirmi İkinci ve Yirmi Yedinci Bölümler hakkındaki yorumlarını benden esirgemedi. Kimi meslektaşlarım bütün metnin en az bir versiyonunu okudu. Düşünceli yorumları için özellikle minnettar olduklarım: Tom Jessell, Jimmy Schwartz, Tom Carew, Jack Byrne, Yadin Dudai, Tamas Bartfei, Roger Nicoll, Sten Grillner, David Olds, Rod MacKinnon, Michael Bennett, Dominick Purpura, Dusan Bartsch, Robert Wurtz, Tony Movshon, Chris Miller, Anna Kris Wolfe, Marianne Goldberger, Christof Koch, Bertil Hille. Kitabın ilk taslağını okuyanlar arasında bilimci olmayanlar da vardı: Connie Casey, Amy Bednick, June Bingham Birge, Natalie Lehman Haupt, Robert Kornfield, Sandy Shellack, Sarah Marck; kimi teknik kısımların doğurduğu zorluklara işaret etmeleri bana çok faydalı olmuştur.

DANA Vakfı'nın yazı işleri müdürü Jane Nevins ve Sibyl Golden, taslağın son halini okudular ve teknik kısımları genel okuyucu için anlaşılabilir hale getirmeme yardımcı oldular. *Principles of Neural Science*'ın düzeltmelerini yapmış olan eski dostum Howard Beckman, kitabı okudu ve yorumlarda bulundu. Üstün bilim yazarı Geoffrey Montgomery bazı bölümler üzerinde benimle birlikte çalıştı ve o bölümlere can vermeme yardım etti. Hepsinden öte, mükemmel yazı işleri müdürüm Blair Burns Potter'a müteşekkirim; çünkü metnin ve resim altlarının neredeyse tüm versiyonlarını okudu ve bunların berraklığı ile tutarlılığını artırdı. Bu kitaba başlamadan önce Blair'in yetenekleri kulağıma çalınmıştı, fakat onunla tanışıklığım çok yeniydi. Yoğun e-posta yazışmalarımız sırasında harika bir arkadaş olduğunu da gördüm.

Eski dostum ve Howard Hughes Tıp Enstitüsü bilim editörü Maya Pines'tan ve Columbia Üniversitesi'nden meslektaşım ve *Principles of Neural Science*'ın sanat di-

rektörü Sarah Mack'tan resimler konusunda yardım gördüğüm için şanslıyım. Sarah'ya ve Charles Lam'a, kitaptaki resimlerle ilgilendikleri ve böylece muğlak fikirleri canlı bir anlatımla sundukları için teşekkürler. Columbia Üniversitesi'nden yardımcılarıma gönül borcumu ifade etmek istiyorum: sözlük ve metin konusunda yardımlarından ötürü Aviva Olsavsky; metni bilgisayara geçirme konusunda yardımlarından ötürü Shoshana Vasheetz; dizgi hatalarını düzeltmelerinden ötürü Seta Izmirly, Millie Pellan, Arielle Rodman, Brian Skorney, Heidi Smith; taslak versiyonlarını düzenlemek için gösterdiği yoğun çabadan ötürü Maria Palileo.

Norton Yayınevi'nden kitap editörüm Angela von der Lippe, kitabı kısım kısım tekrar değerlendirip düzenleme yardımcı oldu; böylece kitabı pek çok açıdan güzelleştirdik. Angela'nın Norton'daki çalışma arkadaşlarına da teşekkür ediyorum; özellikle Vanessa Levine-Smith, Winfrida Mbewe ve düzeltmenim Trent Duffy. Hepsi de kitabın mevcut haline gelmesine yardımcı oldu. En derin şükranlarımı hak ediyorlar.

Önsöz

İnsan zihnini biyoloji bağlamında anlama uğraşı, 21. yüzyıl biliminin başlıca meselelerinden biri olarak öne çıkıyor. Algının, öğrenme yetisinin, belleğin, düşüncelerin ve bilincin biyolojik doğasını, özgür iradenin sınırlarını anlamak istiyoruz. Bu zihinsel süreçleri biyologların keşfedecek konumda olması yirmi otuz yıl önce düşünülemezdi bile. Evrendeki en karmaşık süreçleri bünyesinde barındıran zihnin, en derin sırlarını biyolojinin analizine açabileceğini, hatta molekül seviyesinde anlaşılabilirliğini söyleyen düşünce, 20. yüzyılın ortasına dek ciddiye alınamazdı.

Son elli yıl içinde biyolojide kaydedilen çarpıcı gelişmeler, artık bu işi mümkün kılmıştır. 1953'te James Watson ile Francis Crick'in DNA'nın yapısını keşfetmesi, biyolojide bir devrime yol açtı;¹ böylece bu bilim, genlerdeki bilginin, hücre işleyişini nasıl denetlediğini anlama yolunda fikrî bir çerçeve kazanmış oldu. Bu keşifle birlikte, gen işlevinin nasıl düzenlendiği, hücre işlevini belirleyen proteinleri genlerin nasıl meydana getirdiği ve organizmanın vücut yapısını belirlerken gelişim sürecinin genleri ve proteinleri nasıl faal hale getirdiği ya da devreden çıkardığı konularında temel bir anlayış oluştu. Mazisinde bu sıra dışı başarıları barındıran biyoloji, tıpkı fiziğe ve kimyaya benzer şekilde, bilimler kümesinde merkezî bir konuma yerleşti.

Yeni bilgilerle donanıplı özgüvenini tazeleyen biyoloji,

¹ DNA'nın yapısını ve DNA'nın kendini kopyalaması için bu yapının anlamını duyuran iki makale şunlardır: J. D. Watson ve F. H. C. Crick, "Molecular structure of nucleic acids: A Structure for deoxyribose nucleic acid", *Nature* 171 (1953):737-738; ve J. D. Watson ve F. H. C. Crick, "Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid", *Nature* 171 (1953):964-967.

dikkatini en ulvi amacına, yani insan zihninin biyolojik doğasını anlamaya çevirdi. Daha bilim doğmadan önce var olduğu düşünülen bu uğraş, zaten dolu dizgin yol alıyordu. Aslında, düşünce tarihçileri 20. yüzyılın son yirmi yılına dönüp baktıklarında, insan zihniyle ilgili en değerli görüşlerin, şaşırtıcıdır ama, geleneksel olarak zihinle ilgilenen felsefe, psikoloji ya da psikanaliz gibi dallardan gelmediği yorumunda bulunacaklardır. Bilakis, bu dalları beyin biyolojisiyle kaynaştıran yaklaşımlar değerli katkılar sundu; moleküler biyolojide son zamanlarda kaydedilen gelişmeler, bu yeni senteze can verdi. Sonuçta yeni bir zihin bilimi doğdu; bu bilim dalı, yaşamın henüz çözemediğimiz büyük sırlarını incelemek için moleküler biyolojinin gücünden faydalanıyor.

Bu yeni bilim beş ilkeye dayanır. Birincisi, zihin ve beyin ayrıştırılmaz. Beyin, büyük hesaplama gücüne sahip karmaşık bir biyolojik organdır; duyuşal deneyimlerimizi inşa eder, düşüncelerimizi ve duygularımızı düzenler, eylemlerimizi denetler. Beyin sadece, koşmak ve atıştırmak gibi nispeten basit motor davranışlardan sorumlu değil; insana mahsus addettiğimiz düşünmek, konuşmak, sanat eseri yaratmak gibi karmaşık edimlerden de sorumlu. Bu bakış açısıyla zihin, beyin tarafından yürütülen bir dizi işlemdir, tıpkı yürümenin, bacaklar tarafından yürütülen bir dizi işlem olması gibi; ancak zihin çok daha girift bir süreçtir elbette.

İkinci ilke şu: En basit reflekslerden, dilin, müziğin, sanatın en yaratıcı fiillerine varana kadar beyindeki her zihinsel işlev, beynin farklı bölgelerindeki uzmanlaşmış sinir devreleri tarafından gerçekleştirilir. Bu uzmanlaşmış sinir devreleri tarafından yürütülen zihinsel işlemlerden bahsederken “zihnin biyolojisi” yerine “zihin biyolojisi” teriminin yeğlenmesinin sebebi bu; zira “zihnin biyolojisi” dediğimizde tek mevki akla gelir ve bu terim, tüm zihinsel işlemleri beyinde tek bölgenin gerçekleştirdiğini ima eder.

Üçüncüsü, tüm bu sinir devreleri aynı temel sinyal birimlerinden, yani sinir hücrelerinden oluşur. Dördün-

cüsü, sinir devreleri, sinir hücreleri içinde ve sinir hücrelerinin arasında sinyal üretmek için özgül moleküllerden faydalanır. Son olarak, bu özgül sinyal molekülleri, milyonlarca yıllık evrim sürecinde korunmuştur, yani değişmeden kalmıştır. Bu moleküllerden bazıları, en kadim atalarımızın hücrelerinde mevcuttu; bugün de en uzak ve ilkel evrimsel akrabalarımızda bu moleküllere rastlıyoruz: bakteri ve maya gibi tek hücreli organizmalar, solucan, sinek, salyangoz gibi çok hücreli basit organizmalar. Bu yaratıkların, kendi çevresel şartları içinde hareketlerini düzenlemek için yararlandığı moleküller, günlük hayatımızı sürdürmek ve çevremize uyum sağlamak için faydalandığımız moleküllerle aynı.

Dolayısıyla yeni zihin biliminden, nasıl algıladığımıza, öğrendiğimize, hatırladığımıza, hissettiğimize, harekete geçtiğimize dair salt kendimizle ilgili yeni bilgiler edinmekle kalmıyoruz, aynı zamanda biyolojik evrim bağlamında kendimizle ilgili yeni bir bakış açısına da kavuşuyoruz. İnsan zihninin, ilkel atalarımız tarafından kullanılan moleküllerden evrimleştiğini ve yaşamdaki çeşitli süreçleri düzenleyen molekül mekanizmaları gibi, zihinsel yaşamımızla ilgili mekanizmaların da evrimin akışında muhafaza edildiğini fark etmemizi sağlıyor.

Gen biyolojisi 20. yüzyıl için neyse, bireysel ve sosyal esenlik için kapsamlı açılımlarından ötürü zihin biyolojisinin de 21. yüzyıl için o olacağına dair bilim çevrelerinde bir fikir birliği mevcut.

İki bin yılı aşkın süre önce, zihinsel süreçlerin doğası hakkında Sokrates'in ve Platon'un kafa yormasından bu yana Batı düşünce dünyasını meşgul eden başlıca meseleleri ele almasına ilaveten yeni zihin bilimi, gündelik yaşamlarımızı etkileyen önemli zihin meselelerini anlamak ve bunları ele almak için bize kullanışlı içgörüler kazandırır. Bilim, artık sırf bilimcilerin çöplüğü değil, aynı zamanda çağdaş yaşamın ve güncel kültürün ayrılmaz bir parçasıdır. Basın, neredeyse her gün, halkın anlamasını beklemeyeceğimiz teknik bilgilerle bezeli haberler sunu-

yor. İnsanlar, Alzheimer hastalığının yol açtığı bellek kaybı ve yaşla ilintili bellek kaybı hakkında yazılar okuyor, bu iki bellek rahatsızlığı arasındaki farkı anlamaya çalışıyorlar, fakat genelde anlayamıyorlar; bir tanesinde bellek kaybı gittikçe ağırlaşır ve insanın hayatını felç eder, öbürü buna kıyasla iyi huylu bir bellek kaybıdır. Bilişsel yetileri artıran kimyasallar hakkında insanların kulaklarına bir şeyler çalınır, ama bu kimyasallardan ne bekleyebileceklerini bilemezler. Genlerin davranışları etkilediği ve söz konusu genlerdeki bozuklukların zihinsel rahatsızlıklara, nörolojik hastalıklara sebep olduğu söylenir; fakat bunun nasıl gerçekleştiği anlatılmaz. Son olarak insanlar, cinsiyetler arası yatkınlık farklarının, erkeklerin ve kadınların seçtiği akademik ve mesleki yaşantıyı etkilediğini okuyorlar. Bu, kadın ve erkek beyni arasında farklılıklar olduğu anlamına mı geliyor? Kadınların ve erkeklerin öğrenme yetileri farklı mı?

Hayatlarımızın akışında çoğumuz, şahsi ve kamusal kimi önemli kararlar almak zorunda kalırız; bu kararlarda, zihinle ilgili biyoloji anlayışı etkilidir. Bu kararlardan bazıları, normal insan davranışlarındaki çeşitliliği anlama çabasıyla verilir; ciddi zihinsel ve nörolojik bozukluklar göze alınarak verilen kararlar da var. Dolayısıyla, herkesin, açık ve anlaşılır bir biçimde sunulan, mevcut en sağlam bilimsel bilgiye ulaşması çok önemli. Bilim çevrelerinde, kamuya bu tür bilgileri sağlamanın sorumluluğumuz olduğu görüşü bugünlerde yaygın; ben de bu görüşe katılıyorum.

Sinirbilimci olarak meslek hayatımın başında, bilimsel altyapısı olmayan insanların, yeni zihin bilimi hakkında bir şeyler öğrenme hevesinin, en az biz bilimcilerin anlatma isteği kadar yüksek olduğunu fark etmiştim. Bu ruhla harekete geçerek, Columbia Üniversitesi'nden meslektaşım James H. Schwartz'la birlikte *Principles of Neural Science* [Sinir Bilimin İlkeleri] başlıklı kitabı yazdık; giriş nitelikli bu üniversite ve tıp fakültesi ders ki-

tabı, artık beşinci baskısını yapıyor.² Bu ders kitabının yayımlanmasının ardından, genel dinleyiciye beyin bilimi hakkında konuşma yapma davetleri gelmeye başladı. Bu deneyim sayesinde, bilimci olmayan kişilerin, beyin biliminin kilit meselelerini anlamaya istekli olduklarına kanaat getirdim, yeter ki bilimciler anlatmaya niyetli olsun. Dolayısıyla, bilim altyapısı olmayan genel okura yeni zihin bilimini tanıtmak için elinizdeki kitabı kaleme aldım. Amacım, yeni zihin biliminin, geçmişin bilim insanlarının kuramlarından ve gözlemlerinden doğup, nasıl günümüzün deneysel biyoloji bilimi haline geldiğini izah etmek.

Beyinde bellek depolamayla ilgili araştırmalara katkılarından dolayı 2000 yılının güz mevsiminde Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülünü kazanma ayrıcalığını yaşamam, bu kitabı yazmamda ilave bir itici güç oldu. Nobel ödülünü kazananlardan, özyaşamöyküleriyle ilgili birer makale yazması istenmişti.³ Makaleyi yazarken, belleğin doğasına duyduğum ilginin kökeninin Viyana'daki çocukluk deneyimlerime dayandığını ilk defa açık seçik gördüm. Aynı zamanda, yaptığım araştırmaların, bilimin tarihsel bir dönemine katılmamı mümkün kıldığını ve beni, biyoloji bilimcilerinden oluşan sıra dışı bir uluslararası camianın parçası yaptığını, bir parça şaşkınlıkla ve memnuniyetle açık seçik gördüm. Çalışmalarım sırasında, biyolojideki ve sinir bilimindeki yakın tarihli devrimin ön cephelerinde yer alan bazı olağanüstü bilimcileri tanıdım; ayrıca kendi araştırmalarım, bu insanlarla kurduğum ilişkiler sayesinde epey ilerledi.

Dolayısıyla, bu kitapta iki öyküyü birlikte dokuyorum. Öykülerden biri, son elli yılda gerçekleştirilmiş zihin

² Ders kitabımızın ilk baskısı: E. R. Kandel ve J. H. Schwartz, *Principles of Neural Science* (New York: Elsevier, 1981).

³ Bu kitapta bahsedilen yaşamöyküme dair ayrıntılar, Nobel konuşmamın epey kısaltılmış versiyonunda yer alır: E. R. Kandel, *The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialog Between Genes and Synapses, Les Prix Nobel* (Stokholm: Almquist & Wiksell International, 2001).

araştırmalarındaki sıra dışı bilimsel başarıların fikrî tarihçesi. Öteki öykü, bu elli yıldaki yaşamımı ve bilimsel meslek hayatımı ele alıyor. Bu öykü, Viyana'da yaşadığım tecrübelerin, bellek konusuna duyduğum hayranlığı nasıl doğurduğunu anlatıyor; bu hayranlık önce tarihe ve psikanalize, ardından beyin biyolojisine, nihayet bellekle ilgili hücresel ve moleküler süreçlere odaklandı. Dolayısıyla elinizdeki kitap, belleği anlamaya dair kişisel serüvenimle, en büyük bilimsel uğraşlardan birinin, yani zihni hücre ve moleküler biyoloji bağlamında anlama teşebbüsünün nasıl kesiştiğini anlatıyor.

BİR

Biyolojik geçmişi bir kenara bırakırsak, bize hükmeden, harfi harfine geçmişi değildir. Geçmişin imgeleri hükmeder bize. Çoğunlukla bu imgeler, mitler kadar yapaydır ve bir seçilimden geçmiştir. İmgeler ve geçmişin simgesel yapıları, sanki genetik bilgiymişesine, hassasiyetlerimize damgasını vurur. Her yeni tarihî dönem, kendisini, geçmişinin tablosunda ve faal mitolojisinde yansıtır.

George Steiner, *Mavi Sakal'ın şatosunda* (1971)

1

KİŞİSEL BELLEK VE BELLEK DEPOLAMANIN BİYOLOJİSİ

Bellek beni her zaman büyülemiştir. Bir düşünün. İsterseniz lisedeki ilk gününüzü, ilk randevunuzu, ilk aşkınızı anımsayabilirsiniz. Böylece o hadiseyi anımsamakla kalmaz, hadisenin gerçekleştiği ortamı tekrar tadarsınız; görüntüler, sesler, kokular, sosyal çevre, günün vakti, konuşulanlar, duygusal hava. Geçmiş hatırlamak, bir nevi zihinsel zaman yolculuğudur; bizi, zamanın ve mekânın kısıtlamalarından özgür kılar, büsbütün farklı boyutlarda serbestçe hareket etmemize olanak tanır.¹

Zihinsel zaman yolculuğu sayesinde, Hudson nehri-
ne bakan evimin çalışma odasında bu cümleyi yazmayı bırakıp, altmış yedi sene geriye ve Atlas okyanusunun doğusuna, Avusturya'nın Viyana kentine uzanabiliyorum. Viyana, doğduğum kent; anne babamın burada küçük bir oyuncak mağazası vardı.

Tarih 7 Kasım 1938; dokuzuncu doğum günüm. Anemle babam, almak için can attığım doğum günü hediyemi henüz vermişler: pilli, uzaktan kumandalı oyuncak araba. Parlak mavi renkli, güzel bir arabaydı. Motorundan çıkan uzun kablo, arabanın hareketlerini, kaderini

¹ Zihinsel zaman yolculuğu bahsi için bkz. D. Schacter, *Searching for Memory: The Brain, the Mind and the Past* (New York: Basic Books, 1996) [Türkçesi için bkz. *Belleğin İzinde: Beyin, Zihin ve Geçmiş*, çev. Eda Özgül 2010]

denetleyebildiğim direksiyona bağlıydı. Sonraki iki gün boyunca, o minik arabayı küçük dairemizin her köşesine sürdürdüm; oturma odasını dolaştım, yemek odasına girdim, her akşam yemekte annemle, babamla, ağabeyimle birlikte oturduğumuz yemek masasının ayakları altında sürdürdüm, yatak odasına girip çıktım; arabayı, büyük haz alarak ve olaya gitgide daha fazla hâkim olarak sürüyordum.

Ancak, bu keyfim kısa ömürlü oldu. İki gün sonra ikinci vakti, dairemizin kapısına güm güm vurulmasıyla irkildik. O kapının yumruklanışını bugün bile hatırlıyorum. Babam dükkândan henüz dönmemişti. Kapıyı annem açtı. İki adam içeri girdi. Nazi polisi olduklarını belirttiler, yanımıza birkaç parça eşya alıp daireden çıkmamızı emrettiler. Elimize bir adres tutuşturdular, ikinci bir emre kadar orada konaklayacaksınız dediler. Annem ve ben sadece yedek giysi ve temizlik malzemesi aldık, fakat ağabeyim Ludwig, en değerli iki varlığını, pul ve bozuk para koleksiyonlarını yanına alacak kadar akıllı davranmıştı.

Yanımızda azıcık eşyamızla, daha önce hiç görmediğimiz varlıklı ve yaşlı Yahudi bir çiftin evine kadar birkaç sokak öteye yürüdük. Dayalı döşeli geniş daireleri gözümüne epey sık görünmüştü, evin reisinden de etkilenmiştim. Yatmaya giderken giydiği süslü püslü gecelik, babamın pijamalarına hiç benzemiyordu; saçını koruyan ve bıyığının şeklinin bozulmasını engellemek için üst dudağını örten bir gece başlığıyla uyurdu. Mahremlerine girmiş olsak da, bize evlerini açmaları istenen bu insanlar bizlere karşı düşünceli ve nazik davranıyordu. Bütün servetlerine rağmen, bizi onların yanına sürükleyen hadiselerden hem korku hem de huzursuzluk duyuyorlardı. Annem, ev sahiplerimizi rahatsız ediyoruz diye utanıyordu; aniden üç yabancıyı misafir etmek zorunda bırakılmaktan, muhtemelen tıpkı bizim gibi onların da hoşnut olmadığının farkındaydı. Bu çiftin özenli ve düzenli dairesinde geçirdiğimiz günler boyunca hem şaşkına dönmüş hem de korkmuştum. Ancak, üçümüz için ana endişe kaynağı, yabancı bir evde kalmak değil, babamdı; aniden ortadan

kaybolmuştu ve nerede olduğu konusunda en ufak fikrimiz yoktu.

Birkaç gün sonra nihayet eve dönmemize izin verildi; fakat karşılaştığımız daire, bırakıp gittiğimiz daireye hiç benzemiyordu. Altüst edilmiş, değerli ne varsa alınmıştı; annemin kürk mantosu, mücevherleri, gümüş sofratakımları, dantelli masa örtüleri, babamın bazı takım elbiseleri ve tüm doğum günü hediyelerim; uzaktan kumandalı, mavi, parlak, güzel arabama da ayrıcalık göstermemişlerdi. Ancak, dairemize döndükten birkaç gün sonra, 19 Kasım günü babam döndü, böylece hepimiz derin bir oh çektik. Yüzlerce Yahudi erkekle birlikte alıkonulduğunu ve askerî kışlada hapis tutulduklarını anlattı. Birinci Dünya Savaşı sırasında Almanya'nın yanında çarpışan Avusturya-Macaristan ordusunda askerlik yaptığını kanıtlayabildiği için onu serbest bırakmışlardı.

O günlerin hatıraları, hayatımın ilk dönemine dair en güçlü hatıralarımdır: oyuncak arabamı evin içinde sürmem ve sürüş hâkimiyetimin gitgide artması, kapının yumruklanışının kulaklarımızda çınlaması, Nazi polisinin emriyle yabancıların evine gitmek, bize ait eşyaların çalındığını görmek, babamın ortadan kaybolup sonra geri dönmesi. Daha sonra bu hadiselerin *Kristallnacht*² çakıştığını fark edecektim; o feci gecede, Viyana'daki sinagoglarımızın ve aile dükkânımızın camları kırılmakla kalmadı, Almanca konuşulan topraklarda sayısız Yahudi hayatını kaybetti.

Geriye dönüp bakınca ailemin şanslı olduğunu görüyorum. Avrupa'da Nazilerin yönetiminde kalmaktan başka çaresi olmayan milyonlarca Yahudiye kıyasla bizim acılarımız önemsiz kalmıştı. Aşağılanarak ve korku du-

² *Kristallnacht* (Kristal Gece), 10 Kasım 1938 günü Alman Nazilerince Yahudi ev, işyerleri ve sinagoglarına yapılmış kanlı saldırıların adıdır. Pogrom (katliam/kırım) gecesine ya da Kasım Pogromları olarak anılır. "Kristal" adı, saldırıdan sonra sokakları kaplayan cam kırıklarının ışıltılarından esinlenerek verilmiştir —*ed. notu*.

arak geçirdiğimiz bir yılın ardından, o zamanlar on dört yaşında olan Ludwig'le ikimiz, Viyana'yı terk edip, New York'a dedemlerin yanına taşındık. Annemle babam altı ay sonra yanımıza geldiler. Her ne kadar ailem ve ben Nazi yönetiminde sadece bir yıl yaşamış olsak da, Viyana'da geçirdiğim son sene içinde tattığım şaşkınlık, yoksulluk, aşağılanma ve korku duygularından ötürü, o sene, hayatımın belirleyici bir dönemi olmuştur.

Yetişkinlik hayatındaki karmaşık ilgi alanlarının ve eylemlerin izini, çocukluk ve gençlik döneminin özgül deneyimlerine dek sürmek zor. Yine de, ileride zihne duyduğum ilgiyi, Viyana'da geçirdiğim son yıllar bağdaştırmadan edemiyorum; insanların nasıl davrandığı, güdülerin belirsiz doğası, belleğin sürekliliği gelecekte ilgileneceğim konular olacaktı. Soykırım sonrası Yahudiliğin ana konularından biri "Asla unutma" oldu; gelecek nesiller, Yahudi düşmanlığına, ırkçılığa, nefrete karşı ihtiyatlı olmaları için böyle tembihlenir; çünkü Nazilerin gaddarlıklarını bu zihniyetler mümkün kılmıştı. Bilimsel çalışmalarım, bu sloganın biyolojik temelini inceliyor: Hatırlamamızı sağlayan beyin süreçlerini araştırıyorum.

Viyana'daki o yıla dair hatıralarım, ben daha bilimle ilgilenmeden önce, Amerika Birleşik Devletleri'nde kolej öğrencisiyken su yüzüne çıkmıştı. Çağdaş Avusturya'nın ve Almanya'nın tarihlerine doyum sız bir ilgi duyuyor, düşünce tarihçisi olmayı tasarlıyordum. Bu vahim hadiselerin gerçekleştiği siyasi ve kültürel bağlamı anlamakta zorlanıyordum; sanat ve müzik sevdalısı insanlar, nasıl olmuştu da bir anda en barbar, en zalim eylemleri gerçekleştirebilmişti. Avusturya ve Almanya tarihi üzerine birkaç dönem ödevi yazdım; bunlar arasında, Nazizmin doğuşuna Alman yazarların verdiği tepkiyle ilgili bir tez de vardı.

Ancak, kolejdaki son yılımda, 1951-1952'de, psikanalize merak sardım; kişisel belleğin ve deneyimlerin kat kat kabuğunu soyup, insan güdülerinin, düşüncelerinin,

davranışlarının çoğunlukla mantıkdışı köklerini anlamaya odaklanan bu disiplin beni büyülemeye başlamıştı. 1950'lerin ilk yarısında faal psikanalistlerin çoğunluğu aynı zamanda hekimdi. Dolayısıyla ben de tıp fakültesine girmeye karar verdim. Biyolojide gerçekleşmekte olan devrimle tıp fakültesinde yüz yüze geldim; canlıların doğasıyla ilgili temel gizemler büyük ihtimalle ifşa olmak üzereydi.³

1952'de tıp fakültesine girdim ve henüz bir sene geçmeden DNA'nın yapısı aydınlatıldı. Bunun sonucunda, hücrenin genetik ve moleküler işleyişleri bilimsel incelemeler sayesinde gün ışığına çıkmaya başladı. Zamanla bu araştırmalar, evrendeki en girift organı, yani insan beynini oluşturan hücrelere kadar uzanacaktı. Öğrenmenin ve belleğin sırlarını biyoloji bağlamında keşfetmeyi o zamanlar düşünmeye başladım. Viyana'daki geçmişim, beynimdeki sinir hücrelerine kalıcı izlerini nasıl bırakmıştı? Oyuncak arabamı sürdürdüğüm dairenin karmaşık üç boyutlu uzayı, çevremdeki uzamsal dünyaya dair içsel beyin temsiline nasıl işlenmişti? Dairemizin kapısının yumruklanışının uyandırdığı dehşet beynimin hücresel dokusunda nasıl katılaştı; üstelik olayın üzerinden elli yılı aşkın süre geçmesine rağmen nasıl hâlâ aynı canlı görsel ve duygusal ayrıntıları yaşıyorum? Bu soruları bir nesil önce yanıtlamak mümkün değildi, fakat şimdi yeni zihin biyolojisi hepsini cevaplamayı başarıyor.⁴

Tıp öğrencisiyken hayal gücümü ele geçirmiş olan devrim, biyolojiyi genellikle betimleyici bir alan olmaktan çıkarıp, ayakları genetiğe ve biyokimyaya sıkı sıkı basan tutarlı bir bilime dönüştürdü. Moleküler biyolojinin ortaya çıkışından önce, üç ayrı fikir hüküm sürüyordu: Darwinci evrim, yani insanoğlunun ve hayvanların, kendilerine

³ Genetiğin ve moleküler biyolojinin ortaya çıkışına dair iki mükemmel tarihçe için bkz. H. F. Judson, *The Eighth Day of Creation* (New York: Simon & Schuster, 1979); ve F. Jacob, *The Logic of Life: A History of Heredity* (New York: Pantheon, 1982).

⁴ Bellek biyolojisi bahsi için bkz. L. Squire ve E. R. Kandel, *Memory: From Mind to Molecules* (New York, Scientific American Books, 1999).

pek benzemeyen basit atalarından tedricen evrimleştiğini söyleyen fikir; vücut şeklinin ve zihinsel özelliklerin kalıtımının genetik temeliyle ilgili düşünce; tüm canlıların temel birimi hücredir diyen kuram. Moleküler biyoloji, tek hücrelerdeki genlerin ve proteinlerin edimlerine odaklanarak bu üç fikri birleştirmişti. Geni, kalıtımın birimi ve evrimsel değişimin itici gücü addetmişti; gen ürünlerini, yani proteinleri ise hücresel işlevlerin unsurları olarak kabul etmişti. Yaşamla ilgili süreçlerin temel unsurlarını inceleyen moleküler biyoloji, tüm yaşam biçimlerinde ortak olan noktaları ortaya çıkardı. Moleküler biyoloji, 20. yüzyılda büyük devrimler geçirmiş bilim dalları olan kuantum mekaniğinin ya da kozmolojinin bile ötesinde ilgimizi çekiyor; çünkü günlük hayatlarımızı doğrudan etkiliyor. Kimliğimiz nedir, neyin nesiyiz meselesinin özüne kadar iniyor.

Yeni zihin biyolojisi, meslek hayatımın elli yılını aşkın süresi içinde yavaş yavaş belirdi. İlk adımlar 1960'lerde atılmıştı; zihin felsefesi, davranışçı psikoloji (deney hayvanlarında basit davranışların incelenmesi) ve bilişsel psikoloji (insanlarda girift zihin görüngülerinin araştırılması) birleşip, çağdaş bilişsel psikolojiye hayat verdiler. Bu yeni disiplin, farelerden maymunlara ve insanlara kadar çeşitli hayvanların karmaşık zihinsel süreçlerindeki ortak unsurları bulmaya çalışıyordu. Daha sonra bu yaklaşım, salyangozlar, balarıları, sinekler gibi basit omurgasız hayvanlara da el attı. Çağdaş bilişsel psikoloji, geniş bir zemine oturan, yoğun bir biçimde deneyler yapılan bir dal oldu. Omurgasız hayvanların basit reflekslerinden insanların yüksek seviyedeki zihinsel süreçlerine kadar uzanan bir davranışlar yelpazesine odaklandı, örneğin geleneksel olarak psikanalizin konuları olan dikkatin, bilincin, özgür iradenin doğasını ele alıyordu.

1970'lerde bilişsel psikoloji, yani zihin bilimi, sinirbilimle, yani beyin bilimiyle birleşti. Sonuçta bilişsel sinirbilim doğdu; bu disiplin sayesinde çağdaş bilişsel psikoloji, zihinsel süreçleri biyoloji yöntemleriyle incelemeye

başladı. 1980'lerde beyin görüntüleme teknikleri, bilişsel sinirbilim için adeta doping etkisi yarattı; bu teknoloji sayesinde beyin bilimcileri, insan beyninin içine girip, üst düzey zihinsel işlevlerle meşgul olan insanların beynindeki farklı bölgelerin faaliyetlerini izleme hayallerini hayata geçirebilmişti: görsel bir imge algılamak, uzamsal bir rota hakkında kafa yormak, istemli bir eyleme başlamak gibi işlevler. Beyin görüntüleme, sinir sistemi faaliyetlerinin belirtilerini ölçer: pozitron emisyon tomografisi (PET) beynin enerji tüketimini ölçerken, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme tekniği (fMRI) beynin oksijen kullanımını yansıtır. 1980'lerin ilk yarısında bilişsel sinirbilim, bünyesine moleküler biyolojiyi kattı; böylece düşünmek, hissetmek, öğrenmek, hatırlamak gibi zihinsel süreçleri molekül seviyesinde incelememizi mümkün kılan yeni zihin bilimi doğdu: bilişsel yetilerin moleküler biyolojisi.

Her devrimin kökeni geçmişe uzanır ve yeni zihin bilimiyle tepe noktasına çıkan bu devrim de istisna değil. Zihinsel süreçlerin araştırılmasında biyolojinin merkezî rol oynaması yeni bir durum olsa da, kendimize dair algımızı biyolojinin etkilemesi yeni değil. 19. yüzyılın ortasında Charles Darwin, eşsiz bir yaratım olmadığımızı, ilkel hayvan atalarımızdan kademeli olarak evrimleştiğimizi söyledi; dahası, bütün yaşamın izinin, ortak bir ataya kadar sürülebileceğini savunuyordu, yani bizzat yaşamın ortaya çıktığı nokta bulunabilir diyordu. Evrimin itici gücünün bilinçli, zeki ya da ilahi bir amaç olmadığını, evrimi bilakis, “kör” doğal seçilim sürecinin, yani kalıtsal çeşitliliği temel alan ve rasgele deneme yanılma ile işleyen tamamen mekanik bir tasnif sürecinin sürüklediğini söyleyecek kadar ileri gitmişti.⁵

⁵ Biyoloji tarihi için özellikle değerli dört kitap: C. Darwin, *On the Origin of Species* (1859; tekrar baskısı Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1964) [Türkçesi için bkz. *Türlerin Kökeni*, çev. Öner Ünalın, 2012]; E. Mayr, *The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution*

Darwin'in fikirleri, çoğu dinin öğretilerine doğrudan ters düşüyordu. Biyolojinin özgün amacı, doğanın ilahi tasarımını açıklamak olduğu için, Darwin'in fikirleri, din ile biyoloji arasındaki tarihî bağı koparmıştı. Nihayetinde çağdaş biyoloji, tüm güzellikleri ve sonsuz çeşitlilikleriyle canlıların, DNA genetik şifresinin yapıtaşını nükleotit bazlarının yeni kombinasyonlarının ürünü olduğuna inanmamızı istiyor. Bu kombinasyonlar, organizmaların hayatta kalma ve üreme mücadelesiyle geçen milyonlarca yıllık sürede seçimden geçmiştir, diyor.

Yeni zihin biyolojisi bundan da rahatsız edici olabilir, çünkü sadece beden değil, aynı zamanda, özün ve başkalarının bilincinde olmak, geçmişin ve geleceğin farkında olmak gibi yüksek seviyedeki zihinsel süreçlerin altyapısını oluşturan özgül moleküllerin ve aklın da hayvan atalarımızdan evrimleştiğini ima eder. Dahası, yeni biyoloji, bilincin biyolojik bir süreç olduğunu varsayar ve bu sürecin nihayetinde, birbirleriyle ilişkiye giren sinir hücresi kümelerinin yararlandığı molekül sinyalleri patikaları bağlamında açıklanabileceğini farz eder.

Çoğumuz, beden farklı kısımlarına uygulanan deneysel bilim araştırmalarının meyvelerini gönül rahatlığıyla kabul ediyoruz: Örneğin, kalbin, duyguların yuvası olmadığı, dolaşım sistemi aracılığıyla kan pompalayan kaslı bir organ olduğu bilgisinden rahatsız olmayız. Ancak insan zihninin ve maneviyatının fiziki bir organda, beyinde can bulduğu fikri, bazı insanlar için yeni ve hayret vericidir. Beynin, bilgi işleyen bir hesaplama organı olduğuna ve harika gücünü gizeminden değil, karmaşıklığından, yani sinir hücrelerinin muazzam sayısından, çeşitliliğinden, etkileşiminden aldığına inanmakta kimileri zorlanır.

and Inheritance (Cambridge, Mass.: Belknap, 1982); R. Dawkins, *The Ancestor's Tale: A Pilgrimage to the Dawn of Evolution* (New York: Houghton Mifflin, 2004) [Türkçesi için bkz. *Ataların Hikâyesi. Yaşamın Kökenine Yolculuk*, çev. Ahmet Fethi, 2008]; ve S. J. Gould, *Medicine, Science, and Society* içinde, "Evolutionary Theory and Human Origins", K. J. Isselbacher (ed.), New York: Wiley, 1984.

Beyin üzerinde çalışan biyologlara göre, deneysel yöntemler insan davranışlarına uygulandığı zaman, zihin, gücünden ya da güzelliğinden hiçbir şey kaybetmez. Keza biyologlar, beynin bileşenlerini ve etkinliklerini belirleyen indirgemeci çözümlenmenin zihni değersizleştireceğinden korkmaz. Bunun aksine çoğu bilimci, biyolojik çözümlenme sayesinde, zihnin gücüne ve karmaşıklığına duyduğumuz saygının artacağına inanır.

Aslında, davranışçı psikoloji ile bilişsel psikolojiyi birleştiren sinirbilim ve moleküler biyoloji, yani yeni zihin bilimi,⁶ ciddi düşünürlerin binlerce yıl boğuştuğu felsefi soruları ele alabiliyor: Zihin, dünyayla ilgili bilgiyi nasıl elde ediyor? Zihin ne ölçüde kalıtımla aktarılıyor? Doğuştan gelen zihinsel işlevler bize, dünyayı deneyimleme konusunda sabit bir usul dayatıyor mu? Öğrenirken ve anımsarken beyinde ne gibi fiziki değişiklikler gerçekleşiyor? Dakikalar süren bir deneyim, ömür boyu korunacak bir hatıraya nasıl dönüşüyor? Bu gibi sorular artık kurgusal metafiziğin topraklarına ait değil; günümüzde bu sorular, deneysel araştırmanın verimli alanlarıdır.

Yeni zihin biliminin sağladığı içgörüler, bellek depolamak için beynin kullandığı molekül mekanizmalarına dair anlayışımızda özellikle göze çarpar. Bellek, yani günlük hayatın sıradan ayrıntıları kadar basit ve soyut coğrafya ya da cebir bilgileri gibi karmaşık bilgileri edinme ve depolama yetisi, insan davranışının en fevkalade taraflarından biridir. Gündelik hayatta karşımıza çıkan sorunları, birtakım olguları yöntemli bir şekilde sıraya dizerek bellek sayesinde çözebiliriz. Bu yeti, sorun çözme becerisi için çok önemlidir. Daha geniş bir bağlamda bakarsak, bellek,

⁶ Yeni zihin biliminin doğuşuyla ilgili teknik bir bahis için bkz. T. D. Albright, T. M. Jessell, E. R. Kandel ve M. I. Posner, "Neural Science: A Century of Progress and the Mysteries That Remain", *Neuron* (Ek) 25 (S2) (2000):1-55; E. R. Kandel, J. H. Schwartz ve T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 4. baskı (New York: McGraw-Hill, 2000).

hayatlarımıza süreklilik katar. Mevcut deneyimlere bakış açısı kazandıran, geçmişle ilgili tutarlı bir resim sunar bize. Bu resim mantıklı ya da doğru olmayabilir, fakat sürüp giden bir resimdir. Belleğin bağlayıcı gücü olmaksızın, deneyimler, hayatta ne kadar an varsa o kadar ayrı parçaya bölünürdü. Belleğin sağladığı zaman yolculuğu imkânı olmasa, kişisel geçmişimizin bilincinde olmaz, yaşamımızda bize aydınlık dönüm noktaları olarak hizmet eden mutlu anları hatırlamazdık. Kim isek o olmamızın sebebi, öğrendiğimiz ve hatırladığımız şeylerdir.

Bellek süreçlerimiz bize en çok, hayatımızdaki mutlu anları kolaylıkla hatırlamamızı sağlayarak ve travmatik hadiseler ile hüsrânların indirdiği duygusal darbeleri seyrelterek hizmet eder. Ancak, bazen korkunç anılar canlı kalır ve insanların hayatına zarar verir, tıpkı travma sonrası stres bozukluğunda olduğu gibi; Yahudi soykırımını, savaş, tecavüz ya da doğal felaket benzeri korkunç hadiseleri ilk elden yaşamış kimi insanlar bu hastalıktan mustarip olur.

Bellek, sadece bireysel kimliğin sürekliliği için değil, kültürün aktarımı ve yüzyıllar içinde toplumların sürekliliği ile evrimi için de önemlidir. İlk *Homo sapiens*'in Doğu Afrika'da yaklaşık 150.000 yıl önce ortaya çıkışından beri beynin yapısı ve boyutu değişmemiş olsa da, tek tek insanların öğrenme kabiliyetleri ve tarihsel bellekleri, öğrendiğini paylaşmak, yani kültür aktarımı sayesinde yüzyıllar içinde güçlendi. Biyoloji dışı bir adaptasyon kipi olan kültürel evrim, biyolojik evrim ile koşut ilerler; çünkü geçmişle ilgili bilgiyi ve uyumsal davranışı nesilden nesile aktarmanın vasıtasıdır. Antik çağdan modern zamanlara kadar insanoğlunun başardığı her şey, ortak belleğin yüzyıllar içinde ister yazılı kayıtlar yoluyla ister özenle muhafaza edilmiş sözlü gelenek yoluyla biriken ürünleridir.

Ortak bellek bireyler olarak hayatımızı nasıl zenginleştiriyorsa, bellek kaybı da benlik hissini mahveder. Geçmişle ve öteki insanlarla olan bağları koparır; hem gelişme çağındaki çocuğu, hem de olgun yetişkini olumsuz etkiler.

Down sendromu, Alzheimer hastalığı ve yaşla ilintili bellek kaybı, belleği olumsuz etkileyen çok sayıda hastalığın bilindik örnekleridir. Bellek kusurlarının ruhsal bozukluklarda da payı olduğunu günümüzde biliyoruz: Şizofreniye, depresyona, endişe bozukluklarına (anksiyete) kusurlu bellek işlevinin getirdiği ilave yük de eşlik eder.

Yeni zihin bilimi, bellek biyolojisinin daha iyi anlaşılması sayesinde hem bellek kaybının hem de acı verici daimi hatıraların tedavi edilebileceğine dair umudu canlı tutuyor. Aslında bu yeni bilim, sağlığın pek çok alanında uygulama imkânı bulabilir. Ancak bu bilim, yıkıcı hastalıklara çözüm bulma hedefinin peşinden koşmanın da ötesine geçiyor. Yeni zihin bilimi, bilinçliliğin sırtına nüfuz etmeye çalışıyor; gizemlerin gizemini ele alıyor: Her insan beyni, eşsiz bir benlik bilincini ve özgür irade hissini nasıl yaratıyor?

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynak

Y. Dudai, *Memory from A to Z* (Oxford: Oxford University Press, 2002).

2

VIYANA'DA GEÇEN ÇOCUKLUK

Doğduğum dönemde Viyana, Almanca konuşulan toprakların en önemli kültür merkeziydi; bu kentle sadece, Weimar Cumhuriyeti'nin başkenti Berlin rekabet edebilirdi. Viyana, muhteşem müziğiyle ve sanatıyla nam salmıştı, ayrıca bilimsel tıbbın, psikanalizin ve çağdaş felsefenin doğum yeridir. Buna ilaveten, şehrin köklü akademisyenlik geleneği, edebiyatta, bilimde, müzikte, mimaride, felsefede, sanatta deneyler yapılmasının zeminini oluşturmuştur; bu deneylerden, çağdaş dönemin pek çok fikri türemiştir. Psikanalizin babası Sigmund Freud dahil pek çok düşünürün, Robert Musil ve Elias Canetti gibi harika yazarların, Ludwig Wittgenstein ve Karl Popper gibi çağdaş felsefenin kurucularının vatanıdır.

Viyana kültürünün sıra dışı bir gücü vardı; bu kültürü çoğunlukla Yahudiler yaratıp besliyordu.¹ 1938'de Viyana kültürünün çöküşü, hem o sene başımdan geçen hadiseler hem de daha sonra şehir ve tarihi hakkında öğ-

¹ Yahudilerin Viyana'daki tarihi bahsinde şu eserlerden çok etkilendim: G. E. Berkley, *Vienna and Its Jews: The Tragedy of Success, 1880s-1980s* (Cambridge, Mass.: Abt Books, 1988) ve C. E. Schorske, *Fin de Siecle Vienna: Politics and Culture* (New York: Alfred A. Knopf, 1980). Berkley'in kitabı, "Viyanalılar bir gecede başardı" ifadesinin (s. 45), William Johnston'ın Viyana'yla ilgili yorumlarının (s. 75), Hans Ruzicka'nın (s. 303) ve *Reichspost*'un başyazısının (s. 307) kaynağıdır. 1900'de Viyana'da yaşanan kültürel patlamayla ilgili Schorske'nin bahsi artık klasikleşmiştir; orta sınıf kültürüyle ilgili alıntı s. 298'den.



2.1 Annem ve babam, Charlotte ve Hermann Kandel, 1923'te düğünlerinde. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

rendiklerim, benim yaşamımı da büyük oranda şekillendirdi. Bu öğrendiklerim, Viyana'nın büyüklüğüne duyduğum takdir hissini derinleştirip, kentlin çöküşüyle içime yerleşen kayıp hissini biletti. Bu kayıp hissi, Viyana'nın doğum yerim, yuvam olması yüzünden iyice ağırlaşmıştır.

Annemle babam Viyana'da tanışıp 1923 yılında evlenmişler (Resim 2.1). Düğünlerinden kısa süre önce babam, On Sekizinci Bölge'deki Kutschkergasse Caddesi üzerinde oyuncak dükkânı açmış (Resim 2.2). Bu hareketli cadde aynı zamanda Kutschker Pazarı diye bilinen bir sebze pazarı da varmış. Ağabeyim Ludwig 1924 yılında doğmuş, ben ise beş yıl sonra dünyaya gelmişim (Resim 2.3). Dokuzuncu Bölge'deki Severingasse Caddesi üzerinde küçük bir dairede yaşıyorduk; bu orta sınıf mahallesi, tıp fakültesine yakındı ve Sigmund Freud'un dairesi Berggasse 19 numaraya ise çok uzak değildi. Annemle babam dükkânda çalıştıkları için, evde hep tam zamanlı hizmetçilerimiz oldu.

İsmiyle müsemma Schulgasse Caddesi'ndeki (Okul



2.2 Annemle babamın Kutschergasse Caddesi'ndeki oyuncak ve bavul dükkânı. Annemin yanındaki ya benim ya da ağabeyim. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

Caddesi) okula gittim. Okul, evimiz ile babamların dükkânı arasında bir yerdedi. Viyana'daki çoğu ilkokul, yani *Volkschule* gibi bu okulun da ders yükü ağır, geleneksel bir müfredatı vardı. Son derece yetenekli ağabeyimin izinden gidiyordum, çünkü aynı öğretmenlerden ders alıyorduk. Viyana'da geçen çocukluğum boyunca, Ludwig'in fikrî ustalığına asla denk olmadığımı düşündüm. Okuyup yazmaya başladığım sırada, ağabeyim Yunanca öğreniyor, piyanoda uzmanlaşıyor ve radyo alıcıları yapıyordu.

Ludwig ilk kısa dalga radyo alıcısını, 1938 Martında Hitler Viyana'ya muzaffer edasıyla girmeden birkaç gün önce tamamlamıştı. 13 Mart akşamı Ludwig'le birlikte kulaklıklarımızı takmış, Alman birliklerinin 12 Mart sabahı Avusturya'ya girişini radyocunun ağzından dinlemiştik. Ardından ikinci vakti Hitler geldi; sınırı geçip önce doğduğu köye, Braunau am Inn'e girdi, sonra oradan Linz'e geçti. Linz'in 120.000 sakininden 100.000'i onu karşılamak için sokaklara dökülmüş, hep birlikte "Heil Hit-



2.3 Ağabeyim ve ben 1933 yılında. Ben üç yaşındaydım, Ludwig ise sekiz. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

ler!” diye bağırıyorlardı. Arkada “Horst Wessel şarkısı”² gümbür gümbür çalıyordu; insanı adeta hipnotize eden bu Nazi marşını ben bile büyüleyici bulurdum. 14 Mart gününün ikindi vakti, Hitler'in maiyeti Viyana'ya ulaştı; şehrin büyük merkezi meydanı olan Heldenplatz'a toplanmış 200.000 kişilik heyecanlı kalabalık onu karşıladı ve Almanca konuşan halkları birleştiren kahraman diye Hitler'i selamladı (Resim 2.4). Almanya'nın Yahudi cemaatine büyük zarar vermiş bu adama gösterilen güçlü destek, ağabeyimin ve benim yüreklerimize dehşet salmıştı.

Hitler, Avusturyalıların ülkelerini Almanların ilhak etmesine karşı çıkıp, bunun yerine nispeten bağımsız kalarak Almanya'nın hamiliğini kabul etmelerini bekliyordu.³ Ancak, kırk sekiz saat önce ona muhalif olanlardan

² Horst-Wessel-Lied, *Die Fahne hoch* adıyla da bilinen Nasyonal Sosyalist Alman İşçi Partisi'nin marşı. Adolf Hitler'in iktidara geliştinden sonra, Nazi Almanyasının milli marşı olarak okundu —*ed. notu*.

³ *Anschluss*'tan (ilhak) önce Hitler'in beklentileri için bkz. Kershaw, *Hit-*



2.4 Hitler, Mart 1938'de Viyana'ya giriyor. Kalabalık onu büyük bir şevkle karşılıyor; bunlar arasında, gamalı haç bayraklarını sallayan kızlar da var (yukarıda). Hitler, Heldenplatz'ta Viyana halkına sesleniyor (aşağıda). Viyana tarihindeki en büyük kalabalık toplanmıştı; onu dinlemeye 200.000 kişi geldi. (Fotoğraflar, Dokumentationsarchiv des Österreichischer Widerstands ve Hoover Enstitüsü Arşivleri.)

bile gördüğü olağanüstü rağbetten ötürü, Avusturya'nın bu ilhaki kolaylıkla kabul edeceğine, hatta hoş karşılayacağına kanaat getirdi. Mütevazı esnaftan tutun da akademi çevrelerinin en yüce üyelerine kadar sanki herkes Hitler'i açık açık kucaklıyordu. Viyana'nın nüfuzlu başpiskoposu Kardinal Theodor Innitzer, bir zamanlar Yahudi cemaatinin samimi bir savunucusu olmasına rağmen, şehirdeki tüm Katolik kiliselerine Nazi bayrağı asılmasını buyurmuş, Hitler'in gelişi şerefine çanlarını çalmalarını emretmişti. Hitler'i şahsen selamlayan kardinal, kişisel sadakatini ve ülkenin çoğunluğunu oluşturan Katoliklerin sadakatini bildirmişti. Avusturya Katolikleri, "bu önemli günde heybetli Reich'in kollarına geri döndüler ve imparatorluğun en hayırlı evlatları olacaklar" diye söz vermişti. Başpiskoposun tek ricası, Kilisenin imtiyazlarına hürmet edilmesi ve gençlerin eğitimindeki rolünün güvence altına alınmasıydı.⁴

O gece ve müteakip günlerde işler zıvanadan çıktı. Hem yetişkinlerden hem de gençlerden oluşan Viyana çeteleri, Avusturyalı Nazilerden ilham alıp, "Yahudilerin canı cehenneme! Heil Hitler! Yahudileri yok edin!" diye bağırıyor, bir milliyetçilik hezeyanına kapılarak, Yahudileri dövüp mülklerine zarar veriyorlardı. Yahudileri dizlerinin üstüne çöktürüyor, ilhak karşıtı siyasi sokak yazılarının her türlü kalıntısını ortadan kaldırmak için caddeleri temizlemeye zorlayarak aşağılıyorlardı (Resim 2.5). Babama gelince, Avusturya'nın bağımsızlığının son suretini Viyana'dan dış fırçasıyla kazımaya zorlanmıştı: Yurttaşları, Avusturya'nın özgürlüğü için oy verip ilhaka

ler, 1936-1945: Nemesis (New York: W. W. Norton, 2000), [Türkçesi: *Hitler 2: Nemesis 1936-1945*, çev. Yavuz Alogan]; ve E. B. Bukey, *Hitler's Austria: Popular Sentiment in the Nazi Era, 1938-1945* (Chapel Hill: University of North Carolina Press, 2000).

⁴ Kardinal Innitzer'in Hitler'le buluşması şu kitaptan alınmıştır: G. Brook-Shepherd, *Anschluss*, Londra: Macmillan, 1963, s. 201-2. Bu buluşmadan ayrıca şu kaynaklarda bahsediliyor: Berkley, *Vienna and Its Jews*, s. 323 ve Kershaw, *Hitler*, s. 81-82.



2.5 Yahudiler, özgür Avusturya fikrini savunan siyasi yazıları silmek için Viyana sokaklarını fırçayla temizlemeye zorlanmıştı. (Yad Vashem Fotoğraf Arşivi)

karşı çıkmaları konusunda yüreklendirmek üzere Viyanalı vatanseverlerin karaladığı “evet” kelimelerini silmek zorunda bırakılmıştı. Kimi Yahudilere ise, boya kovaları taşıttırılmış, Yahudilerin sahip olduğu dükkânları Davut Yıldızıyla ya da *Jude* (Yahudi) sözcüğüyle işaretlemeleri istenmişti. Almanya’daki Nazi taktiklerine uzun süredir alışkın olan yabancı yorumcular, Avusturyalıların merhametsizliği karşısında şaşkına dönmüştü. George Berkley, *Vienna and Its Jews* [Viyana ve Yahudileri] başlıklı kitabında bir Alman piyade erinden alıntı yapar: “Viyanalılar, Almanların bu güne kadar... başaramadığı işi bir gecede

becerdi. Avusturya'da Yahudileri boykot etmek için insanları örgütlemeye ihtiyaç yok; insanlar bunu kendi kendilerine başlattı.”

Hitler'den kaçmak için 1933'te Avusturya'ya taşınan Alman oyun yazarı Carl Zuckmayer otobiyografisinde, ilhakı takip eden günlerde Viyana'yı, “Hieronymus Bosch'un kâbus tablolarından birine” dönüşen şehir olarak tasvir eder. Sanki:

Hades kapılarını açmış, en alçak, en adi, en korkunç cinlerini kusmuş gibiydi. Hayatının akışında, insanların yaşadığı dizginsiz dehşeti ve endişeyi gördüm. Birinci Dünya Savaşı'nda on-on beş çarpışmaya katıldım; toplu taarruzları, gaz bombası saldırılarını, tepe taarruzlarını yaşadım. Savaş sonrası dönemin karmaşasına, bastırılan isyanlara, sokak çatışmalarına, mitinglerdeki ağız dalaşlarına tanıklık ettim. 1923'te Münih'te Hitler'in başarısız darbe girişimi sırasında olayı izleyenler arasında ben de vardım. Berlin'deki Nazi yönetiminin ilk dönemini gördüm; fakat bunlardan hiçbiri, Viyana'daki o günlerle kıyas kabul etmez. Viyana'da dizginleri serbest bırakılan şeyin, Almanya'da iktidarı elinde tutmakla hiç ilgisi yoktu... Viyana'da zincirlerinden sıyrılan şey, hasis, kıskanç, acı, kör, habis bir intikam arzusunun seliydi. Tüm iyi içgüdüler susturulmuştu ... sadece uyuşuk kitleler zincirlerinden boşanmıştı... Bu güruhun cadılar bayramı yaşıyordu sanki. İnsan olmanın kıymetini oluşturan her şey ayaklar altına alınmıştı.⁵

Hitler'in Viyana'ya girişinin ertesi günü, sınıfımda benden başka tek Yahudi olan kız hariç, tüm sınıf arkadaşlarım tarafından dışlandım. Oyun oynadığım parkta benimle alay ettiler, aşağıladılar, itip kaktılar. Nisan 1938'in sonunda, ilkokulumdaki tüm Yahudi çocuklar okuldan çıkarıldı ve On Dokuzuncu Bölge'de Pantzergasse sokağında Yahudi

⁵ Carl Zuckmayer'in 1938 Viyanasıyla ilgili betimlemesi kendi otobiyografisinden, *Als Wärs ein Stück von Mir* (Frankfurt: Fischer Taschenbuch Verlag, 1966), s. 84; kendi çevirim. İngilizce versiyonu: *A Part of Myself: Portrait of an Epoch*, İngilizceye çevirenler: Richard ve Clara Winston (New York: Carroll & Graf, 1984).

öğretmenlerin işlettiği özel bir okula nakledildi; bu okul, yaşadığımız yere oldukça uzaktı. Viyana Üniversitesi'nden neredeyse tüm Yahudiler kovuldu; öğrencilerin yüzde kırkını, akademisyenlerin ise yüzde ellisini oluşturuyorlardı. Yahudileri hedef almış bu art niyetli hareketler, ki benim gördüğüm muamele ancak yumuşak bir örneğiydi, *Kristallnacht* dehşetinde zirveye çıktı.

Hem annem hem de babam Viyana'ya Birinci Dünya Savaşı'ndan önce gelmiş; o zamanlar çok gençlermiş ve şehir çok farklı, daha hoşgörülü bir yermiş. Annem Charlotte Zimels, 1897'de Kolomyia'da doğmuş; Kolomyia, Galiçya'da Prut nehri kıyısında 43.000 nüfuslu bir kasabaydı. Avusturya-Macaristan İmparatorluğu'nun, Romanya'ya yakın olan bu bölgesi, o zamanlar Polonya'ya aitti, şimdi ise Ukrayna'nın parçasıdır. Kolomyia nüfusunun neredeyse yarısı Yahudiydi ve Yahudi cemaatinin canlı bir kültürü vardı. Annem, iyi eğitilmiş orta sınıf bir aileden geliyordu. Viyana Üniversitesi'nde sadece bir sene geçirmiş olmasına rağmen, Almancaya ve Lehçeye ilaveten İngilizce konuşup yazabiliyordu. Annemin, yakışıklı, diri, nükteli bulduğu için anında vurulduğu babam Hermann Kandel, 1898'de Olesko'da yoksul bir ailede doğmuş; 25.000 nüfuslu Lvov (Lemberg) yakınlarındaki bu kasaba da günümüzde Ukrayna sınırları içinde kalır. Babam 1903 yılında beş yaşındayken, ailesiyle birlikte Viyana'ya taşınmışlar. Lisedeyken doğrudan Avusturya-Macaristan ordusuna alınmış, Birinci Dünya Savaşı'nda savaşmış ve çarpışmada şarapnel yarası almış. Savaştan sonra, hayatını kazanmak için çalışmaya başlamış ve liseyi hiçbir zaman bitirememiş.

Avusturya-Macaristan İmparatorluğu'nun, Birinci Dünya Savaşı'ndaki yenilgisini müteakip çöküşünden on bir yıl sonra doğmuşum. Savaştan önce bu imparatorluk, Avrupa'nın en büyük ikinci ülkesiydi ve ondan büyük tek ülke Rusya'ydı. İmparatorluk, kuzeydoğuda şimdi Ukrayna'nın olan topraklara uzanıyordu; doğu vilayetleri

arasında şimdinin Çek ve Slovak Cumhuriyetleri vardı ve güney vilayetleri Macaristan'ı, Hırvatistan'ı, Bosna'yı içeriyordu. Savaşın ardından Avusturya'nın boyutu epey küçüldü; yabancı dil konuşulan bütün vilayetlerini kaybetmiş, elinde sadece Almanca konuşulan çekirdek bölgeler kalmıştı. Sonuçta, hem nüfusu (54 milyon kişiden 7 milyona düşmüştü) hem de siyasi önemi büyük oranda azaldı.

Yine de gençliğimin Viyanası, neredeyse iki milyonluk nüfusuyla, fikrî bakımdan canlı bir kentti. Sosyal demokratların önderliğindeki şehir yönetiminin geniş kesimlerin hayranlığını kazanan ve epey başarılı olan sosyal, iktisadi reformlar ve sağlık reformları başlatması, annemi babamı ve arkadaşlarını memnun etmişti. Viyana, dört başı mamur bir kültür merkeziydi. Gustav Mahler'in, Arnold Schönberg'in, ayrıca Mozart'ın, Beethoven'ın, Haydn'ın müzikleri şehrin her yerinde yankılanıyordu, tıpkı Gustav Klimt'in, Oskar Kokoschka'nın, Egon Schiele'nin cesur dışavurumcu çizimlerinin şehrin her yerinde sergilenmesi gibi.

Ancak, kültürel açıdan gelişmiş olsa bile, 1930'larda Viyana, baskıcı ve otoriter bir siyasi sistemin başkentiydi. Bir çocuk olarak bunu anlamama imkân yoktu. Dünyayla ilgili ilk izlenimlerimi oluşturan koşulların aslında ne kadar baskıcı olduğunu ancak ileride, Amerika Birleşik Devletleri'nde geçirdiğim daha tasasız ergenliğimde anlayabildim.

Yahudiler Viyanada bin yılı aşkın süredir yaşıyor olmasına ve şehir kültürünün gelişimine çok faydaları dokunmasına rağmen, kentte uzun soluklu bir Yahudi düşmanlığı mevcuttu. 20. yüzyıl başı Avrupa'sında Viyana, iktidar partisinin siyasi programının temelini Yahudi düşmanlığının oluşturduğu tek büyük şehirdi. 1897'den 1910'a kadar Viyana'nın belediye başkanlığını yapmış, Yahudi düşmanı ve popülist Karl Lueger, müthiş nutuklarında özellikle orta sınıfın "varlıklı Yahudilerine" değinirdi. O orta sınıf, 1867'de yeni anayasanın benimsenmesiyle hayat bulmuştu; bu anayasa, Yahudilere ve öteki azınlıklara eşit yurttaşlık hakları tanımış, dinlerinin gereklerini

açıkça yerine getirme özgürlüğü sağlamıştı.

Yeni anayasanın hükümlerine rağmen, şehrin toplam nüfusunun yüzde onunu ve canlı çekirdeğinin (kent merkezindeki dokuz mahalle) yüzde yirmisini oluşturan Yahudiler, her yerde (kamu hizmetinde, orduda, diplomasi kadrolarında ve sosyal yaşamın pek çok alanında) ayrımcılığa maruz kalıyordu. Çoğu sosyal derneğin ve spor kulübünün, Yahudileri katılmaktan men eden bir ırk maddesi vardı. 1924'ten 1934'e kadar Avusturya'da, yasadışı olmasına rağmen, güçlü bir Yahudi düşmanlığı programına sahip bir Nazi partisi mevcuttu. Örneğin bu parti, 1928'de Viyana Opera Sarayı'nda Yahudi besteci Ernst Krenek'in bir operasının sahnelenmesine itiraz etmişti (Resim 2.6).

Bununla birlikte, annemle babam dahil Viyana Yahudileri bu şehre hayrandı. Viyana'daki Yahudi yaşamının tarihini yazan Berkley, şu yerinde yorumu yapar: "Yahudilere duyduğu derinlere kök salmış nefretini yıllar boyunca sergileyen bu şehre onca Yahudinin ateşli bir bağlılık göstermesi, en kasvetli ironidir." İleriki yıllarda, şehrin neden böyle güçlü bir etkisi olduğunu anne babamdan öğrendim. Öncelikle, Viyana güzeldir: Şehrin merkezindeki müzeler, opera sarayı, üniversite, Ringstrasse (Viyana'nın ana bulvarı), parklar ve Habsburg Sarayı hep mimari açıdan ilginç yapılardır. Şehrin dışında kalan ünlü Viyana Korusu'na gitmek kolaydır, tıpkı Prater'e gitmenin kolay olması gibi; Prater, devasa dönme dolabıyla neredeyse büyümlü bir lunaparktır ve sonradan *The Third Man* [Üçüncü Adam] filmiyle meşhur olmuştur. Tarihçi William Johnston, "Tiyatroda geçirdiği bir akşamdan ya da Prater'de eğlendiği bir mayıs gününden sonra ağırbaşlı bir Viyanalı bile, şehrin evrenin eksenini olarak görebilir. Başka nerede manzara, gerçekliği bu kadar tatlı bir biçimde aldatabilir?" diye yazmıştır. Annemle babam derin kültürlü insanlar olmasalar da, Viyana'nın fikrî değerlerine kendilerini bağlı hissediyorlardı, özellikle de tiyatroya, operaya ve şehrin şarkılı şivesine; bendeniz hâlâ

bu şiveyle konuşurum.

Annemle babam, çoğu Viyanalı ebeveynle aynı değerleri paylaşıyordu: Çocuklarının bir meslek edinmesini istiyorlar, bu meslek düşünsel bir uğraşla ilgili olursa ideal olur diyorlardı. Emelleri, tipik Yahudi değerlerini yansıtıyordu. MS 70 yılında Kudüs'te İkinci Mabed'in yıkılmasından ve Yohanan ben Zakkai'nin Kudüs'ten çıkıp sahil kasabası Yabneh'e gelerek ilk Tevrat okulunu kurmasından bu yana Yahudiler hep okumuş insanlar olmuştur. Mali durumundan ve sosyal sınıfından bağımsız olarak her erkeğin, dua kitabını ve Tevrat'ı okuyabilmesi için okur yazar olması beklenirdi. 19. yüzyılın sonuna gelindiğinde, iktisadi ve sosyal konumu yükselen Yahudi anne babalar, oğulları kadar kızlarını da iyi eğitim almaları yolunda yönlendiriyordu. Bunun ötesinde, hayatın amacı salt iktisadi güvence elde etmek değildi, daha yüksek bir kültürel düzleme geçmek için iktisadi güvenceden faydalanmaktı. En önemli şey, *Bildung*'tu, yani eğitilmiş ve kültürlü olmak. Viyana'da yoksul Yahudi aileler için bile, en azından oğullardan birinin müzisyen, avukat, doktor ya da daha iyisi üniversitede profesör olması çok anlamlıydı.

Viyana, Yahudi cemaatinin kültürel emellerinin, Yahudi olmayan yurttaşların kültürel emelleriyle örtüştüğü bir avuç Avrupa şehriden biriydi. Avusturya ordularının Prusya'ya, önce 1740'dan 1748'e dek süren Avusturya Veraset Savaşı'nda, sonra 1866'da Avusturya-Prusya Savaşı'nda defalarca yenilmesinden sonra, Avusturya'nın hükümdâr ailesi Habsburglar, Almanca konuşulan ülkeler arasında askerî üstünlük kurma umutlarını hepten yitirmişti. Siyasi ve askerî güçleri azaldıkça, toprak üstünlüğü kurma arzularının yerini, kültürel üstünlük kurma isteği aldı. Yeni anayasayla birlikte kısıtlamaların kaldırılması, 19. yüzyılın son çeyreğinde imparatorluğun her yerinde Yahudilerin ve öteki azınlıkların kalabalıklar halinde Viyana'ya göç etmesine yol açtı. Viyana, Almanya'dan, Slovenya'dan, Hırvatistan'dan, Bosna'dan, Macaristan'dan, kuzey İtalya'dan, Balkanlardan ve Os-

manlı İmparatorluğu'ndan gelen insanlara yuva oldu. 1860 ile 1880 yılları arasında nüfusu 500.000'den 700.000'e yükseldi. Viyana'nın orta sınıf yurttaşları kendilerini dünya vatandaşı olarak görmeye başladı; çocuklarını kültürle erken yaşlarda tanıştırmaya başladılar. Viyana kültür tarihçisi Karl Schorske, "Yeni Ringstrasse'nin müzeleri, tiyatroları, konser salonları önünde kuyruklar oluşturan orta sınıf Viyanalılar, kültürü, yaşamın bir süsü ya da bir statü nişanesi olarak değil, soludukları hava niyetine ediniyordu" diye yazmıştır. Toplum ve edebiyat eleştirmeni, büyük hicivci Karl Kraus, Viyana için, "Sokakları asfaltla değil kültürle döşenmiştir" demişti.

Canlı bir kültürü olmasına ilaveten, Viyana, duygusal açıdan da canlıydı. En hoş anılarım tam Viyana'ya özgüdür: Bir tanesi, tatillerini önceden belli ve düzenli bir şekilde birlikte geçiren kenetlenmiş ve destekleyici bir aile içinde büyümenin getirdiği mütevazı fakat daimi bir burjuva rahatlığıdır, öteki ise baştan çıkarıcı hizmetçimiz Mitzi'nin doğası gereği yaşattığı erotik bir mutluluk anıdır.

Bu erotik deneyim, adeta Arthur Schnitzler'in kısa öykülerinden fırlamış gibidir; o öykülerde, Viyanalı orta sınıf genç, *ein süsnes Mädchen*,⁶ tatlı bir genç bakire sayesinde cinselliği tanır ve bu kız ya evde çalışan hizmetçi olur ya da ev dışında çalışan bir işçi kızı. *The New Yorker*'a yazan Andrea Lee'ye göre, Avusturya-Macaristan'da burjuva ailelerin ev işlerini yapması için kız seçerken ölçütlerinden biri, ailenin ergen oğlanlarını bekâretinden kurtarmaya uygun olmasıymış; böylece oğlanların eşcinselliğe meyletmelerinin önüne geçmeye çalışırlarmış. Geriye dönüp bakıyorum da, o ilişkinin bir istismara kolaylıkla dönüşebileceğini ya da başkaları tarafından öyle algılanabileceğini görmek, oysa benim için öyle bir çağrışımı olmadığını bilmek ilginç geliyor.

Yirmi beşinde çekici, zevk düşkününü bir genç kadın olan Mitzi'yle ilişkim, sekiz yaşındayken bir ikindi vakti

⁶ Tatlı, sevimli bir kız —*ed. notu.*

başladı; kaptığım soğuk algınlığını yavaş yavaş atlatıyordum. Yatağımın kenarına oturdu ve yüzüme dokundu. Zevk aldığımı belli edince, bluzunu açtı, büyük göğüslerini gösterdi ve acaba dokunmak ister miyim diye sordu. Neden bahsettiğini pek kavrayamamıştım, fakat baştan çıkarma teşebbüsü bende etkisini gösterdi ve daha önce hiç tatmadığım farklı şeyler hissettim.

Biraz da onun yönlendirmesiyle Mitzi'nin vücudunu keşfetmeye başladım. Birden rahatsız oldu ve durmazsak hamile kalacağımı söyledi. Nasıl hamile kalabilirdim ki? Sadece kadınların bebek doğurduğunu pekâlâ biliyordum. Bebek oğlanların neresinden çıkar ki?

“Göbek deliğinden” diye yanıtladı. “Doktor göbek deliğinin üzerine bir toz serper, böylece delik genişler ve bebeğin çıkmasına fırsat tanır.”

Bir yanımla bunun imkânsız olduğunu biliyordum; fakat bir yanım ise emin değildi. Her ne kadar bu iş muhtemel gibi görünmese de, olası sonuçları beni hafiften endişelendirmişti. Hamile kalırsam annem ne der diye kaygılanmıştım. Bu endişe ve Mitzi'nin ruh halinin değişmesi, ilk cinsel ilişkiyi sona erdirdi. Bundan sonra Mitzi kendi cinsel arzuları hakkında benimle serbestçe konuşmayı sürdürdü; daha büyük olsaydım bu arzularını benimle gidereceğini söylerdi.

Ancak Mitzi, ben onun yaş ölçütlerine gelene kadar kendini esirgemeyecekti. Yatağımdaki kısa randevumuzdan birkaç hafta sonra, ocağımızı onarmaya gelen gaz tamircisiyle görüşmeye başladı. Bir iki ay sonra da birlikte Çekoslovakya'ya kaçtılar. Bu olaydan sonra uzun yıllar boyunca, Çekoslovakya'ya kaçmanın, kişinin hayatını şehvet peşinde mutlu mesut koşturmaya adanmasıyla eşanlamlı olduğunu sandım durdum.

Anne babamın evinde haftada bir oynadığımız iskambil oyunu, Yahudi tatillerinde ailece toplanmamız ve yaz tatillerimiz, burjuva ailesi mutluluğumuzun tipik örnekleridir. Pazar öğleden sonraları, annemin küçük kızkardeşi Minna Teyze ve kocası Srul Enişte bize çaya gelirdi.

Babam ve Srul zamanlarının çoğunu *pinochle*⁷ oynarak geçirirdi; babam bu iskambil oyununda ustalaşmıştı, büyük bir şevkle oynar, karşısındakiyle dalgasını da geçerdi.

Fısıh bayramında⁸ ailemiz dedemlerin evinde toplandı: Hersch ve Dora Zimels; Haggadah'ı, Mısır'da kölelikten kaçan Yahudilerin öyküsünü okurduk, sonra da anneannemin özenle hazırladığı seder yemeklerinden yedik, ki bu öğünlerin tepe noktası balık dolmasıydı; bana göre bu yemeğin bir eşi daha yok. 1936 yılındaki Fısıh bayramını özellikle hatırlıyorum. Birkaç ay önce Minna Teyzem Srul Enişteyle evlenmiş, ben de düğünlerinde refakatçilik yapmıştım; güzel gelinliğini taşımasına yardımcı olmuşum. Srul oldukça varlıklıydı. Deri işinde başarılı olmuştu; Minna'ya yaptığı düğün öyle incelikliydi ki daha önce hiç böyle bir şeye tanık olmamıştım. Dolayısıyla bu düğünün bir parçası olmak çok hoşuma gitmişti.

Fısıh bayramının birinci gecesi, Minna'ya düğünlerini hatırlattım, herkesin zarif giyinmesinden ve yemeklerin şık bir şekilde sunulmasından ne kadar keyif aldığımı söyledim. Düğün o kadar harikaydı ki, umarım yakın zamanda bir tane daha yaparsın, ben de yine öyle zaman geçirim, demiştim. Daha sonra öğrendiğime göre, Minna'nın, Srul hakkında kafası karışıkmiş. Adamı kendisinden hem entelektüel anlamda hem de sosyal bakımdan aşağı buluyormuş, dolayısıyla düğün hadisesinden değil, eş seçiminden bahsettiğimi farz etmiş. Başka biriyle evlenmesini görmekten mutlu olacağım çıkarımını yapmış, belki onun zekâsına ve soyuna daha uygun biriyle evlenmesini istiyorum sanmış. Minna öfkeleni ve evliliğin kutsallığı hakkında bana uzun uzun nutuk çekti. Bu kadar kısa

⁷ Bezik benzeri bir iskambil oyunu —*çev. notu*.

⁸ Pesah, Fısıh veya Hamursuz Bayramı, bir Yahudi bayramı ve festivalidir. Mısır'da kölelikten kurtarılan İsrailoğullarının göç hikâyesini anar. Pesah, Yahudi takvimindeki nisan ayının 15'inde başlar, bu tarih kuzey Yarım Küre'de bahara denk gelir ve bayram yedi veya sekiz gün kutlanır. Yahudi bayramları arasında en yaygın kutlanan bayramlardan biridir —*ed. notu*.

süre içinde başka bir düğün daha yapmasını, başka biriyle evlenmesini söylemeye nasıl cüret edermişim. Daha sonra Freud'un *Günlük Yaşamın Psikopatolojisi*⁹ başlıklı kitabını okuyarak öğreneceğim üzere, dinamik psikolojinin temel ilkesi, bilinçdışının asla yalan söylemediğidir.

Annem, babam, Ludwig ve ben, her ağustos ayında yaz tatillerimizi Mönichkirchen'de geçirirdik. Burası, Viyana'nın elli mil güneyinde küçük bir köydü. Temmuz 1934'te tam Mönichkirchen'e hareket etmek üzereydik ki Avusturya şansölyesi Engelbert Dollfuss, polis kılığına girmiş Avusturyalı Nazilerin düzenlediği suikast sonucu can verdi; doğmakta olan siyasi bilincime kaydettiğim ilk fırtına budur.

Kendisine Mussolini'yi örnek alan Dollfuss, 1932 yılında şansölye seçilmişti; Anavatan Cephesi'ne Hıristiyan Sosyalistleri katmış, otoriter bir yönetim kurmuştu; Nazi değerlerinden ziyade Hıristiyan değerlerini vurgulamak için, amblem olarak gamalı haç yerine geleneksel haç seçmişti. Hükümet üzerindeki denetimini sağlama almak için, Avusturya anayasasını feshetmiş, Naziler dahil tüm muhalafet partilerini yasadışı ilan etmişti. Her ne kadar Dollfuss, Avusturya Nasyonal Sosyalist Hareketi'nin Almanca konuşan halklardan oluşan bir devlet, bir pan-Alman devleti kurma çabalarına karşı çıkmış olsa da, eski anayasayı ve rakip partileri ortadan kaldırması Hitler'e kapı açmıştır. Dollfuss'un öldürülmesinin ardından ve ardılı Kurt von Schuschnigg'in şansölyeliğinin ilk yıllarında, Avusturya Nazi partisi iyice yeraltına çekildi. Yine de kendine yeni yandaşlar katmayı sürdürdü, özellikle de öğretmenler ve kamu görevlileri arasında taraftar kazandı.

Hitler Avusturyalıydı ve Viyana'da yaşamıştı. Çocukluğunu geçirdiği memleketi Braunau am Inn'i 1908 yılında bırakıp on dokuz yaşındayken başkente gelmişti; sanatçı olmayı umut ediyordu. Makul bir resim yeteneği olmasına rağmen, Viyana Sanat Akademisi'ne girmeyi bir türlü

⁹ Şemsa Yeğin (çev.), Payel Yayınları, İstanbul, 1996 —*ed. notu.*

başaramadı.¹⁰ Viyana'dayken, Karl Lueger'in etkisi altına girdi. Hitler, demagoji hitabetini ve Yahudi düşmanlığının siyasi faydalarını ilk Karl Lueger'den öğrenmiştir.

Hitler, gençliğinden beri Avusturya ile Almanya'nın birleşmesini hayal ediyordu. Sonuçta, kısmen Avusturyalı Nazilerin çerçevesini oluşturduğu Nazi partisinin 1920'lerde kurulmasından itibaren gündemi, Almanca konuşan halkların birleşip Büyük Almanya'yı kurmasını kapsıyordu. Hitler, 1936 güzünde bu gündemi hayata geçirdi. 1933'te Almanya'nın dizginlerini tamamen ele geçiren Nazi partisi, 1935 yılında zorunlu askerliği tekrar yürürlüğe soktu ve ertesi sene Alman birliklerine, yeniden Ren bölgesine konuşlanma emri verildi; Almanca konuşulan bu bölge, Versay Antlaşması'yla askeri mevcudiyetinden arındırılmış ve Fransa'nın gözetimine verilmişti. Daha sonra Hitler, söylemlerini sertleştirdi ve Avusturya'ya karşı harekete geçme tehditleri savurdu. Schuschnigg, Avusturya'nın bağımsızlığını güvence altına almak için Hitler'i teskin etmeye istekliydi; tehditlere tepkisi, Hitler'le görüşme ricasını dile getirmek oldu. 12 Şubat 1938 tarihinde Berchtesgaden'de bir araya geldiler; Hitler bu özel inziva yerini duygusal sebeplerle seçmiş, Avusturya sınırına yakın bir yerde görüşmek istemişti.

Hitler buluşmaya iki generaliyle gelip güç gösterisi yaptı ve Schuschnigg'in, Avusturya Nazi partisi üzerindeki kısıtlamaları kaldırıp kabinede üç önemli bakanlık makamına Avusturyalı Nazileri atamaması halinde, Avusturya'yı işgal edeceği tehdidini savurdu. Schuschnigg bu isteği reddetti; fakat gün içinde Hitler baskısını artırdı. Nihayetinde bitkin düşen şansölye teslim oldu; Nazi partisini yasal saymayı, siyasi mahkûm olarak tutulan Nazileri serbest bırakmayı ve Nazi partisine kabinede iki bakanlık vermeyi kabul etti. Ancak, Schuschnigg ile Hitler arasındaki anlaşma, Avusturyalı Nazilerin iktidar açlığını

¹⁰ Hitler'in sanatçı olarak emelleri ve başarıları için bkz. P. Schjeldahl, "The Hitler Show", *The New Yorker*, 1 Nisan, 2002, s. 87.

azdırmaktan başka bir işe yaramadı. Artık büyücek bir zümreydiler; kamuoyunun önüne çıkıyor, polisin denetim altına almakta zorlandığı bir dizi isyanla Schuschnigg'in hükümetine karşı seslerini yükseltiyorlardı. Dışarıda Hitler'in tehditkâr saldırganlığı ve içeride Avusturyalı Nazilerin isyanıyla karşı karşıya kalan Schuschnigg, cesur bir karşı saldırıya geçti ve 13 Martta, yani Hitler'le buluşmasından yalnızca bir ay sonra referandum düzenlenmesi kararını aldı. Oy verenlere basit bir soru soruluyordu: Avusturya özgür ve bağımsız kalmalı mı, evet mi hayır mı?

Schuschnigg'in, annemle babamdan çok takdir gören bu cüretli hamlesi, Hitler'i huzursuz etmişti; çünkü Avusturya'nın bağımsız kalması yönünde oy verileceği neredeyse kesindi. Hitler, birliklerini seferber ederek yanıt verdi, Schuschnigg referandumu ertelemez, şansölyelikten istifa etmez ve Avusturyalı Nazi Arthur Seyss-Inquart'ın şansölye olacağı yeni bir hükümet kurmazsa, ülkeyi işgal edeceğini duyurdu. Schuschnigg, yardım için Britanya'ya ve İtalya'ya başvurdu; bu iki ülke daha önce Avusturya'nın bağımsızlığını desteklemişti. İki ülkenin de bu isteği yanıtız bırakması, ailem gibi Viyanalı liberalleri dehşete düşürdü. Olası müttefikleri tarafından yalnız bırakılan ve gereksiz kan dökülmesinden endişelenen Schuschnigg, 11 Mart akşamı istifa etti.

Avusturya cumhurbaşkanı Almanya'nın tüm taleplerine rıza göstermiş olsa da, Hitler ertesi gün ülkeyi işgal etti.

Ancak, ardından yaşananlar şaşırtıcıydı. Hitler, öfkeli Avusturyalı kalabalıklarla karşılaşmayı beklerken, nüfusun önemli bir çoğunluğu tarafından heyecanlı bir şekilde hoş karşılanmıştı. George Berkley'in işaret ettiği gibi, bir gün Avusturya'ya sadakatlerini haykıran ve Schuschnigg'i destekleyen insanların köklü bir değişimle ertesi gün Hitler'in birliklerini "Alman kardeşlerimiz" diye selamlayan insanlara dönüşmesi, yeraltından on binlerce Nazinin çıkmasıyla açıklanamaz. Olan şey, tarihin "en hızlı ve tam teşekküllü kitlesel dönüşümlerinden" biriydi. Hans Ruzicka ileride şunu yazacaktı: "Bunlar, imparato-

ra tezahürat yapıp sonra ona küfreden, imparator tahtını kaybettikten sonra gelen demokrasiyi kucaklayan, ardından faşizm sistemi iktidara geldiğinde [Dollfuss'un] faşizmini alkışlayan insanlardı. Bugün o adam Nazidir, yarın başka bir şey.”

Avusturya basını da istisna değildi. 11 Mart Cumagünü, ülkenin büyük gazetelerinden *Reichspost*, Schuschnigg'i destekliyordu. İki gün sonra aynı gazete ön sayfasında, “Bütünleşmeye Doğru” başlıklı bir başyazıyla çıktı; yazıda denildiğine göre “Adolf Hitler'in dehası ve kararlılığı sayesinde, tüm Almanlann birleşmesinin saati” gelmişti.

Mart 1938'in ortasında, Yahudilere yönelik başlayan saldırılar, sekiz ay sonra *Kristallnacht*'ta ahlaksızlığın zirvesine ulaşmıştı. Daha sonra *Kristallnacht* hakkında bir şeyler okuduğumda, bu gecenin kısmen, 28 Ekim 1938 olaylarından doğduğunu gördüm. O gün, aslen Doğu Avrupalı on yedi bin Alman Yahudisi, Naziler tarafından toparlanıp, Almanya ile Polonya arasındaki sınırda bulunan Zbszyn kasabası yakınlarına bırakılmıştı. O zamanlar Naziler henüz, “Yahudi meselesine” getirilecek çözümün, gönüllü ya da zorunlu göç olduğunu düşünüyordu. 7 Kasım sabahı Herschel Grynszpan isimli on yedi yaşında bir Yahudi oğlan, anne babasının Almanya'daki yuvalarından koparılmasına ve Zbszyn'e postalanmasına öfkelenip, Almanya'nın Paris konsolosluğunun üçüncü kâtibini, Alman elçisi zannedip ateşli silahla vurarak öldürdü. Bu tek eylemi Yahudilerin aleyhinde harekete geçmek için bahane olarak kullanan örgütlü çeteler, iki gün sonra, Almanya'daki ve Avusturya'daki neredeyse her sinagogu ateşe verdi.

Nazi denetimi altındaki tüm şehirler içinde Viyana, *Kristallnacht*'in en aşağılık şekilde yaşandığı yer olmuştur. Yahudiler saldırıya uğradı ve acımasızca dövüldüler, işyerlerinden edildiler, geçici olarak evlerinden çıkarıldılar. Daha sonra dükkânları ve evleri açgözlü komşular tarafından yağmalandı. Schopenhauer Caddesi'ndeki güzelim sinagogumuz bütünüyle tahrip edildi. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra önde gelen Nazi avcısı Simon Wiesent-

hal, ileride şunu diyecekti: “Viyana’yla kıyaslandığında, Berlin’deki *Kristallnacht* hoş bir Noel bayramı gibiydi.”

Kristallnacht günü babam alıkonulduğunda, dükkânını elinden alıp Yahudi olmayan birine vermişlerdi. Bu, mülklerin arileştirilmesi (*Arisierung*) hareketinin, yani yasal hırsızlığın bir parçasıydı. Kasım 1938’in ortasında babamın hapisten salıverilmesinden, annemle birlikte Ağustos 1939’da Viyana’yı terk etmelerine kadar ailem mahrumiyet çekti. Daha sonra öğrendiğim üzere, anne babam, *Israelitische Kultusgemeinde der Stadt Wien*’den, yani Viyana Yahudi Cemaati Konseyi’nden erzak almış ve bu konsey babama ara sıra, mobilya taşımak gibi işler bulmuş.

Hitler’in iktadara gelişinden sonra Almanya’da yürürlüğe giren Yahudi karşıtı yasalardan haberdar olan annemle babam, Viyana’daki şiddetin muhtemelen azalmayacağını farkındaydı. Şehri terk etmemiz gerektiğini biliyorlardı ve elimizi çabuk tutmalıydık. Annemin erkek kardeşi Berman Zimels on yıl önce Avusturya’dan ayrılıp New York’a yerleşmişti; orada muhasebeci olarak tutunmuştu. Hitler’in Avusturya’yı işgalinden sadece üç gün sonra, 15 Mart 1938’de annem erkek kardeşine mektup yazdı; dayım, Amerika Birleşik Devletleri’ne vardığımızda bizi destekleyeceği konusunda ABD’li makamlara güvence veren taahhüt belgesini çabucak gönderdi. Ancak, kongrenin 1924 yılında geçirdiği göçmen yasası, Doğu ve Güney Avrupa ülkelerinden Amerika Birleşik Devletleri’ne giriş yapacak insanların sayısına kota koymuştu. Annemle babam, o zamanlar Polonya’nın mülkü olan topraklarda doğdukları için, elimizde taahhüt belgesi olmasına rağmen, sıranın bize gelmesi yaklaşık bir yıl sürdü. Nihayet sıra bize geldiğinde, aşama aşama göç etmemiz gerekiyordu; bunun da sebebi göçmen yasalarıydı, çünkü yasaya göre Amerika Birleşik Devletleri’ne aile üyeleri ancak belirli bir sırayla girebilirdi. Ülkeyi önce annemin anne babası terk etmeliydi, ki bunu Şubat 1939’da gerçekleştirdiler; sonra ben ve kardeşim Nisan’da ayrıldık; son olarak annemle babam, İkinci Dünya Savaşı patlak

vermeden günler önce, Ağustos ayının sonuna doğru Avusturya'dan çıktılar.

Anne babamın tek gelir kaynağı ellerinden alındığı için, Amerika Birleşik Devletleri'ne yapacağımız yolculuğu karşılayacak paraları yoktu. Dolayısıyla, Hollanda Amerika Gemi Şirketi'nden bir tam bir yarım bilet satın alması için *Kultusgemeinde*'ye başvurular; tam bilet ağabeyim, yarım bilet benim için olacaktı. Birkaç ay sonra, kendi yolculukları için de iki bilet başvurusu yaptılar. Çok şükür, iki ricaları da kabul edildi. Babam, titiz, dürüst bir insandı, faturalarını hep vaktinde öderdi. Bugün, bilet ricasını destekleyen tüm belgeler elimde; bu belgelere göre, *Kultusgemeinde*'ye aidatlarını dine uygun bir şekilde ödediği belli oluyor. Babamın yardım ricasına dair bir *Kultusgemeinde* yetkilisinin değerlendirmesinde, babamdan özellikle doğru dürüst, kişilikli bir adam olarak bahsedilmiş.

Viyana'daki son yılım, benim için bir dönüm yılı oldu. O dönem, Amerika Birleşik Devletleri'nde bulacağım yaşam için duyduğum muazzam ve kalıcı şükran duygusunu beslemiştir. Ancak, Nazi yönetimindeki Viyana manzarası, ilk defa önüme, insan davranışlarının karanlık, sadist yüzünü çıkarmıştı hiç şüphesiz. Bunca insanın ani, korkunç bir gaddarlığa kapılmasını insan nasıl anlayabilir? Yüksek eğitilmiş bir toplum nasıl olur da koskoca bir halkı küçümseme duygusunda kök salmış cezalandırma siyasetlerini ve eylemlerini bu kadar çabuk benimseyebilir?

Bu gibi soruları yanıtlamak güç. Pek çok akademisyen, ancak kısmi ve tutarsız açıklamalar getirebilmiştir. Benim hassasiyetlerime ters düşen bir açıklamaya göre, bir toplumun kültürünün niteliği, insan yaşamına duyduğu saygının güvenilir bir belirtisi değilmiş. Kültür, insanların önyargılarını aydınlatmaya ve düşüncelerini değiştirmeye muktedir değilmiş. Kişinin mensup olduğu zümrenin dışında kalan insanları yok etme arzusu, doğuştan gelen bir tepki olabilirmiş ve dolayısıyla, birlikte

hareket eden herhangi bir zümrede ortaya çıkabilirmiş.

Böylesi yarı genetik bir yatkınlığın, yalıtılmış bir ortamda bile geçerlilik kazanacağını pek sanmam. Almanların hepsinde, Avusturyalıların kötücül Yahudi düşmanlığı yoktu. O halde, Viyanalıların kültürel değerleri, nasıl oldu da ahlak değerlerinden bu kadar kökten ayrılabilirdi? Viyanalıların 1938'deki eylemlerinin önemli bir sebebi kesinlikle salt fırsatçılıktı. Yahudi cemaatinin iktisadi, siyasi, kültürel ve akademik başarıları, Yahudi olmayan kesimlerde kıskançlık ve intikam duyguları yaratmıştı, özellikle de üniversite mensuplarında. Üniversite profesörleri arasında Nazi partisi üyelerinin sayısı, nüfus içindeki parti üyesi oranını fersah fersah aşıyordu. Sonuç olarak, Yahudi olmayan Viyanalılar, meslek sahibi Yahudilerin yerini alarak mesleklerinde ilerlemeye istekliydiler: Yahudi üniversite profesörleri, avukatlar ve doktorlar ansızın işsiz kalmıştı. Pek çok Viyanalı düpedüz, Yahudilerin evlerine ve mallarına el koydu. Tina Walzer'ın ve Stephen Tempel'in bu dönemle ilgili sistemli çalışmasının da gösterdiği gibi, "1938'de çok sayıda avukat, hâkim ve hekim, Yahudi komşularını yağmalayarak yaşam çitalarını yükseltmişti. Günümüzde pek çok Avusturyalının başarısı, altmış yıl önce çalınan paralara ve mülklere dayanır."¹¹

Kültür ve ahlak değerlerinden kopuşun başka bir sebebi ise, kültürü temel alan Yahudi düşmanlığından ırkçı bir Yahudi düşmanlığına geçiş olmuştur. Kültürel Yahudi düşmanlığı, öğrenimle, seçkin geleneklerle ve eğitimle elde edilen dinî ya da kültürel geleneklerin oluşturduğu "Yahudilik" fikrini temel alıyordu. Bu Yahudi düşmanlığı biçimi, Yahudilere belirli itici ruhsal ve sosyal özellikler atfeder ve bu özellikleri içinde yaşadıkları kültürden aldıklarını ileri sürer; örneğin para kazanmayla çok ilgilendikleri söylenir. Ancak, Yahudi kimliği, Yahudi bir evde

¹¹ Komşuların mülklerine el konulması hakkında bkz. T. Walzer ve S. Tempel, *Unser Wiens "Arisierung" auf Österreichisch* (Berlin: Aufbau-Verlag, 2001), s. 110.

yetişerek kazanıldığı müddetçe, bu özelliklerin eğitimle ya da din değiştirmeye silinebileceği de savunulurdu; böylece Yahudi, kendi içindeki Yahudiyi alt edebilir, denirdi. Prensipite, Katolikliğe geçen Yahudi, herhangi bir Katolik kadar iyi olabilirdi.

Öte yandan, ırkçı Yahudi düşmanlığının kökünün, Yahudilerin öteki ırklardan genetik bakımından farklı bir ırk olduğu inancına dayandığı sanılıyor. Bu görüş, Tanrı'nın Katli Öğretisi'nden türemiştir; Roma Katolik Kilisesi, söz konusu öğretiyi uzun süre vaaz etmiştir.¹² Yahudilerle ilgili çalışmalar yapan Katolik tarihçi Frederick Schweitzer'in ileri sürdüğü üzere, bu öğretiyi yüzünden, İsa Mesih'i Yahudilerin öldürdüğü inancı doğmuştur; Katolik Kilisesi ise, yakın geçmişe kadar bu görüşü yalanlamamıştı. Schweitzer'e göre bu öğretiyi, Tanrı'yı katleden Yahudi failer insanlıktan yoksun öyle bir ırktır ki genetik bakımından farklı, bir nevi altinsan olmaları gerekir, der. Dolayısıyla bunları, hiç vicdan azabı duymadan öbür ırklardan uzaklaştırmak mümkündür. İrkçı Yahudi düşmanlığına, 1400'lerin İspanyol Engizisyonunda rastlıyoruz; 1870'lerde Avusturya'nın (ve Almanya'nın) kimi aydınları da bu görüşü benimsemiştir, örneğin Pan-Alman ulusalcılarının önderi Georg von Schönerer ve Viyana Belediye Başkanı Karl Lueger. Her ne kadar ırkçı Yahudi düşmanlığı 1938'den önce Viyana'da egemen güç haline gelmemişse de, aynı yılın Mart ayından sonra resmî kamu siyasetine dönüştü.

İrkçı Yahudi düşmanlığı, kültürel Yahudi düşmanlığının yerini alınca, artık hiçbir Yahudi, "gerçek" Avusturyalı sayılmadı. Dönmelik, yani din değiştirme artık mümkün değildi. Yahudi meselesinin tek çözümü, Yahudileri kovmak ya da yok etmektir.

¹² Yahudi düşmanlığının yayılmasında Katolik Kilisesinin rolü için bkz. F. Schweitzer, *Jewish-Christian Encounters over the Centuries: Symbiosis, Prejudice, Holocaust, Dialogue*, M. Perry (ed.), New York: P. Lang, 1994, özellikle s. 136-137.

Ağabeyim ve ben 1939 yılının Nisan ayında trenle Brüksel'e gitmek üzere yola çıktık. Babamızın ısrarlı iyimserliğine ve annemizin güven veren soğukkanlılığına rağmen, sadece dokuz yaşındayken annemle babamı geride bırakmak beni derinden yaralamıştı. Almanya-Belçika sınırına ulaştığımızda, tren kısa süreliğine durdu; Alman gümrük memurları trene bindi. Mücevherimiz ya da değerli eşyamız var mı görmek istediler. Bizimle seyahat eden genç bir kadın, Ludwig'le beni daha önceden bu talep konusunda uyarmıştı. Dolayısıyla, yedinci doğum günümde hediye olarak aldığım, adımın baş harfleri yazılı küçük altın yüzüğü cebime saklamıştım. Nazi görevlilerinin mevcudiyetinden duyduğum endişe, trene bindiklerinde neredeyse dayanılmaz hale gelmişti; yüzüğü bulacaklar diye çok korkuyordum. Çok şükür, benimle pek ilgilenmediler ve kendi halimde titrememe izin verdiler.

Brüksel'de Minna Teyze ve Srul Enişte'nin yanında kaldık. Muazzam mali kaynakları sayesinde, Belçika'ya geçip Brüksel'e yerleşmelerine izin veren vizeyi satın alabilmişlerdi. Birkaç ay sonra New York'ta bize katılacaklardı. Ludwig ve ben, Brüksel'den trenle Antwerp'e geçtik; orada, Hollanda-Amerika Gemi Şirketi'nin S.S. *Gerolstein* adlı gemisine bindik. On günlük yolculuktan sonra New Jersey, Hoboken'a vardık; göçmenleri karşılayan Özgürlük Heykeli'nin önünden geçtik.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Appelfeld, A., "Always, darkness visible", *New York Times*, 27 Ocak 2005, s. A25.
- Beller, S., *Vienna and the Jews, 1867-1938: A Cultural History*, Cambridge: Cambridge University Press.
- Clare, G., *Last Waltz in Vienna*, New York: Avon, 1983, özellikle s. 176-77.
- Freud, S., *The Psychopathology of Everyday Life*, İngilizceye çeviren: James Strachey, 1901. Tekrar Baskısı, New York: W.

- W. Norton, 1989. [Türkçesi: *Günlük Yaşamın Psikopatolojisi*, çev. Şemsa YeğİN]
- Gedye, G. E. R., *Betrayal in Central Europe: Austria and Czechoslovakia, The Fallen Bastions*. New York: Harper & Brothers, 1939, özellikle s. 284.
- Kamper, E., *Der Novemberpogrom 1938: Die "Reichkristallnacht" in Wien* içinde, "Der schlechte Ort zu Wien: Zur Situation der Wiener Juden von dem Anschluss zum Novemberpogrom 1938", Viyana: Wienkultur, 1988, özellikle s. 36.
- Lee, A., "La ragazza", *The New Yorker*, 16-23 Şubat 2004, s. 174-87, özellikle s. 176.
- Lesky, E., *The Vienna Medical School of the Nineteenth Century*, Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1976.
- McCragg, W. O. Jr., *A History of the Habsburg Jews, 1670-1918*, Bloomington: Indiana University Press, 1992.
- Neusner, J., *A Life of Yohanan Ben Zaggai: Ca. 1-80 C.E.*, 2. baskı. Leiden: Brill, 1970.
- Pulzer, P., *The Rise of Political Anti-Semitism in Germany and Austria*, Cambridge, Mass: Harvard University Press, 1988.
- Sachar, H. M., *Diaspora: An Inquiry into the Contemporary Jewish World*, New York: Harper & Row, 1985.
- Schütz, W., "The medical faculty of the University of Vienna sixty years following Austria's annexation", *Perspectives in Biology and Medicine* 43 (2000):389-396.
- Spitzer, L., *Hotel Bolivia*, New York: Hill & Wang, 1998.
- Stern, F., *Einstein's German World*, Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1999.
- Weiss, D. W., *Reluctant Return: A Survivor's Journey to an Austrian Town*, Bloomington: Indiana University Press, 1999.
- Zweig, S., *World of Yesterday*. New York: Viking, 1943. [Türkçesi: *Dünün Dünyası*, çev. Gülperi Sert]

3

AMERIKAN EĞİTİMİ

Amerika Birleşik Devletleri'ne gelmek, yeniden doğmak gibiydi. Her ne kadar o zamanlar, "Sonunda özgürüm" diyecek önsezim ve İngilizcem olmasa da, öyle hissetmişim ve o zamandan beri öyle hissediyorum. Harvard Üniversitesi tarih bilimcilerinden Gerald Holton, benim kuşağıma mensup pek çok Viyanalı göçmende, Viyana'da aldığımız sağlam eğitimin Amerika'ya vardığımızda yaşadığımız özgürleşme hissiyle birleşmesiyle sonsuz bir enerjinin açığa çıktığını, böylece yeni düşünce tarzları geliştirdiğimizi belirtmiştir.¹ Bu görüş, benim için kesinlikle geçerli olmuştur. Bu ülkede faydalanacağım pek çok nimetten biri, son derece saygın üç farklı kurumda aldığım üstün sosyal bilimler eğitimi olmuştur: Flatbush Yeşivası, Erasmus Hall Lisesi, Harvard College.

Ağabeyimle birlikte annemin babası ve annesi, Hersch ve Dora Zimels'in yanına taşındık. Onlar Brooklyn'e bizden iki ay önce Şubat 1939'da gelmişti. İngilizce konuşamıyordum ve uyum göstermem gerektiğini hissediyordum. Dolayısıyla ismim Erich'ten son harfi attım ve şimdiki halini, Eric'i benimsedim. Ludwig daha köklü bir başkalaşım geçirdi, ismini Lewis'e çevirdi. Amerika Birleşik Devletleri'ne 1920'lerde geldiklerinden beri Brooklyn'de yaşayan Paula

¹ Viyanalı göçmenlerin akademi hevesi için bkz. G. Holton ve G. Somert, *Österreichs Umgang mit dem Nationalsozialismus* içinde, "What happened to Austrian refugee children in America?", Viyana: Springer Verlag, 2004.

Yengem ve Berman Dayım beni bir devlet ilkokuluna yazdırdılar; P.S. 217, benim oturduğum yere uzak olmayan Flatbush semtindeydi. O okula sadece on iki hafta devam ettim; yaz tatili geldiğinde, derdimi anlatacak düzeyde İngilizce konuşuyordum. O yaz, çocukluğumda en sevdiğim kitaplardan biri olan Erich Kästner'in *Emil and the Detectives* [Emil ve Dedektifler] adlı kitabını, bu sefer İngilizcesinden yeniden okudum ve bu bana bir gurur hissi verdi.

P.S. 217'de çok rahat değildim. Okulda pek çok Yahudi çocuk olsa da, bunun farkında değildim. Bilakis, onca çocuk sarı saçlı ve mavi gözlü olduğu için, bunların Yahudi olmadığına kanaat getirmiştım ve uzun vadede bana düşmanca davranacaklarından korkuyordum. Dolayısıyla dedemin zorlamasına boyun eğdim ve İbranice din okuluna kaydoldum. Dedem, dindar ve okumuş bir insandı, gerçi dünyadan bir parça kopuktu. Ağabeyime göre, dedemiz, yedi farklı dil konuşup hiçbirinde derdini anlatamayan tek adammış. Dedemle birbirimizi epey severdik; yazın bana İbranice öğretebileceğine beni kolaylıkla ikna etmişti, böylece güz mevsiminde Flatbush Yeşiva'sından belki burs alabilirdim. Bu ünlü İbrani gündüz okulu, seküler dersleri İngilizce, dinî dersleri İbranice veriyordu, fakat eğitim seviyesi hayli yüksekti.²

² Flatbush'daki Yeşiva, hâlâ Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en büyük ve en iyi Yahudi gündüz okullarından biridir. 1927 yılında kurucu veliler kurulu, istisnai bir eğitim önderi olan Dr. Joel Braverman'dan, okulu yönetmesini istedi. Braverman, o zamanlar Filistin'den ve Avrupa'dan eğitimcilerle, İbranice konuşan harika bir kadro oluşturdu ve Amerika Birleşik Devletleri'nin Yahudi eğitiminde köklü bir değişiklik başlattı. Bu değişikliğin üç bileşeni vardı. Birincisi, Braverman müfredatın en az yarısını oluşturan din derslerinin, o günün Yahudi göçmenleri arasındaki en yaygın diller olan İngilizce ya da Yidiş dili yerine, sadece İbranice olarak işlenmesinde ısrarcı olmuştu; o zamanlar bu dil, Filistin dışında nadiren konuşulurdu. Flatbush Yeşivası, ülkede "İbranice İbranice" ilkesini hayata geçiren ilk okuldu. İkincisi, seküler müfredata da eşit derecede önem veriliyordu ve bu dersleri harika bir öğretmen kadrosu öğretiyordu. Son olarak, Yeşiva çağdaş bir okuldu ve neredeyse eşit sayıda kız ve oğlan öğrencisi vardı. İle-

Dedemin verdiği dersler sayesinde 1939 güzünde yeşivaya girdim. 1944 yılında mezun olduğumda, İbraniceyi İngilizce kadar iyi konuşuyordum. Musa'nın beş kitabını İbrancesinden okumuştum: Krallar kitabını, Peygamberler kitabını ve kimi Talmud metinlerini. 1976'da Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülü'nü kazanan Baruch S. Blumberg'in de Flatbush Yeşivası'nda verilen sıra dışı eğitimden yararlandığını ileride öğrendiğimde, hem keyif almış hem de gururlanmıştım.

Annemle babam, Viyana'yı Ağustos 1939'un sonuna doğru terk etti. Ayrılmadan önce babam ikinci kez tutuklanıp Viyana Futbol Stadyumu'na götürülmüş. *Sturm Abteilung*'un (SA) kahverengi gömleklili memurları babamı sorgulayıp gözünü korkutmuşlar. Amerika Birleşik Devletleri'nden vize alması ve ülkeyi yakında terk edecek olması sayesinde serbest bırakılmış; muhtemelen böylece hayatı kurtulmuş oldu.

Annemle babam New York'a geldiklerinde tek kelime İngilizce konuşamayan babam, diş fırçası fabrikasında iş buldu. Diş fırçası, Viyana'da uğradığı hakaretin simgesi olsa da, New York'ta daha iyi bir hayat kurmasının yolunu açmıştı. İşinden memnun değildi ama her zamanki enerjisiyle çalışıyordu ve kısa süre sonra sendika görevlisi, az vakitte çok diş fırçası ürettiği ve öteki işçilerin yavaş çalışıyor gibi görünmesine sebep olduğu için babamı payladı. Babam yılmadı. Amerika'yı sevmişti. Pek çok öteki göçmen gibi Amerika'dan *goldene Medina*, altın topraklar diye bahseder, Yahudilere güvenlik ve demokrasi sunduğunu söylerdi. Viyana'dayken Karl May'ın romanlarını okumuştum. Bu romanlar, Amerikanın batı topraklarının beyazlarca fethini ve Amerikan Yerlilerinin cesaretini efsaneleştirir;

ride, pek çok başka okul Flatbush Yeşivası'nın izinden gidecekti. Bu kurumun tarihçesi için bkz. Jodi Bodner DuBow (ed.), *The Yeshivah of Flatbush: The First Seventy-five Years*, Brooklyn: Yeshivah of Flatbush, 2002.

babam da kendi çapında bir ncü ruhu taşıyordu.

Annemle babam, mütevazı bir giysi dükkânı kirala-
yıp donatacak kadar parayı zamanla biriktirdiler. Birlikte
alışıyor, basit kadın elbiseleri ve önlükler, ayrıca erkek
gömlęi, kravat, erkek amaşını ve pijaması satıyorlardı.
Brooklyn’de Church Caddesi 411 numaradaki dükkânın
üst katındaki daireyi kiralamıştık. Annemle babam, geçi-
mimizi sağlayacak parayı kazanmakla kalmamış, bir süre
sonra dükkânın ve dairenin olduğu binayı da satın almış-
lardı. Buna ilaveten, koleje ve tıp fakültesine gitmeme de
yardımcı olmuşlardı.

Annemle babam, kendilerine ve çocuklarına mali gü-
vence sağlayan dükkâna o kadar çok vakit ayırıyorlardı ki
New York’un kültür yaşamına katılmazlardı, oysa Lewis ve
ben bu hayatın tadını çıkarmaya başlamıştık. Ancak, sü-
rekli çalışmalarına rağmen, bizden umutluydular ve bize
her zaman destek oluyorlardı; bize asla çalışın ya da oyna-
yın diye dayatmazlardı. Babam, dürüstlüğu takıntı haline
getirmişti; tedarikçisinden aldığı malların faturasını he-
men ödemeye kendini zorunlu hissederdi, ayrıca müşteri-
sine verdiği para üstünü iki kere sayardı. Mali meselelerde
Lewis’le benim de benzer şekilde davranmamızı beklerdi;
fakat makul ve doğru davranışlarda bulunmamla ilgili ge-
nel bir beklenti dışında, akademide ilerleyeceğim kulvar
konusunda babamdan hiç baskı görmedim. Buna karşılık,
eğitim ve toplum yaşamı alanlarındaki kısıtlı tecrübeleri
göz önüne alındığında, bu meselelerde bana tavsiye vere-
cek konumda olduğunu hiç düşünmedim. Tavsiye gere-
kince, anneme ya da çoğunlukla ağabeyime, öğretmenleri-
me ve en çok da arkadaşlarıma başvururdum.

Babam, 1977’de yetmiş dokuz yaşında hayata veda
edişinin bir hafta öncesine kadar dükkânında çalışmayı
sürdüdü. Babamın ölümünden kısa süre sonra annem,
hem dükkânı hem de binayı satıp, hemen köşeyi dönünce
Ocean Parkway bulvarı üzerinde daha rahat ve bir parça
daha şık bir daireye taşındı; 1991’de, doksan dört yaşında
hayata gözlerini yumdu.

Faltbush Yeşivasi'ndan 1944 yılında mezun olduğumda, bugün gibi o gün de okulun bir lise kısmı yoktu; dolayısıyla, akademik açıdan çok güçlü yerel bir kamu okulu olan Erasmus Hall Lisesi'ne kaydoldum.³ Burada, tarihle, yazmakla ve kızlarla ilgilenmeye başladım. Okul gazetesi *The Dutchman*'de çalışıyordum ve spor haberleri müdürüydüm. Aynı zamanda futbol oynuyordum ve koşu takımının kaptanlarından biriydim (Resim 3.1). Takımın öbür kaptanı Ronald Berman, lisede en yakın arkadaşlarımdan biriydi; Berman, harika bir koşucuydu ve şehir şampiyonasında yarım mil yarışını kazanacaktı; ben ise o yarışta beşinci gelecektim. Ron ileride, San Diego, California Üniversitesi'nde Shakespeare konusunda çalışan bir akademisyen ve İngiliz edebiyatı profesörü oldu. Nixon yönetiminde, Ulusal Beşeri Bilimler Vakfı'nın başkanlığını yapmıştır.

Harvard mezunu tarih öğretmenim John Campagna'nın zorlamasıyla Harvard College'a başvurmuştum.⁴ Harvard'a

³ Erasmus Hall Lisesi, 1787'de kurulmuştu. İlk kez yirmi altı oğlanın kaydolduğu bu okul, New York Eyaleti Üniversitesi'nin yöneticileri tarafından imtiyaz tanınan ilk ortaöğretim kurumu olmuştur. Çoğunlukla, "tüm liselerin anası" diye anılır; New York Eyaletinde ortaöğretim sisteminin gelişimini başlatmıştır. Hâlâ yerleşkenin merkezinde duran ilk binası, John Jay'ın, Aaron Burr'un ve Alexander Hamilton'ın bağışladığı paralarla, okulun kurulduğu yıl inşa edilmiştir. Erasmus Lisesi'nin tarihçesi için bkz. Rita Rush (ed.), *The Chronicles of Erasmus Hall High School* (New York: Board of Education, 1987). 1948 döneminin lise yıllığı, *The Arch*, bu kısım için değerli bir kaynak oldu.

⁴ Harvard College, 1636'da Massachusetts, Cambridge'de kuruldu. Benim Harvard'da olduğum yıllarda, James Bryant Conant tarafından yönetiliyordu. Birinci sınıf bir kimyager olan Conant, Harvard'ın fikri önderliğini güvenceye alacak dört büyük girişim başlatmıştır. İlki, özel amaçlı komite sistemi kurmaktı; bağımsız akademisyenlerden meydana gelen bu komiteler, her akademik tayinin görev süresinin uygunluğunu değerlendirecekti. Bu adım sayesinde görev süresi, sosyal statüden ya da başka alakasız etkenlerden ziyade akademik başarıları temel alacaktı. İkinci girişim, Ulusal Akademisyen Programı'nı kurmaktı; bu program, birlikteki her eyaletten hak eden iki öğrenciye tam burs sağlıyordu, böylece hem coğrafi çeşitliliği hem de öğrenci te-



3.1. 1948, Pennsylvania takım koşusu yarışlarını kazanan ekip. Pennsylvania takım koşusu yarışları, lise ve kolej atletlerinin katıldığı, ulusal çaplı yıllık bir etkinliktir. Bir millik lise koşularından birini kazanmıştık. (Ron Berman'ın izniyle)

başvurma konusunu ilk kez anne babama açtığımda, babam (benim gibi o da farklı Amerikan üniversitelerinin arasında ayırım olmasına aşına değildi), ikinci bir kolej başvurusunun getireceği mali yük yüzünden hevesimi kırdı. Zaten Brooklyn Enstitüsü'ne kabul için başvurmuş-tum; ağabeyim de bu harika okula gidiyordu. Babamın endişelerini işiten Bay Campagna, başvuru için gerekli olan on beş doları kendi cebinden vermek için gönüllü oldu. O sene Harvard'a kabul edilen 1.150 öğrenci arasında burs

şekkölünün gelişmesini sağlıyordu. Üçüncü olarak Conant, genel bir eğitim programı yerleştirmişti; bu program, öğrencilerin hem bilim hem de beşeri bilim dersleri almasını şart koşuyordu, böylece sosyal bilim eğitimi görmeleri güvence altına giriyordu. Dördüncü olarak Conant, Radcliffe Koleji'yle bir anlaşma imzalamıştı; bu anlaşma uyarınca Radcliffe Koleji'nin kadın öğrencileri, Harvard'da derslere serbestçe girebiliyordu. Bkz. H. Hawkins, *Between Harvard and America: The Educational Leadership of Charles W. Eliot* (New York: Oxford University Press, 1972); ve R. A. McCaughey, "The transformation of American academic life: Harvard University 1821-1892", *Perspectives in American History* 8 (1974):301-305.

alan iki öğrenciden biri bendim (öteki de Ron Berman'dı). Burs aldıktan sonra Ron ve ben, Harvard'ın okul marşı "Adil Harvard"ın gerçek anlamına vâkıf olduk. Gerçekten de Adil Harvard!

Talihimin yaver gitmesine sevinmişim ve Bay Campaigna'ya son derece müteşekkirdim; fakat Erasmus Hall'u bırakacak olmam beni endişelendiriyordu; orada tattığım çevrem tarafından kabul edilme duygusunun ve akademik, sportif başarıların keyfini bir daha yaşayamayacağımı düşünüyordum. Yeşivada burslu öğrenciydim. Erasmus Lisesi'nde ise burslu sporcuydum. Benim için bu, muazzam bir farklılık olmuştu. Ağabeyimin gölgesinden kurtulduğumu ilk defa Erasmus'ta hissetmişim; oysa Viyana'da okula giderken bu gölge hep üzerimde olmuştu. İlk kez, kendi ilgi alanlarım vardı.

Harvard'da ana dalım, çağdaş Avrupa tarihi ve edebiyatıydı. Son sınıf öğrencilerinin bitirme tezi yazması gereken, seçmeli bir ana daldı bu. Bu ana dala mahsus olarak, kabul edilen öğrenciler, ikinci yıldan itibaren önce küçük kümeler halinde sonra tek tek özel ders alırdı. Benim bitirme tezim, üç Alman yazarın Nasyonal Sosyalizm karşısındaki tutumlarıydı: Carl Zuckmayer, Hans Carossa ve Ernst Jünger. Her yazar, aydınların tepkileri yelpazesinde farklı bir konumu temsil ediyordu. Ömrü boyunca Nasyonal Sosyalizmi eleştirmiş olan cesur liberal Zuckmayer, Almanya'yı erkenden terk etmiş, önce Avusturya'ya, ardından Amerika Birleşik Devletleri'ne gitmişti. Hekim-şair Carossa, tarafsız bir tavır takınmış ve fiziken Almanya'da kalmıştı, gerçi ruhunun oradan kaçtığını söylemişti. Birinci Dünya Savaşı'nda atılğan bir Alman subayı olan Jünger, savaşın ve savaşçının manevi değerlerini yüceltirdi; Nazilerin fikrî öncülü olmuştur.

Tezimde vardığım iç karartıcı sonuca göre, Jünger, büyük felsefeci Martin Heidegger ve orkestra şefi Herbert von Karajan gibi harika zihinler dahil pek çok Alman sanatçı ve aydın, ulusalcı çoşkuya ve Nasyonal Sosyalizmin ırkçı propagandasına kendilerini çok kolay kaptırmışlar-

dı. Fritz Stern ve başkaları tarafından gerçekleştirilen mütakip tarih araştırmaları, ilk görev yılında Hitler'in geniş bir halk desteği olmadığını ortaya çıkarmıştır. Aydınlar etkin bir şekilde seferber olabilseydi ve genel nüfustan kimi kesimleri yanlarına ekebilselerdi, Hitler'in yönetimi bütünüyle kendi denetimine alma emellerinin önüne geçilebilir, en azından bu emellere ciddi sekte vurulabilirdi.

Bitirme tezim üzerinde ilk yılımda çalışmaya başladım. O zamanlar, Avrupa'nın düşünce tarihi hakkında yüksek lisans yapmayı düşünüyordum. Ancak, ilk yılın sonuna doğru Anna Kris'le tanışıp âşık oldum; o da Viyana'dan göçmüştü ve Radcliffe Koleji'nde öğrenciydi. O dönem, Karl Vietor'un iki harika seminer dersine giriyordum; bir tanesi, büyük Alman şairi Goethe hakkındaydı, öteki ise ağdaş Alman edebiyatını ele alıyordu. Vietor, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en ilham verici Alman akademisyenlerden biriydi, aynı zamanda bilgili ve etkileyici bir öğretmendi; Alman tarihi ve edebiyatı konusunda devam etmem için beni yüreklendirmişti. Goethe hakkında iki kitap yazmıştır; bir tanesi gençlik dönemini, öteki olgun şair yıllarını ele alır. Ayrıca, Georg Büchner hakkında çığır açan bir araştırması vardır; nispeten bilinmeyen bu tiyatro oyunu yazarının keşfedilmesini Vietor kolaylaştırmıştır. Kısa yaşamında Büchner, bitiremediği oyunu *Woyzeck*'te gerçekçi ve dışavurumcu akımın öncüsü olmuştu; nispeten suskun, sıradan bir kişinin, kahraman boyutlarında resmedildiği ilk tiyatro oyunu buydu. 1837'de karahumma hastalığından ölen Büchner'in (yirmi dört yaşındaydı) vefatının ardından fasikül olarak basılan *Woyzeck*, daha sonra bestesini Alban Berg'in yaptığı bir operaya (*Wozzeck*) dönüştürüldü.

Anna, Alman edebiyatına dair bilgimden büyük haz alırdı; arkadaşlığımızın ilk günlerinde akşam saatlerini, birlikte Almanca şiirler okuyarak geçirirdik: Novalis, Rilke, Stefan George. Son yılımda Vietor'dan iki seminer dersi daha almayı tasarlıyordum; fakat ilk yılımın sonuna doğru Vietor aniden kanserden öldü. Vietor'un ölümlü benim

için kişisel bir kayıptı; aynı zamanda, kendim için tasarladığım müfredatta büyük bir boşluk yaratmıştı. Vietor'un vefatından birkaç ay önce Anna'nın anne babası, Ernst ve Marianne Kris'le tanışmıştım; ikisi de Freud'un çevresinden gelen meşhur psikanalistlerdi. Krisler, psikanalize ilgi duymamı tetikledi ve artık boşalmış olan ders takvimimi nasıl dolduracağım konusunda fikrimi değiştirdiler.

Bugünden bakıp, 1950'lerde genç insanları psikanalizin neden büyülediğini anlamak zor. Psikanalizin geliştirdiği zihin kuramı, insan davranışlarının giriftliğini ve bu davranışların temelindeki güdülerini fark etmemi sağlamıştı. Vietor'un, güncel Alman edebiyatı dersinde, Freud'un *Günlük Yaşamın Psikopatolojisi* başlıklı kitabının yanı sıra, insan zihninin iç işleyişini dert edinmiş üç yazarın daha eserlerini okumuştum: Arthur Schnitzler, Franz Kafka, Thomas Mann. Bu göz korkutucu edebiyat çitasına rağmen, Freud'un metnini okumak bir keyif olmuştu. 1930'da Goethe Ödülü'nü almasını sağlayan Almancası sadedir, hoş bir berraklığı vardır, mizah doludur ve durmadan kendine göndermelerde bulunur. Bu kitap, önümde yeni bir dünya açmıştı.

Günlük Yaşamın Psikopatolojisi, bir dizi anekdot içerir; bu anekdotlar kültürümüze öyle girmiştir ki bir Woody Allen filmine ya da tek kişilik komedi gösterilerine senaryo olarak hizmet edebilir. Freud, sıradan, görünüşte önemsiz bir dizi hadise sıralar, örneğin dil sürçmeleri, açıklanamayan kazalar, nesnelere yanlış yere yerleştirmek, yanlış telaffuzlar ve kimi şeyleri hatırlayamamak gibi; sonra da bu hadiselerden, insan zihnini, çoğunlukla bilinçdışı birtakım kuralların yönettiğini göstermek için faydalanır. Yukarıda saydığımız gafları, sıradan hatalar, yani herkesin başına gelen küçük kazalar gibi görebiliriz; kesinlikle benim de başıma geliyor. Ancak Freud, bu sürçmelerin hiçbirinin tesadüfi olaylar olmadığını görmemi sağladı. Her hata, kişinin ruhsal yaşamıyla tutarlı ve anlamlı bir

ilişkiye sahiptir. Freud'un tüm bunları, teyzem Minna'yla bile tanışmadan yazabilmesine özellikle şaşırılmışım!⁵

Freud, ruhsal determinizmin, sadece zihinsel yaşamda değil, aynı zamanda zihin hastalıklarında da merkezî bir konumu olduğunu ileri sürmüştü. Ruhsal determinizmden kasıt, kişinin ruhsal yaşamında gerçekleşen ufak da olsa herhangi bir şeyin ve her türlü ruhsal hadisenin, bunu önceleyen bir etken tarafından belirlenmesidir. Ne kadar tuhaf görünürse görünsün, nevrotik bir belirti, bilinçdışı zihin için tuhaf değildir; bunun öncüsü başka zihin süreçleriyle ilişkilidir. Dil sürçmesi ile bunun sebebi arasındaki ya da bir belirti ile bunun temelindeki bilişsel süreç arasındaki bağlantı, ruhsal savunma mekanizmaları yüzünden, yani yaygın, dinamik ve bilinçdışı zihinsel süreçler yüzünden muğlaklaşır, böylece insanın özünü ifşa eden ve insanın özünü koruyan zihinsel hadiseler arasında sabit bir çekişme ortaya çıkar. Psikanaliz, kişinin kendini anlamasını hatta bireysel edimlerin temelinde yatan bilinçdışı güdülerin ve ruhsal savunmaların çözümlemesine dayanan terapötik değişim vaat ediyordu.

Daha kolejde okurken psikanalize merak duymamı sağlayan şey, bu dalın hayal gücüne dayanması, kapsamlı olması ve deneyleri temel almasıydı; ya da naif aklıma öyle görünmüştü. Zihinsel yaşamla ilgili başka görüşler, ölçekleri ya da ustalıkları bakımından psikanalizin yanına yaklaşamıyordu. Bundan önceki psikoloji yaklaşımları ya çoğunlukla fikir yürütmeye dayanıyordu ya da kapsamları çok dardı.

Aslında, 19. yüzyılın sonuna dek, insan zihninin gizemlerini çözmeyi hedefleyen tek yaklaşım, iç gözlemlere dayalı felsefi araştırmalar (kendi düşünce şablonlarının doğasını

⁵ Freud bahsi için bkz. P. Gay, *Freud: A Life for Our Time* (New York: W. W. Norton, 1988); ve E. Jones, *The Life and Work of Sigmund Freud*, 3 cilt (New York: Basic Books, 1952-1957). [Türkçesi: *Freud: Hayatı ve Eserleri*, çev. Emre Kapkın].

gözlemleyen, özel eğitimli kişilerin tefekkürleri) ya da Jane Austen, Charles Dickens, Fyodor Dostoyevski, Lev Tolstoy gibi büyük romancıların içgörüleriydi. Bunları okumak, Harvard'da geçirdiğim ilk yıllarımda bana ilham kaynağı olmuştur. Ancak, Ernst Kris'ten öğrendiğim üzere, bir zihin biliminin kurulması için gerekli olan bilgi birikiminin sistemli bir şekilde gelişmesini ne bilgiye dayalı iç gözlemler ne de yaratıcı içgörüler sağlar. Bu bilimin kurulması, içgörülerden fazlasını gerektirir, deney yapılması şarttır. Dolayısıyla, astronomide, fizikte, kimyada deneysel bilimin elde ettiği çarpıcı başarılar sayesinde ki, zihin araştırmacıları, davranışları incelemek için deneysel yöntemler tasarlama yoluna girmiştir.

Bu arayış, insan davranışlarının, hayvan atalarımızın davranış repertuarından evrimleştiğini söyleyen Charles Darwin'in görüşüyle başladı. Bu görüş, insan davranışlarını incelemek için deney hayvanlarının kullanılabileceği fikrini doğurdu. Rus fizyolog İvan Pavlov ve Amerikalı psikolog Edward Thorndike, önce Aristoteles'in açıkladığı, sonra John Locke'un geliştirdiği, çeşitli fikirleri bağdaştırarak öğrendiğimizi söyleyen felsefe kavramının bir uzantısını hayvanlarda sınadılar. Pavlov, klasik koşullamayı keşfetmiştir; bu öğrenme biçiminde hayvana iki uyarıcıyı bağdaştırması öğretilir. Thorndike, araçsal koşullamayı keşfetmiştir; bu öğrenme biçiminde hayvana bir davranış tepkisini, o tepkinin sonuçlarıyla bağdaştırması öğretilir. Bu iki öğrenme süreci, sadece basit hayvanlarda değil, insanlarda da öğrenmenin ve belleğin bilimsel bir şekilde araştırılmasının altyapısını kurdu. Fikirlerin bağdaştırılmasından bahseden Aristoteles ve Locke düşüncesinin yerini, iki uyarıcının ya da bir uyarıcı ile bir tepkinin bağdaştırılması sayesinde öğrenme ediminin gerçekleştiğini gösteren deneysel olgular almıştı.

Klasik koşullamayı inceleyen Pavlov, bağdaştırma içermeyen iki öğrenme biçimi keşfetmişti: alışma ve duyarlılaştırma. Alışma ve duyarlılaştırma süreçlerinde hayvan, sadece tek uyarıcının özelliklerini öğrenir; iki uyarı-

cıyı bağdaştırmayı öğrenmez. Alışma sürecinde hayvan, önemsiz olduğu için bir uyarıcıyı görmezden gelmeyi belgeler, duyarlılaştırma sürecinde ise, önemli olduğu için bir uyarıcıya dikkat kesilmeyi öğrenir.

Thorndike'in ve Pavlov'un keşiflerinin psikoloji üzerindeki etkisi muazzam oldu; bu keşifler, ilk deneysel öğrenme ekolü olan davranışçılığın doğurdu. Davranışçılık, davranışların, doğal bilim benzeri somut yaklaşımlarla incelenebileceğini savunuyordu.⁶ Ben Harvard'dayken, davranışçılığın önde gelen takipçisi B. F. Skinner'dı. Onun derslerine giren arkadaşlarla yaptığım fikir tartışmaları sayesinde Skinner'in düşüncesini tanıdım. Skinner, davranışçılığın kuranların döşediği felsefi yola girmişti. Birlikte, davranışlarla ilgili görüşün kapsamını daraltmışlardı; çünkü gerçekten bilimsel olan bir psikolojinin, insanlar tarafından gözlenebilen ve nesnel olarak ölçülebilen davranış özellikleriyle kısıtlanması gerektiğini ısrarla ileri sürüyorlardı. İç gözleme hiç yer bırakıyorlardı.

Bunun sonucunda Skinner ile davranışçılar, sırf gözlenebilir davranışlara odaklandılar ve zihinsel yaşama yapılan atıfları, iç gözleme ilgili tüm çabaları çalışmalarından dışladılar; çünkü bu gibi şeyler gözlenemezdi, ölçülemezdi ve insan davranışlarıyla ilgili genel kurallar oluşturmak için bunlardan faydalanılamazdı. Hisler, düşünceler, tasarılar, arzular, güdüler ve değerler, yani bizi insan kılan ve psikanalizin öne çıkardığı iç dünyamız ve kişisel deneyimlerimiz, deneysel bilimin erişemeyeceği durumlar olarak addediliyor, davranış bilimi için bunlar gereksiz sayılıyordu. Davranışçılar, tüm ruhsal etkinliklerimizin, bu gibi zihinsel süreçlere başvurmaksızın yeterince açıklanabileceğine kanaat getirmişti.

⁶ Davranışçılık bahsi için bkz. E. Kandel, *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology* (San Francisco: Freeman, 1976); J. A. Gray, *Ivan Pavlov* (New York: Penguin Books, 1981); ve G. A. Kimble, *Hilgard and Marquis' Conditioning and Learning*, İkinci baskı (New York: Appleton-Century-Crofts, 1961).

Krisler'in aracılığıyla tanıştığım psikanaliz, Skinner'in davranışçılığından apayrı bir dünyaydı. Aslında Ernst Kris, bu iki dalın farklılıklarını belirtmek ve aralarında bir köprü kurmak için çok çaba sarf etmişti. Psikanalizi çekici kılan unsurlardan birinin, tıpkı davranışçılık gibi nesnel olmaya çabalayıp iç gözlemle elde edilen sonuçları yadsıması olduğunu söylüyordu. Freud'un iddiasına göre, kişi kendi bilinçdışı süreçlerini kendi kendine anlayamaz; sadece tarafsız ve eğitilmiş bir dış gözlemci, yani bir psikanalist, başka kişilerdeki bilinçdışının mahiyetini ayırt edebilir. Aynı zamanda Freud, gözleme açık deneysel bulguları da öne çıkarıyordu, fakat bilinçli ya da bilinçdışı aşırı davranışların, kişinin iç halini inceleme yolunda mevcut vasitalardan biri olduğunu düşünüyordu. Freud, kişinin verdiği tepkiler kadar, belirli uyarıcılara kişinin verdiği tepkileri belirleyen içsel süreçlerle de ilgileniyordu. Freud'un izinden giden psikanalistler, davranışların incelenmesini gözlenebilir, ölçülebilir edimlerle kısıtlayan davranışçıların, zihinsel süreçlerle ilgili en önemli meseleleri görmezden geldiğini ileri sürmüştür.

Freud'un Viyanalı ve Yahudi olması, ayrıca Viyana'yı terk etmek zorunda bırakılması, psikanalizi gözümde daha cazip kılmıştı. Freud'un eserlerini Almancasından okumak, hakkında hep bir şeyler duyduğum fakat hiç tecrübe etmediğim entelektüel yaşama bende bir özlem doğurmuştu. Freud okumaktan da önemli olan etken, Anna'nın anne babasıyla yaptığımız psikanaliz sohbetleriydi; onlar, şevk dolu son derece ilginç insanlardı. Ernst Kris, Marianne ile evlenip psikanalize merak salmadan önce zaten kabul görmüş bir sanat tarihçisi ve Viyana Sanat Tarihi Müzesi'nde uygulamalı sanat ve heykel küratörüydü. Eğittiği pek çok öğrenci arasında büyük sanat tarihçisi Ernst Gombrich de vardı; daha sonra birlikte çalışacaklardı ve ikisi de çağdaş sanat psikolojisinin gelişimine önemli katkılarda bulunmuştur. Marianne Kris, seçkin bir psikanalist ve öğretmendi, aynı zamanda harika ve sınımsız bir insandı. Olağanüstü bir çocuk hastalıkları uzmanı olan babası Os-

kar Rie, Freud'un en iyi dostu ve çocuklarının doktoruydu. Marianne, Freud'un hayli başarılı kızı Anna'nın yakın arkadaşıydı. Aslında Marianne Kris, kızına Anna Freud'un ismini vermişti.

Ernst ve Marianne Kris çifti, bana karşı cömert ve teşvik edici davranıyordu, tıpkı kızlarının tüm arkadaşlarına davrandıkları gibi. Onlarla sık sık yaptığım ziyaretler sayesinde, psikanalist meslektaşları Heinz Hartmann ve Rudolph Lowenstein'la da ara sıra zaman geçirme fırsatı yakaladım. Bu üç adam birlikte, psikanalize yeni bir yön vermişlerdi.

Hartmann, Ernst Kris ve Lowenstein, Amerika Birleşik Devletleri'ne göç ettiklerinde, bir dizi çığır açıcı makale yazmak üzere güçlerini birleştirmişlerdi; bu makalelerde, psikanaliz kuramının, egonun gelişiminde korkuya ve endişeye gereğinden fazla vurgu yaptığına işaret etmişlerdi; Freud'un kuramına göre, ruh aygıtının bileşeni olan ego, dış dünyayla temas halindedir. Hartmann, Ernst Kris ve Lowenstein, normal bilişsel yetilerin gelişimine daha fazla vurgu yapılmalı diyorlardı. Fikirlerini sınamak için, Ernst Kris normal çocuk gelişimiyle ilgili deneysel gözlemler yapılmasını şart koşmuştu. Bu şekilde, psikanaliz ile bilişsel psikoloji arasındaki uçuruma köprü kuran Kris, Amerikan psikanalizini daha deneysel olmaya teşvik etmişti; bilişsel psikoloji ise, 1950'lerde, 1960'larda yeni yeni ortaya çıkan bir daldı. Kris bizzat Yale Üniversitesi'nin Çocuk Araştırmaları Merkezi'nin kadrosuna katıldı ve burada gerçekleştirilen gözleme dayalı araştırmalarda yer aldı.

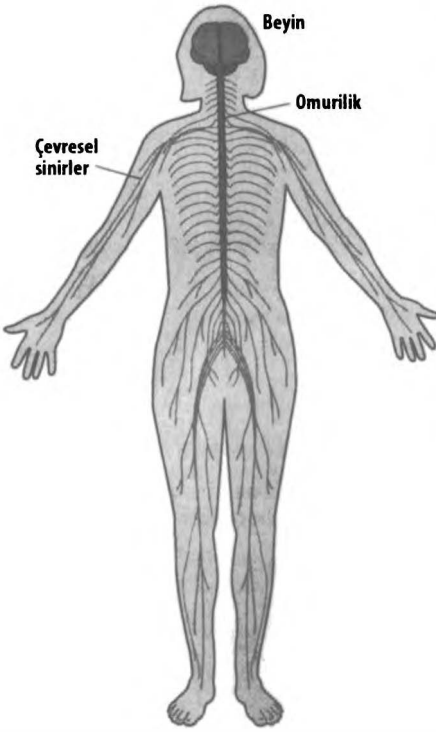
Bahsettikleri bu heyecan verici konuları dinleye dinleye, zihni anlamak için psikanalizin harika bir yaklaşım, belki de tek yaklaşım olduğu görüşünü benimsemiştim. Psikanaliz, sadece güdünün ve bilinçdışı ile bilinçli belleğin usçu ve mantık dışı özelliklerini değil, aynı zamanda bilişsel gelişimin, yani algı ve düşünce gelişiminin düzenli doğasını da ele alan üstün bir görüş ortaya çıkarmıştı. Bu araştırma sahası bana, Avrupa edebiyatından ve düşünce tarihinden çok daha heyecanlı görünmeye başlamıştı.

1950'lerde psikanalist olmanın en iyi yolu, tıp fakültesine gidip hekim olmak, sonra da psikiyatri alanında uzmanlaşmaktı; bu araştırma mecrasına girmeyi öncesinde hiç düşünmemiştim. Ancak Karl Vietor'un ölümü, ders takvimimde tam yıl sürecektir iki derslik bir boşluk yaratmıştı. Dolayısıyla 1951 yazında, neredeyse gayriihtiyarı bir şekilde, kimyaya giriş dersini aldım; tıp fakültesi için bu dersi almak zorunluydu. Kafamdaki düşünce, son yılımda tezimi yazarken fizik ve biyoloji dersleri alıp, eğer planıma hâlâ sadık kalmışsam, tıp fakültesi için son şart olan organik kimya dersini Harvard'dan mezun olduktan sonra almaktı.

O 1951 yazında, ömür boyu arkadaşım olacak dört adamla aynı evi paylaştım: büyük psikanalist Herman Nunberg'in oğlu ve Anna'nın kuzeni Henry Nunberg, Robert Goldberger, James Schwartz ve Robert Spitzer. Birkaç ay sonra, bütün kolej sicilimdeki tek kimya dersine istinaden, New York Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne kabul edildim; ancak, 1952 güz döneminde fakülteye yazılmadan önce, geri kalan dersleri tamamlamam şartı koşulmuştu.

Tıp fakültesine girdiğimde psikanalist olmaya kararlıydım; psikiyatri stajım ve ihtisasım boyunca bu kariyer planıma sadık kaldım; fakat tıp fakültesindeki son senemde, tıbbi uygulamaların biyolojik temeliyle epey ilgilenmeye başlamıştım. Beyin biyolojisi hakkında bir şeyler öğrenmem gerektiğine karar verdim. Tıp fakültesinin ikinci senesinde girdiğim beyin anatomisi dersinden çok keyif almam, bu durumun sebeplerinden biriydi. O dersi veren Louis Hausman, her birimize, renkli kil parçalarından, insan beyninin dört katı ölçeğinde bir beyin modeli inşa ettirmişti. Yıllığımızda sınıf arkadaşlarımdan daha sonra betimlediği gibi, "kilden beyin modeli inşa etmek, uyuyan yaratıcılık mikrobunu uyandırdı, aramızdaki en duyarsız kişi bile, çok renkli bir beyin peydahladı."

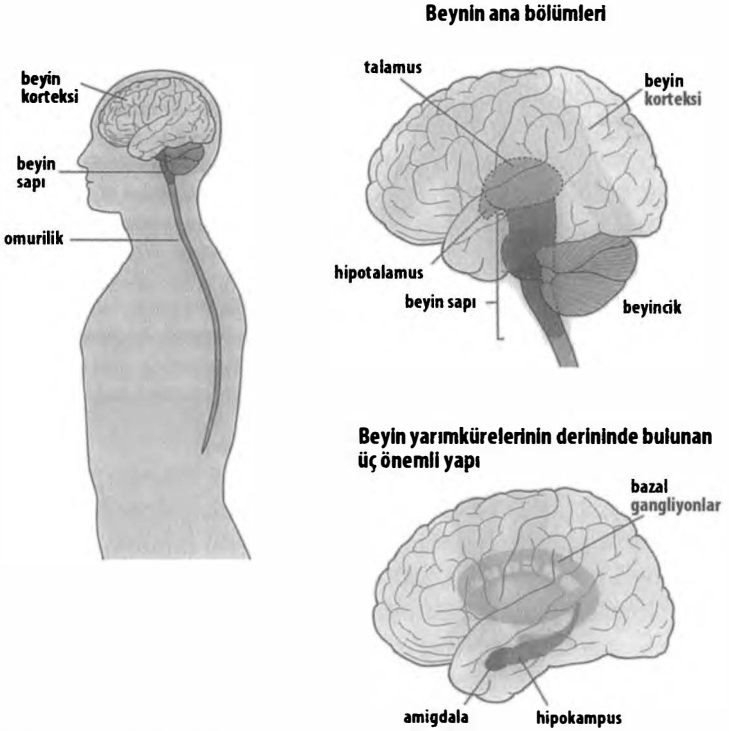
Kilden beyin modeli yaparken, omurilik ve beyin nasıl bir araya gelip merkezî sinir sistemini oluşturduğu konusunda ilk defa üç boyutlu bir izlenim edinmiştim (Resim



3.2 Merkezî ve çevresel sinir sistemi. Beyinden ve omurilikten oluşan merkezî sinir sistemi, iki taraflı bir simetriye sahiptir. Omurilik, deride konumlanmış sinir hücrelerinin uzun akson demetlerinden duyu bilgisi alır. Bu demetlere çevresel sinirler denir. Aynı zamanda omurilik, dinamik sinir hücrelerinin aksonları üzerinden kaslara hareket emri gönderir. Bu duyu reseptörleri ve dinamik aksonlar, çevresel sinir sisteminin parçalarıdır.

3.2). Merkezî sinir sisteminin, çift taraflı, esasen simetrik bir yapı olduğunu, ayrı parçalardan meydana geldiğini ve bu parçaların hipotalamus, talamus, beyincik ya da amigdala gibi büyüleyici isimleri olduğunu görmüştüm. Omurilik, basit refleks davranışları için gerekli olan mekanizmayı içerir. Hausman, omuriliği inceleyerek, merkezî sinir sisteminin genel amacını bu küçük âlemden anlayabileceğimizi belirtmişti. Bu amaç, akson denem uzun sinir hücresi lifleri demetleri aracılığıyla deriden duyu bilgisi almak, ardından bu bilgiyi eşgüdümlü hareket emirlerine dönüştürüp, bu emirleri başka akson demetleri aracılığıyla, eyleme geçmeleri için kaslara iletmektir.

Omurilik beyne doğru yaklaştıkça, beyin sapına dönüşür (Resim 3.3). Beyin sapı, duyu bilgilerini beynin



3.3 Merkezî sinir sistemi.

daha üst bölgelerine aktarır ve bu bölgelerden gelen hareket emirlerini omuriliğe iletir. Beyin sapı aynı zamanda dikkatlilik halini de düzenler. Beyin sapının üzerinde hipotalamus, talamus ve beyin yarımküreleri vardır. Yarımkürelerin yüzeyi, kırış kırış bir dış katmanla, yani beyin korteksiyle kaplıdır. Beyin korteksi, yüksek zihinsel işlevlerle meşgul olur: algı, eylem, dil, tasarlama. Derinliklerinde üç yapı bulunur: bazal gangliyonlar, hipokampus ve amigdala (Resim 3.3). Bazal gangliyonlar, motor performansın düzenlenmesine yardımcı olur; hipokampus, anı depolama işleriyle ilgilenir; amigdala, duygusal haller bağlamında otonom ve endokrin sistemlerinin tepkilerine

eşgüdüm kazandırır.

Beyne, hatta kil modeline bakıp da Freud'un bahsettiği egonun, idin ve super-egonun nerede olduğunu merak etmemek olmazdı. Beyin anatomisi konusunda hevesli bir öğrenci olan Freud, beyin biyolojisinin, psikanaliz için önemi hakkında defalarca yazmıştır. Örneğin, 1914'te kaleme aldığı "Narsisizm Üstüne" başlıklı makalesinde şunu der: "Psikoloji dalındaki tüm derme çatma bilgilerimizi baştan toplamak zorundayız; bir gün psikoloji, herhalde organik bir altyapıya dayanacak." 1920'de, *Haz İlkesinin Ötesinde* başlıklı kitabında, Freud bir kez daha şunu belirtir:

Psikoloji terimlerinin yerine fizyoloji ya da kimya terimleri koyacak konumda olsaydık, betimlemelerle ilgili kusurlarımız muhtemelen ortadan kalkardı...

Her ne kadar 1950'lerde çoğu psikanalist zihin hakkında kafa yorarken biyoloji dışı terimlerden faydalansa da, bir avuç psikanalist, beyin biyolojisi ve bunun psikanaliz için önemi hakkında konuşmaya başlamıştı. Böyle düşünen üç psikanalistle Krisler aracılığıyla tanışmıştım: Lawrence Kubie, Sidney Margolin ve Mortimer Ostow. Her biriyle yaptığım sohbetlerden sonra, 1955 güz döneminde, Columbia Üniversitesi'nde sinir fizyoloğu Harry Grundfest'ten seçmeli bir ders almaya karar verdim. O zamanlar beyin bilimi araştırmaları, Amerika Birleşik Devletleri'nin pek çok tıp fakültesinde önemli bir disiplin değildi ve New York Üniversitesi'nin öğretim görevlileri arasında temel sinir hücresi bilimini öğreten kimse yoktu.

Kısa süre önce çıkmaya başladığım son derece çekici ve ufuk açıcı Fransız Denise Bystry'n, bu kararımı kuvvetle destekledi. Hausman'dan anatomi dersini alırken, Anna'yla kopmaya başlamıştık. Birlikte Cambridge'teyken ikimiz için de çok özel olan ilişkimiz, o Cambridge'te ben New York'tayken yürümedi. Buna ilaveten, ilgi alanlarımız da giderek birbirinden uzaklaşıyordu. Dolayısıyla,

Eylül 1953'te yollarımızı ayırdık; kısa süre sonra Anna, Radcliffe'ten mezun oldu. Şimdilerde Cambridge'te ders veren çok başarılı bir psikanaliz.

Ardından ciddi fakat kısa iki ilişki yaşamıştım; sadece birer yıl sürmüşlerdi. İkinci ilişkim bitmek üzereyken Denise'le tanıştım. Onu, ortak bir arkadaşımızdan duymuştum ve arayıp çıkma teklif ettim. Telefonda sohbetimiz ilerledikçe, meşgul olduğunu ve benimle buluşmak istemediğini belli etti. Yine de ısrarımı sürdürdüm, elimden geleni ardıma koymadım. Ne yaptıysam fayda etmedi. Son olarak, Viyana'dan geldiğimi yumurtladım. Aniden sesinin rengi değişti. Avrupalı olduğumu anlayınca, onun için vakit kaybı olmayabileceğimi düşünmüş olmalı; nihayet benimle buluşmayı kabul etti.

West End Bulvarı'ndaki evine onu almaya gittiğimde, acaba sinemaya mı yoksa şehrin en iyi barına mı gitmek istersin diye sordum. En iyi bara gitmek istediğini söyledi, böylece onu, tıp fakültesinin yakınlarında bulunan, 31. Cadde'deki daireme götürdüm; bu daireyi, arkadaşım Robert Goldberger'le paylaşıyordum. Daireye taşındığımız zaman, Bob'la birlikte daireyi yenileyip, işlevsel ve çok hoş bir bar inşa etmiştik; arkadaş çevremiz içindeki kesinlikle en iyi bar olmuştu. İskoç viskisi erbabı olan Bob'un harika bir koleksiyonu vardı, hatta malt İskoç viskisi bile bulunduruyordu.

Denise, ahşap işçiliği becerimizden etkilenmişti (çoğunlukla Bob'un marifetiydi); fakat İskoç viskisi içmedi. O yüzden ona bir Chardonnay⁷ açtım ve birlikte fevkalade bir akşam geçirdik; ben, tıp fakültesindeki hayatımdan bahsederken, Denise, Columbia Üniversitesi Sosyoloji Bölümü'ndeki yüksek lisans çalışmalarını anlattı. Denise'in özel ilgi alanı, insan davranışlarının zamanla nasıl değiştiğini irdelemek için nicel yöntemlerin kullanılmasıydı. Yıllar sonra bu yöntem bilimini, ergenlerin nasıl uyuşturucu

⁷ Dünyada en tanınmış beyaz üzümün başında gelen Fransız kökenli üzüm türünden yapılan şarap — *ed. notu.*

bağımlısı olduğunu araştırırken uygulayacaktı. Bu salgınla ilgili çalışması, çığır açan nitelikler barındırıyordu: Çalışmaları, gelişimde belirli olayların gitgide daha ciddi uyuşturucu kullanımına yol açtığını savunan geçit hipotezinin temellerini atmıştır.

İlişkimiz, parmak ısırtan bir pürüzsüzlüğe sahipti. Denise, zekâsını ve merakını, her günü güzelleştirme becerisiyle birleştiriyordu. Harika bir aşçıydı, mükemmel bir giyim zevki vardı; giysilerinin bazılarını kendi dikerdi; yaşadığı ortamı vazolarla, lambalarla, sanat eserleriyle bezeyip canlandırmaktan hoşlanırdı. Anna, psikanaliz hakkındaki fikirlerimi nasıl etkilediyse, Denise hem deneysel bilim hem de hayat kalitesi hakkındaki düşüncelerimi öyle etkilemiştir.

Aynı zamanda Denise, Soykırımı sağ atlatmış bir Yahudi olma hissini de pekiştiriyordu. Denise'in, yetenekli bir makine mühendisi olan babası, nesillerdir hahamlık ve akademisyenlik yapan bir aileden geliyordu; o da Polonya'da haham olarak yetiştirilmişti. Yirmi bir yaşındayken Polonya'dan ayrılıp Fransa'ya, Normandiya'nın Caen kentine gelmiş, orada matematik ve mühendislik eğitimi almış. Her ne kadar bir agnostiğe dönüşmüş olsa ve sinagoga gitmese de, geniş kütüphanesinde, Mişna ve Talmud'un Vilna baskısı da dahil, etkileyici bir İbranice dinî metin koleksiyonu vardı.

Bystrynerler, savaş boyunca Fransa'da kalmış. Denise'in annesi, kocasının Fransa'daki bir toplama kampından kaçmasına yardımcı olmuş ve güneybatıda küçük St.-Céré kasabasında Nazilerden saklanarak ikisi de savaşı sağ salim atlatmışlar. Denise uzun süre anne babasından ayrı kalmış; yaklaşık elli mil ötede, Cahors'da bir Katolik manastırında saklanmış. Denise'in yaşadıkları, benimkilerden çok daha zorlu olsa da, bazı açılardan benim tecrübelerime koşuttu. Hitler'in egemen olduğu bir Avrupa'da bireysel deneyimlerimizle ilgili anılarımız yıllar boyunca ikimiz için de kalıcılığını korudu ve bizi yakınlaştırdı.

Denise'in yaşamındaki bir hadise, bende kalıcı bir iz-

lenim bırakmıştır. Manastırda geçirdiği birkaç yıl boyunca, Baş Rahibe dışında hiç kimse Denise'in Yahudi olduğunu bilmiyormuş ve Katolikliğe geçmesi için kimse ona baskı yapmamış. Ancak Denise, farklı olduğu için, sınıf arkadaşlarının yanında sıkıntı duymuş. Günah çıkarmaya ya da her pazar yapılan komünyon ayinine gitmiyormuş. Denise'in annesi Sara, kızının bu aykırı duruşundan huzursuz olmuş, gerçek kimliğinin açığa çıkacağından korkmuş, ki o durumda kızının hayatı tehlikeye girerdi. Sara, bu açmazı Denise'in babası Iser'le konuşmuş ve Denise'in vaftiz olmasına karar vermişler.

Sara, saklandıkları yerden Cahors'daki manastıra elli millik mesafeyi kısmen yürüyerek kısmen otobüsle kat etmiş. Manastıra ulaştığında, koyu renkli ağır ahşap kapının önünde durmuş, geldiğini haber vermek için kapıyı çalmak üzereyken, son anda, kızının kaderini değiştirecek bu kararı ona iletme gücünü kendinde bulamamış. Manastıra girmeden kapıdan dönmüş, eve yayan gitmiş; kızının ensesindeki tehlikeyi savuşturmadığı için kocasının küplere bineceğinden eminmiş. St.-Céré'deki evlerine girip durumu açıkladığında, Iser derin bir soluk almış. Meğer Sara evden çıktığından beri Iser, Denise'in din değiştirmesini kabul ettiği için hata yaptığını kafasına takmış. Iser Tanrı'ya inanmasa da, o ve Sara, Yahudi olmaktan çok gurur duyuyorlardı.

Denise, erkek kardeşi, annesi ve babası, 1949 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ne göçmüşler. Denise, bir sene boyunca New York Fransız Lisesi'ne devam etmiş, sonra da on yedi yaşında üçüncü sınıf öğrencisi olarak Bryn Mawr Koleji'ne kaydolmuş. Bryn Mawr'dan on dokuz yaşında mezun olduktan sonra, Columbia Üniversitesi Sosyoloji Bölümü'ne yüksek lisans öğrencisi olarak girmiş. 1955'te tanıştığımızda, tıp sosyolojisi alanında Robert K. Merton'la birlikte yapacağı doktora tezi için araştırmalarına başlamıştı; Merton, çağdaş sosyolojiye büyük katkılarda bulunmuştur ve bilim sosyolojisini kurmuş kişidir. Denise'in tezi, tıp öğrencilerinin mesleki tercihlerini, uzun



3.4 1956'daki dđđünümüzde Denise. Yirmi üç yaşında, Columbia Üniversitesi Sosyoloji Bölümü'nde yüksek lisans öğrencisiydi. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

soluklu deneysel araştırmalarla incelemektir.

1956 Haziranında ben tıp fakültesinden mezun olduktan birkaç gün sonra, Denise'le evlendik (Resim 3.4). Balayımızda Massachusetts, Tanglewood'a gittik; orada vaktimin bir bölümünü, ulusal tıp kurulları için çalışarak geçirdim; Denise bu gerçeği unutmama hiçbir zaman izin vermemiştir. Kısa balayımızdan sonra, New York şehrinde Montefiore Hastanesi'nde bir yıllık stajıma başladım, Denise ise Columbia Üniversitesi'ndeki doktora araştırmasına devam etti.

Denise, zihinsel işlevlerin biyolojik temelini inceleme fikrimin, özgün ve cesur bir fikir olduğunu, belki de benden daha kuvvetli hissetmişti; dolayısıyla bunun üzerine gitmem için beni zorladı. Ancak, endişelerim vardı. İkimizin de mali kaynağı yoktu, geçimimizi sağlamak için özel sektörde çalışmanın önemli olduğunu düşünüyordum. Denise, para meselesine kafasını o kadar takmıyordu. Bunun önemi yok diyordu. Denise'le tanışmadan bir sene önce ölen babası, kızına, yoksul bir aydınla evlenmesini salık vermiş; çünkü böyle bir adam, akademisyenliğe her

şeyin üzerinde değer verir ve heyecan verici akademik hedeflerin peşinden koşar, demiş. Denise, bu tavsiyeye uyduğuna inanıyordu (gerçekten de yoksul biriyle evlenmişti) ve her zaman beni, hakikaten yeni ve özgün işler yapmamı sağlayacak cüretli kararlar almam için teşvik etmiştir.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Freud, S., *Beyond the Pleasure Principle*, İngilizceye çeviren: James Strachey, 1922. Tekrar baskısı, New York: Liveright, 1950; alıntı s. 83. [Türkçesi: *Haz İlkesinin Ötesinde*, çev. Ali Babaoğlu]
- Kandel, E., "Carl Zuckmayer, Hans Carossa, and Ernst Jünger: A study of their attitude toward National Socialism", Bitirme tezi, Harvard Üniversitesi, Haziran 1952.
- Stern, F., *Dreams and Delusions*, New York: Alfred A. Knopf, 1987.
- _____, *Einstein's German World*, Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1999.
- Vietor, K., *Georg Büchner*, Bern: A. Francke Verlag, 1949.
- _____, *Goethe*, Bern: A. Francke AG Verlag, 1949.
- _____, *Der Junge Goethe*, Bern: A. Francke AG Verlag, 1950.

İKİ

Biyoloji, gerçekten sınırsız olasılıkların olduğu bir alan. En şaşırtıcı bilgileri bize sunmasını bekleyebiliriz; yirmi otuz yıl içinde önümüze ne gibi yanıtlar çıkaracağını tahmin edemeyiz... Öyle ki bu yanıtlar belki de, bizim hipotezlerimizin suni yapılarını yerle bir edecek.

Sigmund Freud, *Haz İlkesinin Ötesinde* (1920)

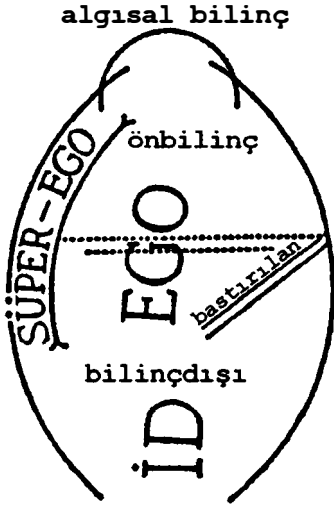
4

HÜCRELERE TEK TEK BAKMAK

1955 güz döneminde altı aylık bir deneme süresi için Harry Grundfest'in Columbia Üniversitesi'ndeki laboratuvarına girdim; yüksek beyin işlevlerine dair bir şeyler öğrenebilmeyi umuyordum. Yeni bir meslek hayatına, yani yeni bir hayat tarzına atılmayı öngörmemiştim; fakat daha Grundfest'le yaptığım ilk sohbet, beni bu konuda düşünmeye itti. Bu sohbetimizde Grundfest'e, psikanalize duyduğum ilgiyi ve beyinde egonun, idin ve süper-egonun nereye konumlanmış olabileceğini öğrenme umudumu anlatmıştım.

Bu üç ruhsal organı bulma isteğimi tutuşturan şey, Freud'un 1923 ile 1933 arasında geçen on yılda geliştirdiği yeni yapısal zihin kuramını özetlerken faydalandığı şemadır (Resim 4.1). Bu yeni kuram, bilinçli ve bilinçdışı zihinsel işlevler ayrımını sürdürüyordu, fakat etkileşime giren üç ruh organı eklemişti: ego, id, süper-ego. Freud'a göre bilinçlilik hali, zihinsel aygıtın *yüzeyidir*. Freud, zihinsel işlevlerimizin çoğunluğunun, tıpkı buzdağının görünmeyen kısmının suyun altında olması gibi, yüzey altında bulunduğunu ileri sürmüştü. Bir zihinsel işlev yüzeyin ne kadar altındaysa, bilince erişimi de o ölçüde zordur. Psikanaliz, kişiliğin önbilinç ve bilinçdışı bileşenlerine, gömülü zihinsel katmanlara ulaşma imkânı sağlıyordu.¹

¹ Psikanaliz ve beyin işlevi için bkz. L. S. Kubie, "Some implications for psychoanalysis of modern concepts of the organization of the brain", *Psychoanalytic Quarterly* 22 (1953):21-68; M. Ostow, "A



4.1 Freud'un yapısal kuramı. Freud, başlıca üç ruhsal yapıdan bahseder; ego, id, süper-ego. Egonun, bilinçli bir bileşeni vardır (algısal bilinç); bu bileşen, duyuşsal bilgi alır ve dış dünyayla doğrudan temas halindedir. Ayrıca benin, önbilinç bileşeni de mevcuttur; bu, bilince kolaylıkla ulaşabilen bilinçdışı işlemlerin bir yüzüdür. Egonun bilinçdışı bileşenleri, idin içgüdüsel arzularını önlemek için bastırmaya ya da başka savunma mekanizmalarına başvurur; id, cinsel ve saldırgan içgüdülerin yaratıcısıdır. Kesikli çizgiler, bilinçlilik haline ulaşabilen süreçler ile tamamen bilinçdışı süreçlerin arasındaki bölünmeyi gösteriyor (*Psikanaliz Üstüne Yeni Giriş Konferansları* kitabından [1933]).

Etkileşen üç ruhsal organ, Freud'un yeni modeline çarpıcı bir yön vermişti. Freud, egoyu, idi ve süper-egoyu, bilişli ya da bilinçdışı diye betimlememişti; fakat bilişsel tarzları, hedefleri ve işlevleri bakımından bu ruhsal organların farklılık sergilediğini belirtmişti.

Freud'un yapısal kuramına göre, ego ("ben", yani otobiyografik benlik), icracı organdır ve hem bilinçli hem de bilinçdışı bileşeni bulunur. Bilinçli bileşen, görme, işitme ve dokunma duyusu mekanizmaları aracılığıyla dış dünyayla doğrudan temas içindedir; algı, mantık, eylem planlaması, haz ve acı deneyimleme işleriyle meşgul olur. Hartmann, Kris ve Lowenstein, çalışmalarında egonun çelişkiden yoksun bu bileşeninin mantık uyarınca işlediğini ve edimlerine gerçeklik ilkesinin kılavuzluk ettiğini vur-

psychoanalytic contribution to the study of brain function. I: The frontal lobes", *Psychoanalytic Quarterly* 23 (1954):317-38; ve M. Ostow, "A psychoanalytic contribution to the study of brain function II: The temporal lobes", *Psychoanalytic Quarterly* 24 (1955):383-423.

gularlar. Egonun bilinçdışı bileşeni, ruhsal savunmalarla (bastırma, yadsıma, iyiye yorma) meşgul olur; bu mekanizmalar sayesinde ego, ikinci ruhsal organ olan idin hem cinsel hem saldırgan ve içgüdüsel dürtülerini engeller, kanalize eder ve saptırır.

Freud'un Nietzsche'den ödünç aldığı bir terim olan id ("o"), tamamen bilinçdışıdır. Mantığın ya da gerçekliğin hükmü altında değil, haz peşinde koşturmak ve acıdan kaçmak gibi hazcı bir ilkenin hükmü altındadır. Freud'a göre id, ilkel bebek zihnini yansıtır ve doğumdan itibaren mevcut olan tek zihinsel yapıdır. Üçüncü organ olan süper-ego, bilinçdışı bir ahlak mertebesidir, emellerimizin cisimleşmiş halidir.

Her ne kadar Freud, söz konusu şemayı, zihnin sinir devreleri ve anatomisi için bir harita olarak düşünmemişse de, o şema, bu ruhsal organlar beynin girintili çıkıntılı kıvrımlarının neresini mesken tutuyor diye merak etme yol açmıştı, tıpkı daha önce Kubie'nin ve Ostow'un meraklarını tetiklemiş olduğu gibi. Önceden bahsettiğim gibi, biyolojisi heveslisi bu iki psikanalist, Grundfest'le çalışmam için beni cesaretlendirmişlerdi.

Nispeten görkemli olan bu fikrimi anlatırken Grundfest beni sabırla dinledi. Başka bir biyolog olsa, bana kulak asmayabilir, bu saf ve yanlış yönlendirilmiş tıp öğrencisiyle ne yapsam diye düşünebilirdi; fakat Grundfest öyle biri değildi. Freud'un yapısal zihin kuramının biyolojik altyapısını anlama umudumun, güncel beyin biliminin kapsamını aştığını bana açıkladı. Bunun yerine, zihni anlamak için beyin hücrelerine tek tek bakmamız gerektiğini anlattı.

Hücrelere tek tek bakmak! Başta bu kelimeler moralimi bozdu. Beyin, tekil sinir hücresi düzeyinde incelenerek, davranışların bilinçdışı güdüleri ya da bilinçli yaşamın fiilleri gibi psikanaliz meseleleri nasıl araştırılabilirdi? Sohbetimiz sürerken, 1887'de Freud mesleğine başladığında, zihinsel yaşamın saklı bulmacalarını çözmek için beyindeki sinir hücrelerini tek tek araştırmanın peşinde

olduğunu birdenbire hatırladım. Freud, işe bir anatomici olarak başlamıştı; tekil sinir hücrelerini incelemiş, ileride sinir hücresi öğretisi diye nitelenecek kilit bir noktayı öngörmüştü; bu öğretiye göre sinir hücreleri, beynin yapı taşlarıdır. Ancak, Viyana'da zihin hastası insanları tedavi etmeye başladıktan sonradır ki Freud, bilinçdışı zihinsel süreçlerle ilgili anıtsal keşiflerini yapmıştı.

Şimdi o yolculuğa tersinden çıkmaya yüreklendirilmem, bana ironik ve çarpıcı gelmişti; tepeden inme yapısal zihin kuramına duyduğum ilgiden yola çıkıp, sinir sisteminin sinyal gönderen unsurlarını, sinir hücrelerinin çetrefil iç dünyalarını en alt seviyeden araştırmaya başlayacaktım. Harry Grundfest, bu yeni dünyaya yapacağım yolculukta rehberim olmayı önermişti.

Özellikle Grundfest'le çalışmak istemiştim; çünkü o, New York şehrindeki en bilgili ve ilginç fikirlere sahip sinir fizyoloğuydu; aslında ülkenin en iyilerinden biriydi. Elli bir yaşındaydı, hatırı sayılır fikri gücünün zirvesindeydi (Resim 4.2).

Grundfest, 1930'da Columbia Üniversitesi'nden zooloji ve fizyoloji doktorasını almış, aynı üniversitede doktora sonrası araştırma görevlisi olmuştu. 1935'te Rockefeller Enstitüsü'ne (şimdi Rockefeller Üniversitesi), Herbert Gasser'in laboratuvarında çalışmak üzere girmişti. Gasser, sinir hücrelerinin elektrik sinyalleri araştırmalarında bir öncüydü; bu sinyaller, sinir sisteminin işlevi için can alıcı öneme sahiptir. Grundfest kendisine katıldığında, Gasser meslek hayatının zirvesindeydi; kısa süre önce Rockefeller Enstitüsü'ne başkan olarak atanmıştı. 1944'te, Grundfest hâlâ onun laboratuvarındayken Gasser, Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülü'nü kazanmıştı.

Grundfest, Gasser'in yanındaki eğitimini bitirdiğinde, biyoloji alanındaki kapsamlı bakış açısını, elektrik mühendisliğinden gelen sağlam altyapısıyla birleştirmişti. Dahası, basit omurgasızlardan (kerevit, istakoz, mürek-



4.2 Harry Grundfest (1904-1983), Columbia Üniversitesi'nde nöroloji profesörü; bana sinirbilimi tanıttı, 1955-56'da tıp fakültesindeki son senemin başında, altı ay boyunca laboratuvarında çalışmama izin verdi. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

kep balığı ve benzerleri) memelilere varana kadar çeşitli hayvanlarda sinir sisteminin karşılaştırmalı biyolojisine epeyce hâkimdi. O zamanlar böyle bir altyapıya sahip fazla insan yoktu. Sonuç olarak Grundfest, mezun olduğu okula 1945 yılında geri döndü; Hekimler ve Cerrahler Koleji'nin Nöroloji Enstitüsü'nün başına geçmekle görevlendirilmişti. Gelişinin ardından kısa süre içinde, meşhur biyokimyager David Nachmansohn'la önemli bir işbirliği yaptılar. Birlikte, sinir hücresi sinyalleriyle bağlantılı biyokimyasal değişiklikleri araştırdılar. Grundfest'in geleceği güvence altına girmiş gibiydi, fakat kısa bir süre sonra meslek hayatında sorunlar yaşamaya başladı.

1953 yılında Grundfest, başkanlığını Senatör Joseph McCarthy'nin yaptığı, Senato Daimi Soruşturma Alt Komitesi'nin önünde ifade vermek üzere çağrıldı. Lafını esirgemeyen bir devrimci olan Grundfest, İkinci Dünya Savaşı sırasında, New Jersey Fort Monmouth'taki Sinyal Laboratuvarları İklim Araştırmaları Birimi'nde, yaraların iyileşmesi ve sinir hücrelerinin yenilenmesi konularında çalışmıştı. McCarthy, Grundfest'in Komünist sempatiza-

nı olduğunu, onun ya da arkadaşlarının savaş sırasında Sovyetler Birliği'ne teknik bilgi aktardığını ima etmişti. McCarthy duruşmalarında Grundfest, Komünist olmadığına yemin etti. Anayasa'nın Beşinci Ek Kanunu'yla güvence altına alınmış haklarına dayanarak, kendi siyasi görüşlerinden daha fazla bahsetmeyi ya da meslektaşlarının siyasi görüşlerini anlatmayı reddetti.

McCarthy'nin elinde, iddialarını destekleyecek hiçbir bulgu yoktu. Buna rağmen Grundfest, Ulusal Sağlık Kurumu'ndan (USK) aldığı ödenekleri birkaç seneliğine kaybetti. Devletten aldığı ödeneklerin tehlikeye düşmesinden korkan Nachmansohn, ortak laboratuvarlarının kapısını Grundfest'e kapadı ve işbirliklerini sona erdirdi. Grundfest, araştırma ekibini iki kişiye indirmek zorunda kaldı ve Columbia Üniversitesi yönetiminden sağlam bir destek görmemiş olsaydı, meslek hayatı daha da ağır darbe alırdı.

Bilimsel meslek hayatının zirvesindeyken araştırma imkânlarının daralması, Grundfest için yıkıcı olmuştur. Tuhaf ama bu durum benim işime yaradı. Grundfest'in normalde olamayacak kadar fazla boş vakti vardı; vaktinin önemli bir kısmını, beyin biliminin nelerden bahsettiğini ve yakın gelecekte betimleyici ve çatisiz bir alan olmaktan çıkıp hücre biyolojisini temel alan tutarlı bir dal haline geleceğini bana öğretmeye ayırdı. Çağdaş hücre biyolojisi hakkında hemen hemen hiçbir şey bilmiyordum; yine de Grundfest'in kaba hatlarıyla anlattığı, beyin biliminin bu yeni doğrultusu beni büyülemiş, hayal gücümü harekete geçirmişti. Beyin hücrelerinin tek tek incelenmesi sonucunda, beyin işlevlerinin gizemleri gün ışığına çıkmaya başlıyordu.

Sinir anatomisi dersinde kurduğumuz kil modelden sonra, beynin ayrı bir organ olduğunu, vücudun öteki parçalarından kökten farklı bir şekilde işlediğini düşünmüştüm. Elbette bu doğru: Böbrek ve karaciğer, duyu organlarımıza çarpan uyarıcıları ne alıp işleyebilir, ne de hücreleri anı de-

polayıp bilinçli düşünce üretmek için bunları anımsayabilir. Ancak, Grundfest'in işaret ettiği gibi, tüm hücrelerde sayısız özellik ortaktır. Anatomiciler Mattias Jakob Schleiden ve Theodor Schwann, 1839'da hücre kuramını ortaya atmışlardı; bu kuram, basit bitkilerden karmaşık insanoğluna varana dek tüm canlı varlıkların, hücre denen aynı temel birimden meydana geldiğini savunuyordu. Her ne kadar farklı bitkilerin ve hayvanların hücreleri ayrıntılarda farklılık gösterse de, sayısız özellik hepsinde ortaktır.

Grundfest'in açıkladığı üzere, çok hücreli organizmalarda her hücre, kendisini başka hücrelerden ve içinde tüm hücrelerin yüzdüğü hücre dışı sıvıdan ayıran yağsı bir zarla kaplıdır. Hücrenin yüzey zarı, belirli maddeler için geçirgendir, böylece hücrenin iç kısmında ve hücreyi çevreleyen sıvıda bulunan besinlerin ve gazların değişim-kuşunu mümkün kılar. Hücre içinde çekirdek bulunur; çekirdeğin kendi zarı vardır ve hücre plazması denen hücre içi sıvıyla çevrilidir. Çekirdek, kromozomları barındırır, yani ipe dizili boncuk misali genleri taşıyan, DNA'dan meydana gelmiş ince uzun yapılar buradadır. Genler, hücrenin kendini çoğaltma kabiliyetini denetim altında tutar; buna ilaveten hücrenin faaliyetlerini yürütmek üzere hangi proteinlerin üretileceğini belirlerler. Protein imalatının asıl mekanizması, hücre plazmasında bulunur. Hücrelerin bu ortak özellikleri, hücreyi hayatın temel birimi kılar; tüm hayvanlarda ve bitkilerde, tüm organların ve dokuların yapısal ve işlevsel temelini hücre oluşturur.

Ortak biyolojik özelliklerinin yanı sıra, hücrelerin uzmanlık gerektiren işlevleri de var. Örneğin karaciğer hücreleri sindirim etkinliklerini yürütür; oysa beyin hücreleri, bilgi işlemek ve birbirleriyle haberleşmek için özel yöntemler barındırır. Bu etkileşimleri sayesinde beyindeki sinir hücreleri, bilgi taşıyan ve dönüştüren tam devreler oluşturur. Grundfest, uzmanlaşmış işlevlerin, karaciğer hücrelerini eşsiz bir şekilde metabolizmaya, beyin hücrelerini de özellikle bilgi işlemeye uygun bir hale getirdiğini vurgulamıştır.

New York Üniversitesi'nden aldığım temel bilim derslerinde ya da ödev verilen ders kitabı okumalarında bu bilgilerle karşılaşmamış değildim; fakat Grundfest bu bilgileri bir bağlama yerleştirene kadar, hiçbiri merakımı tetiklememiş, hatta kafamda bir yere oturmamıştı. Sinir hücresi, biyolojinin harika bir parçası olmakla kalmaz; beynin nasıl işlediğini anlamak için kilit unsurdur. Grundfest'in öğrettikleri beni nasıl etkilediyse, psikanalizle ilgili içgörülerini de öyle etkilemeye başlamıştı. Biyoloji bağlamında egonun nasıl iş gördüğünü anlamadan önce, sinir hücresinin nasıl işlediğini anlamamız gerektiğini kavramıştım.

Grundfest'in, sinir hücresi işlevini anlamanın önemine yaptığı vurgu, öğrenmeyle ve bellekle ilgili gelecekteki araştırmalarımın temeli olmuştur; ayrıca, Grundfest'in, beyin işlevlerini hücrelere odaklanarak inceleme yaklaşımı, yeni zihin biliminin doğuşu için önemli bir adımdı. Geriye dönüp bakıyorum ve insan beyninin yaklaşık 100 milyar hücreden meydana geldiğini düşününce, bilimcilerin, beyindeki hücreleri tek tek inceleyerek son elli yılda zihin etkinlikleri hakkında ne kadar çok şey öğrendiğini görmek bana olağanüstü geliyor. Hücreleri ele alan araştırmalar, algının, istemli devrimin, dikkatin, öğrenmenin ve anı depolamanın biyolojik altyapısına ilk kez bakılmasını sağlamıştır.

Sinir hücresi biyolojisi, üç ilkeyi temel alır; bu ilkelerin önemli bir kısmı çoğunlukla 21. yüzyılın ilk yarısında ortaya çıkmıştır ve günümüzde beynin işlevsel örgütlenmesiyle ilgili anlayışımızın çekirdeğini oluşturmaktadır. *Nöron öğretisi* (beyin için geçerli olan hücre kuramı) uyarınca, sinir hücresi, yani nöron, beynin temel yapıtaşı ve asıl sinyal birimidir.² *İyon hipotezi*, sinir hücresi içinde

² Hücre kuramının ve nöron öğretisinin tarihçesi için bkz. E. Mayr, *The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution and Inheritance* (Cambridge, Mass.: Belknap, 1982); P. Mazzarello, *The Hidden*

bilgi iletimine odaklanır. Tekil sinir hücrelerinin elektrik sinyali üretme mekanizmalarını tarif eder; aksiyon potansiyeli denen bu elektrik sinyalleri, belirli bir sinir hücresi içinde kayda değer mesafeler kat edebilir. *Sinaps iletiminin kimya kuramı*, sinir hücreleri arasında bilgi iletimine odaklanır. Sinir hücrelerinin, nörotransmitter denen kimyasal sinyalleri salgılayarak birbirleriyle nasıl iletişim kurduğunu betimler; sinyali alan sinir hücresi, yüzey zarında bulunan ve reseptör denen özel bir molekül vasıtasıyla tepki verir. Bu üç kavramın üçü de tekil sinir hücrelerine odaklanıyor.

Zihinsel yaşamı hücre temelinde incelemeyi mümkün kılan kişi, Santiago Ramón y Cajal'dı. Freud'un çağdaşı bir sinir anatomicisi (Resim 4.3) olan Cajal, sinir sistemiyle ilgili çağdaş araştırmaların temelini atmıştır ve tartışmasız, gelmiş geçmiş en önemli beyin bilimcisidir. Aslında ressam olmak istiyordu. İnsan bedenini tanımak için, cerrah olan babasıyla birlikte anatomi çalışmıştı; babası, oğluna anatomi öğretirken, eski bir mezarlıktan çıkardığı kemiklerden faydalanmıştı. Bu iskelet kalıntılarından büyülenen Cajal, nihayetinde ressamlıktan anatomiye kaydı, özellikle de beyin anatomisiyle ilgilenmeye başladı. Beyin araştırmalarına geçmesinin sebebi, Freud'un ve yıllar sonra benim içimi gıcıklayan merak duygusuydu. Cajal, "akılcı bir psikoloji" kurmak istiyordu. Bunun için atılacak ilk adımın, beynin hücre anatomisini ayrıntılarıyla öğrenmek olduğunu düşünmüştü.

Cajal, ölü sinir hücrelerinin sabit görüntülerinden, canlı sinir hücrelerinin özelliklerini çıkarsamak gibi esrarengiz bir yeteneğe sahipti. Belki de sanata eğiliminden türeyen bu hayal gücü hamlesi sayesinde, yaptığı herhangi bir gözlemin esas doğasını canlı terimlerle ve güzel çizimlerle kavrayıp betimleyebiliyordu. Tanınmış Britanyalı



4.3 Santiago Ramón y Cajal (1852-1934), büyük İspanyol anatomici; sinir sistemiyle ilgili çağdaş düşünüşün temeli olan nöron öğretisini geliştirmiştir. (Cajal Enstitüsü'nün izniyle)

fizyolog Charles Sherrington, ileride Cajal hakkında şunu yazacaktı: “Mikroskobun gösterdiği şeyi betimlerken, Cajal, canlı bir sahneden bahseder gibi konuşmayı alışkanlık haline getirmişti. Bu durum çok çarpıcıydı, zira... preparatlarının hepsi ölüydü ve hareketsizdi.” Sherrington şöyle devam eder:

Boyanıp sabitlenmiş beyin kesitlerinde Cajal'ın gördüğü şeyleri, yoğun bir insanbiçimci tarzla betimlemesi, en başta kabul edilemeyecek kadar şaşırtıcıydı. Mikroskop görüntülerini, sanki canlı sahnelermiş gibi ele alır, bu sahnele-

ri bizim gibi hisseden, umut eden ve çabalayan varlıklar mesken tutmuş gibi betimlerdi... Mesela bir sinir hücresi, gövdesinden uzanan lif aracılığıyla, “başka bir sinir hücresini el yordamıyla arıyordu”!... Onu dinlerken kendime şunu sordum: Gözlemlendiği şeyleri insana benzetme yeteneği, araştırmacı olarak başarısına ne kadar katkıda bulunuyor? Böyle çarpıcı bir kabiliyeti olan bir başkasıyla asla tanışmadım.³

Cajal’ın alana girmesinden önce, sinir hücrelerinin şekli, biyologların kafasını tamamen karıştırmıştı. Vücudun basit şekilli çoğu hücresinin aksine, sinir hücrelerinin şekli epey düzensizdir; sinir hücresi, o zamanlar çıkıntı diye bilinen son derece ince, birden fazla uzantıyla çevrilidir. Biyologlar, acaba bu çıkıntılar sinir hücresinin bir parçası mı değil mi bilmiyordu; çünkü bunların kökünü hücre gövdesine dek izlemek ya da başka bir hücreye uzandığını görmek mümkün değildi; dolayısıyla bu çıkıntılar nereden geldiğini ya da nereye gittiğini bilmenin yolu yoktu. Buna ilaveten, bu çıkıntılar son derece ince olduğu için (insan saçının yüzde biri kalınlığında), kimse bunların yüzey zarını göremiyor ya da çözemiyordu. Bu yüzden, büyük İtalyan anatomici Camillo Golgi dahil pek çok biyolog, bu çıkıntılarda yüzey zarı olmadığı sonucuna varmıştı. Dahası, sinir hücresi çevresindeki çıkıntılar başka sinir hücrelerini saran çıkıntılarla uç uca geldiği için, Golgi, çıkıntılar içindeki hücre plazmasının serbestçe karıştığına, böylece birbirlerine kesintisiz bağlanan sinir hücrelerinden örümcek ağına benzer bir sinir ağı meydana geldiğine ve bu şekilde sinyallerin her yere çabucak ulaşabildiğine kanaat getirmişti. Dolayısıyla, Golgi, sinir sisteminin te-

³ Sherrington, Cajal hakkında, “Ramón Cajal’ın Anısına” başlıklı bir deneme yazmıştır; bu makalenin aslen basıldığı yer: D. F. Cannon (haz.), *Explorers of the Human Brain: The Life of Santiago Ramón y Cajal* (New York: Henry Schuman, 1949). Tekrar baskısı: J. C. Eccles ve W. C. Gibson, *Sherrington: His Life and Thought* (Berlin: Springer Verlag, 1979); “mikroskopta gördüğü şeyleri tanımlarken...”, s. 204; “insana benzettiği tasvirler...”, s. 204-5; “onun hakkında ne söylesek az...”, s. 203.

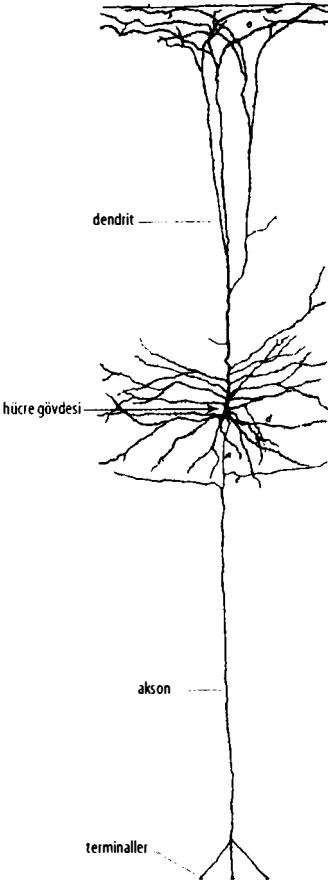
mel biriminin, tekil sinir hücresi değil, serbestçe bilgi alış-verişinde bulunan sinir ağı olması gerektiğini ileri sürdü.

Cajal, 1890'larda sinir hücresinin bütününe görüntülemenin daha düzgün bir yolunu bulmaya uğraştı. Bu işi, iki araştırma stratejisini birleştirerek başardı. İlk strateji, yetişkin hayvanlardan ziyade yeni doğan hayvanların beynini incelemektir. Yenidoğanlarda sinir hücresi sayısı düşüktür, hücreler aralıklı durur, çıkıntılar daha kısadır. Böylece Cajal, beynin hücre ormanı içinde tek tek ağaçları görebilmiştir. İkinci strateji, Golgi'nin geliştirdiği, uzmanlaşmış bir gümüş boyama yöntemi kullanmaktır. Bu yöntem oldukça zahmetlidir ve gelişigüzel bir şekilde, nadiren bir nöronu işaretler; toplam nöronların yüzde birinden azını boyar. Ancak, boyanan her nöron, bütünüyle boyanmış olur, böylece gözlemci, sinir hücresinin hem gövdesini hem de tüm çıkıntılarını görebilir. Yeni doğan hayvan beyninde, rasgele boyanmış hücre, süslenmemiş bir ormanda parlak Noel ağacı gibi ışıldıyordu. Dolayısıyla Cajal şöyle yazmıştır:

Tam büyümüş bir orman, nüfuz edilemeyeceği ve tanımlanamayacağı için, deyim yerindeyse, neden taze fidanları, henüz koru aşamasındayken incelemeyelim? ... Eğer gelişim safhası doğru düzgün seçilirse... hâlâ nispeten küçük olan sinir hücreleri, her kesimde eksiksiz bir şekilde kendini gösterir; hücrenin uç kısmındaki dallar... azami berraklıkla tasvir edilir.⁴

Bu iki strateji sayesinde, sinir hücrelerinin, karmaşık şe-

⁴ Cajal'ın *Recollections of My Life* başlıklı hatıratı İngilizceye 1937'de E. H. Craigie ve J. Cano tarafından çevrilmiştir ve *Am Philos. Soc. Mem.* 8'de yayımlanmıştır; s. 324-325'te hücreleri "tam büyümüş ormana"; s. 553'te kendisini ve Golgi'yi "siyam ikizlerine" benzetir. Golgi'nin Nobel konuşmasının basıldığı yer: *Opera Omnia*, L. Sala, E. Veratti ve G. Sala (ed.), c. 4, Milano: Hoepl, 1929; alıntı s. 1259; İngilizceye "The neuron theory: Theory and facts" başlığıyla çevrilmiştir: *Nobel Lectures: Physiology or Medicine, 1901-1921*, haz. Nobel Vakfı, Amsterdam: Elsevier, 1967.



4.4 Cajal'ın çizimiyle, hipokampusta bir nöron. Cajal, hücrenin hem dendritlerinin (yukarıda) hem de aksonunun (aşağıda), hücre gövdesinden çıktığını ve bilginin, dendritlerden aksona geçtiğini bulmuştu. Bu çizim, Cajal'ın çiziminin değiştirilmiş halidir. (Uyarılama: "Şekil 23", *Cajal on the Cerebral Cortex*, haz. Javier DeFelipe ve Edward Jones, İngilizceye çev. Javier DeFelipe ve Edward Jones, 1988, Oxford University Press.)

killerine rağmen, tek ve tutarlı bir yapı olduğu anlaşılmıştır (Şekil 4.4). Sinir hücrelerinin etrafındaki çıkıntılar bağımsız yapılar değildir, hücre gövdesinden çıkarlar. Dahası, çıkıntılar dahil sinir hücresinin bütünü, tamamen yüzey zarıyla kaplıdır ve bu bakımdan hücre kuramıyla tutarlılık sergiler. Cajal işi daha da ileri götürmüştü, iki ayrı çıkıntı olduğunu söylemişti: aksonlar ve dendritler. Bu üç bileşenli sinir hücresi modeline "nöron" adını verdi. Nadir rastlanan istisnalar dışında, beyindeki tüm sinir hücrele-

A. Nöron

Cajal, sinir hücrelerine "nöron" adını vermiştir; bunlar sinir sisteminin sinyal üreten temel birimdir.

B. Sinaps

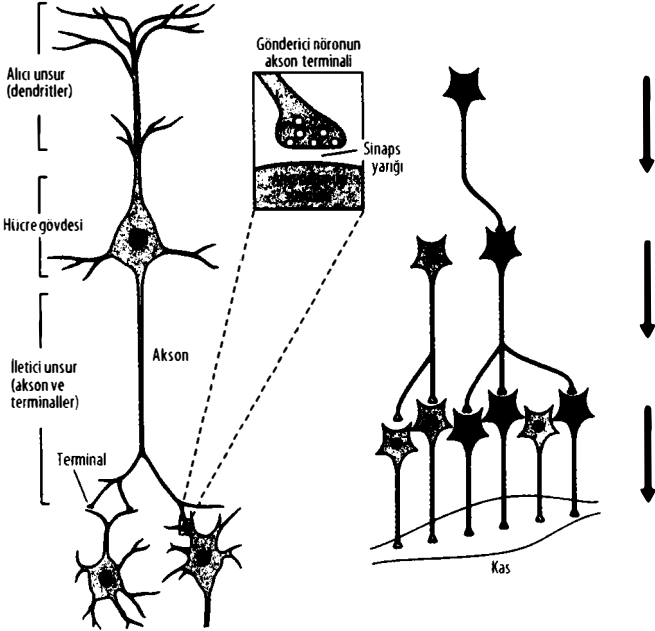
Bir nöronun aksonu başka bir nöronun dendritleriyle yalnızca, sinaps denen özelleşmiş bölgeler aracılığıyla iletişim kurar.

C. Bağlanma özgüllüğü

Belli bir nöron yalnızca belirli hücrelerle iletişim kurar, bunun dışındaki hücrelerle iletişim kurmaz.

D. Dinamik kutuplaşma

Sinyaller nöronun içinde yalnızca tek bir yönde ilerler. Bu ilke sinir devrelerinde bilginin akış biçimini belirlemeyi mümkün kılar.



4.5 Cajal'ın, sinir hücrelerinin düzeniyle ilgili dört ilkesi.

rinin çekirdekli bir hücre gövdesi, tek aksonu ve pek çok ince dendriti vardır.

Sıradan nöronun aksonu, hücre gövdesinin bir ucundan çıkar ve uzunluğu birkaç santimetreye varabilir. Akson çoğunlukla bir ya da daha fazla dala ayrılır; bu dalların her birinin ucunda pek çok minik akson terminali bulunur. Hücre gövdesinin öteki ucundan da genelde birkaç dendrit uzanır (Resim 4.5-A). Bunlar epey dallanıp ağaca benzer bir yapı oluşturur; bu ağaç, hücrenin gövdesinden uzayıp geniş bir alana yayılır. İnsan beyninde kimi

nöronların kırk kadar dendrit dalı olur.

Cajal, 1890'larda gözlemlerini topladı ve nöron öğretisini meydana getiren dört ilkeyi biçimlendirdi; sinir hücrelerinin düzeniyle ilgili bu kuram, o zamandan beri beyinle ilgili anlayışımızın merkezinde yer alar.

İlk ilke, nöronun beyinde temel yapısal ve işlevsel unsur olduğunu söyler; yani, beynin hem temel yapıtaşdır hem de asıl sinyal birimidir. Dahası Cajal, bu sinyalleşme sürecinde aksonların ve dendritlerin oldukça farklı roller oynadığı çıkarımını yapmıştı. Nöron, başka sinir hücrelerinden sinyal almak için dendritlerini, başka hücrelere sinyal göndermek için aksonunu kullanır.

İkincisi Cajal, nöron aksonlarında terminallerin, başka nöronların dendritleriyle ancak bu iş için uzmanlaşmış bölgelerde iletişim kurduğu çıkarımını yapmıştı; daha sonra Sherrington bu bölgeleri sinaps diye adlandıracaktı (birbirine bağlanmak anlamına gelen, Yunanca *synaptein* kelimesinden). Cajal, iki nöron arasındaki sinapsın, günümüzde sinaps yarığı denen küçük bir boşluk barındırdığını; kendisinin sinaps önü terminali diye nitelediği sinir hücresi akson terminallerinin bu boşluğa uzandıklarını ama öteki sinir hücresinin dendritlerine dokunmadıklarını da söylemişti (Resim-4.5-B). Dolayısıyla, kulağa çok yaklaşıp fısıldayan dudaklar misali, nöronlar arasındaki sinaps iletişimin üç temel bileşeni mevcuttur: Aksonun sinaps önü terminali sinyalleri gönderir (benzetmemizde dudaklara denk geliyor); sinaps yarığı (dudaklar ile kulak arasındaki boşluk); sinyali alan dendritin üzerindeki sinaps arkası bölge (kulak).

Üçüncüsü, Cajal bağlanma özgüllüğü ilkesini çıkarıyordu; bu ilke, bağlantı kurarken nöronların ayırım güttüğünü söyler: Her sinir hücresi, belirli sinir hücreleriyle sinaps oluşturup iletişim kurarken, başka sinir hücrelerine ilişmez (Resim 4.5-C). Cajal, sinir hücrelerinin, sinir devresi dediği özgül patikalar halinde birbirlerine bağlandıklarını göstermek için bağlanma özgüllüğü ilkesinden yararlanmıştı; bu devreler üzerinde sinyaller, öngörülür

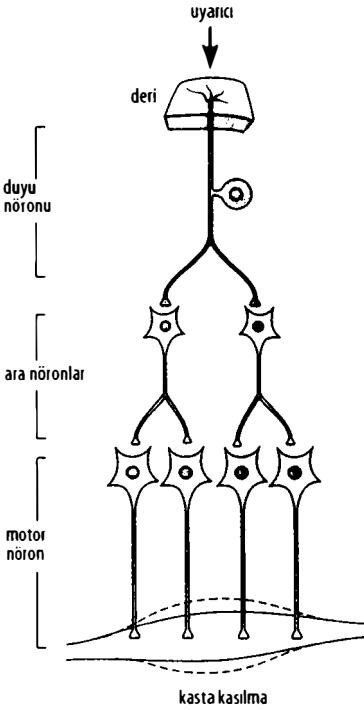
bir şablonla ilerler.

Normalde, tek sinir hücresi, sinaps önü terminalleri aracılığıyla birçok hedef hücreyle temas kurar. Bu şekilde tek nöron, aldığı bilgiyi, bazen beynin farklı bölgelerinde konumlanmış çeşitli hedef nöronlara yayabilir. Öte yandan, bir hedef hücrenin dendritleri, sayısız farklı nöronun sinaps önü terminallerinden bilgi alabilir. Bu şekilde nöron, beynin değişik bölgelerinde konumlanmış bile olsalar farklı nöronlardan gelen bilgileri bütünleştirebilir.

Sinyal iletimiyle ilgili bu çözümlmesine dayanan Cajal, beyni, özgül ve öngörülebilir devrelerden meydana gelen bir organ olarak görüyordu; oysa bundan önceki görüşe göre, beyin, dağınık bir sinir ağıydı ve hayal edilebilir her türlü etkileşim, beynin her yerinde gerçekleşebilirdi.

Cajal, büyük bir önsezi atılımıyla, dördüncü ilkesi olan dinamik kutuplaşma ilkesine ulaştı. Bu ilkeye göre, bir sinir devresindeki sinyaller ancak tek doğrultuda ilerler (Resim 4.5-D). Bilgi, hücrenin dendritlerinden hücre gövdesine geçer, akson boyunca ilerleyip sinaps önü terminallerine ulaşır, sonra sinaps yarığını aşp sıradaki hücrenin dendritlerine varır ve bu şekilde devam eder. Sinyallerin tek yönlü akışıyla ilgili bu kuram muazzam önem taşıyordu, çünkü sinir hücresinin tüm bileşenlerini tek işlevle, yani sinyal iletimiyle ilişkilendiriyordu.

Bağlanma özgüllüğü ve sinyallerin tek yönlü akışı ilkelerinin doğurduğu mantıksal kurallar, o zamandan beri, sinir hücreleri arasında sinyal akışını haritalandırmak için kullanılagelmiştir. Cajal'ın, beyinde ve omurilikte sinir devrelerinin başlıca üç nöron sınıfı içerdiğini ve her sınıfın bir işlev üzerinde uzmanlaştığını göstermesi, sinir devrelerini betimleme çabaları için yine itici güç olmuştur. Deride ve çeşitli duyu organlarında konumlanmış olan *duyu nöronları*, dış dünyadan gelen özel uyarıcı türlerine tepki verir, örneğin mekanik bası (dokunuş), ışık (görme yetisi), ses dalgaları (işitme) ya da özgül kimyasallar (koku ve tat) gibi; sonra bu bilgiyi beyne gönderirler. *Motor nöronlar*, aksonlarını beyin ve beyin sapı dışına, kas ve salgı



4.6 Cajal'ın tanımlamasıyla, üç büyük nöron sınıfı. Beyinde ve omurilikte her nöron sınıfının, uzmanlaştığı bir işlevi bulunur. Duyu nöronları, dış dünyadan gelen uyarıcılara tepki verir. Motor nöronlar, kas ya da salgı bezi hücrelerinin etkinliğini denetim altında tutar. Ara nöronlar, duyu nöronları ve motor nöronlar arasında röle görevi görür.

bezi hücreleri gibi efektör hücelere⁵ uzatır, bu hücrelerin etkinliklerini denetlerler. *Ara nöronlar*, beyindeki en kalabalık nöron sınıfıdır, duyu ve motor nöronlar arasında röle görevi görürler. Böylece Cajal, derideki duyu nöronlarından çıkan bilginin omuriliğe ve oradan, ara nöronlar üzerinden motor nöronlara akışını ve kas hücrelerine hareket sinyali verişini takip edebilmişti (Resim 4.6). Cajal bu içgörülerine, fareler, maymunlar ve insanlar üzerinde çalışarak ulaşmıştı.

Her hücre türünün biyokimyasal açıdan ayrı olduğu ve farklı hastalıklardan etkilenebileceği zamanla açıklığa kavuştu. Dolayısıyla, örneğin deride ve eklemlerde duyu

⁵ Özellikle sinir hücrelerinden gelen uyarıcılara tepki verebilen hücreler —*cev. notu.*

nöronları, frengi hastalığının ileri aşamalarında tahrip olur; Parkinson hastalığı, belirli ara nöron sınıflarına musallat olur; motor nöronlar ise özellikle omurilik yan duvarının sertleşmesi (ALS) ve çocuk felci hastalıkları nedeniyle tahrip olur. Aslında kimi hastalıklar o kadar seçicidir ki nöronun sadece belirli kısımlarını etkiler: Çoklu sertleşme [multiple skleroz], belirli akson sınıflarını etkiler; Gaucher hastalığı, hücre gövdesini etkiler; kırılğan X sendromu, dendritleri etkiler; botulizm toksini ise sinaspları etkiler.

Cajal, bu devrimci içgörülerini sayesinde 1906 yılında Golgi'yle birlikte Fizyoloji-Tıp Nobel'i'ni kazandı; Golgi'nin geliştirdiği gümüş boyama yöntemi, Cajal'ın keşiflerini mümkün kılmıştı.

Cajal'ın harika keşifleri için yolu döşeyen teknik icatların sahibi Golgi'nin, Cajal'ın yorumlarına şiddetle karşı çıkması ve nöron öğretisini asla hiçbir yönüyle benimsememesi, tarihin tuhaf cilvelerinden biridir. Aslında Golgi, Nobel konuşmasını, nöron öğretisine yeniden saldırmak için bir fırsat olarak değerlendirdi. Konuşmasına, nöron öğretisine her zaman muhalif olduğunu ve "bu öğretinin gitgide gözden düştüğünü" belirterek başladı. Şöyle devam etti: "Bana kalırsa, tüm bu söylenenlerden (...) nöron öğretisinin lehinde veya aleyhinde herhangi bir sonuca varamayız." Ayrıca, dinamik kutuplaşma ilkesinin hatalı olduğunu ileri sürmüş, sinir devreleri öğelerinin belirli bir usulle birbirlerine bağlandığını ya da farklı sinir devrelerinin farklı davranış işlevleri olduğunu düşünmenin doğru olmayacağını ileri sürmüştür.

Golgi, 1926'da ölene dek ısrarla sinir hücrelerinin kendine yeten birimler olmadığını düşündü; fakat bu konuda yanılıyordu. Kendi hesabına Cajal, daha sonra bu ortak Nobel ödülü hakkında şunu yazacaktı: "Kendinize bu kadar ters kişiliğe sahip bilimsel muhalifinizle, tıpkı Siyam ikizleri gibi omuz omuza bağlı olmak, kaderin ne zalim bir şakası."

Bu fikir uyuşmazlığı, bilim sosyolojisiyle ilgili kimi ilginç noktaları ifşa ediyor; daha sonra kendi meslek ha-

yatımda bu noktaları defalarca gözleyecektim. Öncelikle, Golgi gibi, teknik bakımdan çok güçlü olup inceledikleri biyoloji meseleleriyle ilgili çok da derin içgörülere sahip olmayan bilimciler mevcut. İkincisi, en iyi bilimciler bile birbirleriyle anlaşamayabilir, özellikle de keşiflerin erken aşamalarında.

Bilimle ilgili bir fikir uyuşmazlığından doğan tartışmalar, Golgi vakasında olduğu gibi, bazen kişisel ve neredeyse kindar bir nitelik kazanır. Bu gibi tartışmalar, bilimciler arasında rekabetin özellikleri olan hırsın, kibrin ve kindarlığın da, tıpkı cömertlik ve paylaşım gibi mevcut olduğunu gösteriyor. Bunun sebebi açık. Bilimin amacı, dünyayla ilgili yeni gerçekleri keşfetmektir; keşif yapmanın anlamı, ayrıcalık kazanmak, hedefe ilk varan kişi olmaktır. İyon hipotezini oluşturan Alan Hodgkin'in, kendi yaşamöyküsüyle ilgili denemesinde belirttiği gibi, "eğer katıksız bilimciler sırf merak duygusuyla hareket etse, üzerinde çalıştıkları sorunu başkası da çözsé yine tatmin olurlardı; fakat olağan tepkileri öyle değildir."⁶ Akranları arasında tanınmak ve onların saygısını kazanmak, ortak bilgi ambarına özgün katkılar yapanlara nasip olur sadece. Bu yüzden Darwin şöyle demiştir: "Doğa bilimlerine duyduğum aşka (...) bilimci yoldaşlarımla saygısını kazanma hırsı destek olmuştur."

Son olarak, mevcut yöntemler, kilit bir meseleye sarıh yanıtlar vermeye yeterli değilse, çoğunlukla büyük ihtilaflar doğar. Cajal'ın içgörüléri, 1955 yılına dek kanıtlanmamıştır. Rockefeller Enstitüsü'nden Sanford Palay ve George Palade, numunelerin çoğunda, bir hücrenin sinaps önü terminalini başka bir hücrenin dendritinden dar bir boşluğun, yani sinaps yarığının ayırdığını göster-

⁶ Hodgkin, bilim dünyasındaki kıskançlıkları şu denemesinde anlatmıştır: "Autobiographical essay", *The History of Neuroscience in Autobiography*, L. R. Squire (ed.), c. 1, Washington, D.C.: Society for Neuroscience, 1996; alıntı s. 254. Darwin'in aynı konuyla ilgili yorumu için: R. K. Merton, "Priorities in scientific discovery: A Chapter in the sociology of science", *Am. Soc. Rev.* 22, 1957:635-59.

mek için elektron mikroskobundan faydalanmışlardı. Ayrıca bu yeni görüntüler, sinapsın asimetrik olduğunu ve daha sonra keşfedilecek kimyasal transmitter salgılama mekanizmasının sadece sinaps önü hücrede bulunduğunu da açığa çıkarmıştı. Bu olgu, sinir devrelerinde bilginin neden tek yönde ilerlediğini açıklıyor.

Fizyologlar, Cajal'ın sunduğu katkıların önemini görmekte gecikmedi. Charles Sherrington (Resim 4.7), Cajal'ın en büyük destekçilerinden biri oldu; 1894'te Cajal'ı İngiltere'ye, Londra Kraliyet Cemiyeti'nin Croonian seminerine konuşmacı olarak davet etti; bu, Büyük Britanya'nın bir biyoloğa bahşedebileceği en seçkin onurlardan biridir. 1949'da kaleme aldığı Cajal'la ilgili anma yazısında Sherrington şunu der:

Sinir sisteminin tanıdığı en büyük anatomici Cajal'dır desek abartmış mı oluruz? En büyük araştırmacılardan bazıları uzun süredir bu konuda çalışıyordu. Cajal'dan önce bazı keşifler yapılmıştı; bu keşifler, meseleyi aydınlatmak yerine mevcut gizemi perçinliyor, hekimlerin kafasını iyice karıştırıyordu. Cajal, bir aceminin bile, canlı hücrede ve koskoca sinir hücreleri zincirinde sinir-akımının gittiği yönü bir bakışta tanımasını mümkün kılmıştır.

Sinir-akımlarının, beyinde ve omurilikte yaptığı yolculuğun doğrultusu gibi büyük bir meseleyi, tek hamlede çözüme kavuşturmuştu. Örneğin, her sinir patikasının tek yönlü bir yol olduğunu ve bu trafiğin doğrultusunun, her zaman aynı ve geri çevrilemez olduğunu göstermişti.

Sherrington, etkili kitabı *The Integrative Action of the Nervous System*'de [Sinir Sisteminin Bütünleşik Eylemi], Cajal'ın sinir hücresinin yapısına dair bulguları üzerine eklemeler yapar ve bu yapıyı, fizyolojiyle ve davranışla ilintilendirmeyi başarır.⁷

⁷ Sherrington'ın yaşamı ve araştırmaları hakkında daha fazlası için bkz. C. Sherrington, *The Integrative Action of the Nervous System*

Bu işi, kedilerin omuriliğini inceleyerek başarmıştı. Omurilik, deriden, eklemlerden, uzuv ve gövde kaslarından duyu bilgisi alıp bunu işler. Omurilik kendi bünyesinde, uzuvların ve gövdenin devinimini denetleyen pek çok temel sinir sistemi mekanizması barındırır; buna, yürümeyle ve koşmayla ilgili hareketler de dahildir. Basit sinir devrelerini anlamaya çalışan Sherrington, iki refleks davranışını incelemişti; insanların diz refleksinin kedilerdeki muadili ve hoşnutsuz bir his yaratan uyarıcıya maruz kalmış kedinin patisini geri çekmesi. Doğuştan gelen böylesi refleksleri hayvanın öğrenmesi gerekmez. Dahası, bu refleksler omurilikte yerleşiktir ve mesajların beyne gitmesine lüzum yoktur. Bunun yerine, uygun bir uyarıcı gelince hemen refleks davranışıyla yanıt verilir, örneğin dize vurulması ya da patinin bir elektrik şokuna ya da sıcak yüzeye maruz bırakılması gibi uyarıcılar söz konusu olunca.

Sherrington, refleks araştırmalarını yürütürken, Cajal'ın sırf anatomi incelemeleriyle öngöremediği bir şeyi keşfetmişti; ismini koymak gerekirse, tüm sinirsel edimlerin tetikleyici olmadığını keşfetmişti, yani tüm sinir hücreleri, sinaps önü terminallerini, bilgi iletirken sıradaki alıcı hücreleri illâ tetiklemek için kullanıyor değildir. Bazı hücreler ketleyicidir; terminallerini, alıcı hücrelerin bilgiyi nakletmesini önlemek için kullanırlar. Sherrington bu keşfe, tutarlı bir davranış tepkisi oluşturmak için farklı reflekslerin nasıl eşgüdüm sağladığını araştırırken ulaştı. Özgül bir refleks tepkisini sağlamak için belirli bir yer uyarıldığında, sadece o refleksin ortaya çıktığını bulmuştu; ayrıca ters refleksler engelleniyordu. Dolayısıyla, dizkapağı tendonuna vurmak, tek refleks edimini doğurur; bacağı ileri uzatılması, yani tekme. Bu vuruş aynı anda ters refleks edimlerine de ket vurur; bükülmeyi, yani bacağı geriye doğru çekilmesini önler.



4.7 Charles Sherrington (1857-1952), refleks davranışının sinir sistemi altyapısı üzerine çalışmıştır. Nöronların, hem tetiklenebileceğini hem de kettlenebileceğini ve sinyallerin bütünleşmesinin sinir sisteminin edimlerini belirlediğini keşfetmiştir (*The Integrative Action of the Nervous System* kitabından alınmıştır, Cambridge University Press, 1947).

Daha sonra Sherrington, bu eşgüdümlü refleks tepkisi sırasında motor nöronlara ne olduğunu araştırmaya geçti. Dizkapağı tendonlarına vurduğunda, bacağı ileri uzatan motor nöronların (uzaticılar) faal bir şekilde tetiklendiğini, oysa bacağı bükken motor nöronların (bükücüler) faal bir şekilde ketlendiğini buldu. Sherrington, bükücülerini önleyen hücreleri, *ketleyici nöronlar* diye niteledi. İleriki çalışmalar, neredeyse tüm ketleyici nöronların ara nöron olduğunu ortaya çıkarmıştır.

Sherrington, ketlemenin sadece refleks tepkilerinde eşgüdümü sağlamak bakımından değil, aynı zamanda bir tepkinin devamlılığını perçinlemek için de önemli olduğunu hemen anlamıştı. Hayvanlar sık sık, birbiriyle çelişen refleksler doğurabilecek uyarıcılara maruz kalır. Ketleyici

nöronlar, biri hariç tüm rakip refleksleri önleyerek, belirli bir uyarıcıya cevaben kararlı, tahmin edilebilir ve eşgüdümlü bir tepki ortaya çıkarır; bu mekanizmaya, “karşılıklı denetim” denir. Örneğin, bacağıın ileri uzatılmasına daima bükülmenin engellenmesi eşlik eder ve bükülmeye de daima uzatmanın engellenmesi eşlik eder. Karşılıklı denetim aracılığıyla, ketleyici nöronlar, rakip refleksler arasından birini seçer ve iki hatta daha fazla olası tepki içinden sadece bir tanesinin davranış olarak dışavurulmasını sağlar.

Reflekslerin bu şekilde bütünleşmesi ve omurilik ile beynin karar verme kabiliyetleri, tekil motor nöronların bütünleyici özelliklerinden türüyor. Motor nöron, başka nöronlardan kendine ulaşan tüm tetikleyici ve ketleyici sinyalleri toplar, sonra da bu hesabı temel alan uygun edimi hayata geçirir. Ancak ve ancak, tetiklenmenin toplamı ketlemenin toplamını kritik bir asgari değerle geçerse, motor nöron, hedef kasa, kasılması sinyalini gönderir.

Sherrington’a göre karşılıklı denetim, davranış için gerekli olan eylem ve amaç tekilliğine erişmek için önceliklere eşgüdüm kazandırılmasında genel bir vasıtaydı. Omurilik üzerine yaptığı çalışma, sinir hücreesindeki bütünleştirme işleminin ilkelerini açığa çıkarmıştır; muhtemelen bu ilkeler, beyindeki kimi üst düzey bilişsel karar verme süreçlerinin altyapısını oluşturuyordu. Sahip olduğumuz her algı ve düşünce, yaptığımız her hareket, temelde benzeşen çok sayıda sinir sistemi hesaplamasının sonucudur.

Nöron öğretisinin kimi ayrıntıları ve fizyoloji için açıklımları, 1880’lerin ortasında Freud, sinir hücrelerine ve bunların bağlantılarına dair temel araştırmalarından vazgeçtiğinde, henüz belirlenmemiştir. Ancak Freud, sinir biyolojisiyle irtibatını koparmamıştı; 1895’in sonlarına doğru, hasta tedavi etmek için psikanalize başvurmaya başladıktan ve rüyaların bilinçdışı anlamlarını keşfettikten sonra kaleme aldığı fakat asla yayımlanmamış “Bilimsel Bir Psikoloji Tasarısı” başlıklı taslağa, Cajal’ın nöronlarla ilgili

yeni fikirlerinden bazılarını dahil etmeye çalışmıştı. Her ne kadar Freud, tepeden tırnağa psikanalize batmış da olsa, yaptığı ilk deneysel çalışmalar kendi düşünce dünyasında, dolayısıyla psikanaliz düşüncesinin evriminde kalıcı bir etki bıraktı. Psikanalizle ilgilenen psikolog Robert Holt bunu şöyle anlatıyor:

Freud, sinir anatomisi araştırmalarından, psikoterapi deneyleri yapan bir klinik nöroloğa dönüştükçe ve nihayetinde ilk psikanalist olduğunda, tutumunu pek çok bakımdan muazzam değiştirmiş gibi görünmektedir. Fakat bu gelişimde en az değişiklikler kadar bir devamlılık olmadığını tahayyül etseydik, ne zavallı psikologlar olurduk. Sinir sistemi araştırmalarına harcadığı yirmi tutkulu yılı Freud, psikolog olup salt soyut ve varsayımsal bir model üzerinde çalışma kararıyla kolayca bir kenara fırlatıp atmış değil.⁸

Kerevit, yılan balığı ve ilkel balık gibi basit organizmalarda sinir hücrelerini inceleyerek geçirdiği dönemi Freud, “öğrenci yaşamının en mutlu saatleri” diye nitelemiştir. Bu temel araştırma çalışmalarını, Martha Bernays ile tanışıp ona âşık olduktan sonra bırakmıştı; daha sonra evleneceklerdi. 19. yüzyılda insanlar, araştırma alanında ilerlemek istiyorsa bağımsız bir gelire sahip olmalıydı. Zayıf mali durumunu göz önüne alan Freud, karısını ve ailesini geçindirecek yeterli geliri kazanabileceği tıp mesleğini seçti. Belki o günlerde bilim mesleği bugün gibi insana kendini geçindirecek kadar kazanç sağlasaydı, Freud, psikanalizin babası olarak değil, sinir anatomisi ve nöron öğretisinin eş-kâşifi olarak tanınırdı.

⁸ Robert Holt'un Freud'la ilgili yorumları, F. J. Sulloway, *Freud, Biologist of the Mind* (New York: Basic Books, 1979), s. 17'dedir. Freud'un bu mutlu dönemi hakkında kendi yorumu için: W. R. Everdell, *The First Moderns* (Chicago: University of Chicago Press, 1997), s. 131. [Türkçesi: *İlk Modernler*, Yapı Kredi Yayınevi, çev. Hülya Kocaoluk].

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Cajal, S. R., "The Croonian Lecture: La fine structure des centres nerveux", *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55 (1894):444-67.
- , *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres*, 2 cilt, Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, 1909-1911. (İngilizce çevirisi: *Histology of the Nervous System*, İngilizceye çeviren: N. Swanson ve L. W. Swanson, 2 cilt, New York: Oxford University Press, 1995.)
- , *Neuron Theory or Reticular Theory: Objective Evidence of the Anatomical Unity of Nerve Cells*, İngilizceye çeviren: M. U. Purkiss ve C. A. Fox, Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, 1954.
- , *Golgi Centennial Symposium: Perspectives in Neurobiology* içinde, "History of the synapse as a morphological and functional structure", M. Santini (ed.), 39-50. New York: Raven Press, 1975.
- Freud, S., *New Introductory Lectures on Psychoanalysis*, İngilizceye çeviren: James Strachey, 1933. Tekrar baskısı, New York: W. W. Norton, 1965.
- Kandel, E. R., J. H. Schwartz ve T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 4. baskı. New York: McGraw-Hill, 2000.
- Katz, B., *Electrical Excitation of Nerve*, Londra: Oxford University Press, 1939.
- Reuben, J. P., "Harry Grundfest - January 10, 1904-October 10, 1983", *Biog. Mem. Nat. Acad. Sci.* 66 (1955):151-66.

5

SINIR HÜCRESİ DİLE GELİYOR

Meslek olarak psikanalizi seçseydim, hayatımın büyük kısmını, kendisi hakkında, kendi rüyaları ve anımsadığı anıları, kavgaları ve arzuları hakkında konuşan hastaları dinleyerek geçirirdim. Bu yaklaşım, “konuşma tedavisinin” iç gözleme dayalı yöntemidir; kişinin kendine dair anlayışının derinlerine inmeye çalışan Freud, bu yöntemin öncülüğünü yapmıştı. Düşüncelerin ve anıların serbest çağrışımını teşvik eden psikanalist, hastaların bilinçli düşüncelerinin ve davranışlarının altyapısını oluşturan bilinçdışı anıların, travmaların ve dürtülerin ortalığa saçılmasını kolaylaştırır.

Grundfest’in laboratuvarındayken, beynin nasıl işlediğini anlamak için nöronları dinlemeyi ve zihinsel yaşamın temelinde bulunan elektriksel sinyalleri yorumlamayı öğrenmem gerektiğini kısa sürede kavradım. Elektriksel sinyaller, zihnin dilini temsil eder; beynin yapı taşları olan sinir hücreleri, bu vasıta aracılığıyla uzak mesafelerden haberleşir. Bu sohbetleri dinlemek ve sinirsel etkinlikleri kaydetmek, deyim yerindeyse, nesnel bir iç gözlemdir.

Grundfest, sinyal biyolojisinin önderlerindendi. Sinir hücrelerinin sinyal gönderme işlevi hakkındaki fikirlerin 18. yüzyıldan başlayıp iki yüzyıl sonra Alan Hodgkin’in ve Andrew Huxley’in çalışmalarıyla net ve tatminkâr çözümlere ulaşarak dört ayrı safhada ilerleme gösterdiğini ondan öğrendim. Bu yolculuk sırasında, bilimdeki en büyük beyinlerden bazıları, sinir hücrelerinin nasıl iletişim

kurduğu meselesine ilgi göstermiştir.

İlk safhanın mazisi 1791 yılına dek uzanır. O yıl, İtalya'nın Bologna kentinden biyolog Luigi Galvani, hayvanlardaki elektrik etkinliğini keşfetmişti. Galvani, balkonunun demir parmaklığına takılı bakırdan kanca üzerinde bir kurbağa bacağı asılı bırakmıştı; bu iki benzemez maddenin, yani bakırın ve demirin etkileşiminden ötürü bacağın ara sıra, sanki canlıymış gibi seğirdiğini gördü. Ayrıca Galvani, elektrik akımı vererek de kurbağa bacağının seğirmesini sağlayabilmişti. Ek araştırmalardan sonra Galvani, sinir hücreleri ile kas hücrelerinin kendilerinden bir elektrik akımı üretebildiğini, kasların seğirmesinin sebebinin kas hücrelerince üretilen elektrik olduğunu ileri sürdü, yoksa o zamanlar geniş kesimlerin inandığı gibi, ruhun ya da "dirimsel kuvvetlerin" bu işle ilgisi olmadığını söyledi.

Galvani'nin içgörüsü ve sinirsel etkinliği dirimsel kuvvetler âleminde çıkarıp doğa bilimleri âlemine getirme konusundaki başarısı, 19. yüzyılda Hermann von Helmholtz tarafından bir adım ileri taşınmıştır. Helmholtz, fizik biliminin somut yöntemlerini beyin bilimdeki çeşitli sorunları ele almak için uyarlayan ilk bilimcilerden biridir; sinir hücreleri aksonlarının, etkinliklerinin bir yan ürünü olarak değil, üzerlerinde taşıdıkları mesajları oluşturmak için elektrik ürettiğini bulmuştur. Bu mesajlar, dış dünya hakkındaki duyusal bilginin omuriliğe ve beyne taşınması, beyinden ve omurilikten gelen hareket emirlerinin kaslara iletilmesi için kullanılır.

Bu araştırmaları esnasında Helmholtz, öyle olağanüstü bir deneysel ölçüm yaptı ki hayvanların elektriksel etkinliği hakkındaki düşünceler değişti. 1859 yılında, bu elektrik mesajlarının iletilme hızını kaydetmeyi başardı; canlı aksondan geçen elektrik akımının, bakır telde ilerleyen elektrikten temelde farklı olduğunu buldu; bu buluşuna kendisi bile şaşırmıştır. Metal telde elektrik sinyali, ışık hızına yakın bir hızla iletilir (saatte 300.000 kilometre); fakat, bu hıza rağmen sinyalin kuvveti uzun mesa-

felerde epey azalır; çünkü edilgen bir şekilde nakledilir. Eğer aksonlar edilgen ilettime dayanıyor olsaydı, ayak başparmağınızın sinir ucundan gelen sinyal, beyninize ulaşmadan sönerdi. Helmholtz, sinir hücresi aksonlarının, tellere kıyasla elektriği çok daha yavaş ilettiğini buldu; bunu tamamen farklı, dalga benzeri bir fiille ve saniyede 90 ayağa [saniyede 27,5 metreye] kadar çıkan çeşitli hızlarla gerçekleştiriyorlardı. Daha sonra yapılan çalışmalar, tellerdeki sinyallerin aksine, sinir hücrelerindeki elektrik sinyallerinin, ilerledikçe güçten düşmediğini gösterdi. Dolayısıyla, sinir hücreleri hızdan feragat edip etkin sinyal iletimini sağlar, böylece ayak başparmağınızda doğan sinyalin boyutu, omuriliğinize geldiğinde daralmamış olur.

Helmholtz'un eriştiği bulgular, sonraki yüzyıl boyunca fizyoloji bilimini meşgul edecek sorular doğurmuştu: Daha sonra aksiyon potansiyeli diye nitelenecek olan bu sinyal iletimi neye benziyor ve bilgiyi nasıl şifreliyor? Biyolojik bir doku, nasıl elektrik sinyali üretebilir? Özellikle, sinyal akımını ne taşıyor?¹

Sinyalin biçimi ve bilgi şifrelemedeki rolü, 1920'lerde Edgar Douglas Adrian'ın çalışmalarıyla başlayan ikinci safhada ele alınmıştır. Adrian (Resim 5-1), derideki tekil duyu nöronlarının aksonları boyunca ilerleyen aksiyon potansiyellerini kaydetmek ve yükseltmek için yöntemler geliştirdi, böylece sinir hücrelerinin çıkardığı basit iniltileri ilk kez anlaşılır kıldı. Bu süreçte, aksiyon potansiyeli hususunda ve his olarak algıladığımız şeyleri aksiyon potansiyelinin nasıl doğurduğu konusunda çarpıcı keşiflerde bulunmuştur.

Aksiyon potansiyellerini kaydetmek için, Adrian ince bir metal telden faydalandı. Derideki bir duyu hücresinin aksonunun dış yüzeyine telin bir ucunu yerleştirdi, sonra

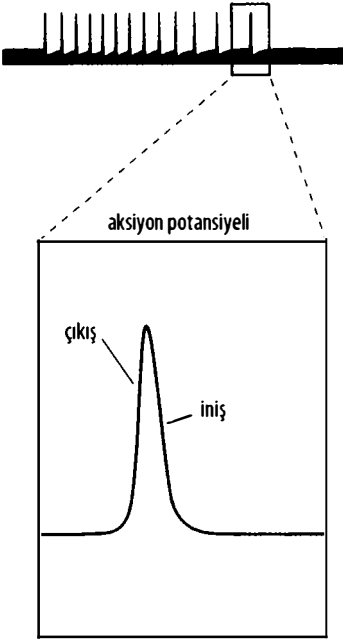
¹ Sinir hücresi sinyalinin iletimi, algı ve bilinçdışı çıkarım konularına Hermann Helmholtz'un yaptığı müthiş katkılar için bkz. E. G. Boring, *A History of Experimental Psychology*, 2. baskı (New York: Appleton-Century-Crofts, 1950).

5.1 Lord Adrian Edgar (1889-1977), aksiyon potansiyelerini, yani sinir hücrelerinin iletişim için kullandığı elektrik sinyallerini kaydedecek yöntemleri geliştirmiştir (Kandel, Schwartz ve Jessell, *Essentials of Neural Science and Behavior* isimli kitabından alınmıştır; McGraw-Hill, 1995).



da teli hem mürekkepli bir yazıcıya (böylece aksiyon potansiyelinin oluşturduğu şekli ve örüntüyü görebilecekti) hem de hoparlöre bağladı (bu sayede aksiyon potansiyelini işitebilecekti). Adrian ne zaman deriye dokunsa, bir ya da daha fazla aksiyon potansiyeli oluşuyordu. Aksiyon potansiyeli her oluştuğunda, hoparlörden kısa bir güm! güm! güm! sesi duydu, mürekkepli yazıcıda ise kısa bir elektrik atımı gördü. Duyu sinir hücresinde aksiyon potansiyeli, saniyenin sadece binde biri kadar sürüyordu ve iki bileşeni vardı: hızlıca zirveye çıkıyor, sonra neredeyse aynı çabuklukla başlangıç noktasına dönüyordu (Resim 5.2).

Hem mürekkepli yazıcı hem de hoparlör, Adrian'a aynı çarpıcı öyküyü anlatmıştı: Tek sinir hücresinin ürettiği tüm aksiyon potansiyelleri aşağı yukarı aynıdır. Bunları doğuran uyarıcıların gücünden, süresinden, ye-



5.2 Edgar Adrian'ın yaptığı kayıtlar, aksiyon potansiyelinin özelliklerini gün ışığına çıkardı. Tek tek sinir hücrelerinden alınan kayıtlar, aksiyon potansiyellerinin ya hep ya hiç ilkesine uyduğunu gösterdi: Aksiyon potansiyelini yaratacak eşiğe ulaşıldığında, sinyal hem genişlik hem de boyut bakımından hep aynı olur.

rinden bağımsız olarak aksiyon potansiyellerinin şekli ve eni hemen hemen aynıdır. Dolayısıyla aksiyon potansiyeli sabittir, ya hep ya hiç nitelikli bir sinyaldir: Sinyal üretmek için gerekli olan eşik aşıldı mı, sinyal neredeyse hep aynıdır, asla daha küçük ya da daha büyük değildir. Aksiyon potansiyelinin ürettiği akım, aksonun üzerindeki komşu bölgeleri tetiklemeye yeter, böylece aktarılabilecek aksiyon potansiyelinin sönümlenmeden ilerlemesini ya da Helmholtz'un daha önce aşağı yukarı bulduğu gibi, bütün akson boyunca saniyede yüz ayağa (saniyede 30,5 metre) varan hızlarla yayılmasını sağlar.

Aksiyon potansiyelinin ya hep ya hiç özelliğinin keşfi, Adrian'ın zihninde daha fazla soru uyandırmıştı: Duyusal sinir hücresi, uyarıcının şiddetini nasıl bildiriyor? Dokunuşun hafif mi sert mi, ışığın parlak mı loş mu olduğunu nasıl iletiyor? Uyarıcının süresini sinyalle nasıl aktarıyor? Daha geniş açıdan bakıldığında, nöronlar, duyu hücrele-

rinden gelen farklı bilgilerin cinsini nasıl ayırıyor, örneğin dokunuşu acıdan, ışıktan, kokudan ya da sestten nasıl ayırt ediyorlar? Algı için gelen duyuşsal bilgiyi, harekete geçilmesi için gönderilen motor bilgiden nasıl ayırıyorlar?

Adrian önce, uyarıcının şiddeti meselesini ele aldı. Kilometre taşı olan bir buluşla, uyarıcının şiddetinin, aksiyon potansiyelinin gönderilme sıklığıyla belirlendiğini keşfetti. Kola nazik bir dokunuş gibi hafif bir uyarıcı, saniyede iki ya da üç aksiyon potansiyeli doğurur, oysa çimdiklemek ya da dirsek atmak gibi güçlü bir uyarıcı, saniyede yüz aksiyon potansiyeli ateşleyebilir. Keza, oluşan duyumun süresi, aksiyon potansiyellerinin üretildiği sürenin uzunluğuyla belirlenir.

Ardından Adrian, bilginin nasıl iletildiğini incelemeye geçti. Nöronlar, acı ya da ışık ya da ses gibi farklı uyarıcılar hakkında bilgi taşıdıklarını beyne, farklı elektrik şifreleri kullanarak mı anlatıyor? Adrian böyle olmadığını buldu. Çeşitli duyu sistemleri içinde nöronlar tarafından üretilen aksiyon potansiyelleri arasında çok az farklılık vardı. Dolayısıyla, ister görsel ister dokunuşla ilgili olsun, oluşan duyumun doğası ve niteliği, aksiyon potansiyelleri arasındaki farklılıklara bağlı değildir.

O halde, nöronlar tarafından taşınan bilgideki farklılıkların açıklaması nedir? Tek kelimeyle anatomi. Cajal'ın bağlanma özgüllüğü ilkesini net bir şekilde doğrulayan Adrian, iletilen bilginin doğasının, harekete geçirilen sinir liflerinin cinsine ve bu sinir liflerinin bağlı olduğu özgül beyin sistemlerine dayandığını buldu. Her duyu sınıfı, özgül sinir patikaları boyunca iletir ve nöronla iletilen özel bilgi türü, parçası olduğu patikaya göre değişir. Duyusal bir patikada, bilgi, ilk duyuşsal nöronun, yani dokunuş, acı ya da ışık gibi çevresel uyarıcılara tepki veren reseptörden, omurilikteki ya da beyindeki özgül ve uzmanlaşmış nöronlara iletir. Dolayısıyla, görsel bilgi işitsel bilgiden farklıdır, zira farklı patikaları harekete geçirir.

Adrian, 1928'de çalışmalarını kendine has canlı anlatım tarzıyla özetlemişti: "Hedefine varacak mesaj ister

ışığa, isterse de dokunmaya ya da acıya karşı bir duyum geliştirecek olsun, tüm sinyal atımları birbirine epey benziyor; atımlar kalabalıkça, gelişen duyum yoğun oluyor; atımlar aralıklıysa, buna uygun olarak, duyum da cılız kalıyor.”

Son olarak Adrian, beyindeki motor nöronlardan kaslara gönderilen sinyallerin, deriden beyne duyu nöronlarıyla aktarılan sinyallerle özdeş olduğunu buldu: “Motor liflerin ilettiği yük boşalımları, duyu liflerindeki muadilleyle neredeyse aynı. Bu atımlar da ... ya hep ya hiç ilkesine uyuyor.” Dolayısıyla, belirli bir sinir patikası boyunca ilerleyen hızlı bir aksiyon potansiyeli katarı, renkli ışık algılamak yerine ellerimizi hareket ettirmemize sebep olur, çünkü o patika, retinalarımıza değil parmak uçlarımıza bağlıdır.

Sherrington gibi Adrian da Cajal’ın anatomi gözlemlerine dayanan nöron öğretisinin kapsamını genişletip, bu öğretiyi işlev âlemine sokmuştur. Ancak, acı bir rekabete saplanan Golgi ile Cajal’ın aksine Sherrington ve Adrian, birbirine arka çıkan dostlardı. Nöronların işlevleriyle ilgili keşiflerinden ötürü, 1932 Fizyoloji-Tıp Nobel ödülünü paylaştılar. Bir nesil daha genç olan Adrian, ödülü Sherrington’la paylaşacağını duyduğunda, ona şunu yazmış:

Herhalde duymaktan neredeyse sıkıldığın şeyi tekrarlamayacağım; çalışmalarını ve bizzat seni ne kadar takdir ettiğimizi biliyorsun, fakat seninle bu şekilde bağdaştırılmam bana nasıl keskin bir haz veriyor bilemezsin. Senin alacağın payenin ikiye bölünmesi aklımın köşesinden geçmezdi ve bile bile bunu dilemiş değilim, fakat gerçekleştiğine göre, yaver giden talihime sevinmeden duramıyorum.

Adrian, nöron sinyallerinin güm! güm! güm! seslerini dinlemiş ve bu elektrik atımlarının sıklığının, duyusal uyarıcının şiddetini temsil ettiğini keşfetmişti; fakat halen yanıtlanmayı bekleyen bazı sorular vardı. Sinir sisteminin bu ya hep ya hiç usulüyle elektrik iletme yetisinin temelindeki şey neydi? Elektrik sinyalleri nasıl başlayıp

bitiyordu ve akson boyunca hızla ilerlemelerinden hangi mekanizma sorumluydu?²

Sinyalleşme araştırmaları tarihindeki üçüncü aşama, aksiyon potansiyelinin altyapısını oluşturan mekanizmaları ele almıştır; ilk olarak 1902’de, Helmholtz’un öğrencisi olan ve 19. yüzyılın en yaratıcı ve yetkin elektrofizyologlarından Julius Bernstein’in ileri sürdüğü zar hipoteziyle başlamıştır. Bernstein şunu bilmek istiyordu: Bu ya hep ya hiç atımlarını hangi mekanizmalar doğuruyor? Aksiyon potansiyeli adına elektrik yükünü taşıyan şey nedir?

Bernstein, aksonun, hücre yüzeyi zarıyla kaplı olduğunu ve herhangi bir sinirsel etkinliğin olmadığı dingin haldeyken bile, bu zar boyunca sabit bir elektrik potansiyelinin, yani voltaj farkının bulunduğunu saptamıştı. Günümüzde durağan zar potansiyeli dediğimiz bu voltaj farkının, sinir hücreleri için büyük önem taşıdığını, zira sinyal gönderme işinin, bu durağan potansiyeldeki değişikliklere bağlı olduğunu biliyordu. Zar boyunca söz konusu farkın yaklaşık 70 milivolt olduğunu ve hücre içindeki eksi yükün, hücre dışına kıyasla yüksek olduğunu belirlemişti.

Bu voltaj farkı nasıl oluşuyor? Bernstein, zarın bir tarafından öte tarafına elektrik yükünün taşınması gerektiği sonucunu çıkarmıştı. Bedende her hücrenin, hücre dışı sıvı içinde yüzdüğünü biliyordu. Metal iletkenlerin aksine bu sıvı, akımı taşıyacak serbest elektronlar içermez; bunun yerine, iyon bakımından zengindir, yani sodyum, potasyum ve klorit gibi elektrik yüklü atomlar bu sıvıda

² Adrian, elektrik atımlarından şu kitabında bahseder: *The Basis of Sensation: The Action of the Sense Organs* (Londra: Christopher, 1928). Motor nöronlarda yük boşalımı için: E. D. Adrian ve D. W. Bronk, “The discharge of impulses in motor nerve fibers. Part I: Impulses in single fibers of the phrenic nerve”, *J. Physiol.* 66 (1928):81-101; “motor lifleri...”, s. 98. Adrian’ın Sherrington’a övgüsü için: J. C. Eccles ve W. C. Gibson, *Sherrington: His Life and Thought* (Berlin: Springer Verlag, 1979), s. 84.

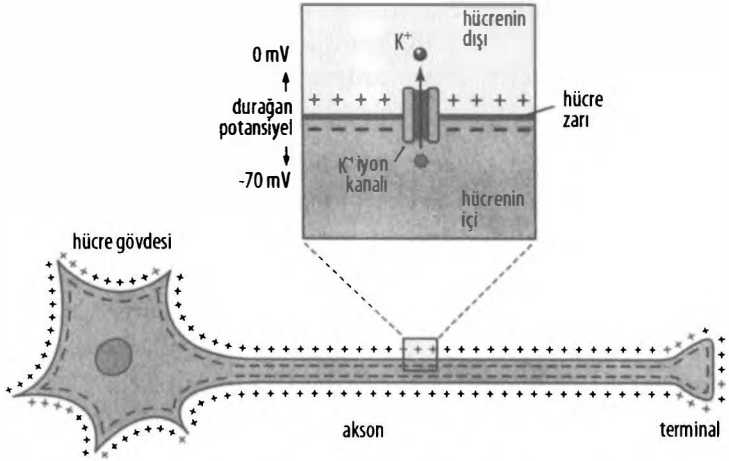
bol bol mevcuttur. Dahası, her hücrenin içindeki hücre plazması aynı zamanda yüksek derecede iyon derişimi barındırır. Bernstein'ın yürüttüğü mantığa göre, bu iyonlar akım iletebilir. Hücre içinde ve dışında iyon derişimi dengesizliğinin, zarın üzerinde akım doğurabileceği sonucuna varmıştı.

Bernstein, hücre dışı sıvının tuzlu olduğunu eski çalışmalardan biliyordu: Artı yüklü sodyum iyonlarının derişimi bu sıvıda yüksektir ve sodyumu, eksi yüklü klorit iyonlarının yüksek derişimi dengeler. Bunun aksine hücre içi plazmada, eksi yüklü proteinlerin yüksek derişimi, artı yüklü potasyum iyonlarıyla dengelenir. Dolayısıyla, hücre zarının iki tarafında da artı ve eksi yüklü iyonlar dengelenir, fakat bu işte farklı iyonlar görev alır.

Elektrik yükünün, sinir hücresi zarından geçmesi için, zar, hücre dışı sıvıdaki ya da hücre plazmasındaki bazı iyonlar için geçirgen olmalıdır. Fakat hangi iyonlar? Çeşitli olasılıklarla deneyler yaptıktan sonra, Bernstein, durağan halde hücre zarının, potasyum hariç tüm iyonlar için bir engel oluşturduğu gibi cesur bir sonuca ulaştı. Hücre zarının, günümüzde iyon kanalı diye bilinen, özel açıklıklar barındırdığını ileri sürdü; bu kanallar, sadece ama sadece potasyum iyonlarının, derişim farkı uyarınca, yüksek derişimli oldukları hücre içinden, düşük derişimli oldukları hücre dışına akmasına izin verir. Potasyum artı yüklü bir iyon olduğu için, hücreden çıkmasıyla zarın iç yüzeyinde eksi yükün miktarı, hücre içindeki proteinlerden ötürü bir parça yükselir.

Fakat potasyum hücre dışına çıksa bile, ardında bıraktığı net eksi yük yüzünden hücrenin içine geri çekilir. Dolayısıyla, hücre zarının dış yüzeyi, hücre dışına nüfuz etmiş potasyum iyonlarının artı yükleriyle yüklenmiştir; zarın iç yüzeyi ise, potasyumu hücre içine çekme çabası içindeki proteinlerden gelen eksi yüklerle yüklüdür. Bu iyon dengesi, sabit zar potansiyelinin eksi yetmiş milivolt olmasını sağlar (Resim 5.3).

Sinir hücrelerinin, durağan zar potansiyelini nasıl



5.3 Bernstein'in, durağan zar potansiyeli keşfi. Julius Bernstein, durağan halde bile, sinir hücresinin içi ile dışı arasında bir voltaj farkı olduğu çıkarımını yapmıştı. Sinir hücresi zarında, artı yüklü potasyum iyonlarının (K^+) hücre dışına sızabileceği özel bir kanal olması gerektiğini ve artı yük kaybı yüzünden hücre zarının iç yüzeyinin eksi yükü yüklendiğini, böylece durağan zar potansiyelinin yaratıldığını ileri sürmüştü.

sürdürdüğüyle ilgili bu temel keşifler, Bernstein'ı şunu sormaya itti: Bir nöron, aksiyon potansiyeli üretecek kadar uyarıldığında ne oluyor? Pili bir uyarıcıdan sağladığı elektrik akımını, aksiyon potansiyeli üretmek için sinir hücresi aksonuna uyguladı; aksiyon potansiyeli olduğu sırada çok kısa bir süre için hücre zarının geçirgenliğinin bozulduğu, bu sayede tüm iyonların hücreye serbestçe girip çıktığı, böylece durağan zar potansiyelini sıfıra çektikleri sonucunu çıkardı. Bu mantık yürütmeye göre, hücre zarının, durağan potansiyeli olan eksi yetmiş milivolttan sıfır milivolta gelmesiyle, aksiyon potansiyelinin eni 70 milivolt olmalıdır.

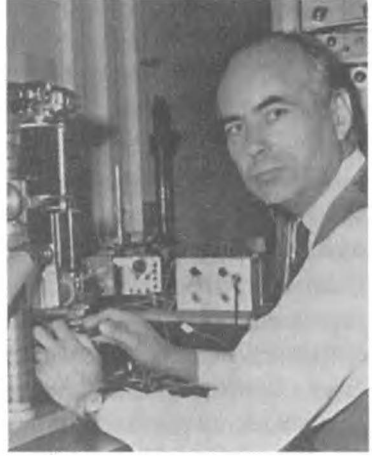
Bernstein'in ortaya koyduğu zar hipotezi, gücünü kanıtlamıştır; bunun sebebi kısmen, çözeltide hareket eden iyonlarla ilgili ilkeleri temel alması, kısmen de şık bir hipotez olmasıdır. Durağan potansiyel ve aksiyon potansiyeli-

li, ayrıntılı biyokimya tepkimelerine gereksinim duymaz, iyonların derişim farklılıklarında depolanmış enerjiden faydalanırlar. Daha geniş anlamda, Bernstein'ın formülasyonu, Galvani'nin ve Helmholtz'un formülasyonlarına katılıyordu; çünkü fizik ve kimya yasalarının, zihin işlevlerinin bile kimi yönlerini açıklayabileceğini gösteren sağlam bulgular sunmuştu; sinir sistemi sinyalleri, dolayısıyla davranış denetimi bu şekilde açıklanabiliyordu. "Dirimsel kuvvetlere" ya da fizik ve kimya bağlamında açıklanamayacak başka görünlere ne ihtiyaç ne de yer vardı.³

Dördüncü safhaya, iyon hipotezi ve Adrian'ın en parlak öğrencisi Alan Hodgkin ile Hodgkin'in kendi yetenekli öğrencisi ve meslektaşı Andrew Huxley'in fikirleri egemen olmuştur (Resim 5.4). Hodgkin ile Huxley'in iş ilişkisi, işbirliğine ve uyumlu hareket etmelerine dayanıyordu. Hodgkin'in, sinir hücresinin işleviyle ilgili güçlü biyolojik ve tarihsel içgörülerini vardı. Harika bir deney erbabı ve üstün bir kuramcı olarak her zaman, eldeki bulguların ötesindeki anlamlara bakardı. Huxley, teknik becerilere sahip bir matematik sihirbazıydı. Tekil hücrelerin etkinliğini kaydedip görüntülemek için yeni yollar tasarladı, Hodgkin'le birlikte topladıkları verileri betimlemek için matematiksel modeller geliştirdi. Onların işbirliği mükemmeldi, bileşenlerin toplamından fazlası ediyordu.

Hodgkin'in muazzam yetenekleri, daha meslek hayatının başında kendini belli etmişti; 1939'da Huxley'le işbirliği yapmaya başladığında, nöron sinyalleri konusun-

³ Julius Bernstein'ın katkıları için bkz. A. L. Hodgkin, *The Conduction of the Nervous Impulse* (Liverpool: Liverpool University Press, 1967); A. Huxley, *The Axon: Structure, Function and Pathophysiology* içinde, "Electrical activity in nerve: The background up to 1952", S. G. Waxman, J. D. Kocsis ve P. K. Stys (ed.), New York: Oxford University Press, 1995, s. 3-10; B. Katz, *Nerve, Muscle, Synapse* (New York: McGraw-Hill, 1966); ve S. M. Schuetze, "The discovery of the action potential", *Trends in Neuroscience* 6 (1983):164-168.



5.4 Alan Hodgkin (1914-1998) ve Andrew Huxley (doğumu 1917), mürekkep ba-
lığı sinir hücrelerinin dev aksonunda bir dizi klasik çalışma yürüttüler. Potasyum
iyonlarının hücre dışına hareketiyle durağan zar potansiyelinin oluştuğunu söy-
leyen Bernstein'in bu düşüncesini doğrulamanın ötesinde, aksiyon potansiyeli-
nin, hücre içine sodyum iyonlarının girmesiyle oluştuğunu keşfettiler. (Jonathan
Hodgkin ve A. Huxley'in izinleriyle)

da çoktan müthiş katkılarda bulunmuştu. Doktorasını 1936'da Cambridge Üniversitesi'nden almıştı; tezinin konu-
su, "Sinir Hücresinde İletimin Doğası" idi. Şık ayrıntılar
sunduğu tezinde, aksiyon potansiyelinin yarattığı akımın,
aksonun uyuşturulmuş parçası üzerinden atlayıp bunun
ötesindeki uyuşturulmamış kısmı aksiyon potansiyeli
üretmek üzere harekete geçirecek kadar güçlü olduğunu
göstermişti. Bu deneyler sayesinde, artık oluştuktan son-
ra aksiyon potansiyellerinin bozulmadan ya da gevşeme-
den nasıl ilerlediği iyice anlaşılmıştı. Hodgkin göstermişti
ki bunun sebebi, aksiyon potansiyeli tarafından üretilen
akımın, komşu bölgeleri tetiklemek için gerekli olan akım-
dan çok daha büyük olmasıdır.

Hodgkin'in tezinde tasvir edilen araştırma o kadar
önemliydi ve öyle güzel yürütülmüştü ki henüz yirmi iki
yaşında uluslararası bilim camiasının dikkatini çekmeyi

başardı. İngiltere'nin önde gelen fizyologlarından Nobel ödüllü A. V. Hill, Hodgkin'in tez jürisi komitesinde görev almış ve çok etkilenmişti; dolayısıyla bu tezi, Rockefeller Enstitüsü'nün başkanı Herbert Gasser'a gönderdi. Tezle birlikte gönderdiği mektubunda Hodgkin'den, "çok çarpıcı biri" diye bahsediyor ve şöyle devam ediyordu: "Cambridge Trinity Koleji'nde deneysel bir bilimcinin dördüncü yılında burs alması neredeyse duyulmamış bir olay, ancak bu genç adam, bunu başardı."

Gasser, Hodgkin'in tezinin "güzel deneylerle süslü" olduğunu düşünmüş, 1937 yılını Rockefeller'de misafir bilimci olarak geçirsin diye onu davet etmişti. O yıl Hodgkin, komşu laboratuvarında çalışan Grundfest'le arkadaşlık kurdu. Aynı zamanda Hodgkin, Amerika Birleşik Devletleri'nde başka laboratuvarları da ziyaret etmiş, böylece mürekkep balığının dev aksonundan haberdar olmuştu; daha sonra bunu kendi yararına kullanacaktı. Nihayet, evleneceği kadınla da tanıştı, yani Rockefeller Enstitüsü profesörlerinden birinin kızıyla. Sadece bir senede başardıkları hiç de az sayılmaz!

Hodgkin ile Huxley, ilk büyük içgörülerine 1939'da ulaştılar; mürekkep balığının dev aksonunda aksiyon potansiyelinin nasıl üretildiğini incelemek için İngiltere, Plymouth'taki deniz biyolojisi merkezine gitmişlerdi. Britanyalı sinir anatomicisi J. Z. Young, denizin en hızlı yüzücülerinden mürekkep balığının, çapı en az bir milimetre olan devasa aksonunu keşfetmişti; bu aksonun eni, insan bedenindeki çoğu aksonun eninden bin kat geniştir. Neredeyse ince bir spagetti çubuğu kadar kalındır ve çıplak gözle görülebilir. Karşılaştırmalı biyoloji uzmanı olan Young, hayvanların, kendi çevre şartlarında hayatta kalmalarına yarayacak uzmanlaşmış yapılar evrimleştirdiğini biliyordu ve mürekkep balığının, kendisine yırtıcılardan hızlıca kaçma imkânı tanıyan uzmanlaşmış aksonunun, biyologlar için bir talih kuşu olabileceğini fark etmişti.

Hodgkin ve Huxley, mürekkep balığının dev aksonu sayesinde, sinir sistemi bilimcilerinin rüyası olan, hü-

renin hem dışından hem de içinden aksiyon potansiyeli kaydetme işini başarıp aksiyon potansiyelinin nasıl yaratıldığını açıklığa kavuşturabileceklerini sezmekte gecikmediler. Bu akson çok büyük olduğu için, elektrotlardan birini hücre plazması içine tutturup, öteki elektrotu dışarıda bırakabilirlerdi. Yaptıkları kayıtlar sayesinde, Bernstein'ın, durağan zar potansiyelinin -70 milivolt olduğu ve bu potansiyelin, potasyum iyonlarının iyon kanallarından geçmesiyle oluştuğu çıkarımını doğruladılar. Ancak, aksiyon potansiyeli üretmek için, aksonu elektrikle tetiklediklerinde, aksiyon potansiyelinin genişliğini, Bernstein'ın 70 milivolt tahmininin aksine 110 milivolt olduğunu hayretle gördüler. Aksiyon potansiyeli, hücre zarının elektrik potansiyelini, durağan haldeki -70 milivolttan, tepe noktasında +40 milivolta yükseltmişti. Şaşkınlık uyandıran bu farkın, muazzam bir manası vardı: Aksiyon potansiyeli, tüm iyonlar için hücre zarının geçirgenliğinde genel bir bozulmayı temsil eder diyen Bernstein hipotezi yanlış olmalıydı. Bunun yerine hücre zarı, aksiyon potansiyeli sırasında hâlâ seçici bir geçirgenliğe sahip olmalı, bazı iyonları geçirirken bazılarını bırakmamalıydı.

Bu, sıra dışı bir içgörüydü. Aksiyon potansiyeli; duyarlar, düşünceler, duygular ve bellek hakkında beynin bir bölgesinden başka bölgesine bilgi aktarmanın kilit sinyali olduğu için, aksiyon potansiyelinin nasıl üretildiği meselesi, 1939 yılında, tüm beyin bilimindeki en ivedi soru haline gelmişti. Hodgkin ve Huxley bu mesele hakkında derin derin düşündüler, fakat fikirlerini sınamadan, araya İkinci Dünya Savaşı girdi ve ikisi de askere çağrıldı.

Bu iki adam, 1945'e dek aksiyon potansiyeli araştırmalarına geri dönemedi. University College London'dan Bernard Katz'la kısa bir süreliğine çalışan Hodgkin (o esnada Huxley evlilik hazırlıklarıyla meşguldü), aksiyon potansiyelinin yükselip nihai tepe noktasına ulaşmasının, hücre dışı sıvıdaki sodyum miktarına bağlı olduğunu keşfetti. Aksiyon potansiyelinin düşüşü ise, potasyum derişiminden etkileniyordu. Bu buluş, hücredeki kimi

iyon kanallarının seçici olarak sodyum geçirgenliğine sahip olduğunu, bu kanalın sadece aksiyon potansiyelinin yükselmesiyle açıldığını, oysa sırf aksiyon potansiyeli düşerken açılan başka iyon kanallarının da olduğunu gösteriyordu.

Bu fikri dolambaçsız bir şekilde sınamak için Hodgkin, Huxley ve Katz, mürekkep balığının dev aksonuna voltaj kısıkaçı tekniğini uyguladılar; bu teknik, hücre zarındaki iyon akımlarını ölçmek için yeni geliştirilmişti. Yine Bernstein'ın bir buluşunu doğruladılar: Durağan zar potansiyelinin, hücre zarının iki tarafında potasyum iyonlarının eşitsiz dağılımıyla oluştuğunu gösterdiler. Dahası, eski buluşlarını da doğruladılar; hücre zarı yeterli oranda harekete geçirildiğinde, sodyum iyonlarının hücre içine saniyenin binde biri kadar sürede girdiğini, hücre içi voltajı -70 milivolttan +40 milivolta çıkardığını ve aksiyon potansiyeli doğurduğunu görmüşlerdi. İçeriye giren sodyum miktarının artışının hemen ardından dışarıya çıkan potasyum miktarı muazzam yükseliyordu; böylece aksiyon potansiyeli düşer ve hücre içi voltaj başlangıç değerine döner.

Hücre zarı, sodyum ve potasyum iyonları için geçirgenliğindeki değişiklikleri nasıl düzenliyor? Hodgkin ve Huxley, daha önce hayal bile edilmemiş bir iyon kanalı türünün var olduğunu ileri sürdüler: açılır kapanır, menteşeli “kapıları” ya da “geçitleri” olan kanallar. Aksiyon potansiyeli akson boyunca ilerlerken, sodyum ve potasyum kanalları kapılarının birbirini ardına hızlıca açılıp kapandığını söylediler. Aynı zamanda Hodgkin ve Huxley, kapıların açılıp kapanması çok hızlı gerçekleştiği için, bu kapı düzeneğinin, hücre zarı üzerindeki voltaj farkıyla düzenlenmesi gerektiğini de fark etmişlerdi. Dolayısıyla bu sodyum ve potasyum kanallarını “voltaj kapılı kanallar” diye nitelediler. Bunun aksine, Bernstein'ın keşfettiği, durağan zar potansiyelinden sorumlu olan potasyum kanallarını, “kapısız potasyum kanalları” diye nitelediler; çünkü bunların kapısı yoktur ve hücre zarı üzerindeki

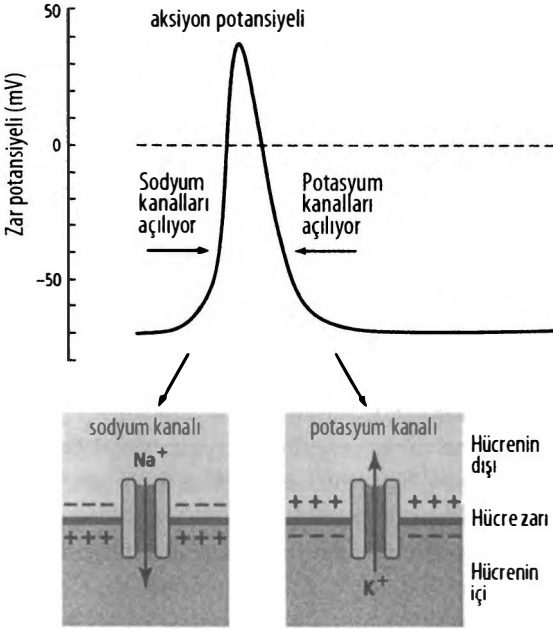
voltajdan etkilenmezler.

Sinir hücresi durağan haldeyken, voltaj kapılı kanallar kapalıdır. Bir uyarıcı hücrenin durağan zar potansiyelini yeterince düşürdüğü zaman, diyelim ki -70 milivolttan -55 milivolta çektiğinde, voltaj kapılı sodyum kanalları açılır ve sodyum iyonları hücrenin içine hücum eder; böylece artı yükte kısa fakat muazzam bir artış gerçekleşir ve zar potansiyeli -70 milivolttan +40 milivolta çıkar. Zar potansiyelindeki aynı değişikliğe tepki olarak, sodyum kanalları az sonra kapanır ve voltaj kapılı potasyum kanalları kısa süreliğine açılır; böylece artı yüklü potasyum iyonlarının hücre dışına akışı kuvvetlenir ve hücre çabucak durağan haldeki -70 milivolta döner (Resim 5.5).

Her aksiyon potansiyeli nihayetinde, hücrenin ideal şartlarına kıyasla hücre içinde daha fazla sodyum, dışında ise daha fazla potasyum birikmesine yol açar. Hodgkin, bu dengesizliğin bir protein tarafından giderildiğini buldu; söz konusu protein, sodyum iyonu fazlasını hücre dışına taşıırken, hücre içine potasyum iyonlarını alır. Sonunda, sodyumun ve potasyumun özgül derişim farkı yeniden sağlanmış olur.

Aksonun bir bölgesinde aksiyon potansiyeli yaratıldığı zaman, bunun ürettiği akım, komşu bölgeyi hareketlendirip aksiyon potansiyeli oluşturmasını sağlar. Sonuçta meydana gelen zincirleme tepki sayesinde, aksiyon potansiyeli, doğduğu yerden yola çıkıp başka bir nöronun (ya da kas hücresinin) yakınlarındaki terminallere varana kadar tüm akson boyunca yayılır. Bu şekilde bir görsel deneyim, devinim, düşünce ya da anı sinyali, nöronun bir ucundan öteki ucuna kadar iletilir.

Hodgkin ve Huxley, günümüzde iyon hipotezi olarak bilinen çalışmalarından ötürü 1963 yılında Fizyoloji-Tıp Nobel ödülünü paylaştılar. Daha sonra Hodgkin, aslında ödülü mürekkep balığına vermek gerektiğini, çünkü dev aksonu sayesinde bu deneyleri mümkün kıldığını söyledi. Ancak bu alçakgönüllülük, iki adamın bizlere sunduğu sıra dışı içgörülerini gözlerden kaçırmamasın; bu içgörüler, be-



5.5 Hodgkin-Huxley modeli; hücre içinden kayıt yapılmış aksiyon potansiyeli için. Artı yüklü sodyum iyonlarının (Na^+) hücreye girişi, hücre içi voltajı değiştirir ve aksiyon potansiyelinin yükselmesini sağlar. Hemen ardından potasyum kanalları açılır ve potasyum iyonları (K^+), hücre dışına çıkar, aksiyon potansiyelinin düşmesine ve hücrenin asıl voltajına dönmesine sebep olurlar.

nim gibi işe yeni girenler dahil bilim camiasına, beynin derinlerinde gerçekleşen sinyalleşmeleri anlayabileceğimize dair bir güven duygusu vermiştir.

Beyin bilimi alanında moleküler biyoloji teknikleri uygulandığında, voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarının aslında protein olduğu gün ışığına çıktı. Bu proteinler hücre zarını enlemesine kaplar, sıvı dolu bir geçit, yani bir iyon gözeneği içerirler ve iyonlar buradan geçer. İyon

kanalları, salt nöronlarda değil, beden her hücresinde mevcuttur; hepsi aslında, durağan zar potansiyeli yaratılması meselesinde Bernstein'in ileri sürdüğü aynı mekanizmadan faydalanır.

Tıpkı daha önce nöron öğretisinin yaptığı gibi, iyon hipotezi de, beynin hücre biyolojisi ile hücre biyolojisinin başka dalları arasındaki bağı perçinlemiştir. Sinir hücrelerinin, tüm hücreler için ortak olan fizik ilkeleri bağlamında anlaşılabilirliğine dair son kanıtı sunmuştur. En önemlisi, iyon hipotezi, sinir hücresi sinyal mekanizmasının, molekül düzeyinde araştırılması için sahneyi hazır hale getirmiştir. İyon hipotezinin genel geçerliği ve öngörme gücü, sinir sistemiyle ilgili hücre araştırmalarını aynı potada eritmiştir: DNA'nın yapısının keşfedilmesinin biyoloji için anlamı neyse, bunun da anlamı hücre biyolojisi için aynıdır.

2003 yılında, iyon hipotezinin ortaya konmasından elli bir sene sonra, Rockefeller Üniversitesi'nden Roderick MacKinnon, iki iyon kanalının, yani kapısız potasyum kanalı ile voltaj kapılı potasyum kanalının proteinlerini meydana getiren atomların ilk üç boyutlu resmini elde ettiği için Nobel Kimya Ödülü'ne layık görüldü. MacKinnon'un, bu iki proteine dair son derece özgün yapısal çözümlenmesiyle açığa çıkarılan kimi özellikler, Hodgkin ve Huxley tarafından inanılmaz bir ileri görüşlülükle tahmin edilmişti.

İyonların hücre zarında bulunan kanallar içinden geçmesi sinir hücresinin işlevi bakımından önemli olduğu için ve sinir hücresinin işlevleri de zihnin işlevleri bakımından önemli olduğu için, iyon kanalı proteinlerini şifreleyen genlerdeki mutasyonların hastalıklara yol açması hiç şaşırtıcı değil. 1990'da, insanlardaki genetik hastalıklardan sorumlu olan molekül kusurlarını nispeten kolaylıkla belirlemek mümkün oldu. Kısa süre içinde, kas ve beyin dokularında görülen nörolojik hastalıkların zeminini oluşturan kimi iyon kanalı kusurları peşi sıra teşhis edildi.

Günümüzde bu hastalıklara kanalopati ya da iyon

kanalında işlevsel bozukluk deniyor. Örneğin, irsî idiyo-
patik epilepsi olarak adlandırılan, yenidoğanlarda görülen
kalıtsal bir hastalığın, potasyum kanalını şifreleyen gen-
lerdeki mutasyonlarla ilintili olduğu bulunmuştur. Kana-
lopatilerin açığa çıkarılmasında ve bunlar için özel teda-
viler geliştirilmesinde yaşanan son ilerlemeleri, Hodgkin
ve Huxley sağolsunlar, iyon kanalı işleviyle ilgili elimizde
bulunan hacimli temel bilimsel bilgi birikimine doğrudan
yorabiliriz.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Adrian, E. D., *The Mechanism of Nervous Action: Electrical Studies of the Neuron*, Londra: Oxford University Press, 1932.
- Bernstein, J., "Investigations on the thermodynamics of bioelectric currents", *Pflügers Arch* 92 (1902):521-562. (İngilizce çevirisi: *Cell Membrane Permeability and Transport*, G. R. Kepner (ed.), 184-210. Stroudsburg, Pa.: Dowden, Hutchinson & Ross, 1979.)
- Doyle, D. A., J. M. Cabral, R. A. Pfuetzner, A. Kuo, J. M. Gulbis, S. L. Cohen, B. T. Chait ve R. MacKinnon, "The structure of the potassium channel: Molecular basis of K⁺ conduction and selectivity", *Science* 280, 1998:69-77.
- Galvani, L., *Commentary on the Effect of Electricity on Muscular Motion*, İngilizceye çeviren: Robert Montraville Green, Cambridge, Mass.: E Licht, 1953. (Luigi Galvani'nin 1933 tarihli *De Viribus Electricitatis in Motu Musculari Commentarius*'unun İngilizce çevirisi.)
- Hodgkin, A. L., *Chance and Design*, Cambridge: Cambridge University Press, 1992.
- _____, *The History of Neuroscience in Autobiography* içinde, "Autobiographical essay", L. R. Squire (ed.), c. 1, 253-92. Washington, D.C.: Society for Neuroscience, 1996.
- Hodgkin, A. L. ve A. F. Huxley, "Action potentials recorded from inside a nerve fibre", *Nature* 144, 1939:710-711.
- Young, J. Z., "The functioning of the giant nerve fibers of the squid", *J. Exp. Biol.* 15 (1938):170-185.

6

SINIR HÜCRELERİNİN SOHBETİ

Harry Grundfest'in laboratuvarına 1955'te girdim; nöronların birbirleriyle nasıl iletişim kurduğu konusundaki büyük ihtilaf artık sona ermişti. Hodgkin ile Huxley'in çığır açan çalışmaları, nöronlar içinde elektrik sinyallerinin nasıl yaratıldığıyla ilgili uzun soluklu gizemi çözmüştü; fakat nöronlar *arasında* sinyalleşme nasıl gerçekleşiyordu? Bir nöronun, ardındaki nöronla "konuşması" için, sinapsın öte tarafına, hücreler arasındaki boşluğu aşacak bir sinyal göndermesi gerekiyordu. Bu, nasıl bir sinyal olabilirdi?

1950'lerin ilk yarısında fikirleri çürütülene kadar, Grundfest ve önde gelen kimi sinir fizyologları, iki hücre arasındaki boşluğu aşan sinyalin *elektriksel* olduğuna, sinaps önü nöronda üretilmiş elektrik akımının sinaps arkası nörona geçmesiyle bu sinyalin ortaya çıktığına yürekten inanıyorlardı. 1920'lerin ikinci yarısından itibaren, belirli sinir hücreleri arasındaki sinyalin, doğası bakımından *kimyasal* olabileceğine yönelik bulgular gelmeye başlamıştı. Bu bulgu, otonom, yani istemsiz sinir sisteminin sinir hücreleriyle yapılan araştırmalardan elde edilmişti. Otonom sinir sistemi, çevresel [periferal] sinir sisteminin bir parçası addedilir; çünkü sinir hücrelerinin kümelenmiş gövdeleri, ki bu yapıya otonom çevresel ganglionlar denir, omuriliğin ve beyin sapının hemen dışına yerleşmiştir. Otonom sinir sistemi, nefes alıp vermek, kalp atışı,

kan basıncı ve sindirim gibi istem dışı yaşamsal edimleri denetler.

Yeni bulgular, kimyasal sinaps sinyali kuramını doğurmuş ve şakayla karışık “çorba-kıvılcım kavgası” diye nitelenen ihtilafa yol açmıştı; Grundfest gibi “kıvılcımcılar” sinaps iletişiminin elektriksel olduğunu söylerken, “çorbacılar” bu iletişimin kimyasal olduğunu ileri sürüyordu.¹

Kimyasal sinaps iletimi kuramı, Henry Dale ile Otto Loewi'nin çalışmalarıyla doğmuştu. 1920'lerde ve 1930'ların ilk yarısında, otonom sinir sisteminin kalbe ve belirli bezlere gönderdiği sinyalleri araştırdılar. Otonom sinir sisteminin nöronlarında aksiyon potansiyeli akson terminaline ulaştığı zaman, sinaps yarığında bir kimyasal salgılandığını, birbirlerinden bağımsız olarak keşfettiler. Günümüzde “nörotransmitter” dediğimiz o kimyasal, sinaps yarığını aşır hedef hücreye varır ve hedef hücre zarının dış yüzeyinde bulunan uzmanlaşmış reseptörler, nörotransmitterleri tanıyıp yakalar.

Almanya doğumlu olup Avusturya'da yaşayan fizyolog Loewi, kalp atış hızını denetleyen iki siniri, yani iki akson demetini incelemişti: Vagus siniri kalp atışını yavaşlatır, hızlandırıcı sinir kalp atışını hızlandırır. Kurbağa üzerinde yaptığı önemli bir deneyde Loewi, vagus sinirini tetikleyip aksiyon potansiyeli göndermesini sağladı; böylece kurbağının kalp atışı yavaşladı. Vagus sinirini harekete geçirdiği sırada ve hemen ardından, kurbağa kalbi-

¹ Grundfest çok uzun süre kıvılcımcı olarak kaldı; Eccles ve pek çok sinir fizyoloğu, sinaps iletiminin kimyasal doğasını kabul ettikten sonra bile bu tavrını sürdürdü. Ben laboratuvarına girmeden bir sene önce, Eylül 1954'te, sinir hücresi iletimiyle ilgili önemli bir sempozyumda Grundfest görüşünü değiştirmişti. Şöyle yazmıştı: “Kısa süre önce Eccles, [sinir hücresinden sinir hücresine gerçekleşen] iletimin kimyasallarla yapıldığı görüşünü benimsedi.... Bizler yanılmış olabiliriz.” D. Nachmanson ve H. H. Merrit (ed.), *Nerve Impulses; Transactions*, New York: Josiah Macy Jr. Foundation, 1956, s. 184.

nin etrafındaki sıvıyı çabucak topladı; bu sıvıyı, ikinci bir kurbağının kalbine zerk etti. Ne çarpıcıdır ki ikinci kurbağının da kalp atışı yavaşladı! İkinci kurbağının kalp atışını yavaşlatmak için aksiyon potansiyeli falan gönderilmemişti; bunun yerine, ilk kurbağının vagus sinirinden salgılanmış bir madde, kalp yavaşlatma sinyalini iletmişti.

Loewi ve Britanyalı farmakolog Dale, çalışmalarını sürdürdüler ve vagus sinirinin salgıladığı maddenin, basit asetilkolin kimyasalı olduğunu gösterdiler. Asetilkolin, nörotransmitter işlevi görür, uzmanlaşmış bir reseptöre bağlanarak kalbi yavaşlatır. Kalp atışını hızlandırmak üzere hızlandırıcı sinirden salgılanan madde, adrenaline ilişkili başka bir basit kimyasaldır. Otonom sinir sistemi nöronları arasında sinyallerin, özgül kimyasal transmitterlerle taşındığını gösteren ilk bulgulara ulaştıkları için, Loewi ve Dale 1936 yılında Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülü'nü paylaştılar.

Nobel Ödülü'nü kazandıktan iki sene sonra Loewi, Avusturyalı Nazilerin bilimi ve akademisyenliği nasıl hor gördüğünü şahsen tecrübe etti. Avusturyalı yurttaşlarının Hitler'i tezahüratlara boğduğu günün ertesinde, Loewi, Yahudi olduğu için kodese tıkıldı. Yirmi dokuz yıldır Graz Üniversitesi'nde farmakoloji profesörlüğü yapan bilimci Loewi, Nobel Ödülü'nden aldığı ve İsveç'te bir bankada duran para ödülünü, Avusturya'da Nazilerin denetimindeki bir bankaya nakletmesi ve ülkeyi hemen terk etmesi koşuluyla serbest bırakıldı. O da öyle yaptı ve kapağı New York Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne attı; yıllar sonra bu okulda, kalpteki kimyasal sinyalleri keşfiyle ilgili bir semineri bizat kendisinden dinleme ayrıcalığını yaşayacaktım.

Loewi ile Dale'in, otonom sinir sistemiyle ilgili öncü çalışması, farmakolojiye eğilimi olan pek çok sinir bilimciyi, muhtemelen merkezî sinir sistemindeki hücrelerin de sinaps yarığı ötesine kimyasal göndererek iletişim kurduğuna ikna etti. Fakat, John Eccles ve Harry Grundfest dahil, kimi elektrofizyologlar şüphelerini sürdürüyordu. Otonom sinir sisteminde kimyasal iletimin önemini tak-

dir ediyorlardı etmesine, fakat beyindeki ve omurilikteki hücrelerin arasında gerçekleşen sinyalleşmenin, kimyasallarla başarılamayacak kadar hızlı olduğuna kanaat getirmişlerdi. Dolayısıyla, merkezî sinir sisteminde elektiriksel iletim olduğunu söyleyen kuramdan vazgeçmediler. Eccles'in hipotezine göre, sinaps önü sinir hücresinde aksiyon potansiyeli tarafından üretilen akım, sinaps yarığını aşar ve sinapsın ardında duran hücreye girer, orada bu akımın şiddetini yükseltir, böylece aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesini sağlar.²

Elektrik sinyallerini kaydetme yöntemleri geliştikçe, motor nöronlar ile iskelet kasları arasındaki sinapsta küçük bir elektrik sinyali keşfedildi; bu keşif, sinaps önü nöronun aksiyon potansiyelinin kas hücresinde doğrudan bir aksiyon potansiyeli başlatmadığını kanıtlıyordu. Bunun yerine sinaps önü aksiyon potansiyeli, kas hücresinde çok daha küçük, ayrı ve sinaps potansiyeli olarak bilinen bir sinyal doğurur. Sinaps potansiyellerinin iki bakımdan aksiyon potansiyellerinden farklı olduğu gösterilmiştir: Çok daha yavaştır ve genlikleri değişkenlik gösterebilir. Dolayısıyla, Adrian'ın kullandığına benzer hoparlörlerde sinaps potansiyeli yumuşak, yavaş, uzatmalı bir tıslama gibi ses çıkarır, aksiyon potansiyelinin keskin güm! güm! güm! sesine benzemez ve sesin kuvveti değişkendir. Sinaps potansiyelinin keşfi, sinir hücrelerinin iki farklı elektiriksel sinyal kullandığını kanıtladı. Uzun mesafeli sinyaller için, sinir hücresinin bir bölgesinden başka bir kısmına bilgi taşımak için aksiyon potansiyelinden faydalanıyorlar; yerel sinyaller için, sinapsın ötesine bilgi nakletmek için sinaps potansiyelinden faydalanıyorlar.

Eccles, Sherrington'ın bahsettiği "sinir sisteminin bü-

² Sinaps iletiminin tarihçesi için bkz. W. M. Cowan ve E. R. Kandel, *Synapses* içinde, "A brief history of synapses and synaptic transmission", W. M. Cowan, T. C. Südhof ve C. F. Stevens (ed.), Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2000, s. 1-87.

tünleşik ediminden” sinaps potansiyellerinin sorumlu olduğunu anında fark etmişti. Herhangi bir anda, herhangi bir sinir patikasında bir hücre, hem tetikleyici hem ketleyici pek çok sinaps sinyalinin bombardımanına maruz kalır; fakat sadece iki seçeneği vardır: aksiyon potansiyeli ateşlemek ya da ateşlememek. Aslında sinir hücresinin temel görevi bu sinyalleri bütünleştirmektir: Sinaps önü nöronlardan aldığı tetikleyici ve ketleyici sinyalleri toplar ve tetikleyici sinyallerin toplamı, ketleyici sinyallerin toplamını ancak belirli bir asgari değerle aştığı zaman aksiyon potansiyeli üretir. Eccles, bitişik sinir hücrelerinden gelen tüm tetikleyici ve ketleyici sinaps potansiyellerini bir potada eritme yetisinin sinir hücrelerinde bulunduğunu ve böylece Sherrington’ın betimlediği eylem tekilliğinin sağlandığını anlamıştı.

1940’ların ortasına gelindiğinde, tartışmanın iki tarafı da, tüm sinaps arkası hücrelerde sinaps potansiyelinin oluştuğunu ve sinaps önü nöronun aksiyon potansiyeli ile sinaps arkası nöronun aksiyon potansiyeli arasındaki önemli halkanın bu sinaps potansiyeli olduğunu kabul etmişti. Ancak bu keşif, tartışmanın odağını daraltmaktan öteye geçmedi: Merkezî sinir sisteminde sinaps potansiyeli elektriksel olarak mı yoksa kimyasal olarak mı başlatılıyordu?

Dale ve Almanya’dan gelmiş başka bir göçmen olan meslektaşı William Feldberg, kalbi yavaşlatmak için otonom sinir sisteminde kullanılan asetilkolin maddesinin aynı zamanda iskelet kaslarını harekete geçirmek için omurilikteki motor nöronlarda da salgılandığını keşfederek kilit bir buluş yapmış oldular. Bu buluş sayesinde Bernard Katz, acaba asetilkolin, iskelet kasındaki sinaps potansiyelinden sorumlu mu sorusuna ilgi duymaya başladı.

Leipzig Üniversitesi’nde ödüllü bir tıp öğrencisi olan Katz, Yahudi olduğu için 1935’te Hitler Almanyasından kaçmıştı. İngiltere’ye gidip A. V. Hill’in University Colle-

ge London'daki laboratuvarına katıldı.³ Katz o sene Şubat ayında İngiliz limanı Harwich'e pasaportsuz gelmişti; bunu "korkunç bir deneyim" olarak anardı. Gelişinden üç ay sonra Katz, Cambridge'te bir toplantıya katıldı; çorba-kıvılcım müsabakasını ring kenarından seyretme fırsatı yakalamıştı. Daha sonra şöyle yazacaktı: "J. C. Eccles ile H. H. Dale arasında gördüğüm şeyin yumruk yumruğa dövüşten farksız olmasına çok şaşırılmışım; başkan [Lord] Adrian ise dünyanın en huzursuz ve isteksiz hakemi gibi davranıyordu." Kıvılcımcıların önderi olan John Eccles, çorbacıların önderi Henry Dale ile çalışma arkadaşlarının ana iddiasını, yani sinir sistemindeki sinapslarda asetilkolinin sinyal transmitteri olarak iş gördüğü iddiasını şiddetle reddeden bir makale sunmuştu. Katz şunu anımsıyor: "Tartışmayı takip etmekte biraz zorlanıyordum, çünkü terimlere aşına değildim. *Transmitter* kelimesini duyunca radyo haberleşmesiyle ilgili bir şey sandım, bu da anlamsız geldiği için, kafam bir parça karışmıştı."

Aslında, Katz'ın kafasının karışması bir yana, kimyasal iletim görüşünün sorunlarından biri, sinaps önü terminalde elektrik sinyalinin kimyasal transmitterin salgılanmasını nasıl sağladığını ve bu kimyasal sinyalin daha sonra sinaps arkası nöronda elektriksel sinyale nasıl dönüştürüldüğünü kimsenin bilmemesiydi. Sonraki yirmi yıl boyunca Katz, bu iki meseleyi çözme ve Dale ile Loewi'nin çalışmasını otonom sinir sisteminden alıp merkezî sinir sistemine uyarlama çabalarına katıldı.

Ancak, Hodgkin ve Huxley'in başına geldiği gibi, savaş tehdidi Katz'ın çalışmalarına da sekte vurdu. İkinci Dünya Savaşı patlak vermeden bir ay önce, Ağustos 1939'da Katz, Londra'da bir Alman olarak kendisini huzursuz hissettiği için, John Eccles'in, kendisine Avustral-

³ Bernard Katz, Britanya'ya gelişini şu makalesinde nakleder: *The History of Neuroscience in Autobiography* içinde, "To tell you the truth, sir, we do it because it's amusing!", L. R. Squire (ed.), c. 1, Washington, D.C.: Society for Neuroscience, 1996:348-381; alıntı: s. 373.



6.1 Sinaps iletimi konusunun üç öncüsü, İkinci Dünya Savaşı sırasında Avustralya'da birlikte çalıştılar ve ardından tek başlarına büyük katkılar yapmayı sürdürdüler. Stephen Kuffler (solda, 1918-1980), kerevit dendritlerinin özelliklerini betimlemişti; John Eccles (ortada, 1903-1997), omurilikte sinaps ketlenmesini keşfetti; Bernard Katz (sağda, 1911-2002), sinaps tetiklenmesinin ve kimyasal iletimin mekanizmalarını gün ışığına çıkardı. (Damien Kuffler'in izniyle)

ya Sidney'de katılma davetini kabul etti.

Bu esnada, Nazilerden kaçmak için Avrupa'yı terk etmiş ve düşünce dünyamı büyük oranda etkilemiş başka bir bilimci olan Stephen Kuffler da Sidney'e gitmiş ve Eccles'in laboratuvarına girmişti (Resim 6.1). Macaristan doğumlu Kuffler, Viyana'da hekim olarak yetişip sonra fizyolog olmuştu; 1938'de Viyana'yı terk etti, çünkü bü-

yükbabasının Yahudi olmasına ilaveten, kendisi sosyalistti. Avusturya'da gençler tenis şampiyonu olan Kuffler, Eccles'in onu laboratuvarına davet etmesinin asıl sebebinin, yetenekli bir tenis partnerine ihtiyaç duyması olduğu şakasını yapardı. Her ne kadar Eccles ve Katz engin deneyime sahip bilimciler olsalar da, Kuffler cerrahi becerileriyle onların hayranlığını kazanmıştı. Tek tek kas liflerini neşteriyle çıkarabiliyordu, böylece tek motor aksondan tek kas lifine gelen sinaps girdisi üzerinde çalışabiliyorlardı; bu becerisi gerçek bir yetenek gösterisiydi.

Katz, Kuffler ve Eccles, sinir ve kas hücreleri arasında kimyasal iletim mi elektriksel iletim mi gerçekleşiyor meselesini tartışarak birlikte yıllarını geçirdiler. Eccles, yavaş bir süreç olması gerektiğini söylediği kimyasal iletime dair bulgular ile sinir-kas sinyallerinin hızını bağdaştırmaya uğraşıyordu. Sinaps potansiyelinin iki bileşeni olduğunu varsaymıştı: elektrik sinyalinin aracı olduğu ilk, hızlı bileşen ve asetilkolin gibi bir kimyasal transmitterin aracı olduğu uzatmalı, tortul bir etki. Katz ve Kuffler, kastaki sinaps potansiyelinin ilk bileşeninden bile asetilkolin kimyasalının sorumlu olduğunu keşfedince, çorba görüşünün yeni üyeleri oldular. İkinci Dünya Savaşı sona yaklaşırken, 1944'te Katz İngiltere'ye döndü, Kuffler ise Amerika Birleşik Devletleri'ne göç etti. 1945'te Eccles, uzmanlık alanında açılan bir profesörlük pozisyonu teklifini kabul edip yeni bir laboratuvar kurmak üzere Yeni Zelanda'daki Dunedin Üniversitesi'ne geçti.

Sinaps iletimiyle ilgili elektrik kuramı hakkındaki şüpheler yapılan deneylerle birlikte çoğaldıkça, iri, sporcu ve normalde zinde ve hevesli bir adam olan Eccles'in cesareti kırıldı. 1960'ların ikinci yarısında onunla arkadaş olduktan sonra bana, bu umutsuz durumunda nasıl bir fikri dönüşüm geçirdiğini ve bunun için müteşekkir olduğunu anlatmıştı. Söz konusu dönüşüm, üniversitenin öğretim üyeleri kulübünde gerçekleşmişti; Eccles, günlük

işlerini bitirdikten sonra nefeslenmek için buraya uğradı. 1946'da yine bir gün kulübe geldiğinde, Karl Popper'la tanışmış; Viyanalı bir bilim felsefecisi olan Popper, Hitler'in Avusturya'yı ilhak edebileceğini öngörüp 1937'de Yeni Zelanda'ya göç etmişti. Sohbetleri sırasında Eccles Popper'a, kimyasal-elektriksel iletim ihtilafını anlatmış, uzun soluklu ve kendisi için temel nitelikli bu tartışmanın kaybetmekte olan tarafında yer aldığından bahsetmiş.

Popper anlatılanlardan adeta büyülenmiş; fakat Eccles'a, umutsuzluğa kapılmak için bir sebep olmadığı yönünde güven vermiş. Bilakis, neşelenmesi gerektiği konusunda ısrarcıymış. Kimse Eccles'in araştırma bulgularına karşı çıkmıyormuş ki, karşı çıktıkları şey onun kuramı, araştırma bulgularına getirdiği yorummuş. Eccles'in nitelikli bilim yaptığını söylemiş. Ancak muhalif varsayımlar çarpıştığında gerçekler açığa çıkar ve gerçeklere dair rakip yorumlar odak noktasına oturtulur; odaklanılan fikirler çarpıştığında ise, bunlardan birinin yanlış olduğu anlaşılır, demiş. Popper, bir yorumun yanlış tarafında olmanın önemli olmadığını eklemiş: Bir bilimsel yöntemin en büyük gücü, bir varsayımı çürütme yetisidir. Bilim, sonsuz ve gitgide incelik kazanan bir varsayım ve çürütme döngüsüyle ilerler. Bir bilimci, doğa hakkında yeni bir fikir ileri sürer ve bir başkası, bu görüşü destekleyen ya da çürüten gözlemler bulmak için çalışır.

Popper'a göre, Eccles'in kendinden hoşnutsuz olmasına gerek yokmuş. Eccles'in laboratuvarına gitmesini, elektriksel iletim konusuyla ilgili fikirlerini ve bu görüşü çürütebilecek deneyleri geliştirmesini istemiş; böylece gerektiği takdirde, elektriksel iletim fikrini bizzat kendisi çürütebilirmiş. Eccles daha sonra bu karşılaşma hakkında şunu yazmıştır:

Benim için bilimsel araştırmanın özü olan şeyi Popper'dan öğrendim; hipotez ortaya koyarken düşünceler üretilmeli, yaratıcı olunmalı, sonra da bunlara şiddetle karşı çıkılmalı; hem mevcut tüm bilgilerden faydalanılmalı hem de deneylerle saldırılar düzenlenmeli. Aslında ondan, sevilen

bir hipotezin çürütülmesinden keyif almayı bile öğrendim, çünkü bu da bilimsel bir başarıdır ve bir hipotezin çürütülmesiyle çok şey öğrenilebilir.

Popper'la ilişkim sayesinde, genelde bilimsel araştırmalarla bağdaştırılan katı geleneklerden kurtulup büyük bir özgürlük duygusu tattım.... İnsan bu kısıtlayıcı dogmalardan yakasını kurtardığı zaman, bilimsel araştırma, yeni bakış açıları kazandıran heyecan dolu bir serüvene dönüşüyor; bana kalırsa bu tutum, o zamandan beri kendi bilimsel yaşamımdan dışarıya yansımıştır.⁴

Eccles, hipotezinin çürütülmesi için uzun süre bekleme-yecekti. Katz, University College London'a döndüğünde, motor nöron tarafından salgılanan asetilkolinin, tüm sinaps fazlarını doğurduğunu ve açıkladığını gösteren dolaysız bulgulara erişti. Asetilkolin, sinaps yarığının ötesine hızla nüfuz ederek ve kas hücresi üzerindeki reseptörlere hızla bağlanarak bu işi gerçekleştirir. İleride, asetilkolin reseptörünün iki büyük bileşenli bir protein olduğu gösterilecekti: asetilkoline-bağlanan bileşen ve iyon kanalı. Asetilkolin, reseptör tarafından tanınıp yakalanınca, iyon kanalının açılmasını sağlar.

Katz çalışmalarını sürdürdü ve kimyasal transmitterlerle açılıp kapanan bu yeni iyon kanallarının, voltaj kapılı sodyum ve potasyum kanallarından iki bakımdan farklı olduğunu gösterdi: Sadece özgül kimyasal transmitterle-

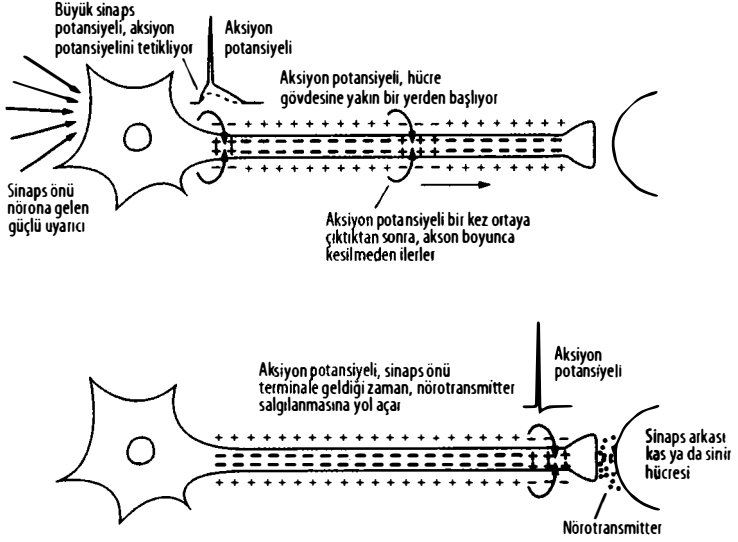
⁴ Eccles'in Popper hakkında söyledikleri için: *The Neurosciences: Paths of Discovery* içinde, "Under the spell of the synapse", F. G. Worden, J. P. Swazey ve G. Adelman (ed.), Cambridge, Mass.: MIT Press, 1976, s. 159-80; alıntı: s. 162 ve 163. Sinapsın ve kıvılcım-çorba kavgasının tarihiyle ilgili başka anılar için bkz. S. R. Cajal, *Recollections of My Life*, İngilizceye çeviren: E. H. Craigie ve J. Cano, *Am. Philos. Soc. Mem.* 8 (1937); H. H. Dale, "The beginnings and the prospects of neurohumoral transmission", *Pharmacol. Rev.* 6 (1954):7-13; O. Loewi, *From the Workshop of Discoveries* (Lawrence: University of Kansas Press, 1953). Paul Fatt, sinaps iletiminden şurada bahseder: "Biophysics of junctional transmission", *Physiol. Rev.* 34 (1954):674-710; alıntı: s. 704.

re tepki verirler ve hem sodyum hem de potasyum iyonlarının geçmesine olanak tanırırlar. Sodyum ve potasyum iyonlarının kanaldan aynı anda geçmesi, kas hücresinin durağan zar potansiyelini -70 milivolttan neredeyse sıfıra getirir. Dahası, her ne kadar sinaps potansiyeli bir kimyasal tarafından üretiliyor olsa da, Dale'in tahmin ettiği gibi hızlıdır. Yeterince büyük olduğunda, kas lifinin kasılmasına yol açan bir aksiyon potansiyeli yaratır (Resim 6.2).

Hodgkin'in, Huxley'in ve Katz'ın çalışmaları, temelde iki farklı iyon kanalı cinsi olduğunu hep birlikte gösterdi. Voltaj kapılı kanallar, nöron içinde bilgi taşıyan aksiyon potansiyelleri yaratır, oysa kimyasal transmitterlerle açılıp kapanan kanallar, sinaps arkası hücrelerde sinaps potansiyelleri yaratarak nöronlar arasında bilgi nakleder (ya da nöronlar ile kas hücreleri arasında). Dolayısıyla Katz, transmitter kapılı iyon kapılarının fiiliyatta, sinaps potansiyeli üretmek suretiyle, motor nöronlardan gelen kimyasal sinyalleri kas hücrelerinde elektriksel sinyallere dönüştürdüğünü keşfetmiştir.

Voltaj kapılı iyon kanallarından kaynaklanan hastalıklar olduğu gibi, transmitter kapılı kanallardan kaynaklanan hastalıklar da vardır. Örneğin, miyasteni, özellikle erkeklerde görülen ciddi bir bağışıklık sistemi hastalığıdır; bu hastalıkta, kas hücrelerindeki asetilkolin reseptörlerini yok eden antikorlar üretilir, böylece kasın hareketi zayıflar. Kas zaafiyeti öyle ciddileşebilir ki hastalar gözlerini açık tutamaz.

Omurilikte ve beyinde sinaps iletimi, motor nöronlar ile kaslar arasındaki sinyalleşmeden kesinlikle daha karmaşıktır. Eccles, 1925 ile 1935 arasındaki yıllarını, Sherrington'la birlikte doğrudan omurilik üzerinde çalışarak geçirmişti. Söz konusu çalışmalara tam zamanlı olarak 1945'te döndü ve 1951'e geldiğinde, motor nöronlardan hücre içi kayıtlar alabilmişti. Eccles, motor nöronların hem tetikleyici hem de ketleyici sinyaller aldığını ve bu sinyallerin, özel



6.2 Aksiyon potansiyelinin yayılması.

reseptörler üzerinde etki eden özel nörotransmitterler tarafından üretildiğini gösteren Sherrington'ın bulgularını doğrulamıştı. Motor nöronlarda, sinaps önü nöronlar tarafından salgılanan tetikleyici nörotransmitterler, sinaps arkası hücrenin durağan zar potansiyelini -70 milivolttan -55 milivolta düşürür; bu, aksiyon potansiyeli ateşlemek için gerekli olan eşik değeridir. Oysa ketleyici nörotransmitterler, zar potansiyelini -70 milivolttan -75 milivolta yükseltir, böylece hücrenin, aksiyon potansiyeli ateşlemesini çok daha zorlaştırırlar.

Beyindeki ana tetikleyici nörotransmitterin glutamat amino asidi olduğunu, başlıca ketleyici nörotransmitterin ise GABA (gamma-aminobütrik asit) amino asidi olduğunu bugün biliyoruz. Benzodiazepinler, barbitüratlar, alkol ve genel anestezipler gibi çeşitli sakinleştirici ilaçlar, GABA reseptörlerine bağlanır, reseptörün ketleyici işlevini kuvvetlendirerek davranışlar üzerinde sakinleştirici bir etki uyandırır.

Böylece Eccles, tetikleyici sinaps iletiminin kimyasallarla gerçekleştirildiğini gösteren Katz'ın bulgusunu doğruladı ve aynı zamanda, ketleyici sinaps iletiminin de kimyasallarla gerçekleştirildiğini ispatladı. Eccles şunu yazmıştır. “Hipotezimi mümkün merteye hassas bir şekilde oluşturmam için Karl Popper beni yüreklendirmişti, böylece hipotezim, deneysel saldırılara ve çürütülmeye açık hale gelecekti. Kendi hipotezimi yine benim çürütmem kısmetmiş.” Eccles, bir zamanlar şiddetle savunduğu elektrik hipotezini bırakıp tüm kalbiyle kimyasal hipotezine geçerek ve bunun her yerde geçerli olduğunu aynı şevkle ve kuvvetle iddia ederek, keşiflerini yüceltmış oldu.

Tam da bu noktada, Ekim 1954'te, Katz'ın harika iş ortaklarından biri olan Paul Fatt, sinaps iletimiyle ilgili usta işi bir derleme yazdı. Fatt, ileri görüşlü bir bakış açısı ortaya koymuştu; bütün sinaps iletiminin kimyasal temelli olduğunu söylemek için şartların henüz olgunlaşmadığını belirtmişti. Sözünü şu görüşle bitiriyordu: “Her ne kadar bu ek noktalarında kimyasal iletimin gerçekleştiğini gösteren her türlü bulgu mevcutsa da ... ki çoğu fizyolog bu bulgulara aşınadır, *belirli ek noktalarında elektriksel iletimin gerçekleşiyor olması muhtemeldir* [vurgu bana ait].”

Üç sene sonra Edwin Furspan ve David Potter, Fatt'ın öngörüsünü ikna edici bir şekilde ispatladı: Katz'ın laboratuvarında çalışan bu iki doktora sonrası araştırmacı, kerevit sinir sisteminin iki hücresi arasında gerçek bir elektriksel iletim vakası bulmuştu. Dolayısıyla, tartışmanın iki tarafının da haklılık payı vardı; bilimsel ihtilaflarda bazen bu olur. İhtilafın yaşandığı o dönemde göz önüne çıkanlar da dahil çoğu sinapsın kimyasal nitelikli olduğu günümüzde malumumuz; fakat kimi nöronlar, öteki sinir hücreleriyle elektriksel sinaps kurar. Bu gibi sinapslarda, iki hücre arasında küçük köprüler mevcuttur; aşağı yukarı Golgi'nin öngördüğü gibi, bu köprüler, elektrik akımının hücreden hücreye geçmesini mümkün kılar.

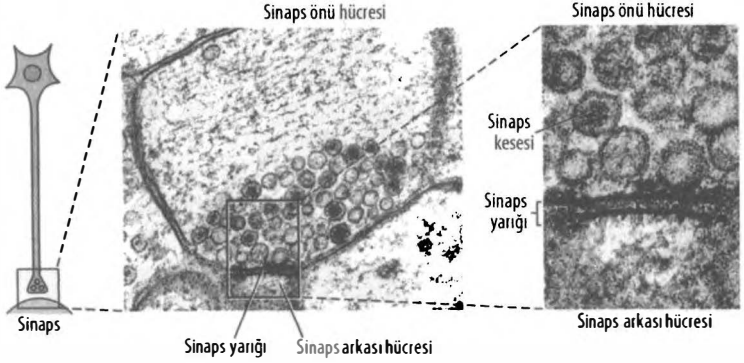
İki cins sinaps iletiminin olması, aklımda birtakım sorular doğurmuştu ve bu sorular, daha sonra düşünce-

lerimde tekrar su yüzüne çıkacaktı. Neden beyinde kimyasal sinapslar egemen? Kimyasal ve elektriksel iletim, davranışların oluşumunda farklı roller mi oynuyor?

Katz, olağanüstü meslek hayatının son safhasında, hedef hücredeki sinaps potansiyeliyle ilgilenmeyi bırakıp, sinyal gönderen hücrenin nörotransmitter salgılamasıyla ilgilenmeye başladı. Sinaps önü terminalde elektriksel bir hadisenin, yani aksiyon potansiyelinin nasıl olup da kimyasal bir transmitter molekülü salgılanmasına yol açtığını bilmek istiyordu. Bu alanda iki çarpıcı keşif yapmıştır. Birincisi, aksiyon potansiyeli bütün aksonu geçip sinaps önü terminale girdiğinde, kalsiyum iyonları geçiren voltaj kapılı kanalların açılmasına sebep olur. Kalsiyum iyonlarının sinaps önü terminal içine doluşmasının başlattığı birtakım moleküler adımlar, nörotransmitter salgılanmasına yol açar. Dolayısıyla, sinyal gönderen hücrede, aksiyon potansiyeliyle açılan voltaj kapılı kalsiyum kanalları, elektriksel bir sinyalin kimyasal sinyale tercüme edilmesi sürecini başlatır, tıpkı sinyal alıcı hücrede, transmitter kapılı kanalların, kimyasal sinyalleri yine elektriksel sinyallere çevirmesi gibi.

İkincisi, Katz, asetilkolin gibi transmitterlerin, akson terminalinden tekil moleküller halinde salgılanmadığını, her biri yaklaşık beş bin molekül içeren ayrı paketler halinde ortama salındığını keşfetti. Katz bu paketlere *kuantum* adını verdi; her paketin, sinaps keseciği dediği, zara bağlı bir kesede durduğunu ileri sürdü. 1955'te, Sanford Palay ile George Palade'in elektron mikroskopuyla aldıkları sinaps görüntüleri, Katz'ın öngörüsünü doğruladı; sinaps önü terminalin keseciklerle dolu olduğunu göstermişlerdi, bu keseciklerin nörotransmitter içerdiği ise daha sonra ispatlanacaktı (Resim 6.3).

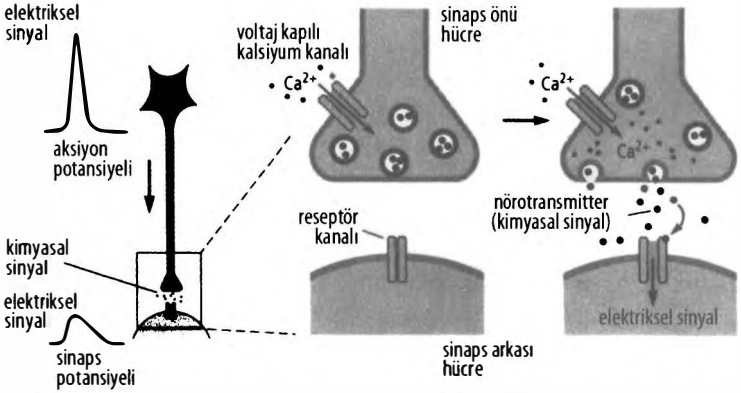
Katz, fikrini sınamak için harika bir stratejik karar aldı. Kurbağa sinir-kas sinapsı üzerinde çalışmayı bırakıp mürekkep balığının dev sinapsına geçti. Bu faydalı siste-



6.3 Sinyaller hücreden hücreye nasıl yolculuk ediyor. Sinapsa ait ilk görüntüler, sinaps önü terminalde sinaps keseciklerinin olduğunu gün ışığına çıkardı; daha sonra bu keseciklerin yaklaşık 5.000 nörotransmitter molekülü içerdiği anlaşılacaktı. Kesecikler, sinaps önü terminalinin zarına yakın bir yerde kümelenir. Burada transmitterleri, iki hücre arasındaki boşluğa, sinaps yarığına salmaya hazırlanırlar. Sinaps yarığını aşan nörotransmitterler, sinaps arkası hücrenin dendritleri üzerindeki reseptörlere bağlanır. (Tekrar baskısı, *Cell*, c. 10, 1993, s. 2, Jessell ve Kandel. Elsevier'in izniyle kullanılmıştır. Ortadaki görüntü, C. Bailey ile M. Chen'in izniyle kullanılmıştır.)

mi kullanan Katz, sinaps önü terminaline giren kalsiyum iyonlarının ne iş yaptığını anlayabildi: Sinaps keseciklerinin, sinaps önü terminalin yüzey zarıyla kaynaşıp zarda delik açmalarını mümkün kılıyorlardı, böylece kesecikler bu delikten, transmitter moleküllerini sinaps yarığına salabiliyordu (Resim 6.4).

Beynin işleyişinin, yani sadece algılamanın değil, düşünmenin, öğrenmenin ve bilgi depolamanın, elektriksel sinyaller kadar kimyasal sinyallerle de gerçekleştirildiğinin anlaşılması, anatomicilerden elektrofizyologlara, biyokimyacılar varana kadar bilimciler için beyin biliminin cazibesini artırdı. Buna ilaveten, biyokimya, biyolojinin evrensel dili olduğu için, sinaps iletimi, biyoloji camiasının dikkatini çekti; benim gibi davranış ve zihin araştırmacıla-



6.4 Elektriksel sinyalden kimyasal sinyale geçiş ve geriye dönüş. Bernard Katz, aksiyon potansiyeli sinaps önu terminale girdiği zaman, kalsiyum kanallarının açılmasını sağladığını ve kalsiyum iyonlarının hücre içine hızla dolduğunu keşfetmişti. Bu da sinaps yarığında nörotransmitter salgılanmasına yol açar. Nörotransmitter, sinaps arkası hücrenin yüzeyindeki reseptörlere bağlanır ve kimyasal sinyaller, yine elektriksel sinyallere çevrilir.

rından bahsetmeye gerek bile yok.

Bütün dünyada İngiltere'nin, Avustralya'nın, Yeni Zelanda'nın ve Amerika Birleşik Devletleri'nin kapılarını, Avusturya'dan ve Almanya'dan kovulan Loewi, Feldberg, Kuffler ve Katz gibi olağanüstü akademisyenlere açması, beyin bilimi için çok talihli olmuştur. Sigmund Freud hakkında anlatılan bir öyküyü anımsıyorum: İngiltere'ye geldiğinde, Londra'nın dış mahallelerinde yaşayacağı güzel evi ona göstermişler. Göçe mecbur kalıp karşılaştığı huzuru ve medeniyeti görünce, tipik Viyanalı alaycılığıyla şu sözleri fısıldamış: "Heil Hitler!"

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

Brown, G. L., H. H. Dale ve W. Feldberg, "Reactions of the normal mammalian muscle cell to acetylcholine and eserine", *J. Physiol.* 87 (1936):394-424.

- Eccles, J. C., *Physiology of the Synapses*. Berlin: Springer Verlag, 1964.
- Furshpan, E. J. ve D. D. Potter, "Transmission at the giant motor synapses of the crayfish", *J. Physiol.* 145 (1959):289-325.
- Grundfest, H., *Handbook of Physiology* içinde, "Synaptic and ephaptic transmission", I. Kısım: *Neurophysiology*, 147-97. Washington D.C.: American Physiological Society, 1959.
- Kandel, E. R., J. H. Schwartz ve T. M. Jessell, *Principles of Neural Science*, 4. baskı. New York: McGraw Hill, 2000.
- Katz, B. *Electric Excitation of Nerve*, Oxford: Oxford University Press, 1939.
- The Release of Neural Transmitter Substances*, Liverpool: University Press, 1969.
- "Stephen W. Kuffler", *Steve: Remembrances of Stephen W. Kuffler* içinde, O. J. McMahan (ed.), Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1990.
- Loewi, O. ve E. Navratil, *Cellular Neurophysiology: A Source Book* içinde, "On the humoral propagation of cardiac nerve action. Communication X: The fate of the vagus substance", I. Cooke ve M. Lipkin Jr. (ed.), 478-85. New York: Holt, Rinehart & Winston, 1972. (Almanca aslı 1926'da basılmıştır.)
- Palay, S. L. "Synapses in the central nervous system", *J. Biophys. Biochem, Cytol.* 2 (Ek) (1956):193-202.
- Popper, K. R. ve J. C. Eccles, *The Self and Its Brain*, Berlin: Springer Verlag, 1977.

7

BASİT VE KARMAŞIK SİNİR HÜCRESİ SİSTEMLERİ

1955'te Columbia Üniversitesi'ne girmemden kısa süre sonra, Grundfest, Dominick Purpura'nın yanında çalışmamı önerdi; Grundfest daha önce bu genç hekimi, sinir cerrahisinden temel beyin araştırmalarına geçmesi için yüreklendirmişti (Resim 7.1). Dom'la tanıştığımda, araştırmalarını beyin korteksi üzerine yoğunlaştırmaya henüz karar vermişti; beyin korteksi, beynin en gelişmiş bölgesidir. Dom, zihinsel durumu değiştiren ilaçlarla ilgileniyordu ve ona yardımcı olduğum ilk deneylerin konusu, görsel sınırların oluşmasında psikedelik [hayal gördüren] LSD (liserjik asit dietilamid) etkeninin rolüydü.

LSD, 1940'larda keşfedilmişti. 1950'lerin ortasına gelindiğinde, eğlence amaçlı yaygın kullanımından ötürü gayet iyi biliniyordu. Aldous Huxley, *Algı Kapıları* başlıklı kitabında LSD'nin kafa yapıcı özelliklerini halka tanıtmıştı; bu kitapta, LSD'nin görsel deneyimlerle ilgili kendi farkındalığını nasıl artırdığını, gözünün önünde güçlü ve parlak renkli imgeler doğurduğunu ve kendisine muhteşem bir berraklık hissi verdiğini anlatır. LSD'nin ve benzeri psikedelik ilaçların algıları, düşünceleri ve hissiyatları değiştirme yetisi, onları başka ilaç sınıflarından çok farklı kılar; hem de bunları, dinî duygu kaynaklı esrime hallerini ve rüyaları bir kenara koyarsak, normalde tecrübe edilmeyen şekillerde değiştirirler. LSD kullanan insanlar genelde zihinlerinin genişleyip ikiye bölündüğü hissini



7.1 Dominick Purpura (doğumu 1927), sinir cerrahisi olarak yetişmiş, fakat tam zamanlı araştırmaya kaymıştı. Korteks fizyolojisine büyük katkıları olmuştur. Grundfest'in laboratuvarında ilk kalışım sırasında, 1955-56'da onunla çalıştım. Sonradan Stanford Üniversitesi'nin ve Albert Einstein Tıp Fakültesi'nin akademi lideri oldu. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

yaşar: Parçalardan biri düzenlidir, algısal farkındalığın yükselmesini tecrübe eder; öteki parça edilgendir, olayları tarafsız bir dış göz gibi izler. Kişinin dikkati normalde iç âleme döner, benlik ile benlik dışı arasındaki net ayrım kaybolur, böylece LSD kullanıcısı evrenle kaynaşmak gibi esrarlı bir his tadar. Pek çok insanda algı bozukluğu, görsel sanrı biçiminde tezahür eder; hatta kimi insanlarda LSD, şizofreniye benzer psikoz tepkisi doğurur. Bu çarpıcı özelliklerinden ötürü, Dom, LSD'nin nasıl işlediğini bilmek istiyordu.¹

Rockefeller Enstitüsü'nde çalışan farmakolog D. W. Woolley ve meslektaşısı E. N. Shaw, bir yıl önce, LSD'nin

¹ LSD'ye cevaben yaşanan görsel deneyimler için: A. L. Huxley, *The Doors of Perception* (New York: Harper & Brothers, 1954) [Türkçesi: *Algı Kapıları*, çev. Mehmet Fehmi İmre]; *The Pharmacological Basis of Therapeutics* içinde, "Drugs of addiction and drug abuse", L. S. Goodman ve A. Gilman (ed.), 7. baskı, New York: Macmillan, 1985; ve D. W. Woolley ve E. N. Shaw, "Evidence for the participation of serotonin in mental processes", *Annals N. Y. Acad. Of Sci.* 66 (1957):649-665; tartışma 665-667.

serotoninle aynı reseptöre bağlandığını bulmuşlardı; serotonin, kısa süre önce beyinde keşfedilmiş ve nörotransmitter olduğu düşünülen bir maddeydi. Araştırmaları için, deneyci farmakologların gözdesi olan bir preparattan faydalanmışlardı: fare rahminin düz kası. Bu kasın, serotonine tepki olarak içten kasılmalar geçirdiğini bulmuşlardı. LSD, serotoninin bu etkisini gideriyordu; bu işi, serotoninin reseptöründen düşürerek başarıyordu. Bu bulgu sayesinde, Woolley ile Shaw, LSD'nin beyinde serotoninin etkisini gideriyor olabileceğini ileri sürdüler. LSD, psikoz tepkileri doğurabildiği için, beyinde serotoninin normal edimini engelleyerek bu işi yapabileceğini de söylediler. Eğer durum buysa, serotonin, akıl sağlığımız, normal zihinsel işlevlerimiz için elzem bir madde olabilir, dediler.

Her ne kadar Dom, beyindeki kimyasallarla ilgili fikirleri sınamak için düz rahim kasını kullanmaya karşı olmasa da, akıl sağlığı ve akıl hastalığı meselesinde beyin işlevini sınamak için daha geçerli olan yaklaşımın, psikedelik ilaçların nasıl işlediğini anlamak için doğrudan beyne bakmak olduğunu düşünüyordu. Özellikle, acaba LSD görsel kortekste, yani görsel algıyla ilgili korteks alanında sinaps etkinliğini değiştiriyor mu bilmek istiyordu; çarpıcı görsel sapmalar ve sanrılar muhtemelen burada gerçekleşiyordu. Dom, kedilerde görsel kortekse ulaşan sinir patikasının üzerinde serotoninin etkisini keşfetmek için kendisine yardımcı olmamı rica etti.

Hayvanları uyuttuk, kafataslarını açıp beyinlerini açığa çıkardık, görsel korteksin yüzeyine elektrotlar yerleştirdik. Düz rahim kasının aksine görsel kortekste, serotoninin ve LSD'nin birbirlerine karşı etki etmediğini bulduk. Bu iki maddenin hem edimi aynıydı, yani ikisi de sinaps sinyalinin ketliyordu, hem de birbirlerinin ketleyici etkinliklerini pekiştiriyorlardı. Dolayısıyla bizim çalışmalarımız ve başka laboratuvarlardan gelen müteakip çalışmalar, LSD'nin kafa karıştırıcı görsel etkilerinin, görsel sistemde serotonin etkisinin bloke edilmesiyle ortaya çıktığını ileri süren Woolley ve Shaw'un düşüncesini

çürütüyor gibi görünmüyordu. (Serotoninin, beyinde on sekiz kadar farklı reseptör türüne etki ettiğini ve LSD'nin, beyin alın lobunda konumlanmış bir reseptör cinsini harekete geçirerek sanrı yarattığını artık biliyoruz.)

Oldukça hoş bir sonuç elde etmiştik. Bu çalışmalarını yaparken Dom'dan, kedilerle deney düzeni kurmanın ve elektriksel kayıt ve tetikleme cihazlarını çalıştırmanın usulünü öğrendim. İlk laboratuvar deneyimlerim, kolejde ve tıp fakültesi sınıflarında bana öğretilen kuru bilimin aksine epey ilgimi çekmişti ve bunu beklemiyordum. Laboratuvar da bilim yapmak, doğa hakkında ilginç sorular ortaya koymanın, acaba bu sorular önemli mi ve doğru şekilde soruldular mı diye tartışmanın, belirli sorular için olası yanıtlar ararken deneyler tasarlamamanın bir vasıtasıdır.

Grundfest'in ve Purpura'nın sorduğu sorular, doğrudan egoyla, süper-egoyla ya da idle ilintili değildi; fakat onların soruları sayesinde sinir biliminin, algı bozuklukları ve şizofreni sanrıları gibi önemli zihinsel hastalıkların kimi yönleriyle alakalı fikirleri sınavacak konuma geldiğini anlamıştım.

Daha önemlisi, Grundfest'le ve Purpura'yla yaptığım sohbetleri büyüleyici buluyordum; başka bilimcilerin çalışmalarına, meslek hayatlarına, cinsel hayatlarına giriyor, bazen harika dedikodular yapıyorlardı. Dom son derece zekiydi, teknik erbabıydı ve epey eğlenceliydi (sonraları ona, sinir biyolojisinin Woody Allen'ı diyecektim). Bilimi, özellikle de bir Amerikan laboratuvarında bilim yapmayı bu kadar seçkin kılan şeyin sadece deneyler olmadığını, aynı zamanda sosyal bağlamın, öğrenciler ile öğretmenler arasındaki eşitlik hissini, açık ve dobra bir şekilde sürekli fikir alışverişinde bulunup eleştiri yapmanın da etkili olduğunu anlamaya başlamıştım. Grundfest ve Purpura birbirlerine hayrandı ve birlikte deneyler tasarlamışlardı; fakat Grundfest, Dom'un verilerini, sanki rakip laboratuvarından biriymiş gibi eleştirirdi. Grundfest, kendi laboratuvarında ve Dom'un laboratuvarında yapılan deneyler söz konusu olunca, başka insanların deneyleri karşısında

olduğu kadar talepkâr davranırdı.

Grundfest'ten ve Purpura'dan, ileride de Grundfest'in genç meslektaşı Stanley Crain'den, beyne dair biyoloji araştırmalarında doğan yeni fikirleri öğrenmekle kalmadım, ayrıca yöntem bilimi ve strateji de öğrendim. Daha geniş bir bağlamda söylemek gerekirse, 1938'de Viyana'da yaşadığım acı anılarımı nasıl sonraki yıllarda takıntı haline getirdiysem, yirmi beş yaşındayken karşılaştığım bu olumlu deney tecrübeleri ve fikirler, düşünce dünyamın ve çalışmalarımın üzerinde öyle muazzam bir etki yapmıştır.

Serotoninle ve LSD'yle ilgili bulgular Dom'u yüreklen-dirmişti; tahlillerini, memeli korteksinde teknik bakımdan mümkün olan en uç noktaya taşıdı. Görsel korteksi etkinleştirmek için fener kullandık. O uyarıcılar, görsel kortekste-ki nöronların dendritlerine bağlanan bir patikayı faal hale getirdi. Dendritler hakkında çok az şey biliniyordu. Özellikle, acaba aksonda olduğu gibi bunlar da aksiyon potansiyeli üretiyor mu bilinmiyordu. Purpura ve Grundfest, araştırmalarına dayanarak, dendritlerin kısıtlı bir elektriksel faaliyeti olduğunu, yani sinaps potansiyeli üretebildiklerini, ama aksiyon potansiyeli üretemediklerini öne sürdüler.

Ne var ki, Grundfest ve Purpura, vardıkları bu sonuçtan emin değillerdi, çünkü yararlandıkları deney yöntemleri, dendritleri araştırmak için yeterli mi değil mi kesin bilmiyorlardı. LSD'nin ürettiği sinaps iletimi değişikliklerini tespit etmek için, Grundfest ve Purpura'nın, ideal şartlarda, görsel kortekste-ki dendritlerden hücre içi kayıt alması ve her seferinde tek dendritten veri elde etmesi gerekiyordu. Bunun için, Katz'ın tek kas lifinde ve Eccles'in tekil motor nöronlarda kullandığı cinsten, küçük cam elektrotlardan yararlanmışlardı. Bir süre müzakere ettikten sonra, hücre içi kayıt almayı başarmanın pek muhtemel olmadığı sonucuna vardılar; çünkü görsel kortekste-ki nöronlar, Katz'ın ve Eccles'in incelediği hücrelerden çok daha küçüktü. Hücre gövdesinin ancak yirmide biri boyutunda olan cılız dendritler, kayıt almanın son derece zor olduğu hedefler gibi görünüyordu.

Stephen Kuffler'le bir kez daha karşılaşmam, bu tartışmanın bağlamında gerçekleşti. Bir akşamüstü Grundfest kupağıma, *Journal of General Physiology*'nin [Genel Fizyoloji Dergisi] bir sayısını fırlattı; bu sayıda, Kuffler'in kerevitte tekil sinir hücreleriyle ve dendritlerle yaptığı çalışmalarını temel alan üç makalesi vardı. Çağdaşım bir sinir fizioloğunun kerevit üzerinde çalışması fikrini düpedüz harika bulmuştum: Freud'un 1882 yılında, henüz yirmi altı yaşındayken yayımlanmış ilk bilimsel makalelerinden biri, kerevitin sinir hücreleri hakkındaydı! Freud, bu çalışması sırasında, Cajal'dan bağımsız bir şekilde, sinir hücresi gövdesinin ve çıkıntılarının tek bir birim, beynin sinyal gönderen birimi olduğunu neredeyse keşfetmişti.

Kuffler'in makalelerini elimden geldiğince okudum. Makalelerin tamamını anlamamış olsam da, kafamda hemen bir ampul yandı: Kuffler'in yaptığı iş, Purpura ile Grundfest'in memeli beyni için niyetlenip başaramadıkları şeydi. Yalıtılmış tek bir sinir hücresinin dendritlerini inceliyordu. Başka bir sinir hücresinin olmadığı bu düzende Kuffler, tek tek dendrit dallarını görebiliyor ve bunların içinde gerçekleşen elektriksel değişimlerin sonuçlarını kaydedebiliyordu.

Kuffler'in makaleleri, bir deneyin başarısı için anatomik bakımdan basit sistemleri seçmenin önemli olduğunu ve omurgasız hayvanların, basit sistemler açısından zengin bir kaynak oluşturduğunu görmemi sağladı. Aynı zamanda bu makaleler bana, deney sistemi tercihinin, biyologların verdiği en önemli kararlardan biri olduğunu anımsattı; daha önce bu dersi, Hodgkin ile Huxley'in mürekkep balığının dev aksonu üzerindeki çalışmasından ve Katz'ın yine mürekkep balığının dev sinapsı üzerindeki çalışmasından öğrenmiştim.

Söz konusu içgörülerin bende büyük etkisi olmuştu; doğrudan kendim için yeni araştırma stratejilerini sınama ya hevesliydim. Kafamda belirli bir fikir yoktu ama biyolog gibi düşünmeye başlıyordum. Tüm hayvanlarda, sinir sistemlerinin mimarisini yansıtan bir nevi zihinsel yaşam

biçimi olduğunu kabul ediyordum; sinir sisteminin hücre seviyesindeki işlevlerini araştırmak istediğimden de emin dim. Bu noktada tek bildiğim, günün birinde herhangi bir fikri, omurgasız bir hayvanla sınamak isteyebileceğimdi.

1956'da tıp fakültesinden mezun olduktan sonra, New York şehrinin Montefiore Hastanesi'nde stajyer doktor olarak bir yıl kaldım. 1957 baharında, ihtisasımdaki kısa seçmeli dönem sırasında Grundfest'in laboratuvarına döndüm ve basit sistemlerin ustası Stanley Crain'le altı hafta zaman geçirdim. Özellikle Crain'i istemiştim; çünkü önemli sorunları çözmek için uygun deney sistemlerini araştırmış bir hücre biyoloğuydu. Beyinden alınıp başka hücrelerden uzakta, doku kültüründe büyütülen tekil, yalıtılmış sinir hücrelerinin özelliklerini inceleyen ilk kişilerden biriydi. Bundan daha basit bir düzenek yok!

Omurgasız hayvanlara, özellikle kerevite merak sar dığımı bilen Grundfest, Crain'in yardımıyla elektrofiziksel bir kayıt sistemi kurmamı önerdi. Hodgkin ile Huxley'in deneyini kerevitin büyük aksonuyla tekrarlamak için bu sistemi kullanabilirdim; bu akson, hayvanın kuyruğunu, dolayısıyla yırtıcılardan kaçışını denetler. Kerevitin akso nu, mürekkep balığının aksonuna kıyasla küçüktür; ama yine de çok büyüktür.

Crain bana, tekil aksonlara yerleştirilebilecek cam elektrotları imal etmeyi, bu elektrotlardan elektriksel ka yıt alıp yorumlamayı gösterdi. Kendi başıma çalışmanın heyecanını ilk kez, o deneyler sırasında tatmaya başla dım; bunlar neredeyse laboratuvar alıştırmaları gibiydi; çünkü yeni bir alanı bilimsel ya da kavramsal bakımdan keşfediyor değildim. Elektriksel sinyalleri kaydetmek için kullandığım yükselticin çıkışını hoparlöre bağladım, tıpkı otuz yıl önce Adrian'ın yaptığı gibi. Ne zaman bir hücreye girsem, aksiyon potansiyelinin çatırtısını ben de duyabi liyordum. Silah sesinden hoşlanmam; fakat aksiyon po tansiyelinin güm! güm! güm! sesi beni sarhoş ediyordu.

Elektrotu aksona başarıyla sokmam ve mesaj gönderen kerevit beynini iş başında dinlemem, benim için çok yoğun bir deneyimdi. İşte, gerçek bir psikanalist oluyordum: Kerevitimin derinlerdeki gizli düşüncelerini dinliyordum!

Kerevitin basit sinir sistemiyle yaptığım ilk deneylerden elde ettiğim, durağan zar potansiyelinin ve aksiyon potansiyelinin ölçümü, aksiyon potansiyelinin ya hep ya hiç nitelikli olduğunun ve durağan zar potansiyelini sıfırlamakla kalmayıp aştığının doğrulanması gibi ulaşılması gayet kolay sonuçlar bende muazzam bir izlenim bırakmış, araştırmalarım için doğru hayvanı seçmenin önemini gözümde doğrulamıştı. Elde ettiğim deney sonuçları hiç özgün değildi; fakat gözüme harika görünüyorlardı.

Laboratuvarında geçirdiğim iki kısa döneme dayanarak, Grundfest, silahlı kuvvetler hizmetine alternatif olarak, Ulusal Akıl Sağlığı Kurumu'nda (UASK) açık olan bir araştırmacı pozisyonuna beni aday göstermeyi teklif etti; bu kurum USK'nın psikiyatri şubesidir. Kore Savaşı'nı müteakip yıllarda hekimler, silahlı kuvvetler üyelerine ve ailelerine tıbbi hizmet vermek üzere görevlendiriliyordu. O zamanlar Sahil Güvenlik'in parçası olan Kamu Sağlığı Hizmetleri, askerliğe uygun görülen kişilerin faal görev yeri seçeneklerinden biriydi ve USK, Kamu Sağlığı Hizmetleri'ne ait bir kuruluştur. UASK Sinir Fizyolojisi Laboratuvarı'nın başındaki Wade Marshall, Grundfest'in tavsiyesiyle beni kabul etti; bu laboratuvara Temmuz 1957'de girmem kararlaştırıldı.²

1930'ların ikinci yarısında Wade Marshall, Amerika Birleşik Devletleri'nde beyin üzerinde çalışan muhtemelen en umut verici ve başarılı genç bilimciydi (Resim 7.2). Günümüzde klasik sayılan bir dizi araştırmada şu soruya yanıt aramıştı: Başta eller, yüz, göğüs ve sırt olmak üzere beden

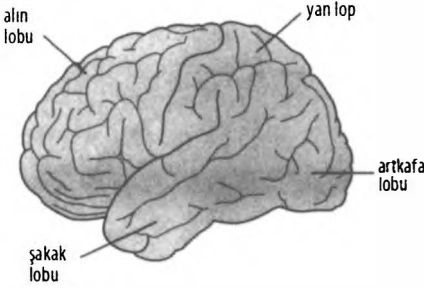
² Bu bölümde bahsettiğim, Wade Marshall'la ilgili anılarımı toplamak için, William Landau'yla, Stanley Rappaport'la ve Wade Marshall'ın oğlu Tom Marshall'la yaptığım sohbetlerden faydalandım.



7.2 Wade Marshall (1907-1972), beyin korteksinde dokunmanın ve görmenin ayrıntılı duyuşal temsillerini haritalandıran ilk bilimciydi. 1947'de UASK'a girdi ve 1950'de UASK Sinir Fizyolojisi Laboratuvarı'nın başına geçti; 1957'den 1960'a kadar bu laboratuvarda onun ekibinde çalıştım. (Louise Marshall'ın izniyle)

yüzeyindeki dokunma reseptörleri, kedilerin ve maymunların beyinde nasıl temsil ediliyor? Marshall ve çalışma arkadaşları, dokunmanın içsel temsilinin uzamsal bir şekilde düzenlendiğini keşfettiler: Beden yüzeyindeki komşu bölgeler, beyinde de yan yanadır.

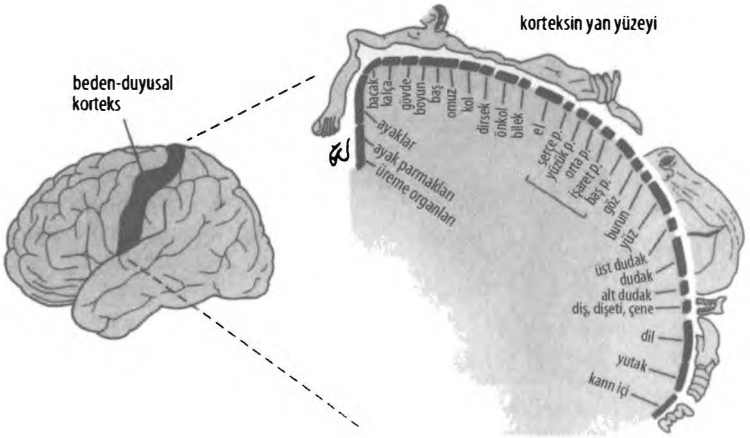
Marshall'ın, araştırmasına başladığı dönemde, beyin korteksinin anatomisi hakkında zaten çok şey biliniyordu. Korteks kıvrımlı bir yapıdır, önbeynin iki simetrik yarımküresini kaplar, dört kısma, yani dört loba ayrılmıştır (alın, çeper, şakak ve artkafa) (Resim 7.3). İnsan beyinin korteksi, düzleştirilmiş haliyle yaklaşık kumaş peçete boyutundadır, belki kalınlığı bundan biraz daha fazladır. Aşağı yukarı yüz milyar sinir hücresi barındırır; her hücrede yaklaşık bin sinaps bulunur; dolayısıyla toplam sinaps bağlantısı sayısı yaklaşık bir katrilyondur.



7.3 Beyin korteksinin dört lobu. Alın lobu, sosyal hükümleri, etkinliklerin planlanmasını ve düzenlenmesini, dilin kimi yönlerini, devinim denetimini ve işler bellek denen bir nevi kısa süreli belleği yöneten sinirsel devrenin parçasıdır. Yan lop, dokunmayla, basıyla, bedenin etrafındaki boşlukla ilgili duyu bilgilerini alır ve bu bilginin tutarlı bir algıya dönüştürülmesine yardımcı olur. Artkafa lobu, görme yetisiyle ilgilidir. Şakak lobu, işitsel bilginin işlenmesiyle, dil yetisiyle ve belleğin kimi yönleriyle ilişkilidir.

Marshall, dokunma duyusuyla ilgili çalışmalarına 1936'da Chicago Üniversitesi'nde yüksek lisans öğrencisiyken başladı. Kedinin bacağındaki tüyleri hareket ettirdiğinde ya da hayvanın derisine dokunduğunda, beden-duyusal korteksteki özgül bir nöron kümesinde elektriksel bir tepki doğduğunu keşfetti; beden-duyusal korteks, dokunma duyusunu yöneten yan lop bölgesidir. Bu çalışmalar sadece, beyinde dokunma duyusunun temsil edildiğini göstermişti; fakat Marshall, çözümlemesini bir adım ileri taşıyabileceğini anında fark etti. Acaba derideki komşu bölgeler, beden-duyusal korteksin komşu bölgelerinde mi temsil ediliyor yoksa rasgele mi dağılmışlar, bilmek istiyordu.

Bu soruya yanıt arayışında Marshall, Johns Hopkins Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü'nün başkanı ve Amerikan biyolojisinin önde gelen şahsiyetlerinden Philip Bard'ın yönetiminde doktora sonrası araştırması yapmak istedi. Marshall, maymunlarla yaptığı çalışmalarda Bard'a katıldı; bu çalışmada, bütün beden yüzeyinin beden-duyu-



7.4 Bedenin duyuşal haritası, beyinde temsil edildiği haliyle. Beyin korteksinin yan lobunda bir şerit olan beden-duyuşal korteks, dokunma duyuşunu alır. Bedenin her kısmı ayrı ayrı temsil edilir. Parmaklar, ağız ve öteki hassas bölgeler, en büyük alanı kaplar. Wilder Penfield, bu kesit haritasına "duyuşal homonkulus" demiştir. Heykelcik çizimi olarak duyuşal homonkulusun bileşik temsili (aşağı-da), kesit haritasını temel almıştır. Bu çizim, büyük elleri, parmakları, ağzı olan bir insanı gösteriyor (Colin Blackmore, *Mechanics of the Mind* adlı kitabından; Cambridge University Press, 1977).

sal kortekste noktası noktasına sinirsel bir harita olarak temsil edildiğini keşfettiler. Parmaklar gibi, beden yüzeyinin birbirine komşu bölgeleri, beden-duyusal kortekste yan yana temsil edilir. Birkaç sene sonra, son derece yetenekli Kanadalı sinir cerrahı Wilder Penfield, bu araştırmanın kapsamını maymunlardan insanlara genişletti, dokunmaya karşı en hassas olan beden yüzeyi kısımlarının, beden-duyusal kortekste en büyük alanlar tarafından temsil edildiğini ortaya çıkardı (Resim 7.4).

Ardından Marshall, retinadaki ışık reseptörlerinin de, artkafa lobunun bir bölgesi olan birincil görsel kortekste muntazaman temsil edildiğini buldu. Son olarak Marshall, şakak lobunda ses frekansları için bir duyu haritası olduğunu, farklı ses perdelerinin beyinde sistemli bir şekilde temsil edildiğini gösterdi.³

Bu çalışmalar, duyusal bilginin beyinde nasıl örgütlendiğine ve temsil edildiğine dair anlayışımızda bir devrim gerçekleştirmiştir. Marshall, farklı duyusal sistemlerin, farklı bilgi türleri taşıyıp beyin korteksinin farklı bölgelerine yöneliyor olsalar da, örgütlenmelerinde ortak bir mantık taşıdığını göstermiştir: Duyu bilgisinin bütünü, beyinde, örneğin göz retinası, kulakta taban zarı ya da beden yüzeyinde deri gibi bedensel duyu reseptörlerinin hassas bir haritası biçiminde topoğrafik olarak örgütlenmiştir.

Bu duyu haritalarını anlamanın en kolay yolu, beden-duyusal kortekste dokunma duyusu temsillerine

³ Marshall'ın çığır açan ilk makaleleri: R. W. Gerard, W. H. Marshall ve L. J. Saul, "Cerebral action potentials", *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 30 (1933):1123-1125; ve R. W. Gerard, W. H. Marshall ve L. J. Saul, "Electrical activity of the cat's brain", *Arch. Neurol. And Psychat.* 36 (1936):675-735. Daha sonra klasik olacak makaleleri: W. H. Marshall, C. N. Woolsey ve P. Bard, "Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey", *J. Neurophysiol.* 4 (1941):1-24; ve W. H. Marshall ve S. A. Talbot, *Visual Mechanisms* içinde, "Recent evidence for neural mechanisms in vision leading to a general theory of sensory acuity", H. Kluver (ed.), Lancaster, Pa.: Cattell, 1942, s. 117-164.

bakmaktır. Dokunma duyusu, derideki reseptörlerle başlar; bu reseptörler, uyarıcının enerjisini, örneğin çimdikle aktarılan enerjiyi duyu nöronlarında elektriksel sinyallere çevirir. Daha sonra bu sinyaller belirli patikaları izleyerek beyne ilerler, beden-duyusal korteksteki hedef noktasına varmadan önce, beyin sapında ve talamusta çeşitli işlemlerden, yani röle safhalarından geçerler. Derinin üzerinde komşu noktalardan yola çıkmış sinyaller her aşamada, yan yana ilerleyen sinir lifleri tarafından taşınır. Örneğin bu şekilde, iki komşu parmağın uyarılması, beyinde komşu sinir hücresi kümelerini faaliyete geçirir.

Beynin duyuusal haritalarını bilmek ve topoğrafik olarak nasıl örgütlendiklerini anlamak, hastaların tedavisinde son derece faydalıdır. Bu haritaların doğruluk payı inanılmaz yüksek olduğu için, klinik nöroloji, her ne kadar beyin görüntüleme tekniklerinin geliştirildiği kısa süre öncesine kadar en basit ve en ilkel araçlardan faydalanmış olsa da, uzun zamandır doğru teşhislerin konulduğu bir daldır: Dokunma duyusunu sınamak için bir tutam pamuk, acı duyusunu sınamak için çengelli iğne, işitme duyusunu sınamak için ses çatalı, refleks hareketlerini sınamak için çekiç yeterli oluyordu. Duyusal ve motor sistemlerdeki rahatsızlıkların yeri, bedendeki mevkiler ile beyin bölgeleri arasındaki bire bir ilişki sayesinde, çarpıcı bir doğruluk payıyla belirlenebiliyordu.

Bu ilişkiye dair çarpıcı bir örnek olan “Jackson duyu felci”dir; ilk defa 1878 yılında Britanyalı nörolog John Hughlings Jackson tarafından tasvir edilmiş belirli bir sara felci türüdür. Bu tarz felç vakasında, hissizlik, yanma ya da batına gibi hisler, vücudun bir yerinde başlar ve başka kısımlara yayılır. Örneğin, hissizlik parmak uçlarında başlayabilir, bir dakikada ele, kola, sırtta ve aynı taraftaki bacağın alt kısımlarına yayılabilir. Hislerin bu sırayla ilerlemesi, vücudun duyu haritasının düzeniyle açıklanır: Beyinde normal dışı bir elektrik etkinliği dalgası anlamına gelen felç, beden-duyusal korteksin yan yüzeyinde, elin temsil edildiği yerde doğar, bacağın temsil

edildiği orta çizgiye doğru kortekste ilerler.

Ne var ki, Marshall'ın harika bilimsel başarılarının bir bedeli vardı. Deneyler, insanı fiziken yoruyordu; bir başladı mı çoğunlukla yirmi dört saatten önce bitmiyorlardı. Sık sık uykusuz kalan Marshall bitkin düştü. Buna ilaveten, Bard'la bir gerilim de yaşamışlardı. 1942'de Marshall, Bard'ı kaba kuvvetle tehdit ettikten sonra akut psikoz paranoya nöbeti geçirdi. Bu akıl hastalığı nöbeti yüzünden Marshall'ın on sekiz ay boyunca hastaneye yatırılması gerekmişti.

1940'ların ikinci yarısında Marshall sinirbilime döndüğünde, tamamen yeni sorunları ele aldı: korteks çöküntüsünün yayılımı, yani deney yöntemleriyle, beyin kabuğunda elektriksel faaliyetlerin onarılabilir şekilde durdurulması. UASK'ya geldiğim dönemde, Marshall harika meslek hayatının artık zirvesinde değildi. Ara sıra deney yapmaktan hâlâ keyif alıyordu, fakat bilimsel güdüsünü ve görüş berraklığını kaybetmişti; enerjisinin ve ilgisinin çoğunu idari meselelere ayırıyordu, ki bu konuda başarılıydı.

Marshall acayip, ruh hali değişken ve olmadık yere şüphelenen biri olsa da, cömert bir laboratuvar başkanıydı; sorumluluğunu taşıdığı genç insanları sonuna kadar desteklerdi. Bir bilim laboratuvarına yaraşan tevazuyu ve ihtimamı çoğunlukla ondan öğrendim. Bilimsel tutum söz konusu olduğunda çitası yüksekti ve kendisiyle dalga geçmeyi bilirdi; yeri geldiğinde anımsattığı özdeyişler bu huyunu yansıttı. Ne zaman bulgularına karşı çıkılsa söylediği şu özdeyiş gözdelelerinden biriydi: "Bizim kafamız karışmış, onların da kafası karışmış, fakat kafamızın karışmasına bizler daha alışkınız." Başka vesilelerde şunu mırıldanırdı: "İşler bir süre böyle gidecek, sonra daha da berbatlaşacak!"

Tevazuya ilaveten Marshall'dan, zamanla ve muazzam kişilik gücüyle, insanın zihinsel bir hastalığı büyük oranda atlatılabileceğini öğrendim (hastalığını tedavi edecek ilaçlar henüz yoktu). Aynı zamanda, böyle yıkıcı bir

hastalıktan kurtulmuş bir kişinin neler başarabileceğini de ondan gördüm. Bilimde üstün bir meslek hayatı geçirecek pek çok genç insan ve bendeniz, başlangıcımızı ve ileride elde ettiğimiz başarıları, Wade Marshall'ın şahsi ve mesleki örneğine borçluyuz. Bariz deneyimsizliğime rağmen, sırf kendisini ilgilendiren meselelerde çalışmamda ısrarcı olmadı. Bunun yerine, ne yapmak istediğim konusunda düşünmem için bana fırsat tanıdı; beyin hücrelerinde öğrenmenin ve belleğin nasıl kotarıldığını incelemek istiyordum. Bilim, insana fikirleri sınaması için yapısal bir fırsat tanır; eğer kişi çuvallamaktan korkmuyorsa, ham, önemli ve cüretli fikirleri sınama şansını yakalar. Marshall bana, yaratıcı düşünmeye çalışmam için özgürlük tanıdı.

Grundfest, Purpura, Crain, Marshall, sonra da Steve Kuffler beni epey etkilemiştir. Hayatımı dönüştürdüklerini söyleyebilirim. Onlar ve Harvard'a giden yolu bana açan Bay Campagna, kişinin fikri gelişiminde öğrenci-öğretmen ilişkisinin önemini ispatlıyorlar. Aynı ölçüde, genç insanların serpilmesinde şansa dayalı etkilerin ve ruh cömertliğinin rolünü de vurguluyorlar. Kendi paylarına gençler, açık zihinli olmak için uğraşmalı ve birinci sınıf zihinlerle birlikte olacakları ortamlarda bulunmak için çaba göstermeliler.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

Eyzaguirre, C. ve S. W. Kuffler, "Processes of excitation in the dendrites and in the soma of single isolated sensory nerve cells of the lobster and crayfish", *J. Gen. Physiol.* 39 (1955):87-119.

_____, "Further study of soma, dendrite and axon scitation in single neurons", *J. Gen. Physiol.* 39 (1955):121-53.

Jackson, J. H., *Selected Writings of John Hughlings Jackson*, J. Taylor (ed.), c. 1. Londra: Hodder & Stoughton, 1931.

- Katz, B., *Steve: Remembrances of Stephen W. Kuffler* içinde, "Stephen W. Kuffler", O. J. McMahan (ed.), Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1990.
- Kuffler, S. W. ve C. Eyzaguirre, "Synaptic inhibition in an isolated nerve cell", *J. Gen. Physiol.* 39 (1955):155-184.
- Penfield, W. ve E. Boldrey, "Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation", *Brain* 60 (1937):389-443.
- Penfield, W. ve T. Rasmussen, *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*, New York: Macmillan, 1950.
- Purpura, D. P., E. R. Kandel ve G. F. Gestrig, "LSD-serotonin interaction on central synaptic activity", Alıntı: D. P. Purpura, "Experimental analysis of the inhibitory action of lysergic acid diethylamide on cortical dendritic activity in psychopharmacology of psychotomimetic acid and psychotherapeutic drugs", *Annals N. Y. Acad. Of Sci.* 66, 1957:515-536.
- Sulloway, F. J. *Freud: Biologist of the Mind*, New York: Basic Books, 1979.

8

FARKLI BELLEK TÜRLERİ, FARKLI BEYİN BÖLGELERİ

Wade Marshall'ın laboratuvarına girdiğim dönem, beyinde egoyu, idi ve süper-egoyu bulmakla ilgili naif düşüncem kadar muğlak olmayan bir fikre kaymıştım; üst düzey zihin süreçlerini anlamak için belleğin biyolojik altyapısını bulmanın etkili bir yaklaşım olabileceğini düşünüyordum. Öğrenmenin ve belleğin, psikanaliz ve psikoterapi için merkezî konumda bulunduğu benim açımdan çok netti. Nihayetinde, pek çok ruhsal sorunun birtakım yönleri öğrenme yoluyla ortaya çıkıyordu ve psikanaliz, öğrenilmiş bu sorunların unutulabileceği ilkesi üzerine kurulmuştu. Daha geniş bir anlamda düşünürsek, öğrenme ve bellek, kimliğimizin merkezini oluşturur. Bizi, olduğumuz kişi yaparlar.

Ancak, o dönemde öğrenme ve bellekle ilgili biyolojidalı çamura saplanmıştı. Harvard'ın psikoloji profesörlerinden Karl Lashley'in düşüncesi bu dal üzerinde egemenlik kurmuştu; Lashley, pek çok bilimciyi, beyinde bellek konusunda uzmanlaşmış özgül bölgeler olmadığına ikna etmişti.

UASK'a gelmemden kısa süre sonra iki araştırmacı bilimci bu görüşe meydan okudu. Yeni yayımladıkları araştırma makalesinde, McGill Üniversitesi Montreal Sinir Cerrahisi Enstitüsü psikologlarından Brenda Milner ve Connecticut Hartford'da sinir cerrahı olan William Scoville, belleğin izini beyinde belirli bölgelere kadar sür-

düklerini bildirdiler. Bu haber, benim ve başkalarının üzerinde büyük bir etki yaratmıştı; çünkü insan zihniyle ilgili çok eski bir ihtilafın, belki nihayet bir karara bağlanabileceği anlamına geliyordu.

20. yüzyılın ortasına kadar, belleğin beyin içinde nerede ikamet ettiği sorusuna dair arayış, beynin, özellikle de beyin korteksinin işleyişiyle ilgili iki rakip görüş tarafından şekillendirilmişti. Görüşlerden biri, beyin korteksinin, özgül işlevlere sahip ayrı bölgelerden meydana geldiğini savunuyordu; örneğin dili, görme yetisini vesaireyi temsil eden beyin bölgesi gibi. Öteki görüş uyarınca zihinsel yetiler, bütün beyin korteksinin birleşik etkinliğiyle üretiliyordu.

Belirli zihinsel yetilerin beyinde özgül bölgelerde konumlandığı görüşünü savunan ilk kişi Franz Joseph Gall olmuştur. Gall, 1781'den 1802'ye kadar Viyana Üniversitesi'nde ders vermiş Alman bir hekim ve sinir anatomicisiydi. Zihin bilimine iki kalıcı kavramsal katkıda bulunmuştur: Birincisi, tüm zihinsel süreçlerin biyolojik temelli olduğunu ve beyinde doğduğunu söylemiştir. İkincisi, beyin korteksinde ayrı bölgeler bulunduğunu ve bunların özgül zihinsel işlevleri yönettiğini ileri sürmüştür.¹

Zihinsel süreçlerin biyolojik temelli olduğunu söyleyen Gall kuramı, onu ikicilikle [düalizm] ters düşürmüştür, ki o zamanın egemen kuramı ikicilikti. Çağdaş felsefenin babası matematikçi René Descartes'ın 1632'de duyurduğu bu kuram, insanoğlunun ikili bir doğası olduğunu savunuyordu: maddesel olan beden ve bedenin dışında ikamet eden, maddesel olmayan, yok edilemez ruh. Bu ikili doğa, iki töz türünü yansıtır. Beyin dahil bedeni dolduran fiziki töz *res externa*, sinirler boyunca iler-

¹ Gall'la ilgili bahis için bkz. A. Harrington, *Medicine, Mind, and the Double Brain: A Study in Nineteenth Century Thought*, Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1987; ve R. M. Young, *Mind, Brain and Adaptation in the 19th Century*, Oxford: Clarendon Press, 1970.

lı işler yaptığı hakkında da fikir yürütmüştür. O zamanın akademik psikoloji alanı, yirmi yedi zihinsel meleke belirlemişti. Gall, bu melekeleri yirmi yedi farklı korteks bölgesine atfetmiş, her birini “zihinsel organ” diye adlandırmıştı. (İlave bölgeler daha sonra Gall ve başkaları tarafından eklenmiştir.) Olgusal bellek, ihtiyat, ağzı sıkılık, umut, Tanrı inancı, yüce gönüllülük, anne baba sevgisi ve aşk gibi zihinsel melekeler hem soyut hem de karmaşıktı; yine de Gall, her melekenin beyinde tek, ayrı bir bölgenin denetimi altında olduğunda ısrarcıydı. Belirli bir mevkide konumlanmış işlevlerle ilgili bu kuram, ertesini yüzyıla taşıyıp süregidecek bir tartışma başlatmıştı.

Gall’ın kuramı, her ne kadar ilkece doğru olsa da, ayrıntılarında kusurludur. Birincisi, Gall’ın zamanında ayrı zihinsel işlevler olarak değerlendirilen “melekelerin” çoğu, beyin korteksinin tek bölgesinden doğamayacak kadar karmaşıktır. İkincisi, Gall’ın zihinsel işlevleri özgül beyin bölgelerine atfetme yöntemi hatalıdır.

Gall, beyinlerini kısmen kaybetmiş insanların davranışlarını inceleyen çalışmalara güvenmiyordu, dolayısıyla klinik bulguları göz ardı etmiştir. Bunun yerine, kafatası araştırmalarını temel alan bir yaklaşım geliştirmiştir. Beyin korteksinde her alanın kullanmayla büyüdüğüne ve bu büyümenin, o alan üzerine denk gelen kafatası bölgesinde bir çıkıntı oluşturduğuna inanıyordu (Resim 8.1).

Gall bu görüşünü aşama aşama geliştirmiş, hatta işe ta gençliğinde başlamıştı. Okuldayken, en zeki sınıf arkadaşlarının çıkık alınları ve gözleri olduğu izlenimini edinmiş. Bunun aksine, tanıştığı, aşkla dolup taşan büyüleyici bir dulun kafasının arka kısmı çıkıkmiş. Dolayısıyla Gall, yüksek zekânın, beynin ön bölümünde büyük bir kütle oluşturduğuna, oysa büyük aşk tutkusunun, arka tarafta iri bir kütle ürettiğine inanıyordu. Her vaka da, beyni kaplayan kafatası, bu bölgelerde beynin büyümesiyle genişliyormuş. Gall, özgül melekelerle donanmış insanların kafatasları üzerindeki çıkıntıları ve tümsekleri inceleyerek, o melekelerin beyindeki merkezlerini belirle-

yebileceğini düşünüyordu.

Genç bir hekim olarak Viyana'da bir akıl hastalıkları hastanesinin başına geçirildiği zaman, bu düşüncesini sistemli bir hale getirme fırsatını yakaladı. Orada suçluların kafataslarını inceledi ve kulağın üstünde kalan bir tümseğin, etçil hayvanlardaki tümsekle çarpıcı benzerlikler sergilediğini buldu; Gall bu tümseği, sadist ve yıkıcı davranışlardan sorumlu olduğuna inandığı beyin bölgesiyle bağdaştırdı. Zihinsel melekelerin yerini belirleme yaklaşımı "frenoloji" dalını doğurmuştur; bu dal, kişiliği ve özellikleri, kafatası şekliyle ilişkilendirir.

1820'lerin ikinci yarısına gelindiğinde, Gall'ın fikirleri ve frenoloji dalı halk arasında bile son derece rağbet görür olmuştu. Deneysel nörolog Fransız Pierre Flourens, bu fikirleri sınamaya karar verdi. Deneylerinde çeşitli hayvanlardan faydalanan Flourens, Gall'ın özgül zihinsel işlevlerle bağdaştırdığı beyin korteksi alanlarını tek tek beyinden çıkarıp aldı; fakat Gall'ın öngördüğü davranış kusurlarından hiçbiri denek hayvanlarda oluşmadı. Aslında Flourens, herhangi bir davranış kusurunu, kortekste özgül bölgelerle bağdaştıramamıştı. Önemli olan, çıkarılan alanın yeri ya da ilgili davranışın karmaşıklığı değil, çıkarılan bölgenin boyutuydu.

Dolayısıyla Flourens, beyin yarım kürelerinde tüm bölgelerin eşit önem taşıdığı sonucuna vardı. Korteksin eşpotansiyelli olduğunu ileri sürdü; bunun beyinde her bölgenin herhangi bir beyin işlevini icra edebileceğini kastediyordu. Dolayısıyla, beyin korteksinin belirli bir alanında oluşacak hasar, herhangi bir yetiyi ötekilerden fazla etkilemeyecektir, diyordu. Flourens şöyle yazmıştır: "Tüm algılar, tüm istençler bu [beyin] organlarında aynı yeri kaplar; böylece algılama, idrak etme, irade gösterme yetileri esasen tek bir yetiyi oluşturur."

Flourens'in görüşleri hızla yayıldı. Bu fikirlerin hızlıca kabul edilmesinin kısmi sebebi kesinlikle, deneysel çalışmalarının güvenilir olmasıydı; fakat aynı zamanda, Gall'ın beyinle ilgili maddeci görüşlerine karşı dinî ve siyasi bir

tepkiyi de temsil ediyorlardı. Eğer maddeci görüş doğruysa, ruhu, insanın bilişsel işlevlerinin elzem bir aracısı olarak farz etmenin anlamı kalmazdı.

Gall'ın takipçileri ile Flourens'in takipçileri arasındaki ihtilaf, müteakip yirmi otuz yıl içinde beyinle ilgili fikirleri renklendirmiştir. Bu ihtilaf, 19. yüzyılın ikinci yarısında, Paris'te Pierre-Paul Broca ve Almanya Breslau'da Carl Wernicke adlı iki nöroloğun bu meseleye ilgi göstermesine dek çözülemedi. Özgül dil yetisi yetersizlikleri, yani afazileri olan hastalarla yaptıkları çalışmalarında Broca ve Wernicke, birtakım önemli keşiflerde bulundular. Hep birlikte bu keşifler, insan davranışları araştırmalarında en heyecan verici fasıllardan birini oluşturur; ismini koymak gerekirse, karmaşık bilişsel bir yeti olan dil yetisinin biyolojik temeline dair ilk içgörüyü bu keşifler oluşturmuştur.

Broca ve Wernicke, Gall'ın fikirlerini sınamak için Flourens gibi normal beyinden faydalanmak yerine, hastalık hallerini araştırdılar; o zamanın hekimleri bu hastalıkları “doğanın deneyleri” diye nitelerdi. Özgül dil yetisi bozukluklarını, beyin korteksinin belirli alanlarında oluşmuş tahribatlarla bağdaştırmayı başardılar; böylece üst düzey zihinsel işlevlerden en azından bazılarının o bölgelerde doğduğunu gösteren ikna edici bulgulara ulaşmış oldular.

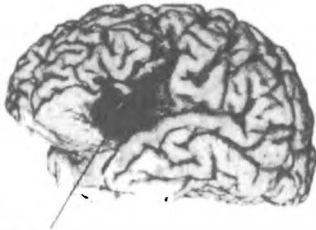
Beyin korteksinin iki önemli vasfı bulunur. Birincisi, her ne kadar beynin iki yarımküresi birbirinin ayna görüntüsü gibi görünse de, hem yapısal hem de işlevsel farklar barındırır. İkincisi, her yarımküre öncelikle, bedenın ters tarafını duyumsamayla ve hareket ettirmeyle ilişkilidir. Dolayısıyla, bedenın sol tarafından, diyelim ki sol elden gelen duyuşsal bilgi, beyin korteksine giderken yolda sinir sisteminin sağ tarafına geçer. Keza, sağ yarımküredeki motor bölgeler, bedenın sol tarafının devinimini denetler.

Aynı zamanda cerrah ve antropolog da olan Broca (Resim 8.2), günümüzde “sinir psikolojisi” dediğimiz alanı kurdu; bu bilim dalı, zihinsel işlemlerde beyin hasarıyla

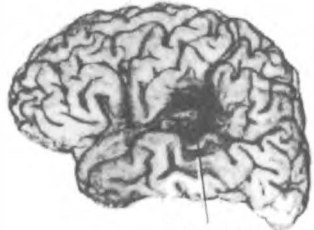
Paul Broca



Carl Wernicke



doku hasarı



doku hasarı

Broca (1824-1880) sol beyin yarımküresinin alın lobunun hasar görmesinin bir kişinin konuşmasını imkânsız hale getirdiğini keşfetmiştir.

Wernicke (1848-1905) beynin sol yarımküresinin arka bölümündeki hasarın bir kişinin konuşulani anlamasını imkânsız hale getirdiğini keşfetmiştir.

8.2 Dil yetisinde beynin işlevine ilişkin araştırmalarının iki öncüsü. (Portreler şu kitaptan alınmıştır: *Essentials of Neural Science and Behavior*, Kandel, Schwartz ve Jessell, McGraw-Hill, 1995. Beyin görüntüleri, Hanna Damasio'nun izniyle)

oluşan değişiklikleri inceler. 1861 yılında, Leborgne adında, elli bir yaşında Parisli bir kunduracının durumunu tasvir etti; bu adam, yirmi bir sene önce felç geçirmişti. Felcin sonucunda Leborgne, akıcı konuşma yetisini yitirmişti; gerçi konuşulan dili gayet güzel anladığını yüz ifadeleriyle ve hareketleriyle belli ediyordu. Leborgne'da, konuşmayı etkileyen geleneksel motor kusurlardan hiçbiri yoktu. Dilini, ağzını, ses tellerini hareket ettirmekte

sıkıntı yaşamıyordu. Aslında, hiç zorlanmadan münferit kelimeleri dile getirebiliyor, ıslık çalabiliyor, ezgiler mırıldanabiliyordu, fakat dilbilgisi kurallarıyla konuşamıyor, cümle kuramıyordu. Dahası, çektiği sıkıntı konuşma diliyle sınırlı değildi; Leborgne fikirlerini yazıyla da ifade edemiyordu.

Broca'nın ilk muayenesinden bir hafta sonra Leborgne vefat etti. Ölüm sonrası muayenede Broca, alın lobunun bir bölgesinde, günümüzde Broca alanı denen yerde hasarlı bir bölge, bir yara keşfetti (Resim 8.2). Ardından, konuşma yetisini yitirmiş sekiz hastanın daha beyinlerini ölümlerinden sonra inceledi. Her birinin sol yarımküre alın lobunda benzer yaralara rastladı. Broca'nın bulguları, tanımlanmış zihinsel bir becerinin kortekste özgül bir bölgeye atfedilebileceğine dair ilk gözlemsel kanıtı. Tüm hastaların yaraları sol yarımkürede olduğu için, Broca, her ne kadar görünüşte simetrik de olsalar, iki yarımkürenin farklı rolleri olduğunu belirledi. Bu keşif sayesinde, beynin işlevleriyle ilgili en ünlü ilkelerden birini 1864'te ilan etmiştir: "*Nous parlons avec l'hémisphère gauche!*" (Sol yarımküreye konuşuyoruz!)²

Broca'nın keşfi, başka davranışsal işlevlerin korteksteki yerini arama çalışmalarını tetikledi. Dokuz yıl sonra iki Alman fizyolog, Gustav Theodor Fritsch ve Eduard Hitzig, köpeklerin beyin korteksinde belirli bölgeler elektrikle uyarıldığı zaman, bacaklarını öngörülebilir biçimlerde hareket ettirdiklerini gösterince, bilim camiasında heyecan uyandırdılar. Dahası Fritsch ve Hitzig, bu hareketlerden sorumlu tekil kas gruplarını denetleyen küçük korteks alanlarını da tanımlamışlardı.

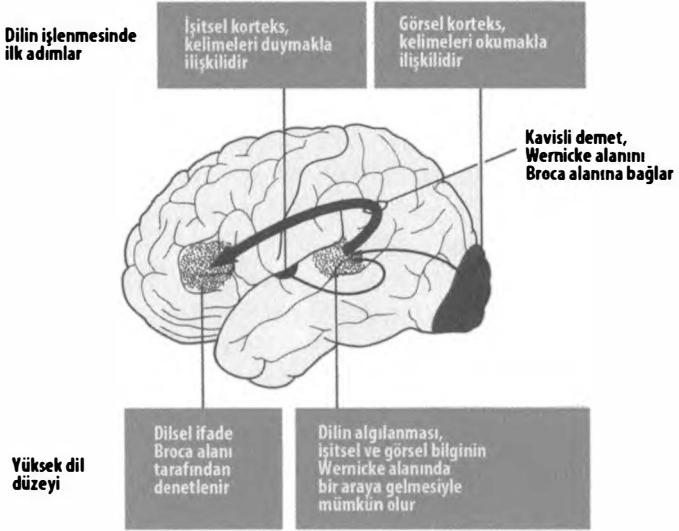
1879'da Carl Wernicke (Resim 8.2), ikinci bir afazi

² Broca'nın, konuşma yetisini sol yarımkürenin yönettiğini ilan edişi şurada yayımlanmıştır: "Sur le siège de la faculté du langage articulé", *Bull. Soc. Antropol.* 6 (1868):337-393; alıntı s. 378. Bu makaleyi İngilizceye çevirenler: E. A. Berker, A. H. Berker ve A. Smith, "Localization of speech in the third left frontal convolution", *Arch. Neurol.* 43 (1986):1065-1072.

türü betimledi. Bu bozukluk, konuşamamayla ilintili değildir; konuşma ya da yazı dilinin anlaşılması konusunda sorun yaşanır. Dahası, Wernicke afazisi olan insanlar konuşabilse de, söyledikleri şeyler başka insanlara tamamen saçmalık gibi gelir. Broca afazisi gibi bu afazinin de sebebi, beynin sol tarafında oluşmuş bir yaradır; fakat bu durumda hasar beynin arka tarafında, günümüzde Wernicke alanı denen yerde ortaya çıkar (Resim 8.2).

Kendi çalışması ile Broca'nın çalışmasını temel alan Wernicke, dil yetisini oluşturmak üzere korteksin nasıl düzenlendiğine dair bir kuram ileri sürdü. Bu kuram, dille ilgili mevcut anlayışımıza kıyasla sade olsa da, beyne güncel bakış biçimimizle tutarlıdır. İlk ilke olarak Wernicke, her türlü karmaşık davranışın, beyinde tek bölgenin değil, uzmanlaşmış ve birbirine bağlı birtakım bölgelerin ürünü olduğunu söyledi. Dil söz konusu olunca, bu bölgeler Wernicke alanı (idrak) ile Broca alanıdır (dışavurum). Wernicke, bu iki alanın bir sinir patikasıyla birbirine bağlı olduğunu biliyordu (Resim 8.3). Aynı zamanda, dil yetisini yöneten sinir ağları gibi, uzmanlaşmış bölgelerden meydana gelen, iç içe geçmiş büyük sinir ağları sayesinde insanların, yekpare bir zihinsel etkinlik tecrübe ettiğini de anlamıştı.

Beyinde farklı bölgelerin farklı amaçlarda uzmanlaştığı fikri, çağımızın beyin biliminde merkezî bir konuma sahiptir; Wernicke'nin ortaya koyduğu, birbirine bağlı, uzmanlaşmış bölgelerden oluşan sinir ağı modeli, beyin araştırmalarında egemen olan kalıptır. Araştırmacıların onca yıl boyunca bu sonucu atlamış olmasının sebeplerinden biri, sinir sisteminin başka bir örgütlenme ilkesi olabilir: Beyin devrelerinin bünyesinde ihtiyaç fazlası donanım vardır. Pek çok duyuşsal, motor ve bilişsel işleve, birden fazla sinir patikası hizmet eder; aynı bilgi eşzamanlı olarak beynin koştur bölgelerinde işlenir. Bir bölge ya da patika zarar gördüğü zaman, ötekiler bu kaybı, en azından kısmen telafi edebilir. Telafi işe yaradığında ve davranış bozukluğu ortaya çıkmadığında, araştırmacılar, beyinde



8.3 Dil gibi karmaşık bir davranış, beyinde birtakım bölgelerin birbirleriyle bağlanmasını içerir.

hasarlı bölgeyi bir davranışla bağdaştırmakta zorlanır.

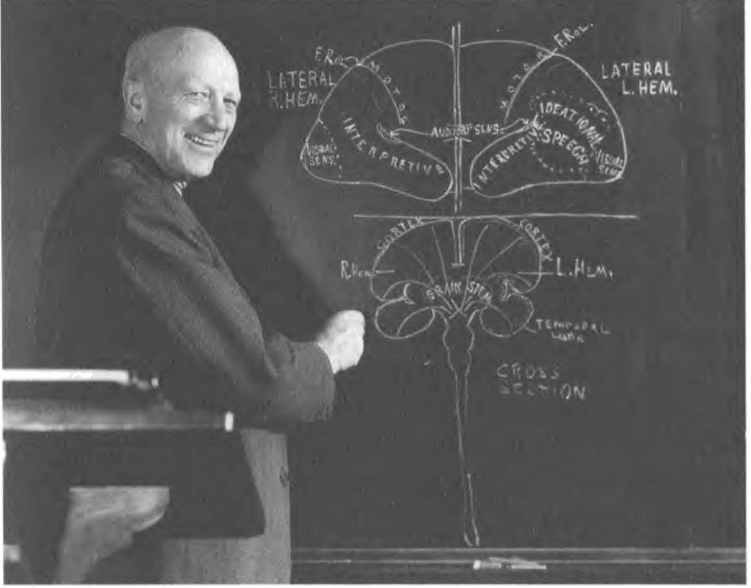
Lisanın beyinde özgül bölgeler tarafından üretilip anlaşıldığının öğrenilmesi, duyuları yöneten bölgelerin tanımlanması, Wade Marshall'ın ileride dokunmayla, görmeyle ve işitmeye ilgili duyu haritalarını keşfetmesinin altyapısını oluşturmuştu. Bu arayışların yönünü belleğe çevirmesi sadece zaman meselesiydi. Aslında, acaba bellek eşsiz bir sinirsel süreç midir yoksa motor ve duyuşal süreçlerle ilişkili midir gibi temel bir soru hâlâ yanıtlanmamıştı.

Bellekten sorumlu bir beyin bölgesi belirleme, hatta belleği eşsiz bir zihinsel süreç olarak tanımlama yolundaki ilk çabalar başarısız olmuştur. 1920'lerde gerçekleştirdiği bir dizi meşhur deneyde Karl Lashley, fareleri basit bir labirenti aşacak biçimde eğitmişti. Ardından beyin kor-

tekslerinden farklı bölgeleri çıkardı ve eğitimlerini ne kadar hatırlıyorlar diye görmek için yirmi gün sonra onları yeniden sınavı. Lashley, bu deneylere dayanarak, kütle etkinliği yasasını oluşturdu; buna göre, belleğin çalışmasındaki bozulmanın ciddiyeti, beyinde belirli bir mevkiyle değil, çıkarılan korteks alanının boyutuyla ilgilidir. Dolayısıyla Lashley, yüzyıl önce Flourens'in söylediklerini yankılayarak şunu yazdı: "Labirent alışkanlığı oluştuktan sonra, serebrumun [beyin korteksi] tek bölgesine yerleşmiyor kesinlikle; bu alışkanlığın performansı bir şekilde sağlam dokunun miktarıyla şekilleniyor."

Yıllar sonra Lashley'in sonuçları, Montreal Nöroloji Enstitüsü'nde Wilder Penfield ve Brenda Milner tarafından yeniden yorumlanacaktı. Farelerle yapılan deneylerin sayısı arttıkça, bellek işlevinin yerini araştırmak için labirentlerin uygun olmadığı açıklığa kavuştu. Labirentin girdisini çıktısını öğrenmek, farklı farklı duyuşsal ve motor yetileri ilgilendiren bir faaliyettir. Hayvan bir duyuş ipucundan (mesela dokunma) yoksun kaldığında, öteki duyuşlarından (görme ya da koklama gibi) faydalanarak içinde bulunduğu mekânı pekâlâ tanıyabilir. Buna ilaveten, Lashley çabalarını beyin korteksi üzerinde yoğunlaştırmıştı, yani beynin dış katmanına odaklanmıştı; beynin derinlerinde bulunan yapıları incelememişti. Müteakip araştırmalar göstermiştir ki pek çok bellek çeşidi, derindeki bu bölgelerin en az bir tanesine ihtiyaç duyar.

İnsan belleğinin kimi yönlerinin beyinde özgül bölgelerde depolanabileceğine dair ilk iddia, 1948'de Penfield'in sinir cerrahisi çalışmalarından doğdu (Resim 8.4). Penfield, Rhodes bursu aldığı dönemde Charles Sherrington'ın yanında fizyoloji öğrenmişti. Fokal sara tedavisi için cerrahiden faydalanıyordu; bu hastalık, korteksin sınırlı bölgelerinde felçler meydana getirir. Günümüzde hâlâ kullanılan bir teknik geliştirdi; bu teknik, hastanın zihinsel işlemleriyle ilgili beyin alanlarına zarar vermekten kaçınarak ya da zararı asgariye çekerek, saralı dokunun çıkarılmasını içerir.



8.4 Wilder Penfield (1891-1976), sara ameliyatları sırasında bilinçli hastaların beyin yüzeyini açmıştı. Korteksin farklı bölgelerini uyardı ve hastaların tepkileri üzerinden, şakak lobunu bellek depolanması için olası bir yer olarak tanımladı. (Penfield Arşivi'nin ve Montreal Nöroloji Enstitüsü'nün izniyle)

Beyinde acı reseptörü olmadığı için, ameliyat lokal anesteziyle yapılabilir. Dolayısıyla Penfield'ın hastaları ameliyat sırasında tamamen bilinçli oluyorlardı ve deneyimlerini aktarabiliyorlardı. (Bu durumu, meslek hayatı boyunca kedilerle ve maymunlarla çalışmış olan Sherrington'a anlatırken, Penfield şunu söylemeden edemedi: “Düşün, sana konuşarak yanıt veren bir deney düzeniğin var.”) Penfield, ameliyat sırasında hastaların beyin korteksinin çeşitli alanlarını zayıf elektrik akımlarıyla uyardı, hastaların konuşma ve dili anlama kabiliyetlerinde bu uyarıcının etkilerini belirledi. Hastalarının tepkileri sayesinde Broca ve Wernicke alanlarının tam yerini tespit etti ve saralı dokuyu çıkarırken bu alanlara zarar vermeye özen gösterdi.

Yıllar içinde Penfield, bini aşkın kişinin beyin korteksi yüzeyini inceledi. Zaman zaman, elektriksel uyarıcıya tepki olarak hastalar, karmaşık algılar ya da deneyimler betimliyordu: “Sanki bir ses bazı kelimeler söylüyor, fakat ses öyle cılız ki ne dediği anlaşılıyor.” Ya da, “Kedili, köpekli bir resim görüyorum... köpek kediyi kovalıyor.” Bu tarz tepkilere nadiren rastlıyordu (vakaların sadece yüzde sekizinde görülüyordu) ve daima beynin sadece şakak lobunun uyarılmasıyla ortaya çıkıyorlardı, başka bölgelerden böylesi tepkiler almıyordu. Bu tepkiler Penfield’in aklına, şakak lobunun elektrikle uyarılmasından doğan tepkilerin, bellekten ufak parçalar, kişinin hayatındaki tecrübelerin bir kesiti olabileceğini getirdi.

Ernst Kris aracılığıyla tanıdığım psikanalist Lawrence Kubie, Montreal’e gitmiş ve Penfield’in hastalarının sözlerini gözden geçirmek için seslerini kaydetmişti. Kubie, şakak lobunda, önbilinçli bilinçdışı denen özel bir bilinçdışı bilginin depolandığına kanaat getirmişti. Tıp fakültesindeyken Kubie’nin yazdığı önemli bir makaleyi okumuş, Grundfest’in laboratuvarında çalışırken birkaç kez onun seminerlerini dinlemiştim; şakak lobu konusunda duyduğu heyecan beni de etkilemişti.

Penfield’in, şakak lobları anı depoluyor görüşü zamanla sorgulanmaya başladı. Öncelikle, tüm hastalarının beyinleri, sara yüzünden anormaldi; dahası, vakaların neredeyse yarısında uyarıcıyla ortaya çıkan zihinsel deneyim, çoğunlukla felce eşlik eden sanrılı zihinsel deneyimlerle özdeşti. Bu bulgular, elektriksel uyarıcılar aracılığıyla Penfield’in, felçvari görüngüleri tetiklediğine çoğu beyin bilimcisini ikna etti; özellikle de sara nöbetinin ilk safhalarına mahsus olan hallere (sanrı deneyimleri) yol açtığı düşünüldü. İkincisi, zihinsel deneyimlerle ilgili bildirimler, fantezi unsurları kadar olanaksız ya da imkânsız durumları da içeriyordu; anıdan çok rüyaya benziyorlardı. Son olarak, uyarıcı elektrotun altındaki beyin dokusunu çıkarmak, hastanın belleğini silmiyordu.

Bununla birlikte, Penfield’in çalışmasından sayısız si-

nir cerrahı ilham almıştı; bunlar arasında William Scoville de vardı. Scoville, şakak loplarının insan belleği için önemli olduğunu gösteren dolaysız bulgular elde etmiştir. UASK'a geldikten sonra okuduğum makalede Scoville ve Brenda Milner, isminin başharflerinden ötürü bilim dünyasının H.M. diye tanıdığı hastanın olağanüstü öyküsünden bahsediyorlardı.³

H. M. dokuz yaşındayken, birisi ona bisikletiyle çarpmış. Başından yaralanmış ve bu yara saraya dönüşmüş. Yıllar içinde felç nöbetleri daha da kötüleşmiş, nihayetinde bir hafta içinde on kez bayılmasına ve bir tane büyük felç geçirmesine kadar varmış. Yirmi yedi yaşına geldiğinde, hareket kabiliyetinin ciddi kısıtlandığı bir durumdaymış.

H. M.'nin sarasının şakak lobu kökenli olduğu düşünüldüğü için (özellikle medyal şakak lobu), Scoville, son çare olarak beynin iki tarafında da o lobun iç yüzeyini ve şakak lobunun derinlerinde yatan hipokampusu çıkarmaya karar verdi. Bu ameliyat H. M.'nin felç nöbetlerini rahatlatmayı başardı; fakat adam yıkıcı bir bellek kaybı yaşadı ve asla iyileşemedi. 1953'te girdiği ameliyattan sonra H. M.'nin zekâsında bir eksilme olmadı, her zamanki nazik ve eğlenceli adam olarak kaldı, ancak herhangi bir yeni anıyı kalıcı belleğe dönüştüremiyordu.

Bir dizi araştırma sonucunda Milner (Resim 8.5), H. M.'nin kaybettiği bellek yetisini, elinde kalan bellek yetisini ve her bellek türü için beynin sorumlu bölgelerini enfes ayrıntılarla belgelemişti. Milner, H. M.'nin elinde kalan bellek türünün son derece özgül olduğunu bulmuştu. Öncelikle, dakikalar süren kısa süreli belleği gayet iyi durumdaydı. Çok basamaklı bir rakamı ya da görsel bir imgeyi, öğrendikten kısa süre sonra rahatlıkla anımsayabiliyordu, çok uzun sürmediği ya da konudan konuya atlanmadığı

³ Milner, H. M.'den şurada bahsediyor: P. J. Hills, *Memory's Ghost*, New York: Simon & Schuster, 1995, s. 110.



8.5 Brenda Milner (doğumu 1918); H. M.'yle ilgili araştırmaları, bellek yetisini beyinde belirli bir yere atfederek çağdaş bellek depolama araştırmalarını başlattı. Milner, açık bellekte hipokampusun ve medyal şakak lobunun rollerini tanımlamış, örtük belleğin depolanmasıyla ilgili ilk bulgulara erişmiştir. (Kandel, Schwartz ve Jessell, *Essentials of Neural Science and Behavior*, adlı kitaptan alınmıştır; McGraw-Hill, 1995.)

müddetçe normal bir sohbeti yürütebiliyordu. Bu kısa süreli bellek işlevine daha sonra işler bellek denecekti ve bu işlevin, ön alın korteksi diye bilinen bir alanla ilişkili olduğu gösterilecekti; ameliyatta H. M.'nin beyninden bu alan çıkartılmamıştı. İkincisi, H. M.'nin ameliyatından önceki olaylarla ilgili uzun süreli belleği çok iyi durumdaydı. İngilizceyi hatırlayabiliyordu, IQ'su iyiydi ve çocukluğundan pek çok hadiseyi dün gibi hatırlıyordu.

H. M.'nin mahrum olduğu şey, yeni kısa süreli anıları yeni uzun süreli anılara dönüştürme yetisiydi ve bu yetiden bütünüyle yoksundu. Bu kabiliyeti olmadığı için, gerçekleşen olayları kısa süre sonra unutuyordu. Dikkati dağılmadığı müddetçe öğrendiği yeni bilgileri hatırlayabiliyordu; fakat dikkatini bir iki dakika başka bir şeye verdiği an, bir önceki konuyu ya da o konu hakkında ne düşündüğünü hatırlayamıyordu. Bir şeyler yemesinin üzerinden bir saat geçmeden, ne yediğini, hatta öğünü atlayıp atlamadığını unutuyordu. Brenda Milner neredeyse otuz yıl boyunca her ay H. M.'yi inceledi; H. M., odasına

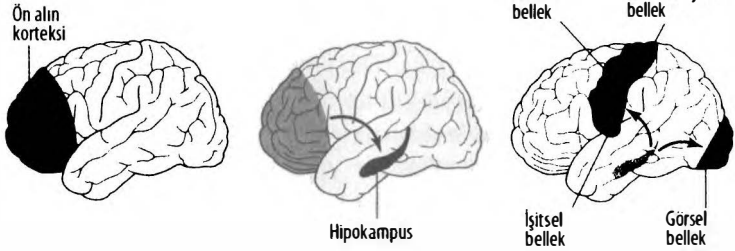
hiçbir girişinde ve onu selamlayışında Milner'ı tanımayı başaramadı. H. M., yakın tarihli fotoğraflarda ya da aynada kendisini tanıyamıyordu, çünkü ancak ameliyattan önceki halini anımsıyordu. Değişen görüntüsüyle ilgili bir belleği yoktu: Kimliği elli yılı aşkın süre boyunca, ameliyat olduğu gündeki haliyle donup kalmıştı. Milner, H. M. hakkında şunu der: "En ufak bir yeni bilgi parçası edinmiyor. Geçmişe zincirlenmiş bir halde günümüzde yaşıyor, sanki çocuksu bir dünyada. Kişisel geçmişinin, ameliyatla birlikte kesintiye uğradığını söyleyebiliriz."

Milner, H. M.'yle gerçekleştirdiği sistemli araştırmalardan, karmaşık belleğin biyolojik altyapısına dair üç önemli ilke çıkardı. Birincisi, bellek ayrı bir zihinsel işlevdir; algısal, motor ve bilişsel öbür yetilerden açıkça farklıdır. İkincisi, kısa süreli bellek ile uzun süreli bellek ayrı ayrı depolanabilir. Medyal şakak lobu yapılarını, özellikle hipokampusu kaybetmek, yeni kısa süreli anıyı yeni uzun süreli anıya dönüştürme becerisini yok eder. Üçüncüsü, Milner, en azından bir bellek türünün, beyinde özgül bölgelerde saptanabileceğini göstermişti. Medyal şakak lobunda ve hipokampusta beyin maddesi kaybı, yeni uzun süreli anı oluşturma becerisini büyük oranda tahrip eder, oysa beynin belirli başka bölgelerindeki kayıplar belleği hiç etkilemez.

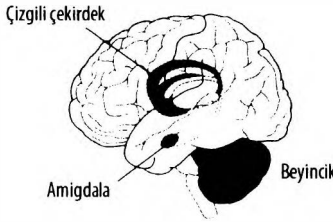
Böylece Milner, Lashley'in kütle etkinliği kuramını çürütmüş oldu. Uzun süreli bellek oluşturmak için gerekli olan çeşitli duyu bilgilerinin bir araya geldiği tek yer hipokampustur. Lashley kendi deneylerinde korteks yüzeyinin derinlerine asla inmemişti. Dahası Milner'ın, ameliyattan önce gerçekleşmiş olaylarla ilgili H. M.'nin sağlam bir uzun süreli belleği olduğuna dair bulgusu, medyal şakak lobunun ve hipokampusun, bir müddet uzun süreli saklanan anılar için kalıcı depolama alanları olmadığını açıkça göstermişti.

Uzun süreli belleğin beyin korteksinde depolandığına inanmak için günümüzde birtakım sebepler mevcut. Dahası uzun süreli bellek, bilginin en başta işlendiği be-

Açık Belleğin Depolanması



Örtük Belleğin Depolanması



8.6 Açık ve örtük bellekler beyin farklı bölgelerinde işlemde geçer ve depolanır. İnsanlara, nesnelere, yerlere, olgulara ve olaylara dair açık bellek, kısa süre için ön alın korteksinde saklanır. Bu bellekler hipokampusta uzun süreli belleğe çevrilir ve ilgili duylara denk gelen korteks alanlarında depolanır; yani en başta bilgiyi işleyen aynı bölgelerde. Becerilere, alışkanlıklara, koşullanmalara dair örtük bellekler, beyincikte, çizgili çekirdekte ve amigdalada saklanır.

Ön alın korteksi alanında depolanır; yani görsel imgeyle ilgili anılar görsel korteksin çeşitli alanlarında, dokunma deneyimleriyle ilgili anılar beden-duyusal kortekste depolanır (Resim 8.6). Bu durum, farklı duyu kiplerini temel alan birtakım karmaşık görevlerden faydalanan Lashley'in, korteksten seçili kesitleri çıkararak denek farelerin anılarını neden tamamen silemediğini açıklıyor.

Yıllar boyunca Milner, H. M.'nin bellek kusurunun tam olduğunu, herhangi bir kısa süreli anıyı uzun süreli anıya dönüştüremediğini düşünmüştü. Fakat 1962'de belleğin biyolojik altyapısıyla ilgili başka bir ilkeyi daha



1. Gün



3. Gün

8.7 Bariz bellek kaybına rağmen, H. M., yeni beceriler öğrenip hatırlayabiliyordu. Birinci gün ilk denemesinde (solda), sadece aynada görebildiği yıldızı çizerken pek çok hata yapmıştı. Üçüncü gün ilk denemesinde (sağda), alıştırmayla öğrendiği beceriyi anımsamıştı; gerçi bu ödevi daha önce yaptığını hatırlayamıyordu.

ortaya koydu; birden fazla bellek türü olduğunu gösterdi. Özellikle Milner, hipokampus gereksinim duyan bilinçli belleğe ilaveten, bilinçsiz bir bellek olduğunu ve bunun hipokampus ve medyal şakak lobu dışında yer aldığını buldu. (1950'lerde Harvard'dan Jerome Bruner, davranışları temel alarak böyle bir ayırım olduğunu ileri sürmüştü; Bruner, bilişsel psikolojinin kurucularından biridir.)

Dolayısıyla Milner, iki bellek türünün farklı anatomi sistemleri gerektirdiğini ortaya koyup söz konusu ayırımı gözler önüne sermişti (Resim 8.6). H. M.'nin bazı şeyleri uzun vadeli olarak öğrenip hatırlayabildiğini buldu; yani, medyal şakak lobuna ya da hipokampusu bağlı olmayan bir tür uzun süreli belleği vardı. H. M., aynada gördüğü bir yıldızın hatlarını kalemle çizmeyi öğrenmişti ve bu becerisi günden güne geliyordu, tıpkı beyin hasarı bulunmayan bir insanda olduğu gibi (Resim 8.7). Yine de, günlük testin başında performansı artmış olsa da, H. M. bu görevi önceki gün de yaptığını asla hatırlayamıyordu.

Çizim becerisini öğrenme kabiliyeti, H. M.'de bozulmadan kalmış sayısız yetenekten sadece bir tanesiydi.

Dahası, bunun ve Milner'in betimlediği başka öğrenme kabiliyetlerinin, hipokampusu ve medyal şakak lobu zarar görmüş başka insanlarda da pekâlâ geçerli ve aynı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla Milner'in çalışması, dünya hakkında bilgiyi esasen iki farklı biçimde işleyip depoladığımızı açığa çıkarmıştır (Resim 8.6). Aynı zamanda Broca ve Wernicke örneklerinin de gösterdiği gibi, klinik vakaların özenle incelenmesinden çok şey öğrenilebileceğini bir kez daha kanıtlamıştır.

San Diego California Üniversitesi'nde çalışan sinir psikoloğu Larry Squire, Milner'in bulgularının kapsamını genişletti. İnsanlarda ve hayvanlarda bellek depolanmasıyla ilgili koşut deneyler yürüttü. Bu araştırmalar ve şimdi Harvard Üniversitesi'nde olan Daniel Schacter'in araştırmaları, iki büyük bellek sınıfının biyolojisini betimlemiştir.

Bilinçli bellek dediğimizde aklımıza gelen şeye günümüzde, Squire ve Schacter'in izinden giderek, açık (ya da bildirimsel) bellek diyoruz. İnsanların, mekânların, nesnelerin, olguların ve olayların bilinçli bir şekilde anımsanması demektir; H. M.'nin yoksun olduğu bellek çeşidi buydu. Bilinçsiz belleğe günümüzde örtük (ya da yordamsal) bellek diyoruz. Alışmanın, duyarlılaştırmanın, klasik koşullamanın, ayrıca bisiklet sürmek ya da tenis topuyla servis atmak gibi algısal ve motor yetilerin altyapısını oluşturur. H. M.'nin elinde kalan bellek buydu.

Örtük bellek, tekil bir bellek sistemi değil, beyin korteksinin derinlerindeki farklı beyin sistemlerini kapsayan süreçlerin bir bileşimidir (Resim 8.6). Örneğin, (korku ya da mutluluk gibi) hisleri olaylarla bağdaştırmak, amigdala denen yapıyla ilişkilidir. Yeni motor (belki bilişsel) alışkanlıkların oluşması için çizgili çekirdek [striatum] gerekirken, yeni motor beceriler ya da eşgüdümlü etkinlikleri öğrenmek beyinciğe bağlıdır. Omurgasızlar dahil en basit hayvanlarda, alışmaya, duyarlılaştırmaya ve klasik koşullamaya dair örtük bellek, bizzat refleks patikalarının içinde depolanabilir.

Örtük belleğin çoğunlukla bir otomatiklik niteliği vardır. Herhangi bir bilinçli çaba, hatta belleğe dayalı bir farkındalık olmaksızın, yapılan iş aracılığıyla doğrudan anımsanır. Her ne kadar deneyimler, algısal ve motor yetileri değiştirse de, o deneyimlere bilinçli anımsamanın erişmesi fiilen imkânsızdır. Örneğin, bisiklet sürmeyi öğrendiğiniz zaman, bu işi kolayca yaparsınız. Bedeninizi bilinçli bir şekilde yönlendirmeniz gerekmez: “Şimdi sol ayağımla çeviriyorum, şimdi sağ ayağımla...” demezsiniz. Her harekete bu kadar dikkat edecek olsak, muhtemelen bisikletten düşeriz. Konuşurken, cümlede nesneyi ya da yüklemi nereye yerleştireceğimizi düşünmeyiz. Bunu otomatik ve bilinçsiz bir şekilde yaparız. Bu, başta Pavlov, Thorndike ve Skinner olmak üzere davranışçıların araştırdığı refleksli öğrenme cinsidir.

Birçok öğrenme deneyiminde, işe hem açık hem de örtük bellek dahil olur. Aslında, bir şeyi sürekli tekrar etmek, açık belleğin örtük belleğe dönüşmesini sağlayabilir. Bisiklete binmeyi öğrenmek en başta kişinin dikkatini bedenine ve bisiklete bilinçli bir şekilde vermesini gerektirir, fakat nihayetinde bisiklete binmek otomatik, bilinçsiz bir motor etkinlik haline gelir. Felsefeciler ve psikologlar, açık ve örtük bellek arasındaki ayrımı çoktan öngörmüştü. Aksiyon potansiyelinin iletilme hızını ilk ölçen Hermann Helmholtz, aynı zamanda görsel algı üzerinde de çalışmıştı. Görsel algıyla ve görsel edimle ilgili zihinsel işlemlerin çoğunlukla bilinçdışı bir düzeyde gerçekleştiğine 1885'te işaret etmişti. 1890'da William James, klasik eseri *Psikolojinin İlkeleri*'nde bu görüşün kapsamını genişletmiş, alışkanlık (bilinçdışı, mekanik, refleksli edim) ve bellek (bilinçli bir şekilde geçmişin farkında olma) konularını ayrı bölümlerde ele almıştı. 1949'da Britanyalı felsefeci Gilbert Ryle, *nasılı* bilmek (beceri bilgisi) ile *neyi* bilmek (olguları ve olayları bilmek) arasındaki ayrımı ortaya koymuştu. Aslında, Freudcu psikanaliz kuramının, 1900'de, *Düşlerin Yorumu* kitabında duyurulan merkezi önermesi, deneyimlerin sadece bilinçli hatıralar olarak değil bilinç-

siz hatıralar olarak da kaydedilip anımsandığını söyleyen Helmholtz görüşünün bir uzantısıydı. Bilinçdışı anılar normalde bilince erişemez, fakat bununla birlikte davranışlar üzerinde güçlü etkileri olur.

Freud'un fikirleri ilginç ve etkili olsa da, pek çok bilimci bu fikirlerin doğruluğuna ikna olmamıştı; çünkü beynin gerçekte bilgiyi nasıl depoladığını sorgulayacak deneyler henüz yapılmamıştı. Milner'ın H. M.'ye yıldız çizdirme deneyi, bir psikanaliz hipotezinin biyolojik altyapısının ilk kez bir bilimci tarafından açığa çıkarılması anlamına geliyordu. Milner, hipokampusu olmayan (dolayısıyla bilinçli bellek depolama yetisi olmayan) bir kişinin yine de bir eylemi hatırlayabildiğini göstererek, eylemlerimizin çoğunluğunun bilinçdışı olduğunu söyleyen Freud kuramını doğrulamış oldu.

Ne zaman Brenda Milner'ın H. M.'yle ilgili makalelerini okusam, bu araştırmaların bellek hakkındaki düşüncelerimize kazandırdığı berraklık beni etkiliyor. 19. yüzyılda Pierre Flourens ve 19. yüzyılın iyice ortalarında Karl Lashley, beyin korteksini bir lapa çanağı olarak düşünmüşlerdi; tüm bölgelerin işlevleri bakımından benzeştiğini söylemişlerdi. Onlara göre bellek, ayrı tutularak incelenebilecek, kendi başına bir zihinsel süreç değildi. Ancak başka bilimciler salt bilişsel süreçlerin değil, aynı zamanda çeşitli bellek süreçlerinin de izini beynin farklı bölgelerine kadar sürmeye başlayınca, kütle etkinliği kuramı sonsuza kadar rafa kaldırılmış oldu.

Dolayısıyla 1957'ye geldiğimizde, Milner'ın makalelerini okumuş olan ve belleğin beyinde saklandığı yer hakkında bir içgörüsü bulunan bendeniz için sıradaki makul bilimsel soru, belleğin beyinde nasıl depolandığı meselesiydi. Wade Marshall'ın laboratuvarına yerleştikçe, bu meselenin ideal bir meydan okuma olacağını düşünmeye başladım. Dahası, yanıtın peşinde koşmak için en iyi yolun, özgül açık hatıraların depolanmasıyla ilgili hücreleri

incelemek olduğunu düşündüm. Sancağımı, klinik psikanalize duyduğum ilgi ile sinir hücrelerinin temel biyolojisi arasında orta noktaya dikecek, açık bellek topraklarını “hücrelere tek tek bakarak” araştırıyordum.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Brocka ve Wernicke bahsi için bkz. N. Geschwind, *Selected Papers on Language and the Brain*, Boston Studies in the Philosophy of Science 16, Norwell, Mass.: Kluwer, 1974; T. F. Feinberg ve M. J. Farah, *Behavioral Neurology and Neuropsychology*, New York: McGraw Hill, 1997.
- Bruner, J. S., *The Pathology of Memory* içinde, “Modalities of memory”, G. A. Talland ve N. C. Waugh (ed.), New York: Academic Press, 1969.
- Flourens, P., *Recherches Experimentales sur les Proprietes et les Fonctions du Systeme Nerveux, dans les Animaux Vertebres*. Paris: Chez Crevot, 1824.
- Gall, F. J. ve G. Spurzheim, *Anatomie et Physiologie du Systeme Nerveux en General, et du Cerveau en Particulier, avec des Observations sur la Possibilite de Reconnaître Plusieurs Dispositions Intellectuelles et Morales de l’Homme et des Animaux, par la Configuration de leurs Tetes*, Paris: Schoell, 1810.
- James, W., *The Works of William James: The Principles of Psychology*, F. Burkhardt ve F. Bowers (ed.), 3 cilt, 1890. Tekrar baskısı, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1981.
- Lashley, K. S., “In search of the engram”, *Soc. Exp. Biol.* 4 (1950):454-482.
- Milner, B., L. R. Squire ve E. R. Kandel, “Cognitive neuroscience and the study of memory”, *Derleme, Neuron* 20 (1998):445-468.
- Ryle, G., *Concept of Mind*, New York: Barnes & Noble, 1949 [Türkçesi: *Zihin Kavramı*, çev. Sara Çelik]
- Schacter, D., *Searching for Memory: The Brain, the Mind and the Past*, New York: Basic Books, 1996 [Türkçesi: *Belleğin İzinde*, çev. Eda Özgül]

- Scoville, W. B. ve B. Milner, "Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesion", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat* 20 (1957):411-421.
- Searle, J. R., *Mind: A Brief Introduction*, Londra: Oxford University Press, 2004.
- Spurzheim, J. G., *A View of the Philosophical Principles of Phrenology*, 3. baskı, Londra: Knight, 1825.
- Squire, L. R., *Memory and Brain*, New York: Oxford University Press, 1987.
- Squire, L. R. ve E. R. Kandel, *Memory: From Mind to Molecules*, New York: Scientific American, 1999.
- Squire, L. R., P. C. Slater ve P. M. Chace, "Retrograde amnesia: Temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy", *Science* 187 (1975):77-79.
- Warren, R. M., *Helmholtz on Perception: Its Physiology and Development*, New York: John Wiley & Sons, 1968.
- Wernicke, C., *Der Aphasische Symptomencomplex*, Breslau: Cohn & Weigert, 1874.

9

BELLEK ARAŞTIRMALARI İÇİN İDEAL BİR SİSTEM ARAMAK

Brenda Milner'ın keşiflerinden önce pek çok davranışçı ve birkaç bilişsel psikolog, öğrenme ve bellek konularını inceleme yolunda biyolojiyi rehber almayı bırakıp Freud'un ve Skinner'ın yolundan gitmişti. Bunu yapmalarının sebebi, Descartes gibi ikici olmaları değildi; biyolojinin, yakın gelecekte öğrenme araştırmalarında önemli bir rol oynamayacağını düşünüyorlardı. Aslında, Lashley'in etkili çalışması, öğrenme biyolojisinin esasen anlaşılabilir gibi görünmesine yol açmıştı. Meslek hayatının sonuna doğru, 1950'de şunu yazmıştır: “Zaman zaman, bellek kalıntısının konumuna dair bulguları gözden geçirdiğimde, varılması gereken sonucun şu olduğunu hissediyorum: “*Öğrenme edimi mümkün değildir* [vurgular bana ait].”

Milner'ın çalışması tüm bunları değiştirdi. Beyinde belirli bölgelerin kimi bellek türleri için gerekli olduğunu gösteren keşifleri, farklı anıların nerede işlenip saklandığına dair ilk bulgulardır. Fakat anıların *nasıl* depolandığı sorusu hâlâ yanıtlanmamıştı ve bu soru beni büyülüyordu. Sinir sisteminde belleğin nasıl depolandığını araştırmak için epey kaba saba bir hazırlığa sahip olsam da, şansımı denemek için epey hevesliydim; UASK'daki ortam da, cüretkâr olmam konusunda beni yüreklendiriyordu. En başta Sherrington tarafından ortaya konmuş, çeşitli omurilik sorunlarıyla ilgili araştırmalar etrafımda hep

hücre düzeyinde yürütülüyordu. Nihayetinde, bellekle ilgili hücre araştırmaları birtakım kilit soruları yanıtlamak zorundaydı: Bir şeyler öğrendiğimizde beyinde neler değişir? Farklı öğrenme türleri, beyinde gerçekleşen farklı değişikliklerle mi ilişkilidir? Bellek depolamanın biyokimyasal mekanizmaları nedir? Aklımda bu sorular dönüp duruyordu; fakat bu tarz soruları faydalı deneylere kolayca dönüştüremezsiniz.

Milner'ın bıraktığı yerden başlamak istiyordum. Belleğin en karmaşık ve en ilginç yönüyle boğuşmaya niyetliydim; Milner'ın, H. M.'nin mahrum olduğunu bulduğu, insanlarla, mekânlarla, nesnelere ilgili uzun süreli belleğin oluşumu ilgimi çekiyordu. Dolayısıyla hipokampus odaklanmak istedim; Milner bu yapının, yeni uzun süreli anıların oluşumu için yaşamsal olduğunu göstermişti. Fakat hipokampustaki belleğin biyolojisini nasıl ele alacağım meselesine dair fikirlerim sadece muğlak değil, aynı zamanda safıyaneydi.

İlk adım olarak basit bir soru sordum: Bellek depolama işine katılan sinir hücrelerinin, kolaylıkla ayırt edilebilecek özellikleri var mı? Bellek depolamada önemli olduğunu varsaydığımız hipokampus sinir hücreleri, memeli merkezî sinir sisteminde ayrıntılı incelenmiş yegâne nöronlar olan, omuriliğin motor nöronlarından fizyolojik bakımdan farklı mı? Hipokampus nöronlarının özellikleri, belleğin nasıl kaydedildiğiyle ilgili bir şeyleri muhtemelen ifşa edecektir diye düşünmüştüm.

Teknik açıdan zorlayıcı olan bu araştırmaya girişme cesaretini kendimde bulabilmişim; çünkü komşu laboratuvarında çalışan Karl Frank ve Avustralya'da John Eccles, kedilerin omuriliğinde tekil motor nöronları incelemek için mikroelektrotlardan faydalanıyorlardı. Onların elektrotları, kerevit hücrelerini dinlemek için kullandığım elektrotlarla özdeşti. Her ne kadar Frank, hipokampusu incelemenin zorlu ve riskli olduğunu düşünse de, cesaret kırıcı bir tutum takınmadı.

Marshall'ın sadece tek laboratuvarı ve iki doktora

sonrası araştırmacısı vardı: Jack Brinley ve ben. Jack, Michigan Üniversitesi'nden tıp derecesi almış, USK'a gelmeden hemen önce Johns Hopkins Üniversitesi'nde biyofizik doktorasına başlamıştı. Yapmayı tasarladığı tez, otonom sinir sistemindeki nöronların zarından geçen potasyum iyonlarının hareketleri üzerineydi. Wade beyin korteksinden hoşlandığı için, Jack araştırma odağını bir parça değiştirmiş, korteks çöküntüsünün yayılışına cevaben beyin korteksinde potasyum iyonlarının hareketini incelemişti; Marshall bu felç süreciyle birkaç yıldır ilgileniyordu. Bu son derece ilginç bir sorundu; fakat benim ilgimi çekmiyordu. Jack de aynısını hipokampus için hissediyordu. Dolayısıyla bir uzlaşmaya vardık: Laboratuvarı paylaşacaktık. Zamanın yarısında laboratuvarı o kullanacak, ben ona yardım edecektim; geri kalan yarıda ise laboratuvarı ben kullanacaktım, bu sefer o bana yardım edecekti.

Bu düzen gayet güzel işliyordu, ta ki Marshall birden bire laboratuvar ekibine üçüncü bir kişiyi, Alden Spencer adlı yeni bir doktora sonrası araştırmacısını katana dek; Spencer, Oregon Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden yeni mezun olmuştu. Laboratuvarın artık üç bağımsız proje tarafından paylaşılacağı ve her birimizin laboratuvarda kendi araştırmasına daha az vakit ayıracağı düşüncesi, hem Jack'in hem de benim gönlümde endişe doğurdu. Alden'i kendi projelerimize katılmaya ikna etmek için hararetle uğraştık.

Çok şükür, hipokampus üzerinde birlikte çalışmamız konusunda Alden'i ikna etmek için fazla çaba sarf etme- me gerek kalmadı. Başarımın sebebi kısmen, ki bunu ancak daha sonra anlayabildim, Alden'in bir an bile Jack'le çalışmayı düşünmemiş olmasıydı; çünkü Jack'in projesi radyoaktif potasyum kullanmayı gerektiriyordu ve Alden bir parça hastalık hastasıydı; radyoaktivite yüzünden ölmekten korkuyordu.



9.1 Alden Spencer (1931-1977); 1958'den 1960'a kadar UASK'da onunla çalışma ayrıcalığını tattım. Daha sonra NYÜ Tıp Fakültesi'nde ve Columbia Üniversitesi'nde de bana katıldı. Alden, hipokampusun, öğrenme aracılığıyla basit refleks edimlerinin değişmesinin, dokunma algısının anlaşılmasına büyük katkılarda bulunmuştur. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

Alden'ın gelişiyle birlikte araştırmamın talihi bir anda döndü. Portland doğumlu Alden, Oregon geleneği uyarınca bir liberaldi; dar siyasi kaygılardan ziyade vicdanı temel alan bağımsız düşünceli biriydi (Resim 9.1). Alden'ın uzatmalı öğrenci olan babası, daima serbest düşünceli ve dindar bir adam olarak, Birinci Dünya Savaşı sırasında vicdani retçiymiş ve savaşa girmeyen birliklere alınmış. Savaştan sonra Britanya Kolombiyası'nda bir ilahiyat okuluna girmiş ve bir müddet küçük bir kilisenin papazı olarak hizmet etmiş. Sonra Stanford Üniversitesi'nde matematik ve istatistik okumuş, ardından Oregon'da kamu sektöründe istatistikçi olarak çalışmış.

Alden, dar yaşam görüşümü genişletip Amerika'nın doğu kıyısının dışına taşırmamı sağlamıştı. Onda bağımsızlık duygusu çok kuvvetliydi, akli kendine özgü çalışıyordu, müziğe ve sanata büyük ilgi duyuyordu; yaşam hevesinden ötürü onunla vakit geçirmek ilginçti. Tecrübe

ettiği çoğu Şey hakkında değişik iğrrleri vardı: seminerler, konserler, tenis maçları. Yaratıcılığı yle büyüktü ve ona öyle kolay ilham geliyordu ki her zaman yeni bir meseleye el atıyor, yeni bir sorunla boğuşmaya gömülüyordu. Alden'in kayda değer bir müzik yeteneği de vardı; Portland Senfoni Orkestrası'nda klarnet çalmıştı. Karısı Diane harika bir piyanistti. Dahası, Alden son derece mtevazıydı ve bu derin yaratıcı ilgilerini, gösterişten tamamen uzak bir biçimde dışavururdu. Denise ve ben kısa süre içinde bu çiftle iyi dost olduk; dördümüz, Kongre Kütüphanesi'nin getirdiği nl Budapeşte Yaylı Dörtlüsü'nn haftalık oda müziği resitallerini dinlemeye düzenli olarak giderdik.

Alden'in onca yeteneği arasında cerrahi becerileri, beynin anatomik düzeni hakkında sağlam bir bilgi birikimi ve hangi meselelerin bilimsel önem taşıdığına dair iğrleri de vardı. Hücre içinden kayıt yapma deneyimi olmasa da, beyinle ilgili harika elektrofizyoloji deneyleri yürütmüş, talamus ile korteks arasındaki sinir patikalarının, EEG'de (elektroensafalografi) sergilenen çeşitli beyin ritimlerine nasıl katkı yaptđđını incelemişti. Alden harika bir arkadaştı. Aralıksız bilimden konuşur, birbirimize cesaret verirdik. nemli olduğuna karar verdiğimiz herhangi bir zorlu sorunla uğraşmaktan kaınmazdık, örneğin sağlam bir beyinde tekil korteks nöronlarından kayıt almaya çalışmak gibi.

İşe başladıktan kısa süre sonra ilk başarılı deneyimizi gerçekleştirdik. Bunu asla unutamam. Bir kedinin hipokampusunu açığa çıkarma ameliyatını tamamlamak için bütün sabahı ve ikindinin bir kısmını harcamıştım. gleden sonra ilerleyen saatlerde işi Alden devralmıştı ve kayıt elektrotunu hipokampusa ilerletmekle meşguldü. Elektrik sinyallerini görüntüleyen aygıtın, yani osiloskobun başında oturuyordum; aynı zamanda, hipokampusa giren ve çıkan sinir patikalarını faaliyete geçirebilecek uyarıcı cihazları denetliyordum. Stanley Crain'in laboratuvarında yaptđđım gibi, kayıt elektrotunu hoparlöre bağladım ki herhangi bir elektrik sinyali elde edersek, hem

görelim hem duyalım. Hipokampus nöronlarının başlıca sınıfı olan piramit hücrelerinden kayıt almaya çalışıyorduk. Bu hücreler, hipokampusa gelen bilgiyi kabul edip işleminden geçirir, sonra sıradaki röle noktasına gönderir. Aynı zamanda, osiloskobun ekranını fotoğraflamak için kamera da kurmuştuk.

Birdenbire aksiyon potansiyellerinin güm! güm! güm! sesini duyduk; kerevitle yaptığım deneylerden aşına olduğum bu sesi hemen tanıdım. Alden bir hücreye girebilmiş! Bunun piramit hücresi olduğunu anlamakta gecikmedik; çünkü bu nöronların aksonları sinir patikası oluşturacak biçimde kümelenir (forniks denir), bu patika hipokampustan dışarı çıkar ve ben elektrotları o doğrultuda yerleştirmiştim. Gönderdiğim her uyarıcı, güzel, iri bir aksiyon potansiyeli doğuruyordu. Dışarı çıkan aksonu uyarıp piramit hücrelerinin sinyal ateşlemesini sağlama yöntemi, o hücreleri teşhis etmenin güçlü bir yolu olarak yerleşmiştir. Aynı zamanda, hipokampus içine bilgi taşıyan sinir patikasını da uyararak, piramit hücrelerini etkinleştirmeyi başarabilmiştik. Dolayısıyla, piramit hücrelerinden kayıt yaptığımız kabaca on dakika içinde inanılmaz miktarda bilgi elde ettik. Kamerayı kesintisiz çalıştırmıştık ki piramit hücrelerinden yapılan kaydın her anı, her sinaps potansiyeli ve aksiyon potansiyeli filme çekilmiş olsun.

Alden'la birlikte sevinçten havalara uçuyorduk; en harika anılarımızı kaydeden beyin bölgesinden kaydedilmiş ilk hücre içi sinyalleri elde etmiştik! Laboratuvarda bir dans etmediğimiz kalmıştı. Bu hücrelerden dakikalar boyunca başarıyla kayıt almayı başarmak bile, en iyimser beklentilerimizi karşılamıştı. Buna ilaveten, bizim verilerimiz, Eccles ile Frank'ın motor omurilik nöronlarında ulaştıkları verilere kıyasla büyüleyici ve bir parça farklı görünüyordu.

Bu deney ve müteakip deneyler fiziken yorucuydu; bazen yirmi dört saat sürdüğü oluyordu. İkimizin de tıp ihtisası yapmış olmamız işimize yaramıştı; çünkü tıp ihti-

sası sırasında zaman zaman aralıksız yirmi dört saat çalışmak zorunda kalırsınız. Haftada üç deney yapıyorduk; Jack verilerini tahlil etmek için laboratuvarıdan faydalandığı için, çoğunlukla sadece kısmen olmak üzere, arada kalan iki günü sonuçlarımızı tartışmak ya da sırf sohbet etmek için kullanıyorduk. Pek çok deneyimiz başarsızlıkla sonuçlandı; fakat nihayetinde basit teknik iyileştirmeler yapabildik, böylece haftada bir iki kez yüksek nitelikli kayıt alabilir hale geldik.¹

Alden'la birlikte, hücre biyolojisinin güçlü yöntemlerini hipokampusu uygulayarak, fikri bakımdan birtakım kolay lokmaları midemize indirmiştik. Öncelikle, motor nöronların aksine hipokampusta belirli bir nöron sınıfının duyuşal nöronlardan ya da başka nöronlardan talimat bile almadan kendiliğinden sinyal ateşlediğini bulduk. Daha ilgini, hipokampusun piramit hücrelerinde aksiyon potansiyellerinin, hücre içinde birden fazla mevkide doğduğunu gördük. Motor nöronda aksiyon potansiyelleri sırf aksonun tabanında, hücre gövdesinden çıktığı noktada oluşur. Hipokampus piramit hücrelerinde aksiyon potansiyellerinin ayrıca dendritlerde de ortaya çıktığını ve entorinal korteks denek korteks kısmından yola çıkıp piramit hücrelere doğrudan önemli sinaps girdisi getiren

¹ Alden Spencer'la birlikte hipokampus üzerine birtakım makaleler yazdığk. Bkz. E. R. Kandel, W. A. Spencer ve F. J. Brinley Jr., "Electrophysiology of hippocampal neurons. I: Sequential invasion and synaptic organization", *J. Neurophysiol.* 24 (1961):225-242; E. R. Kandel ve W. A. Spencer, "Electrophysiology of hippocampal neurons. II: After-potentials and repetitive firing", *J. Neurophysiol.* 24 (1961): 243-259; W. A. Spencer ve E. R. Kandel, "Electrophysiology of hippocampal neurons. III: Firing level and time constant", *J. Neurophysiol.* 24 (1961):260-271; ve W. A. Spencer ve E. R. Kandel, "Electrophysiology of hippocampal neurons. IV: Fast prepotentials", *J. Neurophysiol.* 24 (1961):272-285; E. R. Kandel ve W. A. Spencer, "The pyramidal cell during hippocampal seizure", *Epilepsia* 2 (1961):63-69; ve W. A. Spencer ve E. R. Kandel, "Hippocampal neuron responses to selective activation of recurrent collaterals of hippocampofugal axons", *Exptl. Neurol.* 4 (1961):149-161.

perforant patikasının uyarılmasına cevaben doğabildiğini gösteren sağlam bulgularımız vardı.²

Bunun önemli bir keşif olduğu anlaşılmıştır. O zamana kadar, Dominick Purpura ve Harry Grundfest dahil çoğu sinir bilimcisi, dendritlerin uyarılamayacağını, dolayısıyla aksiyon potansiyeli üretemeyeceklerini düşünüyordu. Büyük bir kuramcı olup UASK'da modeller kuran Willfred Rall, motor nöronlarda dendritlerin nasıl işlev gördüğüyle ilgili matematiksel bir model geliştirmişti. Bu model, dendritlerin hücre zarının edilgen olduğunu söyleyen temel varsayıma dayandırılmıştı: Bu varsayıma göre dendrit hücre zarı voltaj kapılı sodyum kanalı içermez, dolayısıyla aksiyon potansiyeli üretilmesini destekleyemez. Kaydettiğimiz hücre içi sinyaller, bunun aksini gösteren ilk bulgulardı ve bu buluşumuzun, sinir hücresi işlevinde genel bir ilke olduğu sonradan kanıtlanacaktı.

Teknik başarımız ve ilginç bulgularımız, UASK'daki kıdemli meslektaşlarımızın coşkulu yüreklendirmeleriyle ve bol keseden övgüleriyle karşılandı. Memeli beyni konusunda en önde gelen hücre fizyoloğu John Eccles, UASK'a geldiği zaman bize de bir uğramış, yorumlarında gayet cömert davranmıştı. Eccles, Alden'la beni, Avustralya'ya gidip hipokampus üzerindeki çalışmamızı orada kendisiyle sürdürmek üzere davet etti; bu teklifi çok tereddüt ettikten sonra reddettik. Wade Marshall benden, Alden'la ortak çabalarımızı özetlemek üzere UASK'da seminer vermemi istedi; sıkış tepiş bir konferans salonunda bu semineri verdim ve çok sıcak karşılandı. Fakat en atak olduğumuz anlarda bile, bizimkisinin tipik bir UASK öyküsü olduğunu biliyorduk. Genç, deneyimsiz insanlara, kendi

² Öğrenen bellek ve *perforant* patikasıyla ilgili deneyler 2004 yılında yapılmış ve şurada yayımlanmıştır: M. F. Nolan, G. Malleret, J. T. Dudman, D. L. Buhl, B. Santoro, E. Gibbs, S. Vronskaya, G. Buzsaki, S. A. Siegelbaum, E. R. Kandel ve A. Morozov, "A behavioral role for dendritic integration: HCN1 channels constrain spatial memory and plasticity at inputs to distal dendrites of CA1 pyramidal neurons", *Cell* 119 (2004):719-732.

başlarına bir şeyler deneme fırsatı verilir; kafalarını nereye çevirseler, onlara yardım edebilecek tecrübeli insanlar bulabileceklerini bilirler.

Fakat her şey toz pembe değildi. Kuruma gelişimden kısa süre sonra genç bilimci Felix Sturmwasser, komşu laboratuvarında çalışmaya başlamıştı. Tıp doktoru olan araştırma ortaklarının aksine Felix, Los Angeles California Üniversitesi'nde sinir fizyolojisi doktorası yapmıştı. Çoğumuz beyin bilimi hakkında nispeten az bilgiliyken, Felix son derece bilgiliydi. İyi arkadaş olmuştuk ve birbirimizin evine akşam yemeğine giderdik. Ondan epey şey öğrendim. Aslında, Felix'le yaptığım sohbetler sırasında, öğrenme edimiyle ilgili sinir biyolojisi araştırmalarını nasıl ele almak gerektiğine dair düşüncelerimi keskinleştirdim. Aynı zamanda Felix, hipotalamusu da göz önüne almamı sağladı; beynin bu bölgesi, duyguların dışavurumuyla ve hormon salgılanmasıyla ilgilidir. Stres ve zihinsel çöküntü tedavileriyle ilgili klinik tartışmalarda hipotalamus önemli bir yer kaplamaya başlamıştı.

Dolayısıyla, çalışmamız hakkında seminer verdiğimin ertesi günü Felix benimle konuşmayı kesince afalladım ve incindim. Ne olup bittiğini anlayamamıştım. Ancak zamanla fark ettim ki bilim sırf fikirler için duyulan tutkuyla değil, aynı zamanda meslek hayatlarının farklı aşamalarındaki insanların hırsıyla ve mücadelesiyle de dolu. Yıllar yıllar sonra Felix benimle yeniden görüşmek istedi; o zamanlar nispeten deneyimsiz, hatta onun gözünde yetersiz iki bilimcinin ilginç ve önemli deney sonuçları elde etmesinin kendisini üzdüğünü açıkladı.

Acemi şansımız gücünü yitirmeye başlayınca, Alden'la birlikte fark ettik ki bulgularımız ne kadar büyüleyici olursa olsun, bizi bellekle alakasız başka doğrultulara çekiyor. Aslında, hipokampus nöronlarının özelliklerinin, motor omurilik nöronlarından, hipokampusun bellek depolama becerisini açıklamaya yetecek kadar farklı olmadığını bulmuştuk. En başta anlamamız gereken şeyi fark etmemiz bir yıl sürmüştü: Öğrenmenin ve belleğin hücrel me-

kanizmaları, nöronun özgün vasıflarında değil, ait olduğu sinir devresi kapsamında başka hücrelerle kurduğu bağlantılarda saklıdır. Bir şeyler okuyarak ve birbirimizle tartışarak, öğrenmenin ve belleğin biyolojik mekanizmaları hakkında daha derin düşünmeyi öğrendikçe, hipokampusun bellekteki rolünün başka bir şekilde tezahür etmesi gerektiği sonucuna vardık; belki aldığı bilginin doğasıyla, hücrelerin etkileşim biçimiyle ve o devre ile taşıdığı bilginin, öğrenme ediminden etkilenme şekliyle ilintiliydi.

Düşünme tarzımızdaki bu değişim, deneysel yaklaşımımızı değiştirmemize yol açtı. Hipokampus sinir devresinin bellek depolanmasını nasıl etkilediğini anlamak için, duyuşsal bilginin hipokampusa nasıl ulaştığını, o bilgiye orada ne olduğunu, hipokampustan çıkınca nereye gittiğini bilmemiz şarttı. Bu, çok zorlu bir iş olacaktı. Duyuşsal uyarıcıların hipokampusa nasıl ulaştığı ya da beynin başka bölgelerine hipokampusun nasıl bilgi gönderdiği o zamanlar hiç bilinmiyordu.

Dolayısıyla, dokunma, işitsel ve görsel gibi çeşitli duyuşsal uyarıcıların hipokampus piramit nöronlarında sinyal ateşleme örüntüsünü nasıl etkilediğini incelemek için bir dizi deney yürüttük. Sadece ara sıra ağır tepkiler gördük; beden-duyuşsal, işitsel, görsel kortekslerin sinir patikalarında başka araştırmacıların bildirdiği canlı tepkilere hiç mi hiç benzemiyordu. Bellek depolanması işine hipokampusun nasıl katıldığını anlamaya yönelik son bir çabayla, *perforant* patikasının buraya uzanan aksonları ile hipokampus sinir hücrelerinin oluşturduğu sinapsların özelliklerini inceledik. Bu aksonları, saniyede on atım hızıyla sürekli uyardık ve sinaps kuvvetinde yaklaşık on, on beş saniye süren bir artış gözlemledik. Ardından, bu aksonları saniyede altmış ila yüz atımla uyardık ve bir sara felci yaratmış olduk. Bunların hepsi ilginç bulgulardı, ama biz bunun peşinde değildik ki!

Hipokampusu gitgide tanıdıkça, hipokampus sinir ağlarının öğrenilmiş bilgiyi nasıl işlediğini ve öğrenme ile bellek depolamanın o ağları nasıl değiştirdiğini bulmanın,

Çok uzun zaman alacak etin bir iş olduğunu fark ettik.

En başta hipokampusa ynelmemin sebebi, psikanalize duyduğum ilgiydi; psikanaliz beni, en karmaşık ve ilginç haliyle bellek biyolojisini ele almaya cezbetmişti. Fakat, Hodgkin'in, Katz'ın, Kuffler'ın aksiyon potansiyelini ve sinaps iletimini araştırmak için kullandığı indirgemeci stratejinin, öğrenme edimiyle ilgili araştırmalar için de geçerli olduğunu anlamıştım. Bellek depolama işinin nasıl gerçekleştiğini anlamaya yönelik makul bir ilerleme kaydetmek için, en azından en başta bellek depolamanın basit örneklerini araştırmak ve bu araştırmayı mümkün merteye en basit sinir sistemine sahip hayvanla yürütmek makbul bir yaklaşım olacaktı, böylece duyu girdisinden hareket çıktısına kadar bilginin takip ettiği yolu izleyebilirdim. Dolayısıyla, basit fakat değişime açık davranışları, az sayıda sinir hresinden meydana gelmiş basit sinir devreleri tarafından denetlenen bir deney hayvanı aradım; belki solucan, sinek ya da salyangoz gibi bir omurgasız hayvan olabilirdi.

Ama hangi hayvan olacaktı? Bu noktada Alden'la görüşlerimiz çatışıyordu. Alden kendisini memeli sinir fizyolojisine adanmıştı ve memeli beyni çalışmalarından ayrılmak istemiyordu. Omurgasızlardan bir Şeyler öğrenilebileceğini düşünse de, omurgasız beyninin örgütlenmesinin omurgalı beyninin örgütlenmesinden o kadar farklı olduğunu düşünüyordu ki omurgasızlar üzerinde çalışmak istemiyordu. Dahası, omurgalı beyninin bileşenleri çoktan açıklanmıştı. Hayvanlar âleminin geri kalanı için geçerli olan biyolojik çözümler Alden'in ilgisini çeker, hayranlığını kazanırdı; fakat bu çözümler omurgalı beyni, insan beyni için geçerli olmadığı müddetçe bunlar için çaba sarf etmeyi düşünmezdi. Dolayısıyla Alden kedi omuriliğinin basit altsistemlerinden birine döndü ve öğrenme aracılığıyla değişebilen omurilik reflekslerini araştırmaya başladı. Sonraki beş sene içinde Alden, psikolog Richard Thompson'la işbirliği yaparak bu araştırma alanına önemli katkılarda bulundu. Fakat, omurilikte nispeten basit

refleks devrelerinin bile, öğrenmeyle ilgili ayrıntılı bir hücresele tahlil yapmak için zorlu olduğu anlaşıldı. 1965 yılına gelindiğinde Alden, omurilikten ve öğrenme araştırmalarından vazgeçip başka araştırma alanlarına yönelmişti.

Mevcut düşünce akımına karşı yüzmek anlamına gelse de, öğrenme ve bellek depolama biyolojisini daha köklü ve indirgemeci bir yaklaşımla ele almayı arzuluyordum. Öğrenme ediminin biyolojik temelini önce tek tek hücreler düzeyinde çalışılması gerektiğine kanaat getirmiştım; dahası, basit bir hayvanın en basit davranışına odaklanırsam, bu yaklaşımın başarılı olma ihtimalinin kuvvetleneceğini düşünüyordum. *Caenorhadtidis elegans* solucanını biyoloji bilimine kazandırmış olan moleküler biyolojinin öncülerinden Sydney Bremmer, yıllar sonra şöyle yazacaktı:

Yapılması gereken, sorunu deneylerle çözmek bakımından en iyi sistemi bulmaktır; sorun genele yeterince yayılmış olduğu müddetçe, çözümü bu sistemde bulursunuz.

Deney nesnesini seçmek biyolojide yapılacak en önemli işlerden biridir ve bana kalırsa, yaratıcı çalışmalar yürütmenin en güzel yollarından biridir... Canlılar dünyasında çeşitlilik öyle büyük ki! Üstelik her şey bir şekilde birbiriyle bağlantılı. Hadi en iyi deney hayvanını bulun bakalım.

Fakat 1950'lerde ve 1960'larda çoğu biyolog, davranışları araştırma meselesinde katı bir indirgemeci strateji uygulama konusunda Alden kadar gönülsüzdü; çünkü bu yaklaşımın, insan davranışlarıyla bir alakası olmayacağını düşünüyorlardı. İnsanların zihinsel yetileri basit hayvanlarda yoktur; bu biyologlar, insan beyninin işlevsel örgütlenmesinin, basit hayvanlarınkinden oldukça farklı olması gerektiğine inanıyordu. Her ne kadar bu görüş bir parça haklılık payı taşısa da, öğrenmenin belirli temel biçimlerinin tüm hayvanlarda ortak olduğu gerçeğini ıskaladığını düşünüyordum; Konrad Lorenz, Niko Tinbergen ve Karl von Frisch gibi etologların saha çalışmaları bu gerçeği defalarca gözler önüne sermiştir. Basit hayvanlar-

da bulunan kimi hücrenel öğrenme ve bellek depolama mekanizmalarının, evrimin akışı içinde insanlarda da barındırılmış olması bana gayet makul geliyordu.

Eccles dahil kıdemli pek çok sinir biyoloğunun beni bu stratejiden caydırmaya çalışması hiç de şaşırtıcı değildi. Eccles'ın kaygısı kısmen, o zamanların sinir biyolojisinde kabul edilebilir araştırma konularının bir hiyerarşi oluşturmasını yansıtıyordu. Her ne kadar kimi bilimciler omurgasızların davranışları üzerinde çalışıyor olsa da, memeli beyni üzerinde çalışan çoğu kişi bu çalışmalarını önemli saymıyordu; aslında büyük oranda bunları görmezden geliyorlardı. Benim için daha büyük bir kaygı, bilgili psikologların ve psikanalistlerin, tekil sinir hücrelerine, özellikle omurgasız bir hayvanın hücrelerine odaklanarak, öğrenme ve bellek gibi üst düzey zihinsel süreçler hakkında ilginç noktalar bulunabileceği konusuna şüpheyle yaklaşmalarıydı. Fakat kararımı vermiştim. Geriye kalan tek soru şuydu: Acaba hangi omurgasız hayvan, öğrenmeyi ve belleği hücrenel seviyede çalışmak için en uygun olanıydı?

UASK, araştırma yapmak için iyi bir yer olmasının yanı sıra, biyolojideki gelişmelerden haberdar olmak bakımından da doğru bir yerdi. Herhangi bir yılın seyri içinde, beyin üzerinde çalışan iyi bilimcilerin çoğu UASK yerleşkesini ziyaret ederdi. Sonuç olarak, pek çok insanla konuşma fırsatı yakalıyordum ve seminerlere girebiliyordum, böylece kerevit, ıstakoz, bal arısı, sinek, kara salyangozu ve nematod solucanı *Ascaris* gibi çeşitli omurgasız hayvandan haberdar olmuşum.

Kerevitin duysal nöronlarının dendritlerin özellikleri üzerinde çalışma konusundaki üstünlüklerine dair Kuffler'ın canlı betimlemelerini anımsıyordum; fakat kereviti devre dışı bırakmışım: Her ne kadar çok büyük birkaç aksonu olsa da, kerevitte sinir hücresi gövdeleri pek büyük değildir. Öğrenme aracılığıyla birtakım değişiklikler yapılabilecek basit bir refleksi olan, bu refleksin az sayıda iri sinir hücresiyle denetlendiği ve girdilerden başlayıp çık-

tılara kadar sinir patikalarının kolayca tespit edilebileceği bir hayvan istiyordum. Böylece, refleks değişikliklerini, hücrelerdeki değişikliklerle ilintilendirebilirdim.

Yaklaşık altı ay süren dikkatli değerlendirmelerden sonra, devasa deniz salyongozu *Aplysia*'nın araştırmam için uygun bir hayvan olduğuna karar verdim. Bu salyangozla ilgili dinlediğim iki seminer beni epey etkilemişti; bir tanesi, sinir hücrelerinin sinyal gönderme özelliklerine ilişkin araştırmalar için *Aplysia*'nın faydalarını keşfetmiş olan kıdemli ve hayli başarılı bilimci Angeliqe Arvanitaki-Chalazonitis'in verdiği seminerdi; öteki, sinir hücresi işlevlerine dair araştırmalara yeni bir biyofizik bakış açısı getiren genç Ladislav Tauc'un verdiği seminerdi.

Aplysia'nın ilk kez anıldığı eser, Baba Plinus'un MS 1. yüzyılda yazdığı *Historia Naturalis* [Doğa Tarihi] başlıklı ansiklopedik çalışmasıdır. 2. yüzyılda bu sefer Galenos tarafından anılmıştır. Bu antik dönem akademisyenleri *Aplysia*'ya *lepus marinus*, yani deniz tavşanı diyordu; çünkü hareketsiz ve kasılmış halde dururken, tavşana benzer. *Aplysia*'yı bizzat incelemeye başladığımda, tıpkı benden önceki araştırmacılar gibi, rahatsız edildiğinde bol bol mor renkli mürekkep salgıladığına şahit oldum. Bir zamanlar bu mürekkebin, Roma imparatorlarının cübbeleri üzerindeki şeritleri boyamak için kullanılan kraliyet rengi olduğu düşünülüyordu; fakat aslında öyle değildir (kraliyet ailesinin kullandığı mor renk, *Murex* adlı deniz tarağından elde edilirdi). *Aplysia* bu kadar bol mürekkep salgıladığı için, antik dönemin bazı doğa bilimcileri onu kutsal addetmişti.

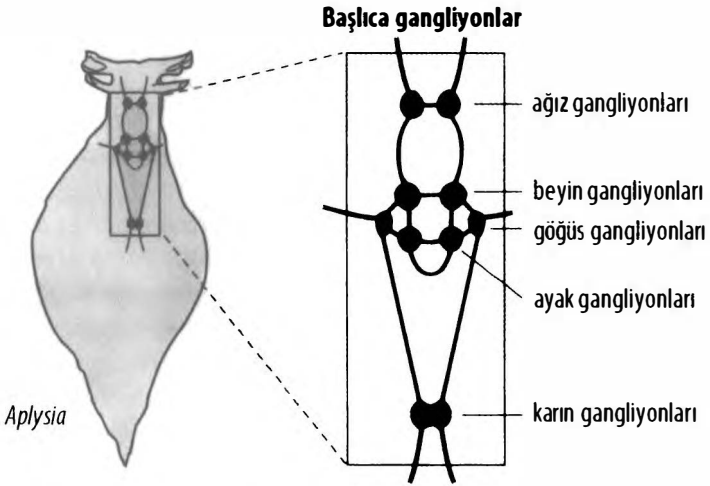
California kıyıları açıklarında yaşayan ve meslek hayatımın çoğunu üzerinde çalışarak geçirdiğim Amerikan *Aplysia* türünün (*A. californica*) uzunluğu bir ayağı [otuz santimetreyi] aşar ve ağırlığı birkaç libre gelir [libre = 450 gram] (Resim 9.2). Yediği deniz yosununun kırmızıya çalan kahverengini alır. İri, gururlu, çekici ve epey zeki bir yaratıktır; tam da öğrenme edimini araştırmak isteyen kişilerin seçeceği türden bir hayvandır!



9.2 *Aplysia californica*: dev deniz sal-yongozu. (Thomas Teyke'nin izniyle)

Aplysia'da dikkatimi çeken şey, doğal tarihi ya da fiziksel güzelliği değil, Arvanitaki-Chalazonitis ile Tauc'un Avrupalı bir tür (*A. depilans*) üzerine verdiği seminerlerde sıraladıkları başka özellikleriydi.³ İkisi de, 20.000 nöronuyla *Aplysia* beyninin, 100 milyar nöronluk memeli beyni yanında az sayıda hücre barındırdığını vurgulamıştı. Bu hücrelerin çoğu dokuz kümede, yani dokuz gangliyonda toplanmıştır (Resim 9.3). Gangliyonların tek tek birtakım basit refleks tepkilerini denetlediği düşünöldüğü için, basit bir davranışta görev alan hücre sayısı bana düşük olacakmış gibi geldi. Buna ilaveten *Aplysia* hücrelerinden bazıları hayvanlar âleminin en büyükleri olduğu için, bunlara mikroelettrot sokup elektriksel faaliyetlerini

³ *Aplysia*'nın üstönlükleri ve biyolojisi için: E. R. Kandel, *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*, (San Fransisco: Freeman, 1976); ve *The Behavioral Biology of Aplysia: A Contribution to the Comparative Study of Opisthobranch Molluscs* (San Fransisco: Freeman, 1979).



9.3 *Aplysia*'nın beyni çok sadedir. 20.000 nörondan oluşur. Bunlar, dokuz ayrı yığın halinde kümelenmiştir; her kümeye gangliyon denir. Her gangliyonda az sayıda hücre olduğu için, araştırmacılar gangliyonların denetlediği basit davranışları tespit edebilir. Sonrasında, öğrenmeyle değişen davranışla birlikte belirli hücrelerde gerçekleşen değişiklikleri araştırabilirler.

kaydetmek nispeten kolay olacaktı. Alden'la birlikte faaliyetini kaydettiğimiz kedi hipokampusu piramit hücreleri, memeli beyninin en büyük sinir hücreleri arasındadır, yine de çapları ancak 20 mikrometredir (bir santimetrenin 500'de biri) ve bunları sadece çok güçlü mikroskoplarla görmek mümkün. *Aplysia*'nın sinir sistemindeki bazı hücrelerin boyutu bunun elli katıdır ve çıplak gözle görülebilirler.

Arvanitaki-Chalazonitis, *Aplysia*'da birtakım sinir hücrelerinin münhasıran tanımlanabileceğini bulmuştu; yani her salyangozda, mikroskopla bakarak aynı hücreler tespit edilebilirdi. Zamanla, bu hayvanın sinir sistemindeki çoğu hücre için bunun geçerli olduğunu fark ettim; böylece, bir davranışı denetleyen sinir devresini bütünüyle haritalandırma beklentim yükseldi. *Aplysia*'nın en temel reflekslerini denetleyen devrelerin oldukça basit

olduğu zamanla anlaşıldı. Dahası, tek bir nöronu tetiklemenin, hedef hücrelerde büyük bir sinaps potansiyeli yarattığını ileride bulacaktım; bu potansiyel, iki hücre arasındaki sinaps bağlantısının kuvvetine dair açık bir işaret ve lyd. Bu büyük sinaps potansiyelleri, sinirsel bağlantıları hücre hücre haritalandırmayı mümkün kıldı ve nihayetinde, ilk kez bir davranış için, kesin bir sinir kablosu şeması çizmemeye olanak tanıdı.

Uzun yıllar sonra, meyve sineğinde öğrenmeyle ilgili genetik araştırmaları yürüten ilk bilimcilerden Chip Quinn, Ğrenmeye dair biyoloji araştırmalarında kullanılacak ideal hayvanı şöyle tarif etmişti: “ello alabilmek ya da en azından ezberden klasik Yunanca metinler okuyabilmek için en fazla üç gene ihtiyaç duymalı ve bu görevleri, farklı renklerle boyanmış, dolayısıyla kolayca fark edilebilen ve sadece on adet iri yarı sinir hücresinden meydana gelen bir sinir sistemiyle başarmalı.” *Aplysia*’nın bu ölçütlere şaşırtıcı oranda uyduğunu sık sık düşünmüşümdür.

Aplysia üzerinde çalışmaya karar verdiğimde, asla bir salyangoz teşrih etmemiş ya da nöronlarında elektriksel faaliyet kaydetmemiştim. Dahası, o zamanlar Amerika Birleşik Devletleri’nde hiç kimse *Aplysia* zerinde çalışmıyordu. 1959 yılında bütün dünyada bu hayvan üzerinde çalışan sadece iki kişi vardı: Arvanitaki-Chalazonitis ve Tauc. İki de Fransa’da yaşıyordu; Tauc Paris’te, Arvanitaki-Chalazonitis ise Marsilya’da. Her zaman bir Paris şoveni olan Denise, Paris’in daha iyi bir tercih olacağını düşünmüştü. Marsilya’da yaşamanın, New York varken Albany’ye yerleşmek gibi olacağını söylemişti. Dolayısıyla Tauc üzerinde karar kıldık. UASK’dan ayrılmadan önce Mayıs 1960’ta Tauc’u ziyaret ettim; Eylül 1962’de, Harvard Tıp Fakültesi’ndeki psikiyatri ihtisasımı bitirir bitirmez ona katılmamı kararlaştırdık.

Haziran 1960’ta UASK’tan ayrılırken derin bir üzüntü hissettim; Erasmus Hall Lisesi’nden mezun olurken hisset-

tiğim duyguları bir parça andırıyordu. Buraya bir çömez olarak girmiş, sınırlı ama işe yarar bir bilimci olarak çıkmıştım. UASK'da, laf değil iş üretmiştim. Bundan hoşlandığımı ve kalkıştığım işte oldukça başarılı olduğumu gördüm; fakat yakaladığım başarı beni hakikaten şaşırtmıştı. Uzun süre bu başarının sebebinin, safî şans, yaver giden talihim, Alden'la yaptığım zevkli ve verimli işbirliği, Wade Marshall'ın cömert manevi desteği ve UASK'nın gençlik yönelimli bilim kültürü olduğunu düşündüm. İşe yaradığı anlaşılan pek çok fikrim vardı; fakat bunun acemi şansı olduğunu düşünüyordum. Fikirlerimin tükeneneğinden ve bilimde kalıcı olamayacağımdan korkuyordum.

John Eccles'in ve saygı duyduğum birtakım kıdemli bilimcinin, memeli hipokampusuyla yaptığım umut vadeden başlangıçtan sonra, davranışları çok bilinmeyen bir omurgasız hayvanla her şeye yeniden başlayarak ağır bir hata yaptığımı düşünmeleri, yeni fikirler üretmeyeceğime dair tedirginliğimi üzerimden atmama hiç yardımcı olmuyordu. Fakat üç etken vardı ki beni bu yolda arkamdan itiyordu. Birincisi, biyolojik araştırmalarla ilgili Kuffler-Grundfest ilkesidir: Her biyoloji sorusu için, bunun araştırılmasına uygun bir organizma bulunur. İkincisi, artık bir hücre biyoloğuydum. Öğrenme esnasında hücrelerin nasıl işlediği hakkında düşünmek, vaktimi okuyarak, düşünerek, başkalarıyla fikir tartışması yaparak geçirmek istiyordum. Alden'la birlikte hipokampus örneğinde başımıza geldiği gibi, sırf ara sıra üzerinde çalışacak iyi bir hücre bulmak üzere, aynı deney düzeneğini defalarca kurarak saatlerimi harcamak istemiyordum. Büyük hücre fikrinden hoşlanmıştım ve var olan risklere rağmen, *Aplysia*'nın doğru sistem olduğuna, bu salyangoz üzerinde çalışmamı mümkün kılacak düzeneğe sahip olduğuma kanaat getirmiştim.

Son olarak, Denise'le evliliğim bana bir şey öğretmişti. Daha önce evlenmeyi düşündüğüm tüm kadınlardan daha çok sevdiğim Denise de söz konusu olsa, evliliğe gönülsüzdüm, korkuyordum; fakat evliliğimizin yürüyeceği

konusunda Denise'in özgüveni öyle yüksekti ki ona inanıp bu adımı atmıştım. Bu deneyim bana, bazı durumlarda salt katı gerçeklere dayanarak karar verilemeyeceğini öğretti; çünkü gerçekler çoğunlukla yetersiz kalır. Nihayetinde insan, bilindişi yönüne, içgüdülerine, yaratıcı dürtülerine güvenmek zorundadır. *Aplysia*'yı seçerken yine bu yanıma güvenmiştim.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

Brenner, S., *My Life in Science*, Londra: Biomed Central, 2002, "What your need...", s. 55-60.

_____, *Les Prix Nobel/The Nobel Prizes* içinde, "Nature's gift to science", hazırlayan: Nobel Vakfı, 268-83. Stokholm: Almqvist & Wiksell International, 2002.

Hilgard, E., *Theories of Learning*, New York: Appleton-Century-Crofts, 1956.

10

ÖĞRENME EDİMİNİN SİNİRSEL ANALOGLARI

Ladislav Tauc'u Paris'te kısa süreliğine ziyaret ettikten sonra, Denise'le birlikte Mayıs 1960'ta Viyana'ya gittik; doğduğum şehri ona göstermek istiyordum. Nisan 1939'daki ayrılışımdan beri buraya ilk kez dönüyordum. Opera sarayı, üniversite, parlamento gibi şehrin en önemli kamu binalarının bulunduğu ana bulvar olan güzelim Ringstrasse'de dolaştık. Sanat Tarihi Müzesi'ne yaptığımız ziyaretin tadını çıkardık; şahane bir mermer merdiveni var ve üstün bir sanat koleksiyonuna sahip; barok mimarının zengin bir örneği olan bu bina, Habsburg kraliyet ailesi tarafından kurulmuş. Bu görkemli müzenin zirve noktalarından biri, Baba Pieter Brugel'in yılın mevsimleriyle ilgili tablolarının durduğu odadır. Oberes Belvedere'si ziyaret ettik ve dünyanın en iyi Avusturyalı dışavurumcular koleksiyonunu görmenin keyfini tattık; Klimt, Kokoschka ve Schiele, benim kuşağımdaki çoğu Viyanalı sanatseverin zihnini kalıcı bir biçimde etkilemiş imgeleri yaratan üç çağdaş ressamdır.

En önemlisi, eskiden ailemle birlikte yaşadığım Severingasse 8 numaradaki daireye gittik. Daireye genç bir kadınla kocasının yerleştiğini gördük. Girmemize ve etrafa bakmamıza izin verdiler. Daireyi asla satmadığımız için, hukuken hâlâ aileme ait olsa da, o hoş insanlara bu meseleyi dayatmanın uygunsuz olacağını düşündüm. Sadece kısa bir süre kaldık, fakat dairenin ne kadar ufak

olduğunu görüp şaşırma bu kadarı yetti. Dairenin nispeten küçük olduğunu anımsıyordum; onca yıl önce dokuzuncu yaşgünümde uzaktan kumandalı parlak mavi arabamı sürdüğüm oturma odasını ve yemek odasını hatırlıyordum; fakat gerçekte bu kadar küçük olması beni hayrete düşürmüştü; bellek çarpıtmasının olağan bir marifeti işte. İlkokulumu ziyaret etmek için Schulgasse'ye yürüdük ve okulun yerini bir hükümet dairesinin aldığı- nı gördük. Okul günlerimden hatırladığım kadarıyla bir nevi gezinti olan bu yürüyüş beş dakika sürdü. Babamın dükkânının bulunduğu Kutschkergasse de yürüyerek hemen hemen aynı uzaklıktaydı.

Denise'le dükkânın karşısındaki caddede dikilmiş duruyorduk. Denise'e dükkânı gösteriyordum ki o esnada yanımıza tanımadığım yaşlı bir adam geldi ve "Sen, Hermann Kandel'in oğlu olmalısın" dedi.

Afallamıştım. Bunu nasıl anladığını sordum; çünkü babam asla Viyana'ya dönmemişti ve şehirden ayrıldığımda ben de henüz çocuktum. Üç bina ötede yaşadığını söyleyerek kendini tanıttı ve "Ona çok benziyorsun" dedi. Ancak, aradan geçen yılları konuşmaya ne ben ne de o cüret edebildik; şimdi geriye dönüp baktığımda, bunu yapmadığımız için pişmanlık duyuyorum.

Bu ziyaret beni oldukça duygulandırmıştı. Seyahatimiz Denise'in de ilgisini çekmişti, ama daha sonra, Viyana'ya duyduğum derin ve kesintisiz hayranlık olmasa, Paris'e kıyasla bu şehri sıkıcı bulunduğunu söyledi. Bu yorumu bana, arkadaşlığımızın başında bir akşam Denise'in beni annesinin evine ilk kez akşam yemeğine davet edişini hatırlattı. O akşam bize, Denise'in dayatmacı teyzesi Sonia da katılmıştı; iri yarı, gayet zeki ve biraz da kibirli olan bu kadın, Birleşmiş Milletler'de çalışıyordu; İkinci Dünya Savaşı'ndan önce Paris'te Sosyalist Parti sekreteriymiş.

Yemekten önce bir şeyler içerken, meraklı bir edayla bana döndü ve o kesif Fransız aksanıyla, "Nerelisin?" diye sordu.

"Viyana," dedim.

Küçümseyen ifadesini hiç değiştirmeden, dudaklarına zorla küçük bir gülümseme yerleştirdi ve “Ne hoş. Eskiden oraya küçük Paris derdik,” dedi.

Uzun yıllar sonra arkadaşım Richard Axel, ki bana moleküler biyolojiyi tanıtmış kişidir, Viyana’ya yapacağı ilk yolculuğa hazırlanıyordu. Daha Axel’e Viyana’nın meziyetlerini övmeden, başka bir arkadaşı Viyana bahsini duyunca şu yorumda bulundu: “Avrupa’nın Philadelphia’sıdır.”

Bu insanların Viyana’yı gerçekten anlamadığı çok açık; kaybedilmiş ihtişamını, daimi güzelliğini ya da günümüzdeki kayıtsızlığını ve gizli Yahudi düşmanlığını kavramamışlar.

Viyana’dan dönünce, Harvard Tıp Fakültesi Massachusetts Akıl Sağlığı Merkezi’nde psikiyatri ihtisasıma başladım. Aslında bir yıl önce başlamam gerekiyordu, fakat hipokampus araştırmam o kadar iyi gidiyordu ki akıl sağlığı merkezinin başkanı ve Harvard Tıp Fakültesi’nde psikiyatri profesörü Jack Ewalt’a yazıp bir sene uzatma almam mümkün mü diye sormuştum. Hemen yanıt verdi ve ne kadar gerekiyorsa o kadar uzatabileceğimi söyledi. UASK’da geçirdiğim o üçüncü sene, hem Alden’la yaptığım işbirliği açısından hem de bilimci olarak olgunlaşmam bakımından çok önemli olmuştur.

Aklımda yaptığımız başlangıç ve içten mektuplaşmamız olduğu halde, gelir gelmez Ewalt’ı ziyaret ettim. Ona, bir laboratuvar kurmak için boş alan ve mütevazı kaynak bulmak mümkün olabilir mi diye sordum. Birdenbire ortamın havası değişti. Sanki artık tamamen farklı bir insanla sohbet ediyordum. Bana gözlerini dikti, ihtisaslarına başlamak üzere olan yirmi iki öğrencinin özgeçmiş yığınına işaret ederek bağırdı: “Kimsin oğlum sen? Bu adamlardan daha iyi olduğunu mu sanıyorsun?”

Sözlerinin içeriği, hatta daha kötüsü sesinin tonu karşısında apışıp kaldım. Harvard’da lisans, NYÜ’de tıp öğrencisi olarak geçirdiğim onca yıl boyunca hiçbir profe-

sör benimle böyle konuşmamıştı. Akranlarıma kıyasla klinik becerilerimin daha iyi olduğu yanılgısına kapılmadığımı, ancak üç senelik araştırma deneyiminin olduğunu ve paslanmak istemediğimi üstüne basa basa söyledim. Ewalt, koğuşlara gidip hastalarla ilgilenmemi istedi.

Ewalt'ın bürosundan çıktığımda kafam karışmış, canım sıkılmıştı. Bir an için aklımdan, Boston Gaziler İdaresi Hastanesi'nin ihtisas programına girmeyi geçirdim. Sinir biyoloğu arkadaşım Jerry Lettvin'e Ewalt'la yaptığım sohbeti anlatınca, Gaziler İdaresi Hastanesi'ndeki işi almam için beni zorladı. "Massachusetts Akıl Sağlığı Merkezi'nde çalışmak, girdapta yüzmek gibidir; işlerin gidişatını değiştirmek ya da ilerleme kaydetmek imkânsız," diyordu. Bununla birlikte, Harvard ihtisas programının mükemmel itibarından dolayı, gururumu hiçe sayıp kalmaya karar verdim.¹

Akıllıca bir karar almışım. Birkaç gün sonra, sokağın karşı tarafındaki tıp fakültesine gittim ve durumumu fizyoloji profesörü Elwood Henneman'la konuştum. Bana laboratuvarında boş alan teklif etti. Birkaç hafta sonra Ewalt yanıma geldi ve Henneman ile Stephen Kuffler'ı kastederek, tıp fakültesindeki meslektaşlarından, yatırım yapmak için uygun birisi olduğum bilgisini aldığını söyledi. "Neye ihtiyacın var?" dedi, "Sana nasıl yardımcı olabilirim?" Ardından, iki senelik ihtisasım boyunca Henneman'ın laboratuvarında araştırmalarımın devam etmem için gerekli tüm kaynakları bana sağladı.

İhtisas eğitimim en başta benim için ufuk açıyken, sonra bir parça hüsrân yaratmıştır. İhtisas arkadaşlarım yetenekli bir ekipti ve yıllar boyunca arkadaşım olarak kaldılar. Pek çoğunun akademik psikiyatride önemli meslek

¹ Massachusetts Akıl Sağlığı Merkezi'yle ilgili daha erken tarihli bir değerlendirme için bkz. E. R. Kandel, "A new intellectual framework for psychiatry", *Am. J. Psych.* 155 (1998):457-469. İhtisas yaparken yürüttüğüm araştırma: E. R. Kandel, "Electrical properties of hypothalamus neuroendocrine cells", *J. Gen. Physiol.* 47 (1964):691-717.

hayatları oldu. Bu ekibe dahil olan kişilerden bazıları şunlardı: çocuklarda zihinsel hastalık konusunda önde gelen bir araştırmacı olan Judy Livant Rappaport; şizofreniyle ilgili genetik araştırmalar çağının öncüsü Paul Wender; depresyon için ilk biyolojik modeli geliştirmiş olan Joseph Schildkraut; insanları fiziksel ve zihinsel hastalıklara yatkın hale getiren kimi etkenlerin sıralanmasına yardımcı olan George Valliant; uyku araştırmalarına önemli katkılarda bulunan Alan Hobson ve Ernst Hartmann; duygu aktarımının doğası hakkında etkili bir kitap yazmış önde gelen psikanalistlerden Tony Kris (Anna'nın kardeşi).

Klinikte yaptığımız gözlemler bir parça dar ölçekli olsa da olağanüstüydü. İlk yılda, hastanaya yatırılacak kadar rahatsız olan hastalara baktık; bunların bazıları şizofreni hastasıydı. Ancak sınırlı sayıda hasta görüyorduk ve çok ciddi hasta olan kişilerle psikoterapi yapma fırsatını nadiren yakalıyorduk; onları haftada iki üç kez birer saat görebiliyorduk. Her ne kadar bu kişilerin zihinsel işlevlerini iyileştiremesek de, salt onları dinleyerek şizofreni ve depresyon hastalıkları hakkında çok şey öğrenmiştik. Klinik servisinin başı olan Elvin Semrad ve gözetmenlerimizimizin çoğu, psikanaliz kuramı ve uygulama yönelimliydi. Çok azı biyoloji bağlamında düşünüyordu, psikofarmakolojiye çok azı aşınaydı ve çoğu, psikiyatri hatta psikanaliz yazını okumaktan bizi caydırmaya çalışıyordu; çünkü kitaplardan değil hastalardan öğrenmemiz gerektiğini düşünüyorlardı. Eğitimde baskın olan slogan, “yazını değil hastayı dinle” idi.

Bir yere kadar haklılardı. Ciddi akıl hastalıklarının klinik ve dinamik yönleri hakkında hastalarımız bize epey şey öğretti. Özellikle, hastaların bize kendileri ve yaşamları hakkında anlattıklarını çok dikkatli ve düşünerek dinlemeyi öğrendik. En önemlisi, hepsi ayrı kıymette ve ayrı sorunlara sahip bireyler olarak hastalara saygı duymayı öğrendik.

Fakat psikiyatri hastalıklarının teşhisinin temelleri ya da biyolojik altyapısı hakkında neredeyse hiçbir şey

öğrenmedik. Akıl hastalıklarının tedavisinde ilaç kullanımına dair basit bir giriş dersi gördük o kadar. Aslında tedavide ilaç kullanmamız istenmiyordu; çünkü Semrad ve gözetmenlerimiz, tedavinin psikoterapiyle karışmasından korkuyordu.

İhtisasın bu zaafiyetine tepki olarak öteki öğrencilerle birlikte, Kris ile Hartmann'ın birlikte oturdukları evde ayda bir toplanan betimsel psikiyatri konulu bir tartışma grubu oluşturduk. Buluşmalarımızda sunulacak özgün makaleleri sırayla hazırlıyorduk. Ben, kafa travması ve kimyasal zehirlenme sonucu ortaya çıkan bir grup akut zekâ geriliği hastalığı hakkında makale sunmuştum. Bu hastalıkların bazılarında, örneğin akut alkol sanrılarında hastalar, şizofreniye benzeyen fakat alkol yıkıldıkça etkisini tamamen kaybeden bir psikozdan mustarıptir. Vurgulamak istediğim nokta, psikoz tepkisinin şizofreniye özgü olmadığı, farklı hastalıklarla da ortaya çıkabileceğiydi.

Bizlerin gelişinden önce akıl sağlığı merkezi, ihtisas öğrencilerine ya da öğretim üyelerine hitap edecek, dışarıdan bir konuşmacı asla davet etmemişti. Bu durum, Harvard'ın ve genel olarak Boston'un göklere değen özgüveninin bir yansımasıydı; şu söylenti bu özgüveni pekâlâ temsil ediyor: Bostonlu bir müdireye seyahatlerini sormuşlar, "Niye yolculuk edeyim ki? Zaten buradayım," demiş.

Kris, Schildkraut ve ben, akademisyenlerin katıldığı büyük toplantılar düzenledik; bu konferanslar, hastanenin tüm araştırmacılarını, hekimlerini, ayrıca başka kurumlardan önemli insanları bir araya getiriyordu. UASK'dayken Seymour Kety'nin, şizofreniye genlerin katkısı konulu semineri beni adeta yerime mıhlamıştı; Kety, Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü'nün eski kurum içi müdürüydü ve Wade Marshall'ı işe alan kişiydi. Seminer kursuna bu konuyla başlayabileceğimizi düşündüm. Fakat 1961 yılında Boston'da, genetik ve akıl hastalığı konusunu bilen tek psikiyatr bulamadım. Harvard'ın büyük evrim biyologlarından Ernst Mayr'ın, merhum Franz

Kallman'ın arkadaşı olduğunu bir şekilde öğrenmiştim; Kallman, şizofreni genetiği alanının öncüsüydü. Mayr, okulumuza gelip akıl hastalıklarının genetiği hakkında iki harika seminer vermeyi büyük bir cömertlikle kabul etti.

Psikanalizin umut vadeden bir geleceği olduğuna inandığım için tıp fakültesine girmiştim. Şimdi, UASK'da edindiğim tecrübelerden sonra, psikanalist olma kararımı artık kendi kendime sorguluyordum. Ayrıca, laboratuvar da olmayı da özlemiştim. Yeni veriler elde etmeyi arzuluyor, başka bilimcilerle tartışacak bulgulara ulaşmaya heves ediyordum. Fakat hepsinden önemlisi, şizofrenin tedavisinde psikanalizin faydasını sorgular olmuştum. Freud'un bile iyimser olmadığı bir alandı bu.

O günlerde ihtisas öğrencileri çok sıkı çalışmazdı: sabah 8:30'dan akşam beşe kadar; akşamları ya da hafta sonu vardiyaya nadiren kalınırdı. Sonuçta, bana ilk olarak Felix Strumwasser'in bahsettiği fikri uygulama şansım vardı, yani hipotalamusun nöroendokrin hücrelerini inceleyebilirdim. Bu hücreler, beyinde sıra dışıdır ve nadir rastlanırlar. Nöron gibi görünürler, fakat başka hücrelere doğrudan sinaps bağlantılarıyla sinyal göndermek yerine, kana hormon salgırlar. Nöroendokrin hücreleri bana özellikle ilginç geliyordu; çünkü hipotalamus nöroendokrin hücrelerinin başlıca depresyon hastalıklarında tahrip olduğuna dair ipuçlarını sunan araştırmalar yapılmıştı. Japonbalığının çok büyük nöroendokrin hücreleri olduğunu öğrenmiştim; boş zamanlarımda gerçekleştirdiğim bir dizi özgün deneyde, tıpkı sıradan nöronlar gibi bu hücrelerin de aksiyon potansiyeli yarattığını ve başka sinir hücrelerinden sinaps sinyali aldığını gösterdim. Denise, japonbalıkları için akvaryum kurmama yardım etmiş, ayrıca balıkları yakalamam için bulaşık bezinden ve tel askıdan ağ yapmıştı.

Araştırmalarım, hormon salgılayan nöroendokrin hücrelerinin aslında hem tam teşekküllü bir endokrin hücresi hem de tam teşekküllü sinir hücresi olduğuna yönelik bulgular ortaya çıkarmıştı. Sinir hücrelerinin karma-

sık sinyal gönderme yetisi bunlarda da vardı. Bu araştırmam hoş karşılandı; çünkü yeni bir durumu gözler önüne seriyordu. Benim için daha da önemlisi, bu araştırmaları tamamen tek başıma, Henneman'ın laboratuvarının arka odasında, insanların genelde orada olmadığı garip saatlerde çalışarak gerçekleştirmemdi. Bu çalışmayı tamamladıktan sonra, yeterliğim konusunda özgüvenim arttı; fakat hipokampustan sonra nöroendokrin hücreleriyle ilgili bir projeye geçmek, benim için çok da yenilik sayılmazdı. Bu projede, hemen hemen UASK'daki düşünme tarzımı uygulamıştım. Bu sınırlı yaratıcılık patlaması daha ne kadar sürecekti? Bir taraftan yakında fikirlerim tükenecek diye kaygılanıyor, bir taraftan bu sorunun yanıtını merak ediyordum.

Fakat bu, dertlerimin en küçüğüydü doğrusu. Mart 1961'de oğlumuz Paul doğduktan kısa süre sonra, Denise'le ciddi bir buhran yaşadık; birlikte geçirdiğimiz hayatımızın en büyük buhranıydı bu olay. İlişkimizin sıra dışı bir ahengi olduğunu düşünüyordum. Meslek hayatımın doğrultusunu belirlemekte zorlanırken, güçlü bir şekilde arkamda durmuştu; Massachusetts Akıl Sağlığı Merkezi'nde, sosyologları akıl sağlığıyla ilgili meselelerde yetiştirmek üzere tasarlanmış bir programda doktora sonrası araştırma görevlisi olarak çalışıyordu. Gündüzleri ve geceleri birbirimizi ancak tesadüfen görüyorduk.

Fakat bir Pazar günü ikindi vakti laboratuvarda çalışırken yanıma geldi ve adeta suratıma patladı. Kucağında Paul'ü taşıyordu ve şöyle haykırdı: "Bu iş böyle devam etmez! Sadece kendini ve işini düşünüyorsun! İkimizi hep göz ardı ediyorsun!"

Afallamış, derinden incinmiştim. Yaptığım bilime kendimi öyle kaptırmıştım ki hem bu işten keyif alıyordum hem de deneylerim başarısızlığa uğrayınca, ki çoğunlukla öyle olurdu, kahroluyordum; fakat Denise ve Paul'ü ihmal ettiğimi, bir şekilde değerlerini bilmediğimi ya da onlardan sevgimi esirgediğimi hiç fark etmemiştim. Bu durumla böyle sert ve ani bir şekilde yüzleşmiş olmama üzülüyor

ve öfkeleniyordum. Somurttum, suratımı astım; kendime gelmem günler sürdü. Yaptıklarımın, Denise'in bakış açısından nasıl görüldüğünü ancak yavaş yavaş kavrayabildim. Buna karşılık, evde karımla ve oğlumla daha çok vakit geçirmeye karar verdim.

Bu ve müteakip pek çok olayda Denise, kafamı tamamen bilimle meşgul etmeme dönüşebilecek ve ara sıra dönüşen durumlardan dikkatimi, çocuklarımızla ilgili işlere çevirmekte başarılı oldu. Hem Paul hem de 1965 doğumlu kızımız Minouche için sevecen ve ilgili bir baba oldum, ama yine de ideal bir baba sayılmam. Paul'ün Küçükler Beyzbol Ligi maçlarının en az yarısını kaçırmışım, hatta kaleler doluyken vuruş sırasının ona geldiği ve iki kaleden sayı kazandıran vuruşunu yaptığı maça da gidemedim. Bu başarısı, evimizin gündeminde büyük yankı uyandırmıştı ve o maçı kaçırdığıma hep pişman olmuşumdur.

2004 yılında yetmiş beşinci yaşgünüm yaklaşırken, bu günü üç ay erken kutladık ki Cod Burnu'ndaki yazlığımızda çocuklarımız, eşleri ve dört torunumuz bize katılabilsin: Minouche ve kocası Rick Sheinfeld ve çocukları beş yaşındaki Izzy ile üç yaşındaki Maya; Paul, karısı Emily ve iki kızları, on ikilik Allison ile sekizlik Libby. Yale ve Harvard Hukuk mezunu olan Minouche, San Francisco'da kamu hukuku icra ediyor, kadın meselelerine ve kadın haklarına odaklanıyor. Rick, belediyenin avukatı ve hastane ile sağlık hizmetleri meselelerinde uzman. Paul, Haverford'da lisans öğrencisi olarak iktisat okuduktan sonra Columbia İşletme Bölümü'ne girdi. Dreyfus Şirketi'nde fon yöneticisi. Emily, Bryn Mawr'dan ve Parsons Tasarım Okulu'ndan mezun oldu ve kendi iç tasarım şirketini yönetiyor.

Yaşgünü yemeğimde, çocuklarımızın, eşlerinin, dört torunumun şerefine kadeh kaldırdım. Çocuklarımızın ilkel ve ilginç insanlar olmasından ve ben babalıktan ancak B+ notunu alabilecekken, onların kendi çocuklarına bu kadar düşünceli davranmasından gurur duyduğumu söyledim. Bana takılmaktan hoşlanan Minouche bağırdı: "Notunu şişiriyorsun!"

Minouche, başka bir hadisede de babalığımı değerlendirmişti. “Fikrî beceri gerektiren herhangi bir şeyi yapabileceğim duygusunu bana aşulamakta harikaydın Baba. Küçükken bana sık sık kitap okurdun ve Horace Mann’da, kolejde, hukuk fakültesinde, hatta şimdi düşündüklerime, yaptıklarına derin bir ilgi gösterdin hep; fakat çocukluğumdan hatırladığım kadarıyla, beni bir kez olsun rutin doktor muayenesine kendin götürmedin!”

Bilimle uğraşmayı son derece büyüleyici bulduğumu ve neredeyse bütün zamanımı bu işe versem sıkılmayacağımı çocuklarımın anlaması zordu ve hâlâ zor, biliyorum. Daha gerçekçi olup Minouche, Paul ve torunlarımla ilgili sorumluluklara ve hazlara yer açmak için zamanımı düzenlemek bilinçli bir çabayı, ayrıca Denise’in ve psikanalizin yardımını gerektirmişti.

Evde Denise ve Paul’la daha fazla zaman geçirmem sayesinde, *Aplysia*’da öğrenme edimini araştırırken nasıl bir yaklaşım benimsemem gerektiği hakkında kafa yormaya daha fazla vakit ayırabildim. Alden Spencer’la birlikte, bellek depolama işine karışan nöronlar ile karışmayanların temel özellikleri arasında birtakım farklılıklar görmüştük. Bu bulgular, aslında belleğin, sinir hücresi özelliklerine dayanmadığı, nöronlar arasındaki bağlantılara ve aldıkları duyuşsal bilgiyi nasıl işlediklerine bağlı olduğu fikrini destekliyordu. Bu da beni şunu düşünmeye itti: Davranışları meydana getiren bir sinir devresinde bellek, duylardan gelen belirli uyarıcı örüntüleri aracılığıyla sinaps kuvvetinin değişmesinden türeyebilir.

Sinapsta belirli tipte değişikliklerin öğrenme için önemli olabileceği fikri 1894’te Cajal tarafından ileri sürülmüştü:

Zihinsel alıştırma, beynin kullanılan parçasında protoplazma aygıtının ve sinir sistemindeki yan devrelerin gelişimini kolaylaştırabilir. Bu şekilde, hücre kümeleri arasındaki mevcut bağlantılar uçtaki dalların çoğalmasıyla pekişe-

bilir... Fakat mevcut bağlantılar, yeni yan devrelerin ve... uzantıların oluşmasıyla da güçlenebilir.

Bu hipotezin çağdaş bir biçimini 1948'de Polonyalı sinirpsikoloğu ve Pavlov'un öğrencisi Jerzy Kornorski ortaya koymuştu. Duyusal uyarıcının, sinir sisteminde iki tür değişikliğe yol açtığını ileri sürüyordu. Kolay uyarılma hali diye nitelediği ilk değişiklik, duysal uyarıcıya tepki olarak sinir patikasında bir ya da daha çok aksiyon potansiyelinin yaratılmasının ardından oluşur. Aksiyon potansiyellerinin ateşlenmesi, o nöronlarda ilave aksiyon potansiyellerinin üretilmesi için gerekli olan eşiği kısa süreliğine yükseltir; iyi bilinen bu görüngüye, tepkisiz süre denir. İkinci ve daha ilginç olan değişiklik ise, Kornorski'nin esneklik ya da esnek değişiklik dediği olaydı; şöyle yazmıştır: Bu değişiklik, "uygun bir uyarıcının ya da uygun bir uyarıcı kombinasyonunun sonucu olarak belirli nöron sistemlerinde... kalıcı bir işlevsel dönüşüme yol açıyor."

Belirli nöron sistemlerinin, belki de sinaps kuvvetlerinin değişmesi sayesinde, uyum göstermeye son derece açık ve esnek olup kalıcı bir biçimde değişebileceği fikri, artık bana çok cazip geliyordu. Bu durum aklıma şu soruyu getirdi: Bu değişiklikler nasıl gerçekleşiyor? John Eccles, aşırı kullanımına tepki olarak sinapsların değişmesi ihtimalinden çok heyecan duyuyordu, fakat bu fikri sinadığında, sadece kısa süreliğine değiştiklerini görmüştü. "Maalesef", diye yazmıştır, "aşırı kullanım sayesinde sinaps etkinliğinde uzun süreli değişiklikler gerçekleştiğini deneylerle göstermek mümkün olmadı."² Öğrenme söz konusu olduğunda, sinapsların uzun süreli değişmesi gerektiğini düşünüyordum; en uç haliyle bu değişiklikler, hayvanın ömrü boyunca sürmeliydi. Pavlov'un denek hayvanlara bir şeyler öğretme konusunda bu kadar ba-

² Eccles'tan yapılan alıntı için bkz. J. C. Eccles, *Brain and Conscious Experience* içinde, "Conscious experience and memory", J. C. Eccles (ed.), New York: Springer, 1966:314-344; alıntı s. 330.

şarılı olmasının sebebi belki de kullandığı basit duyuşsal uyarıcı örüntülerinin, sinaps iletiminde uzun vadeli değişiklikler üretmeye özellikle uygun belirli doğal tetikleme örüntülerini doğurmasıdır diye bir düşünce zihnimde belirmişti. Bu fikre gerçekten bayılmıştım. Fakat nasıl sınavacaktım? Bu optimal tetikleme örüntüsünü nasıl ortaya çıkaracaktım?

Biraz daha düşünüp taşınınca, *Aplysia*'nın sinir hücrelerinde, Pavlov'un kendi öğrenme deneylerinde faydalandığı duyuşsal uyarıcı örüntülerini taklit etmeye karar verdim. Yapay yollarla başlatılmış olsalar bile bu gibi etkinlik örüntüleri, sinapsların üretmeye muktedir olduğu kimi uzun vadeli esnek değişiklikleri açığa çıkarabilirdi.³

Bu fikirler hakkında ciddi ciddi düşünmeye başlayınca, öğrenme edimi nöronlar arasındaki sinaps bağlantısının kuvvetini değiştiriyor, diyen Cajal kuramını yeniden biçimlendirmem gerektiğini fark ettim. Cajal öğrenmeyi tek bir süreç olarak ele almıştı. Pavlov'un davranışçılık çalışmalarına ve Brenda Milner'in daha sonraki bilişsel psikoloji araştırmalarına aşına olduğum için, farklı uyarıcı örüntülerinin ve kombinasyonlarının ürettiği pek çok farklı öğrenme biçimi bulunduğunu ve bunların çok farklı bellek depolama biçimlerini doğurduğunu kavramıştım.

Dolayısıyla Cajal'ın fikrinin kapsamını aşağıdaki gibi genişlettim. Farklı öğrenme biçimlerinin, farklı sinirsel etkinlik örüntülerini doğurduğunu ve bu etkinlik örüntüle-

³ Davranışçılıkla ilgili bir değerlendirme için bkz. I. P. Pavlov, *Conditional Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*, İngilizceye çeviren: G. V. Anrep (Londra: Oxford University Press, 1927); B. F. Skinner, *The Behavior of Organisms* (New York: Appleton-Century-Crofts, 1938); E. G. Boring, *A History of Experimental Psychology*, 2. baskı. (New York: Appleton-Century-Crofts, 1950); G. A. Kimble, *Hilgard and Marquis' Conditioning and Learning*, 2. baskı. (New York: Appleton-Century-Crofts, 1961); ve J. Kornorski, *Conditional Reflexes and Neuron Organization* (Cambridge: Cambridge University Press, 1948; alıntı s. 79-80).

rinden her birinin, sinaps bağlantılarının kuvvetini belirli bir şekilde değiştirdiğini farz ettim. Bu gibi değişiklikler kalıcı olursa, ortaya çıkan sonuç, anıların depolanmasıdır.

Cajal'ın kuramını bu bağlamda yeniden ifade etmek, Pavlov'un davranış protokollerini biyoloji protokollerine dönüştürmenin usulleri üzerine kafa yormamı mümkün kıldı. Nihayetinde, Pavlov'un tarif ettiği üç öğrenme protokolü olan alışma, duyarlılaştırma ve klasik koşullama, öğrenmeyi mümkün kılmak için bir duyu uyarıcısının tek başına ya da başka bir duyu uyarıcısıyla birlikte nasıl sunulması gerektiğini anlatan birer talimat dizisidir esasen. Ben biyoloji araştırmalarımı, Pavlov'un bahsettiği öğrenme biçimlerini model alan farklı uyarıcı örüntüleri acaba heterosinaps esnekliği biçimlerini doğuruyor mu diye belirlemek için tasarlayacaktım.

Örneğin alışma ediminde, zayıf ya da etkisiz bir duyu uyarıcısına sürekli maruz kalan hayvan, bu uyarıcının önemsiz olduğunu anlayıp görmezden gelmeyi öğrenir. Duyarlılaştırmada ise, uyarıcı güçlüdür ve hayvan bu uyarıcının tehlikeli olduğunu bilip kaçmaya ya da uzaklaşmaya hazırlık olarak savunmacı reflekslerini kuvvetlendirmeyi öğrenir; bunun ardından gelen kısa süreli tehlikesiz bir uyarıcı bile abartılı bir savunma tepkisi doğurur. Klasik koşullamada ise sinirsel bir uyarıcı, tehlike potansiyeli taşıyan bir uyarıcıyla eşleştiğinde, hayvan, etkisiz uyarıcıya sanki tehlike sinyaliymiş gibi tepki verir.

Aplysia'nın sinir patikalarında, bu üç öğrenme göreviyle yetiştirilen hayvanlarınkine benzer etkinlik örüntüleri yaratmam gerektiğini düşünüyordum. Ardından, farklı öğrenme biçimlerini taklit eden uyarıcı örüntüleri sayesinde sinaps bağlantılarının nasıl değiştiğini belirleyebildim. Bu yaklaşımı, öğrenme ediminin sinirsel analogları⁴ diye niteledim.

Aplysia üzerindeki deneylerime nasıl başlayacağım

⁴ Analog: Kökeni değişik olmakla birlikte aynı görevi yapan yapılar — *cev. notu.*

diye kafa yorarken, bildirilen bir deney, bu fikre ulaşınama kılavuzluk etmiştir. Ann Arbor Michigan Üniversitesi'nde Robert Doty, 1961'de klasik koşullama hakkında çarpıcı bir keşifte bulundu. Köpek beyninde görme yetisini yöneten bölgeye zayıf bir elektriksel uyarıcı uyguladı ve bu uyarıcının, görsel kortekste bir elektriksel etkinlik ürettiğini gördü, fakat hayvan hiç hareket etmemişti. Motor kortekse uygulanan başka bir elektriksel uyarıcı köpeğin pençesinin hareket etmesini sağlamıştı. Bu iki uyarıcının eşleştirildiği, yani art arda verildiği birkaç denemeden sonra zayıf uyarıcı tek başına pençeyi hareket ettirebilmişti. Doty, beyinde klasik koşullamanın bir güdüleme gerektirmediğini açıkça göstermişti: Sırf iki uyarıcının eşleştirilmesi yetiyordu.

Bu, öğrenmeyle ilgili indirgemeci yaklaşıma doğru atılmış büyük bir adımdı; fakat benim geliştirmek istediğim, öğrenme ediminin sinirsel analogları için iki adım daha atılması gerekiyordu. Birincisi, doğrudan hayvan üzerinde deneyler yapmak yerine, sinir sistemini dışarı alıp, tek gangliyon üzerinde, yani yaklaşık iki bin sinir hücrelik bir yığın üzerinde deneyler yürütecektim. İkincisi, o gangliyonda tek bir sinir hücresi, bir hedef hücre seçecektim ki öğrenme sonucunda ortaya çıkabilecek herhangi bir sinaps değişikliği için model olarak hizmet etsin. Ardından, *Aplysia*'nın beden yüzeyinden hedef hücreye uzanan belirli bir duyu nöronunun akson demetine, farklı öğrenme biçimlerini model alan farklı elektrik atımı şablonları uygulayacaktım.

Alışma edimini taklit etmek için, bu sinir patikasına mükerrer, zayıf elektrik atımları uygulayacaktım. Duyarlılaştırmayı taklit etmek için, ikinci bir sinir patikasını en az bir kez çok güçlü bir şekilde tetikleyecek ve birinci patikanın, cılız bir şekilde tetiklenmeye hedef hücrenin verdiği tepkiyi nasıl etkilediğini görecektim. Son olarak, klasik koşullamayı taklit etmek için, güçlü uyarıcıyı ikinci patikayla, cılız uyarıcıyı birinci patikayla öyle bir eşleştirecektim ki güçlü uyarıcı her zaman cılız uyarıcının ar-

dından gelecek ve onunla bağdaştırılacaktı. Bu şekilde, üç tetikleme örüntüsü acaba hedef hücrenin sinaps bağlantılarını değiştiriyor mu, değiştiriyorsa nasıl değiştiriyor belirleyebilirdim. Üç farklı elektriksel tetikleme örüntüsüne tepki olarak sinaps kuvvetinde ortaya çıkan değişiklikler, *Aplysia*'nın sinir sistemindeki sinaps değişikliklerinin analoglarını, yani biyolojik modellerini temsil edecekti; bu modellere, üç farklı öğrenme biçimiyle ilgili alıştırmalar hayat verecekti.

Bu sinirsel analogları oluşturmayı, kilit bir soruyu yanıtlamak için istiyordum: Üç büyük öğrenme deneyindeki duyu uyarıcılarını taklit eden ve özenle denetlenen elektriksel uyarıcı örüntüleri, sinapsları nasıl değiştiriyor? Örneğin, klasik koşullamada olduğu gibi, bir patikada görünen cılız uyarıcı, başka bir patikaya gelen güçlü uyarıcıyı hemen önceliyorsa, dolayısıyla bunun habercisiyse, sinapslar nasıl değişiyor?

Bu soruları yanıtlamak için, Ocak 1962'de bir USK doktora sonrası araştırma bursuna başvurduğum; bu burs, Tauc'un laboratuvarında çalışmamı mümkün kılacaktı. Özgül hedefim:

Basit bir sinir ağında elektrofizyolojik koşullamanın ve sinaps kullanımının hücresel mekanizmalarını araştırmaktır... Bu keşif araştırması, basit bir düzeneği koşullama ve bu süreçte kimi sinirsel unsurları tahlil etme yöntemlerini geliştirmeye çalışacak... Uzun vadeli hedefi ise mümkün mertebe en küçük sinir hücresi kümesinde, koşullanmış bir tepki "hapsetmek"; böylece katılımcı hücrelerin etkinliğinin birden fazla mikroelektrotla araştırılması mümkün olacaktır.

Başvurumu şu sözlerle bitiriyordum:

Koşullanmış esnek değişimin ilksel biçimlerinin oluşma potansiyelinin, ister basit ister karmaşık bütün merkezî sinir kolektivitesinin içsel ve temel bir özelliği olduğu bu araştırmanın açık hipotezidir.

Öğrenme ve bellek altyapısını oluşturan hücresel mekanizmaların muhtemelen evrimde muhafaza edildiği, dolayısıyla da yapay tetikleme biçimleri kullanılsa bile basit hayvanlarda bulunabileceği fikrini sınıyordum.

Alman besteci Richard Strauss, en iyi eserlerini karısıyla kavga ettikten sonra yazdığını söylemişti. Genelde bu durum benim için geçerli değildi; fakat onunla ve Paul'le daha fazla vakit geçirmem konusunda Denise'le yaptığımız tartışma, bir mola verip düşünmemi sağlamıştı. Bu tartışmanın sonucunda aldığım bariz ders, tek bir yararlı fikir doğursa da sıkı düşünmenin salt deney yürütmekten daha değerli olduğuydu. Viyana doğumlu Britanyalı yapısal biyoloji bilimcisi Max Perutz daha sonra bana Jim Watson'la ilgili şu yorumu hatırlatacaktı: "Jim, asla sıkı çalışmayı sıkı düşünmeyle karıştırma hatasına düşmezdi."⁵

Eylül 1962'de, UASK'nın sağladığı yıllık 10.000 dolar bursla birlikte, Denise, Paul ve ben on dört aylığına Paris'e doğru yola çıktık.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

Cajal S. R., "The Croonian Lecture. La fine structure des centres nerveux", *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55 (1894):444-67.

"Zihinsel araştırma...", s. 466.

Doty R. W. ve C. Guirgea, *Brain Mechanisms and Learning* içinde, "Conditioned reflexes established by coupling electrical excitation to two cortical areas", A. Fessard, R. W. Gerard ve J. Kornoski (ed.), 133-51. Oxford: Blackwell, 1961.

Kimble, G. A., *Foundations of Conditioning and Learning*, New York: Appleton-Century-Crofts, 1967.

⁵ Max Perutz'un Jim Watson'la ilgili alıntısı için bkz. H. F. Judson, *The Eighth Day of Creation* (New York: Simon & Schuster, 1979), s. 21.

ÜÇ

Bitmekte olan yüzyıl, nükleik asitlerle ve proteinlerle meşgul olmuştu. Sıradaki yüzyıl, belleğe ve arzuya yoğunlaşacak. Peki, bu konuların akla getirdiği soruları yanıtlayabilecek mi?

François Jacob, *Of Flies, Mice and Men* (1998)
[Şinekler, Fareler ve İnsanlar Üstüne]

11

SİNAPS BAĞLANTILARINI GÜÇLENDİRMEK

Paris'te olmak harikaydı ve her hafta sonu şehri Denise ve Paul'le dolaşarak vakit geçirmeyi alışkanlık haline getirmiştım; dolayısıyla Fransa tecrübesi hepimiz için bir nimetti. Buna ilaveten, yine bilimle tam zamanlı uğraşiyor olmaktan hoşnuttum. Ladislav Tauc'la birbirimizin ilgi ve rekabet alanlarını tamamlıyorduk; bu da onu, birlikte çalışılması mükemmel bir insan haline getiriyordu. *Aplysia*'ya tamamen aşina olmasından da önemlisi Tauc fizik ve biyofizik eğitimi almıştı; bunlar, hücre fizyolojisi için temel dallardır. İki dalda da güçlü bir altyapıdan mahrumdum ve Tauc'tan bu konularda çok şey öğrenmişimdir.

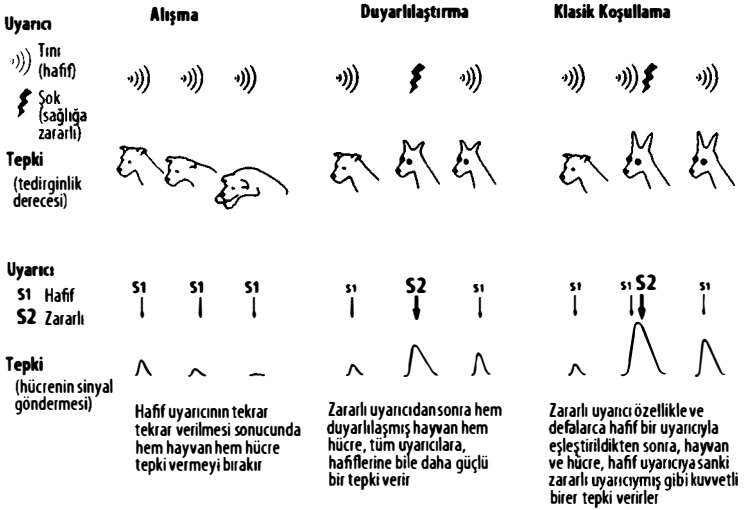
Çekoslovakya doğumlu Tauc (Resim 11.1), doktora sırasında büyük bitki hücrelerinin elektriksel özelliklerini incelemişti; bu hücrelerde, sinir hücrelerinkine benzer durağan potansiyel ve aksiyon potansiyeli mevcuttur. Daha sonra bu ilgi alanını *Aplysia*'ya taşımış ve karın gangliyonundaki en büyük hücreyi araştırmaya başlayıp bu nöron içinde aksiyon potansiyelinin üretildiği mevkiyi betimlemişti; ileride bu hücreyi R2 diye adlandıracaktım. Tauc'un odaklandığı nokta, sinir hücrelerinin biyofiziksel özellikleri olduğu için, sinir devrelerini ya da hayvan davranışlarını hiç araştırmamış, memeli beynine dair düşüncelerime egemen olan öğrenme ve bellek meselelerine pek kafa yormamıştı.



11.1 Ladislav Tauc (1925-1999), *Aplysia* araştırmalarında öncüydü. Paris'te ve Arcachon'da 1962-63 yıllarında on dört aylık bir dönem boyunca onunla birlikte çalıştım. (*Cellular Basis of Behavior* adlı kitaptan alınmıştır; E. R. Kandel, W. H. Freeman and Company, 1976.)

Yolunda seyreden tüm doktora sonrası araştırma deneyimleri gibi benim deneyimim de, kıdemli bir bilimcinin hatırı sayılır altyapısından ve tecrübesinden faydalanmanın ötesine geçmiştir. Aynı zamanda, ortak çalışmamızı ilgilendiren konularda kendi bilgimi ve tecrübemi ortaya koyarak düşünsel açıdan katkı yapma imkânım da oldu. En başta Tauc, *Aplysia*'da hücresele düzeyde çalışarak öğrenme konusunu araştırmaya şüpheyle yaklaşmıştı; fakat zamanla, karın gangliyonundaki tekil hücrelerde öğrenme ediminin analoglarını araştırma tasarımıdan heyecan duyar oldu.

Bu araştırma hakkında kafa yorarken tasarladığım gibi, karın gangliyonunu iki bin nöronla birlikte bedenden keserek çıkardım, içine hava verilmiş deniz suyuyla dolu küçük bir kaba yerleştirdim. Hücrelerden birinin içine, çoğunlukla da R2 hücresine mikroelektrotlar yerleştirdim; ardından, hücreye giren sinir patikalarına uyguladığım çeşitli uyarıcı dizilerine hücrenin verdiği tepkileri kaydettim. Pavlov'un köpeklerle çalışmasını temel alarak, öğrenme ediminin üç analogunu ortaya çıkarmak için üç tetikleme örüntüsü kullandım: alışma, duyarlılaştırma ve klasik koşullama. Klasik koşullamada hayvan, etkisiz bir uyarıcıya, tıpkı etkin, tehditkâr ya da olumsuz bir uyarı-



11.2 Örtük öğrenmenin üç türü. Alışma, duyarlılaştırma ve klasik koşullama hem hayvanlarda (yukarıda) hem de tekil sinir hücrelerinde (aşağıda) araştırılabilir.

cıymış gibi tepki vermeyi öğrenir, yani etkisiz uyarıcı ile olumsuz uyarıcıyı bağdaştırır. Alışmada ve duyarlılaştırmada hayvan, başka hiçbir uyarıcıyla bağdaştırmadan tek uyarıcı türüne tepki vermeyi öğrenir. Sonuçta bu deneyler, öngördüğümüzden daha etkili olacaktır.¹

En basit öğrenme biçimi olan alışma aracılığıyla hayvan, bir uyarıcının zararsız olduğunu anlamayı öğrenir. Hayvan, ani bir gürültüye maruz kaldığı zaman, ilk tepkisi otonom sinir sisteminde savunmaya yönelik birtakım de-

¹ Alışma ve duyarlılaştırma analoglarıyla ilgili araştırmalar, önceden *Aplysia*'nın devasa hücresi denen R2 hücresinde yürütülmüştür. Bkz. E. R. Kandel ve L. Tauc, "Mechanism of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*", *J. Physiol.* (Londra) 181 (1965):28-47. Klasik koşullamayla ilgili araştırmalar daha küçük olan komşu hücrelerle yürütülmüştür; bkz. E. R. Kandel ve L. Tauc, "Heterosynaptic facilitation in neurons of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*", *J. Physiol.* (Londra) 181 (1965):1-27; alıntı s. 24'ten.

ğişiklikler yapmak olur; bunlara, gözbebeğinin genişlemesi, kalp atışının ve solunumun hızlanması dahildir (Resim 11.2). Eğer gürültü birkaç kez tekrarlanırsa, hayvan bu uyarıcıyı güvenle göz ardı edebileceğini öğrenir. Uyarıcıya maruz kaldığında artık göz bebekleri genişlemez, kalp atışı hızlanmaz. Eğer uyarıcı bir süre tekrarlanmaz ve sonra tekrarlanırsa, hayvan tekrar tepki verecektir.

Alışma sayesinde insanlar, normalde gürültülü olan ortamlarda verimli çalışmayı başarır. Çalışan saatin tik-taklarına, kalp atış sesimize, midemizin hareketlerine ve öteki bedensel duyularımıza alışırız. Bu duyuları nadiren, ancak özel koşullarda fark ederiz. Bu bağlamda alışma, güvenle göz ardı edilebilecek mükerrer uyarıcıları fark etmemeyi öğrenmektir.

Alışma edimi aynı zamanda uygunsuz ya da abartılı savunma tepkilerini de devre dışı bırakır. Aşağıdaki fabloda bu durum yansıtılıyor (Ezop kusuruma bakmasın):

Hayatında hiç kaplumbağa görmemiş olan tilki, ilk defa kaplumbağayla karşılaşınca öyle korkmuş ki az daha ölü-yormuş. Kamplumbağayı ikinci görüşünde yine bir parça tedirgin olmuş ama ilk seferki kadar korkmamış. Kaplumbağayı üçüncü görüşünde cesareti artık öyle artmış ki yanına gidip dostça sohbet etmeye başlamış.

Faydalı amaçlara hizmet etmeyen tepkilerin devre dışı bırakılması, hayvanın davranışlarını belirli noktalara odaklar. Olgunluğa erişmemiş hayvanlar, tehditkâr olmayan çeşitli uyarıcılar karşısında sık sık kaçma davranışı sergiler. Böyle bir uyarıcıya alıştıkları zaman ise, yeni olan ya da hazla veya tehlikeyle bağdaşan uyarıcılara odaklanabilirler. Dolayısıyla alışma edimi, algının örgütlenmesinde önemlidir.

Alışma, kaçış tepkileriyle sınırlı değil: Cinsellik yönelimli tepkilerin görülme sıklığı da alışma aracılığıyla seyrelebilir. Kızıymış bir dişiye serbest erişim fırsatı tanınan fare, bir iki saatlik sürede dişiyle altı yedi kez çiftleşecektir; sonrasında, cinsel bakımdan tükenmiş gibi görünür

ve en az otuz dakika harekete geçmez. Aslında bu durum, bitkinlik değil cinsel alışma eseridir. Tükenmiş gibi görünen erkek, ortama yeni bir dişi getirilirse anında çiftleşmeye geri döner.

Bildik nesnelere tanınmasını sınamanın kolay bir yolu olduğu için, alışma edimi, bebeklerde görsel algının ve belleğin gelişimini araştırmakta en etkili vasıtalarından biridir. Genelde bebekler yeni bir görüntüyle karşılaşınca, gözbebekleri genişler, kalp atışları ve solunumları hızlanır; fakat, bir imgeyi defalarca gösterirseniz, buna tepki vermeyi keserler. Dolayısıyla, kendisine sürekli daire şekli gösterilen bir bebek, bunu zamanla göz ardı edecektir; fakat sonra bu bebeğe kare şekli gösterilirse, göz bebekleri yine genişler, kalp atışı ve solunumu hızlanır; bu da, iki imge arasında ayırım yapabildiğine işarettir.

Alışma edimini modellemek için, R2 hücrelerine uzanan akson demetlerine zayıf bir elektriksel uyarıcı verdim ve bu uyarımı on kez tekrarladım. Hücrede bu uyarıcıya tepki olarak üretilen sinaps potansiyelinin, uyarım tekrarı sonucunda düştüğünü gördüm. Onuncu uyarıma gelindiğinde, en baştaki haline kıyasla hücrenin tepkisi, yaklaşık yirmi kat zayıftı, tıpkı etkisiz bir uyarıcıya defalarca maruz kalan hayvanın davranışsal tepkisinin gevşemesi gibi (Resim 11.2). Bu sürece, homosinaps çöküşü dedim: Çöküş dedim çünkü sinapsın tepkisi azalıyordu; homosinaps dememin sebebi ise çöküşün, uyarılan sinir patikasında gerçekleşmesiydi (Yunancada *homo*, “aynısı” anlamına gelir). Uyarıcıyı on, on beş dakika kesip tekrar başlattığımda, hücrenin tepkisinin neredeyse baştaki kuvvetine döndüğünü gördüm. Bu süreci ise, “homosinaps çöküşünden kurtulmak” diye niteledim.

Duyarlılaştırma, alışmanın ayna görüntüsüdür. Hayvana bir uyarıcının göz ardı edilmesini öğretmek değil, bir nevi öğrenilmiş korkudur: Hayvana öğrettiği şey, tehditkâr bir uyarıcıya maruz kaldıktan sonra, neredeyse her uyarıcıya daha şiddetli tepki vermektir. Dolayısıyla, mesela hayvanın patisine bir şok verildikten hemen sonra

hayvan, zil sesine, bir tınıya ya da yumuşak bir dokunuşa karşı abartılı bir geri çekilme ya da kaçma tepkisi sergiler.

Alışma gibi duyarlılaştırma da insanlarda yaygındır. Silah patlaması duyan kişi abartılı tepki verir; bir ses duyar ya da omzuna dokunulduğunu hissederse yerinden sıçrayacaktır. Konrad Lorenz, bu öğrenilmiş teyakkuz durumunun sağkalım bakımından değerini en basit hayvanlarda bile derinlemesine irdelemiştir: “Karatavuğun kendisini yemeye yönelik hamlesinden henüz yakayı sıyırmış bir yersolucanı ... aynı uyarıcıya seviyesi azalmış bir eşikle tepki verse kendi yararına olur; çünkü önündeki birkaç saniye boyuca karatavuk kesinlikle o civarda olacaktır.”²

Duyarlılaştırmayı modellerken, alışmayla ilgili deneylerimde kullandığım, R2 hücrelerine giden sinir patikasına zayıf bir uyarıcı uyguladım. Bu patikayı bir iki kez uyardım ki hücrenin tepki verme durumu için temel ölçüm olarak hizmet edecek sinaps potansiyeli doğsun. Ardından, R2 hücrelerine ulaşan farklı bir sinir patikasına daha güçlü beş uyarıcılık bir dizi uyguladım (huzursuzluk verici ya da zararlı uyarıcıları taklit etmek üzere tasarlanmıştı). Güçlü uyarıcıyı gönderdikten sonra, ilk patikanın uyarılmasına hücrenin gösterdiği sinaps tepkisi arttı; o patikada sinaps bağlantılarının güçlendiğine bir işarettir bu. Yükselmiş tepki, yaklaşık otuz dakika sürdü. Bu sürece, heterosinaps pekişmesi adını verdim: Pekişme dedim, çünkü sinaps kuvveti artmıştı ve heterosinaps dedim, çünkü ilk patikada aksonların uyarılmaya karşı verdiği tepkinin yükselmesi, farklı bir patikanın kuvvetle uyarılması sonucu ortaya çıkmıştı (Yunancada *hetero*, “farklı” anlamına gelir) (Resim 11.2). İlk patikaya verilen tepkinin yükselmesi, farklı bir patikaya uygulanan uyarımın daha güçlü olmasına bağlıdır, yoksa zayıf ve güçlü uyarıcıların eşleşmesiyle ilgili değildir. Dolayısıyla bu süreç, davranışsal duyarlılaştırmaya, yani çağrışımsız öğrenme biçimine benzemişti.

² Yer solucanları konusunda Konrad Lorenz'den alıntı için bkz. Y. Dudai, *Memory from A to Z* (Oxford University Press, 2002), s. 225.

Son olarak, itici klasik koşullamayı taklit etmeye çalıştım. Klasik koşullamanın bu biçimi, hayvana, elektrik şoku gibi nahış bir uyarıcıyı, normalde hiç tepki uyan-dırmayacak bir uyarıcıyla bağdaştırmayı öğretir. Etkisiz uyarıcı her zaman itici uyarıcıdan önce gelmelidir, böylece o uyarıcının müjdecisi konumuna gelir. Örneğin Pavlov, köpeğin patisine verdiği elektrik şokunu itici uyarıcı olarak kullanmıştı. Bu şokla hayvan, bacağına kaldırıp geri çekiyordu, yani bir korku tepkisi veriyordu. Pavlov, önce çan çalıp ardından şoku verdiği birkaç denemede elektrik şokunu çan sesiyle eşleştirdikten sonra, müteakip bir elektrik şoku olmasa bile çan sesini duyan hayvanın bacağına çektiğini gördü. Dolayısıyla, itici klasik koşullama, çağrışımli bir öğrenilmiş korkudur (Resim 11.2).

İtici klasik koşullama, bir duyu patikasındaki etkinliğin, başka bir patikanın etkinliğini artırması bakımından duyarlılaştırmaya benzer, fakat iki açıdan farklıdır. Birincisi, klasik koşullamada, birbirlerini takip eden bir uyarıcı çifti bağdaştırılır. İkincisi, klasik koşullama, duyarlılaştırma sürecinin aksine, hayvanın savunma tepkisini genel çevresel uyarıcılara karşı değil, sadece etkisiz uyarıcıya karşı artırır.

Dolayısıyla, *Aplysia*'da itici klasik koşullama üzerine deneylerimde, belirli bir sinir patikasına gelen zayıf uyarıcıyı, başka bir patikaya uygulanan güçlü uyarıcıyla defalarca eşleştirdim. Önce zayıf uyarıcı geliyor, güçlü uyarıcıya karşı bir uyarı işlevi görüyordu. İki uyarıcının eşleşmesi, zayıf uyarıcıya hücrenin verdiği tepkiyi büyük oranda artırmıştı; dahası, bu tepki artışı, duyarlılaştırma deneylerinde zayıf uyarıcıya hücrenin gösterdiği tepki artışından çok daha büyüktü (Resim 11.2). Bu ilave artış, zayıf uyarıcının zamanlamasına göbekten bağlıydı; zayıf uyarıcı, güçlü uyarıcıdan önce gelmeli ve onun gelişini haber vermeliydi.

Bu deneyler, düşüncelerimi doğruladı; açıkça söylemek gerekirse, davranış araştırmalarında öğrenmeyi tetiklemek için kullanılan örüntüleri taklit etsin diye ta-

sarlanmış bir uyarıcı örüntüsü, nöronun başka sinir hücreleriyle kurduğu iletişimin etkinliğini değiştirebilir. Bu deneyler açıkça göstermişti ki sinaps kuvveti sabit değildir; farklı yollarla, farklı etkinlik örüntüleriyle değiştirilebilir. Özellikle, duyarlılaştırmanın ve itici klasik koşullamanın sinirsel analogları sinaps bağlantısını pekiştirirken, alışmanın sinirsel analogları bu bağlantıyı zayıflatır.

Böyle Tauc'la birlikte iki önemli ilke keşfetmiştik. Birincisi, sinir hücreleri arasındaki sinaps iletişiminin kuvveti, hayvanlarda öğrenilmiş davranışlar için geliştirilmiş özgül alıştırma protokollerinden türetilen farklı uyarma örüntüleri uygulanarak, dakikalar sürecektir şekilde değiştirilebilir. İkincisi ve daha çarpıcısı, aynı sinaps, farklı uyarma örüntüleriyle kuvvetlendirilebilir ya da zayıflatılabilir. Bu bulgular sayesinde Tauc'la birlikte, *Journal of Physiology*'ye [Fizyoloji Dergisi] yazdığımız makalede şunları söylemeye cesaret ettik:

Bir davranış koşullanması paradigmasını taklit etmek üzere tasarlanmış deneysel protokol sayesinde, sinir hücreleri arasındaki bağlantıların otuz dakikayı aşkın süre kuvvetlendirilebilmesi gerçeği, sinaps kuvvetinde bununla birlikte gerçekleşen değişikliklerin, hayvanda basit bilgi depolanması biçimlerinin altyapısını teşkil ediyor olabileceğini akla getiriyor.

Bizi en çok etkileyen şey, farklı uyarıcı örüntüleriyle sinaps kuvvetinin kolayca değişmesi olmuştu. Bu durum, sinaps esnekliğinin, kimyasal sinapsın bünyesinde, yani sinapsın molekül mimarisinde var olduğunu gösteriyordu. En kaba tabirle, beynin farklı sinir devrelerindeki bilgi akışının, öğrenmeyle değişebileceği anlamına geliyordu. Bu sinaps esnekliği, çeşitli davranışlar sergileyen sağlıklı hayvanda öğrenme ediminin gerçekten bir unsuru müydü, bilmiyorduk; fakat elde ettiğimiz sonuçlar, o ihtimalin, deneyleri sürdürmeye degecek kadar yüksek olduğunu gösteriyordu.³

³ Beni etkilemiş olan öğrenme paradigmaları için bkz. E. Hilgard,

Aplysia, bilgilendirici bir deneysel sistem olmanın ötesindeydi; onunla çalışmak aynı zamanda büyük bir keyifti. Uygun bir deney hayvanı bulma umudunu temel alarak başlayan hayranlığım, ciddi bir adanmışlığa dönüyordu. Dahası, *Aplysia*'nın hücreleri iri olduğu için (R2 hücresi özellikle devasadır; çapı bir milimetredir ve çıplak gözle görülebilir), deneylerin gerektirdiği teknik beceriler, hipokampusunkiler kadar zorlu değildi.

Aynı zamanda bu deneyler daha çabuk bitiyor, bana boş zaman da kalıyordu. Devasa bir hücreye minik elektrotlar yerleştirmek temelde tahribat yaratmadığı için, az bir çaba sarf ederek R2 hücresinden beş ila on saat boyunca kayıt almak mümkündü. Öğle yemeğine çıkıp geri döndüğümde, hücrenin hâlâ sağlıklı olduğunu görüyordum; deneye kaldığım yerden devam etmem için adeta beni bekliyor oluyordu. Hipokampusun piramit hücrelerinden ara sıra on ila otuz dakikalık kayıt alabilmek için Alden'la birlikte geceler boyunca çalışmamıza kıyasla bu durum büyük bir rahatlıktı. *Aplysia*'yla yapılan olağan bir deney, altı ila sekiz saatte bitiyordu: Sonuç olarak, deney yapmak büyük bir eğlence haline gelmişti.

Aplysia üzerinde bu ruh haliyle bir mevsim boyunca deneyler yaptıktan sonra, Bernard Katz'ın University College London'dan yol göstericisi büyük fizyolog A. V. Hill'le ilgili anlattığı hikâyeyi anımsadım. Hill, kas kasılması mekanizmalarına dair araştırmalarından ötürü otuz altı yaşında Nobel Ödülü kazandıktan kısa süre sonra 1924'te Amerika Birleşik Devletleri'ne yaptığı ilk ziyarette, bilimsel bir toplantıda bu konuyla ilgili konuşma yapmış. Konuşmasının sonunda yaşlı bir beyfendi ayağa kalkıp, araştırmasının tatbiki kullanımının ne olabileceğini sormuş.

Bir an için Hill, acaba salt fikrî merakı tatmin etmek

için yürütülmüş deneylerin insanoğluna sağladığı büyük faydaları bir bir sıralasam mı diye kafasından geçirmiş. Fakat bu yolu tutturmaktaansa, adama dönüp yüzünde bir gülümsemeyle şöyle demiş: “Doğruyu söylemek gerekirse beyfendi, bu işi faydalı olduğu için değil, eğlenceli olduğu için yapıyoruz.”⁴

Kişisel düzlemde bu araştırmalar, bağımsız bir bilimci olarak özgüvenim için çok önemliydi. İlk geldiğimde öğrenme ve öğrenmenin analogları hakkında konuştuğum zaman, öteki doktora sonrası araştırma görevlileri sıkıntıdan patlamıştı. 1962 yılında çoğu hücre sinir biyoloğuna öğrenme hakkında bir şeyler anlatmak, duvarla konuşmaya benziyordu; fakat oradan ayrılık vaktim geldiğinde, laboratuvardaki tartışmaların tınısı değişmişti.

Aynı zamanda, bir bilim yapma tarzı geliştirdiğimi de hissediyordum. Her ne kadar bazı alanlarda yeterince yetişmemiş olduğumu düşünsem de, bilimsel sorunları ele alırken cesaretli davrandığımı kanıtlamıştım. İlginç ve önemli olacağını düşündüğüm deneyleri yapıyordum. Pek farkında olmadan, kendi sesimi bulmuştum, tıpkı bir yazarın, tatminkâr pek çok öykü yazdıktan sonra aynı duyguya erişmesi gibi. O buluşla kendime güvenim artmıştı; bu duygu sayesinde, bilimde başarı kaydedebilirdim. Tauc’la yaptığım yoldaşıktan sonra, fikirlerimin tükeneceği korkusunu bir daha asla yaşamadım. Hayal kırıklığına uğradığım, umutsuzluğa kapıldığım, tükendiğimi hissettiğim çok an olmuştur; fakat bilimsel yazını okuyarak ve günbegün elde edilen verilere bakmak için laboratuvarında boy gösterip bunları öğrencilerimle ve doktora sonrası araştırma görevlilerimle tartışarak, bir sonraki adımda ne yapacağıma dair bir fikrim her zaman oldu.

⁴ Katz’ın Hill’le ilişkili yorumu aynı zamanda onun “Doğruyu söylemek gerekirse beyfendi, bu işi eğlenceli olduğu için yapıyoruz” ifadesinde betimlenmiştir: *The History of Neuroscience in Autobiography*, L. R. Squire (ed.), c. 1, 348-81, Washington, D.C.: Society for Neuroscience, 1996.

Sonrasında bu fikirleri tekrar tekrar tartışırdık. Sıradaki sorunla boğuşmaya başladığımda ise, bu konuda yoğun bir okuma yapmaya girişirdim.

Araştırmak için *Aplysia*'yı seçerken yaptığım gibi, iç-dügülerime güvenmeyi, bilinçsizce burnumun dikine gitmeyi öğrenmiştim. Bir bilimci olarak olgunlaşmanın pek çok bileşeni bulunur; fakat benim için kilit bileşen, sanattan, müzikten, yemekten ya da şaraptan zevk almakla ilgili bir damak tadı geliştirmek oldu. İnsanın, hangi sorunların önemli olduğunu öğrenmesi gerekir. Bir damak tadı geliştirirken, kendimi tanımayı, ilginç olanı ilginç olmayandan ayırt edebilmeyi ve ilginç olan şeyler arasında bir tercih yapmayı öğrendim, ayrıca neyin yapılabilir neyin yapılamaz olduğunu da öğrendim.

Bilim yapmanın zevki dışında, Fransa'da on dört ay kalmamız Denise ve benim için dönüştürücü bir deneyim olmuştu. Paris'ten çok hoşlandığımız için ve *Aplysia*'yla çalışmak çok kolay olduğu için, yıllardır ilk kez hafta sonları çalışmıyordum ve her akşam saat yedide yemek için evde oluyordum. Boş vakitlerimizi Paris'i ve çevresini görmeye ayırıyorduk. Sanat galerilerini ve müzeleri düzenli bir şekilde ziyaret etmeye başladık; mali açıdan cefalı olsa da, ilk sanat eserlerimizi satın aldık. Bu eserlerden bir tanesi, Alsaslı sanatçı Claude Weisbusch'un yağlı boyayla yaptığı kendi portresiydi; Weisbusch, kısa süre önce yılın genç ressamı ödülünü kazanmıştı ve Kokoschka'yı andıran hızlı, sinirli fırça darbeleri dikkat çekiyordu. Ayrıca, Akira Tanaka'nın "Anne ve Çocuk" başlıklı ve yumuşak çizgileriyle öne çıkan yağlı boya tablosunu da satın aldık. En büyük yatırımımız, sanatçının kendisini ve modellerini resmeden bir Picasso oymabaskısıydı: *Vollard Suit* serisinin 1934'te yayımlanmış 82 numarası. Bu harika oymabaskıda dört kadının her biri farklı bir tarzla resmedilmişti. Denise, resimdeki kadınlardan üçünün, hayatının ilk döneminin farklı aşamalarında Picasso için önem

taşımış kadınlar olduğunu düşünüyordu: Olga Koklova, Sarah Murphy ve Marie-Thérèse Walter. Bu üç güzel esere bakmaktan hâlâ büyük keyif alırız.

Ladislav Tauc'un üzerinde çalıştığı Fransız *Aplysia* türü Atlas Okyanusu'ndan geliyordu. Salyangoz tedarik etme sistemi pek güvenilir değildi, dolayısıyla bunları Paris'te elde etmek zordu. O yüzden, 1962'nin ve 1963'ün koca güz mevsimlerini Arcachon'da, Bordeaux'dan çok uzak olmayan bu güzel sayfiye yerinde geçirdik. *Aplysia* üzerindeki deneylerimin çoğunu Arcachon'da yürütüp, verileri Paris'te tahlil ettim; aynı zamanda Paris'te kara salyangozuyla ilgili kimi deneyler de gerçekleştirdim.

Sanki Arcachon'da birkaç ay geçirmek tatil sayılmazmış gibi, Tauc, laboratuvarının çalışanları ve bütün Fransa, Ağustos ayında tatil yapmayı kutsal bir iş adde diyordu. Bu inanca biz de iştirak ettik. Akdeniz kıyısında, Floransa'ya yaklaşık bir buçuk saat uzaklıktaki İtalyan kasabası Marina di Pietra Santa'da ev kiraladık; haftada üç dört kez şehri ziyaret ediyorduk. Başka tatillerde ise uzak yakın demeden dört bir yana yolculuk yapıyorduk. Paris'in hemen dışındaki Versailles'a ve savaş sırasında Denise'in saklandığı manastırı görmeye Güney Fransa'daki Cahors'a gittik.

Cahors'da, Denise'i hatırlayan bir rahibeyle konuştuk; bize, Denise'in kaldığı yatakhane odasının resimlerini gösterdi; odanın her duvarında on karyola diziliydi; ayrıca Denise'in sınıftaki öteki kızlarla birlikte çektiği bir fotoğraf da gördük. Rahibe, bu kızlardan birinin daha Yahudi olduğunu ama ne Denise'in ne de öteki kızın, birbirlerinin kimliklerini bildiğini açıkladı. Onları korumak için, öğrencilerden hiçbirine, aralarında Yahudiler olduğu söylenmemiş. Yahudi kızların her birini Baş Rahibe kenara çekip gizli bir kaçış yolu göstermiş; eğer Gestapo, Yahudi öğrencileri aramaya gelirse, kızlar bu tünel geçidinden kaçabilecekmiş.

Cahors'un yaklaşık yirmi mil dışında, iki yüz nüfuslu küçük bir kasabada yaşayan fırıncı Alfred Aymard ile

karısı Louise'ı ziyaret ettik; bu insanlar, Denise'in erkek kardeşini saklamıştı. Fransa'da geçirdiğimiz yılın en çarpıcı günlerinden biri kesinlikle buydu. Komünist Aymard, Denise'in kardeşini, illâ Yahudileri sevdiği için değil, Nazilerden nefret ettiği için kabul etmiş. Birkaç ay içinde Jean-Claude'u çok sevmiş ve savaşın sonunda ondan ayrılmak Aymard'a çok zor gelmiş. Bystryner, adamın yaşadığı bu zorluğu hissetmiş ve savaşı müteakip yıllarda yaz tatillerinin bir kısmını Aymard ve karısıyla birlikte geçirmişler.

Ziyaret için geldiğimizde, Aymard yatıya kalmamız için ısrar etti. Kısa süre önce geçirdiği felç yüzünden konuşması yavaşlamış ve sol yanı hareketsiz kalmıştı; fakat yine de neşeli ve son derece cömertti. Kendi yatak odalarını bizim için temizledi ve gece daha güçlü bir ışığımız olsun diye elektrik kablosu çekti. Odada onların kalması için ne kadar üsteleşsem de, Aymard ve karısı, misafir olduğumuz için bizlerin en iyi odada kalması gerektiğini, kendilerinin ise mutfakta yatacaklarını belirtti. Akşam yemeği sırasında bu nezaketine karşılık biz de Jean-Claude'la ilgili haberleri ardı ardına sıraladık; aradan geçen on yedi yıla rağmen, Aymard'ın onu hâlâ özlediği belli oluyordu.

Denise'le kolay kolay unutamayacağımız başka bir yolculuğumuz esnasında, Güney Fransa'da ortaçağdan kalma duvarlarla süslü Carcassonne şehrinde bir gece kaldık. Şehre akşamın geç saatlerinde vardığımız için oda bulmakta zorlanmıştık. Sonunda küçük bir otelde oda bulduk. Fakat odada nispeten büyük tek yatak vardı. Paul'ü yatağın ortasına yatırdık, pijamalarımızı giydik ve Paul'ün iki yanından yatağa girdik. Tek başına uyumaya alışmış olan Paul, aniden başkaldırdı ve duruma itiraz ederek çılgınlığı bastı. Onu sakinleştirmeye çalıştık; baktık olmuyor, yataktan inip yatağın iki yanına uzandık, yatağı da Paul'e bıraktık. Denise ve ben, döşemede yatarak eriştiğimiz bu sükûnete en başta sevinmiştik. Fakat yerde yatmanın rahatsızlığını on dakika çektikten sonra, bu durumda kolay kolay uykuya dalamayacağımızı anladık. O vakit, ilerici anne baba olmayı bırakıp terbiyeci anne ba-

baya dönüştük. Tekrar yatağa girdik ve yataktan çıkmayı kararlılıkla reddettik. Dakikalar içinde ortam sakinleşti ve üçümüz uykuya daldık.

Fransa'da yaşadığım dönem boyunca ağabeyimi düzenli olarak görme olanağı buldum. 1939'da Viyana'dan New York'a geldiğimizde, Lewis on dört yaşındaydı ve okul hayatı boyunca akademik anlamda çok başarılı olmuştu. Akademik hırslarına rağmen, esasen aileyi mali bakımdan desteklemesi gerektiğini hissetti, çünkü babamın geliri düşüktü ve ekonomik kriz henüz sona ermemişti. Dolayısıyla, akademik ağırlıklı bir müfredata yazılmak yerine, New York Mesleki Uzmanlık Lisesi'ni seçip matbaacı olmayı öğrendi; kitapları çok sevdiği için bu işten keyif alıyordu. Lise yaşamı boyunca ve Brooklyn Koleji'ndeki ilk iki senesinde Lewis, bir matbaacının yanında yarızamanlı çalıştı; böylece hem ailemize para getiriyordu hem de Wagner operası bağımlılığını besleyecek parayı kazanıyordu; ayakta durulan yerler için satılan biletleri alarak bu alışkanlığını tatmin edebiliyordu. On dokuz yaşına bastığında, ABD Kara Kuvvetleri'ne alındı ve Avrupa'ya gönderildi; orada savaştı ve ilerleyen Amerikan ordusunu durdurmak için Almanya'nın son bir gayretle kalkıştığı Arden taarruzunda isabet eden şarapnel parçası yüzünden yaralandı.

Görevini tamamlayıp terhis edildikten sonra Lewis ihtiyat kuvvetlerine katıldı ve teğmen rütbesine yükseldi. Tüm hizmet personeli, Gaziler Kanun Tasarısı kapsamına giriyordu; bu kanun tasarısı uyarınca, istedikleri koleje ücret ödemededen girebileceklerdi. Lewis, Brooklyn Koleji'ne döndü, mühendislik ve Alman dili ve edebiyatı okumayı sürdürdü. Mezun olduktan kısa süre sonra, o da Viyana göçmeni olan ve kolejde tanıştığı Elise Wilker'le evlendi; ardından Brown Üniversitesi'nin Almanca Araştırmaları Yüksek Lisans Programı'na girdi. 1952 yılında dilbilim ve Orta Yüksek Almanca alanında doktora tezine başladı. Tezini yazdığı sırada, henüz Kore Savaşı sürerken, Lewis'e Paris'teki ABD Başkonsolosluğu'nda görev teklif

edildi. Bu fırsatı değerlendirdi ve 1953'te yola çıkmadan önce, Elise'le birlikte New York'a arabayla gelip aileyi ziyaret ettiler. Bir akşam yemeğe çıktıklarında, arabalarına hırsız girdi ve Lewis'in araştırma notları ile tezinin taslağı dahil tüm eşyalarını çaldı. En başta çalışmasını yeniden kurmayı denedi; fakat akademik kariyerinin önündeki bu engeli aşmayı hiçbir zaman başaramadı.

Başkonsoloslukta memur olarak hizmet verdikten sonra Lewis, Fransa'da ikinci bir göreve atandı; Bar-le-Duc'teki ABD hava kuvvetleri üssünün sivil denetçisi olmuştu. Nihayetinde Fransa'daki yaşamından ve beş çocuklu geniş ailesinden o kadar hoşnuttu ki akademik hayata dönme tasarısından tamamen vazgeçti. Fransa'da kalıp, şarap ve peynir erbabı olmaya karar verdi.

Lewis'le Elis'in en küçük çocukları Billy, 1961 yılında doğdu. Doğumundan birkaç hafta sonra Billy'nin enfeksiyondan dolayı ateşi epey yükseldi; Elise, büyük korkuya kapıldı. Daha önce Elise ve Billy, üsteki Baptist papazıyla arkadaş olmuşlardı; papazın Hıristiyanlığa dair anlattıkları, Elise'in dine daha sıkı sarılmasına yol açmıştı. Billy hastalığı sağ salim atlatırsa, bunun Mesih'in müdahalesiyle olduğunu kabul edeceğine ve Hıristiyan olacağına kendi kendine söz vermişti. Billy hastalığı sağ salim atlattı ve Elise din değiştirdi.

Lewis evi arayıp Elise'in din değiştirdiğini haber verince, annem, Elise'in iman arayışıyla davrandığını kabul edemedi ve son derece üzüldü. Ona göre bu durum, ailemize Hıristiyan bir gelin kabul etme meselesi değildi. Lewis'in de benim de, Yahudi olmayan kadınlarla ilişkimiz olmuştu; annem, ikimizden birinin Yahudi olmayan bir kadınla evlenme ihtimalini kabullenmeye hazırlıklıydı. Fakat ona göre Elise'in din değiştirmesi çok farklı bir konuydu. Elise Yahudiydi. Viyana'da doğmuş, Yahudi düşmanlığını görmüş, o vartayı sağ salim atlatmıştı ama şimdi Museviliği terk ediyordu. Annem, eğer kültürel mirasımızı sürdürmeyeceksek, o zaman Yahudiler neden yaşam mücadelesi verdi ki diyordu. Anneme göre Museviliğin

özü, Tanrı kavramından ziyade, Museviliğin sosyal ve fikri değerleriyle ilgiliydi. Annem, Elise'in yaptığını Denise'in annesinin yaptığıyla kıyaslamaktan kendini alamıyordu; Denise'in annesi, sırf Denise bir Yahudi olarak kültürel ve tarihsel devamlılığını koruyabilsin diye kendi huzurunu, hatta kızının güvenliğini feda etmişti.

Elise'le aram iyiydi, yine de din değiştirme ya da yüce manevi değerlerin peşinden gitme arzusundan bana hiç bahsetmemişti. Neler olup bittiğini kavrayamamıştım; belki de bu tutum, Billy'nin doğumundan sonra Ellis'in yaşadığı ruhsal bir buhran, bir doğum sonrası depresyon olabilir diye endişelenmiştim. Elise'i telefonda ikna etmeyi beceremeyen annem Bar-le-Duc'e uçtu ve Lewis ile Elise'nin yanında bir hafta geçirdi, yine de Elise'in kanaatini değiştiremedi.

Fransa'da kalışımız sırasında Denise ve Paul'le birlikte, Bar-le-Duc'ü defalarca ziyaret ettik; Elise, Lewis ve çocukları Paris'e bizi görmeye geldiler. Bu ziyaretler bize Elise'in yeni inancını daha sakin bir ortamda tartışma fırsatı verdi ve yavaş yavaş anladım ki Elise, derin bir iman arayışındaydı. Zamanla Elise beş çocuğuna da din değiştirtti; annem ise bu durum karşısında derin bir kedere ve şaşkınlığa kapıldı. Din değiştirmeyen Lewis bu olan bitene hiç karışmadı.

1965'e geldiğimizde Lewis ve Elise, çocuklarını Amerika Birleşik Devletleri'nde büyütme heveslilerdi. Lewis, Pennsylvania Tobyhanna hava kuvvetleri üssüne tayinini ayarladı. İki sene sonra New York Kenti Sağlık ve Hastaneler İdaresi'nde yönetici konumuna geldi. Hafta içleri New York'ta anne babamla yaşıyor, hafta sonları Tobyhanna'ya dönüyordu. Bu esnada Elise Baptistlikten Metodistliğe geçmişti. Müteakip on sene içinde Presbiteryen oldu ve son olarak, bir zamanlar şakayla karışık tahmin ettiğim gibi Roma Katolikliğine geçti.

Uzaktan bakınca Elise'in bu yolculuğu, derinlerde çok korkmuş ve bu korkusunu zapt etmek için Hıristiyanlığa sarılmış bir insanın gitgide daha büyük bir yapı, daha

büyük bir güvenlik arayışına benziyor. Fakat, Elise ürk-müşse de, bu duygusundan benim haberim olmamıştı. Yaptıklarına şaşırıyordum ve çocuklarının din değiştirmesi beni allak bullak etmişti. Bununla birlikte, zamanında yeşivada okuduğum için derin bir dinî inancın insan için ne anlama gelebileceğine dair belli belirsiz bir hissiyatım yok değildi.

Daha da önemlisi, hepimizin başına kendi tarihimizin, kendimize özgü sorunlarımızın, kötü yanlarımızın ve eylemlerimizi muazzam etkileyen deneyimler ile korkuların musallat olduğunun fazlasıyla farkındaydım. Fransa'da yaşadığımız dönemde, 1939'da Viyana'dan ayrıldıktan sonra Avrupa'da bu ilk uzun kalışımında, kendi kötü yanlarımı pekâlâ görmüştüm. Verimli bir araştırma dönemi geçirip gayet hoş kültürel deneyimler yaşasam da, zaman zaman yoğun bir yalıtılmışlık ve yalnızlık hissediyordum. Fransız toplumunda ve Fransız biliminde bir hiyerarşi vardı ve nispeten tanınmayan bir bilimci olarak merdivenin alt basamağındaydım.

Paris'e gitmeden bir sene önce, Tauc'un Boston'a gelip bir dizi seminer vermesini ayarlamıştım. Tauc evimizde kalmıştı ve onun için yemekli bir hoş geldin partisi vermiştik. Fakat biz Fransa'ya gittiğimizde, hiyerarşi devreye girdi. Tauc olsun enstitünün öbür kıdemli çalışanları olsun, bizi ya da doktora sonrası araştırma görevlilerinden herhangi birini ne evlerine davet etti ne de sosyal bir etkileşim kurmaya çalıştı. Dahası, özellikle laboratuvardaki teknik elemanlardan, teknisyenlerden ve sekreterlerden, alttan alta hissedilen bir Yahudi düşmanlığı gördüm; Viyana'dan kaçışımdan bu yana bu düşmanlığı hiç yaşamamıştım. Huzursuzluğum, Claude Ray Tauc'un teknisyenine Yahudi olduğumu söylediğim andan itibaren başladı. Bana inanmaz gözlerle baktı ve hiç Yahudiye benzemediğimi söyledi. Yahudi olduğumu ısrarla belirtince, dünyayı denetim altına almaya uğraşan bir Yahudi komplosunda yer alıp almadığıma dair sorular sordu. Bu çarpıcı sohbetten Tauc'a bahsettiğimde, Fransız emekçi

sınıfının çoğunlukla bu inancı taşıdığını belirtti. Bu deneyim beni şunu düşünmeye itti, acaba Elise Amerika Birleşik Devletleri'nden uzak kaldığı onca sene boyunca benzer bir Yahudi düşmanlığıyla mı karşılaşmıştı ve bu uğursuz durum din değiştirmesinde etkili olmuş muydu.⁵

1969 yılında Lewis böbrek kanseri oldu. Tümör başarıyla alındı; belli ki hastalıktan geride hiç iz kalmamıştı. Fakat on iki sene sonra, kanser aniden geri geldi ve henüz elli yedisinde Lewis'in hayatını feci bir şekilde sona erdirdi. Ağabeyimin ölümünden sonra Elise ve çocuklarıyla olan temasım, belki de beklendiği üzere hayli zayıfladı. Birbirimizi görmeye devam ediyorduk, fakat artık araya haftalar ya da aylar değil, yıllar giriyordu.

Bugüne kadar ağabeyimin üzerimde muazzam etkisi olmuştur. Bach'a, Mozart'a, Beethoven'a ve genel olarak klasik müziğe duyduğum ilgiyi, Wagner ve opera sevgimi, yeni şeyler öğrenmekten aldığım hazzı büyük ölçüde ağabeyim biçimlendirmiştir. Hayatımın ileriki bir safhasında, damak tadının keyfini hissetmeye başladığımda, iyi yemek ve şarap konusunda Lewis'in benim üzerimdeki çabalarının tamamen boşa gitmediğini gördüm.

1963 yılının Ekim ayıydı. Paris'ten ayrılmadan kısa süre önce Tauc'la radyoda, Hodgkin'in, Huxley'in ve Eccles'in, sinir sistemi sinyalleri üzerindeki çalışmalarından ötürü Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülünü kazandıklarını duyduk. Heyecanlanmıştık. Çalıştığımız alanın bu şekilde önemsendiğini ve bu alanın en iyilerinin onurlandırıldığını hissettik. Tauc'a, öğrenme meselesinin çok önemli olduğunu ve bilimsel bakımdan bakir bir alan olarak kaldığını, dolayısıyla bu sorunu kim çözerse bir gün Nobel Ödülü alabileceğini söylemeden edemedim.

⁵ Fransa tarihinde Yahudi düşmanlığı için bkz. I. Y. Zingular ve S. W. Bloom (ed.), *Inclusion and Exclusion: Perspectives on Jews from Enlightenment to the Dreyfus Affair*, Leiden ve Boston: Brill, 2003.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

Kandel, E. R., *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*, San Francisco: Freeman, 1976.

Kandel, E. R. ve L. Tauc, "Mechanism of prolonged heterosynaptic facilitation", *Nature* 202, 1964:145-147.

_____, "Heterosynaptic facilitation in neurons of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*", *J. Physiol*, Londra, 181, 1965:1-27.

_____, "Mechanism of heterosynaptic facilitation in the giant cell of the abdominal ganglion of *Aplysia depilans*", *J. Physiol*, Londra, 181, 1965:28-47.

12

SINIR BİYOLOJİSİ VE DAVRANIŞ MERKEZİ

Tauc'un laboratuvarında geçirdiğim on dört verimli aydan sonra Kasım 1963'te Massachusetts Akıl Sağlığı Merkezi'ne okutman olarak döndüm, yani öğretim üyesi merdivenin en alt basamağındaydım. Psikoterapi ihtisası yapanların gözetmeniydim; bana kalırsa, körlere kılavuzluk eden bir kör gibiydim. İhtisas öğrencisi, belirli bir hastayla geçirdiği çeşitli tedavi seanslarını bana anlatırdı, ben de faydalı bir tavsiye vermeye çalışırdım.

Üç sene önce akıl sağlığı merkezine psikiyatri ihtisasım için ilk geldiğimde, beklenmedik bir ikramiyeyle karşılaşmıştım. Düşünce tarzı beni çok etkilemiş olan Stephen Kuffler, Harvard Tıp Fakültesi Farmakoloji Bölümü'nde sinir fiziolojisi kürsüsü kurması için Johns Hopkins Üniversitesi'nden davet edilmişti. Kuffler, laboratuvarında doktora sonrası araştırma görevlisi olarak çalışmış son derece yetenekli birtakım bilimcileri genç öğretim üyeleri olarak yanında getirmişti: David Hubel, Torsten Wiesel, Edwin Furshpan ve David Potter. Kuffler bir çırpıda ülkenin ilk sinir bilimcileri ekibini oluşturmuştu. Her zaman birinci sınıf deneyci olan Kuffler, Amerikan sinirbilim camiasının en sevilen ve etkin önderi olmuştu.¹

¹ Kuffler döneminde Harvard'ın ortamı şu kitapta gayet güzel betimlenmiştir: O. J. McMahan (ed.), *Steve: Remembrances of Stephen W. Kuffler*, Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1990; D. H. Hubel ve T. N. Wiesel, *Brain and Visual Reception*, Oxford: Oxford University Press, 2005.

Paris'ten döndükten sonra Kuffler'le ilişkim yoğunlaştı. *Aplysia* üzerindeki çalışmamdan hoşlanmıştı ve çok destekleyici bir tavır sergiliyordu. 1980'deki vefatına dek, sonsuz kuvveti ve cömertliği olan bir arkadaş ve danışman olmuştur. İnsanlarla, meslek hayatlarıyla ve aileleriyle yoğun bir şekilde ilgilenirdi. Harvard'dan ayrıldıktan yıllar sonra bile, ara sıra bir hafta sonu arar, ilginç bulduğu bir makalem hakkında konuşur ya da sadece ailemin hatırını sorardı. 1976'da John Nicholls'la birlikte yazdığı *From Neuron to Brain* [Nörondan Beyine] başlıklı kitabının bana gönderdiği nüshasına, "Bu kitap tam Paul ve Minouche'a göre" diye yazmıştı (o zaman biri on beş, diğeri on bir yaşlarındaydı).

Harvard Tıp Fakültesi'nde ders verdiğim iki sene boyunca, meslek hayatım üzerinde muazzam etkileri olacak üç tercihle karşı karşıya kaldım. Birincisi, otuz altı yaşındayken Boston Beth İsrail Hastanesi'nin psikiyatri bölüm başkanlığına geçmem için aldığım davetti. O mevkiden henüz emekli olmuş psikiyatr Grete Bibring, önde gelen bir psikanalistti ve Marianne ile Ernst Kris'in Viyana'dan meslektaşydı. Birkaç yıl önce olsa, böyle bir görev en büyük emelimi tatmin edebilirdi. Fakat 1965 yılına gelindiğinde düşüncelerim çok farklı bir istikamete girmişti; Denise'in ciddi yüreklendirmesiyle, bu teklifi geri çevirdim. Denise durumu basitçe özetlemişti: "Ne yani, temel araştırmayı klinik uygulamalarıyla ve idari sorumluluklarla bir arada yürütmeye çalışıp akademik meslek hayatını arka plana mı atacaksın!"

İkinci tercihim, psikanalist olmaktan vazgeçip bütün zamanımı biyoloji araştırmalarına vermek gibi temel ve zorlu bir karar olmuştu. Psikanalizde temel araştırmayı ve klinik uygulamaları, eskiden umut ettiğimin aksine, başarılı bir şekilde birleştiremeyeceğimi anlamıştım. Akademik psikiyatride defalarca karşılaştığım sorunlardan biri, genç hekimlerin, altından kalkamayacakları kadar çok iş

üstlenmesiydi; bu sorun, zamanla düzeleceğine kötüle-
 şiyordu. Bu işi yapamayacağıma ve bu yola sapmamaya
 karar vermiştim.

Son tercihim, Harvard'ı ve klinik ortamını bırakıp,
 mezun olduğum New York Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Bilimler Bölümü'ne girmek oldu. Orada, Fizyoloji Bölümü bünyesinde küçük bir araştırma ekibi kuracaktım; bu ekip özellikle davranışların sinir biyolojisine odaklanacaktı.

Kolej yıllarımı, iki yıl ihtisasımı ve genç öğretim üyesi olarak senelerimi geçirdiğim Harvard harikaydı. Boston, yaşamak ve çocukları büyütmek bakımından rahat bir yerdi. Dahası, bu üniversitenin, pek çok akademik alanda sıra dışı bir derinliği vardı. Bu büyüleyici fikri ortamı bırakmak hiç de kolay değildi. Yine de Harvard'dan ayrıldım. Denise'le birlikte, kızımız Minouche'un doğup ailemizi tamamlamasından birkaç ay sonra, Aralık 1965'te New York'a taşındık.

Bu kararları almaya çalıştığım dönemde, Boston'da girdiğim kişisel psikanalizi de sonlandırmaya uğraşıyordum. Zorlu ve sıkıntılı zamanlarda psikanalizin çok faydasını görmüştüm; tali kaygıları bir kenara itip, makul tercihlerde bulunurken asıl meselelere odaklanmamı mümkün kılıyordu. Bana son derece destekleyici yaklaşan psikanalistim, dar kapsamlı bir uzmanlık alanına yönelip, salt belirli bir hastalıktan mustarip kişilere odaklanma ve hastaları haftada bir kabul etme fikrini göz önüne almamı istemişti. Fakat, o dönemde ikili bir meslek hayatını başarıyla sürdürebileceğim konusunda kararlı olduğumu o da fark etmişti.

Girdiğim psikanaliz seanslarının yararı oldu mu diye bana sık sık sorulur. Bu konuda benim pek şüphem yok. Kendi eylemlerim ve insanların eylemleri hakkında bana yeni içgörüler kazandırdı; ayrıca sonuçta beni, bir parça daha iyi bir baba ve anlayışlı, incelikli bir insan haline getirdi. Eylemlerimin bilinçdışı güdülerini ve kimi eylemlerim arasındaki bağlantıları anlamaya başladım, ki daha

önce bunların farkında değildim.

Peki, klinik işine girer miydim? Boston'da kalmış olsaydım, nihayetinde psikanalistimin tavsiyesine uyup, bu işi dar kapsamlı bir şekilde yapmaya başlardım. 1965'te Boston'da bu işe kalkışmak benim için hâlâ kolaydı; fakat New York'ta, klinik yeterliğimi bilen, dolayısıyla bana hasta gönderecek fazla hekim yoktu; bu yüzden çok daha zor olurdu. Dahası, insan kendini tanımalı. Tek bir şeye odaklandığım zaman çok daha iyi bir performans sergiliyorum. Meslek hayatının o erken safhasında, sadece *Aplysia*'da öğrenme edimini araştırmakla başa çıkabileceğimi biliyordum.

New York Üniversitesi'nde (NYÜ) çalışmanın ve New York kentinde yaşamının benim için üç cazip tarafı vardı ve bunların önemli olduğu uzun vadede anlaşılmıştır. Birincisi, Denise'le birlikte anne babama ve Denise'in annesine daha yakın bir yere taşınmış olduk; bu insanların yaşları ilerliyordu ve tıbbi sorunlar yaşıyorlardı, dolayısıyla yakında olmamız işlerine yarayacaktı. Aynı zamanda, anne babalarımıza yakın yaşamının, çocuklarımız için de harika olacağını düşünüyorduk. İkincisi, Paris'teyken Denise'le pek çok hafta sonumuzu sanat galerilerinde ve müzelerde geçirmiştik; Boston'da ise Alman ve Avusturyalı dışavurumcu sanatçıların kâğıt üzerine yaptıkları çalışmalarını toplamaya başlamıştık ve bu ilgimiz zamanla artacaktı. 1960'ların ortasında Boston'da çok az sanat galerisi vardı; oysa New York, sanat dünyasının merkeziydi. Dahası, tıp fakültesindeyken Lewis'in izinden gitmiş, Metropolitan operasına sevdalanmıştım; New York'a dönmemiz, Denise'le birlikte bu ilgimizi doyurmamızı mümkün kıldı.

Buna ilaveten, NYÜ'deki konumum, yine Alden Spencer'la çalışmak gibi harika bir fırsat doğurmuştu. Alden, UASK'da geçirdiği sürenin ardından, Oregon Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden gelen doçentlik teklifini kabul etmişti. Fakat orada büyük hüsrana uğradı; çünkü öğretim

kısmı o kadar çok vaktini alıyordu ki araştırmalarına zaman ayıramıyordu. Harvard'da ona iş ayarlamaya çalışmış ama başarısız olmuşum. NYÜ'den gelen teklif, ilave bir kıdemli sinir fizyoloğunu işe almamı mümkün kılıyordu ve Alden New York'a gelmeyi kabul etmişti.

Alden bu şehre bayılırdı. Kendisinin ve Diane'in müzik aşkı burada karşılık bulabiliyordu ve gelişlerinden kısa süre sonra Diane, yetenekli klavsen sanatçısı ve Harvard'dan sınıf arkadaşım İgor Kipnis'le birlikte çalışarak klavsen çalmaya başladı. Alden, bana komşu laboratuvara yerleşti. Her ne kadar deneylerde fiilen işbirliği yapmasak da (çünkü Alden kediler üzerinde çalışırken ben *Aplysia* üzerinde çalışıyordum), on bir yıl sonraki zamansız ölümüne dek her gün davranış sinir biyolojisi ve neredeyse her şey hakkında sohbet ettik. Bilimle ilgili meselelerde hiç kimse düşüncelerimi onun kadar etkilememiştir.

Bir sene içinde Alden'la ikimize James H. Schwartz da katıldı (Resim 12.1); tıp fakültesine Alden'la benden bağımsız olarak girmiş bir biyokimyacıydı. 1951 yılında Harvard yaz okulunda Jimmy ve ben aynı evi paylaşmıştık ve NYÜ Tıp Fakültesi'nde benim iki sınıf ardından gelmişti, ki burada dostluğumuzu tazelemiştik; fakat 1956'da tıp fakültesinden ayrıldığımdan bu yana görüşmemiştik.

Jimmy, tıp fakültesinden mezun olduktan sonra, enzim mekanizmaları ve bakteri kimyası üzerine çalıştığı Rockefeller Üniversitesi'nden doktorasını almıştı. 1966 baharında tekrar bir araya geldiğimizde, Jimmy, harika bir genç bilimci olarak tanınıyordu. Bilim hakkında konuştuğumuzda, araştırmalarını bakterilerden beyine kaydırma-yı düşündüğünden bahsetti. *Aplysia*'nın sinir hücreleri büyük ve tek tek ayırt edilebilir olduğu için, biyokimyasal kimlik çalışmaları için uygun adaylar olarak görünüyordular; biyokimyasal kimlik, molekül düzeyinde hücrelerin birbirinden farklarını belirler. Jimmy, *Aplysia*'nın farklı sinir hücreleri tarafından sinyal alışverişi için kullanılan özgül kimyasal transmitterleri incelemeye başladı. Jimmy, Alden ve ben, NYÜ'de kurduğum yeni Sinir Biyolojisi ve



12.1 James Schwartz (doğumu 1932); ilk olarak 1951 yılında tanışmıştık; New York Üniversitesi'nden tıp doktoru derecesi, Rockefeller Üniversitesi'nden biyokimya doktorası almıştı. *Aplysia* biyokimyasında öncü çalışmalar gerçekleştirmiş, öğrenme ve bellek edimlerinin molekül altyapısıyla ilgili büyük katkılar yapmıştır. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

Davranış Bölümü'nün çekirdeğini oluşturuyorduk.

Bizim ekibimiz, Stephen Kuffler'in Harvard'daki ekibinden epey etkilenmişti; sadece yaptıklarıyla değil yapmadıklarıyla da. Kuffler, sinir sistemine dair elektrofizyoloji araştırmalarıyla biyokimyayı ve hücre biyolojisini yan yana getiren ilk birleşik sinir biyolojisi bölümünü kurmuştu. Bu, olağanüstü güçlü, ilginç ve etkili bir gelişmeydi ve çağdaş sinirbilim için bir örnek oluşturmuştu. Odaklandığı nokta, tekil hücreler ve tekil sinapslardı. Kuffler, nöronların hücre biyolojisi ile davranışlar arasındaki balta girmemiş bölgenin, makul bir sürede (mesela bizim ömrümüzde) haritalanamayacak ve bitleştirilemeyecek kadar büyük olduğunu düşünen pek çok iyi sinir bilimcisiyle aynı görüşteydi. Sonuç olarak Harvard ekibi ilk zamanlarında, davranış ve öğrenme araştırmalarında uzmanlaşmış hiç kimseyi bünyesine katmadı.

Ara sıra Steve, bir iki kadeh şarap devirdikten sonra, beynin üst düzey işlevleri hakkında, öğrenme ve bellek hakkında serbestçe konuşur, fakat ayık olduğu anlarda

bana, bu konuların o dönem için hücresel düzeyde ele alınamayacak kadar karmaşık olduğunu söylediler. Ayrıca, davranışlar konusunda fazla bilgisi olmadığını ve bu konuyu çalışırsa zorlanacağını düşünüyordu ama bana kalırsa kendisine haksızlık ediyordu.

Alden, Jimmy ve ben, bu noktada Kuffler'dan ayrılıyorduk. Bilmediğimiz konularıyla kendimizi onlar kadar kısıtlamıyorduk ve bu alanın girilmemiş olmasını, meselenin taşıdığı önemi çok cazip buluyorduk. Dolayısıyla NYÜ'deki bu yeni bölümün, sinir sisteminin davranışları nasıl ürettiği ve öğrenme aracılığıyla davranışların nasıl değiştiği konularını incelemesini önerdik. Hücre sinir biyolojisini, basit davranışların araştırılmasıyla kaynaştırmak istemiştik.

1967'de bu yaklaşımımızı Alden'la birlikte, "Öğrenme Edimi Araştırmalarında Hücresel Sinir Fizyolojisi Yaklaşımları" başlıklı kapsamlı bir derlemede ilan ettik. Bu metinde, davranış öğrenme yoluyla bir değişikliğe uğradığı zaman sinaps seviyesinde aslında neler olup bittiğini keşfetmenin önemine değindik. Sıradaki kilit adımın, öğrenme analoglarının ötesine geçip, nöronlarda sinaps değişimlerini ve bağlantılarını gerçek öğrenme ve bellek hadiseleriyle ilişkilendirmek olduğunu belirttik. Bu sorunun nasıl ele alınacağına dair sistemli bir hücresel yaklaşım tarif ettik ve bu yaklaşıma uyabilecek salyangoz, solucan, böcek, balık, basit omurgalılar gibi çeşitli basit sistemlerin zayıf ve güçlü yanlarını sıraladık. Bu hayvanların her birinin, prensipte öğrenmeyle değişebilecek davranışları vardır; gerçi o zamanlar bu davranışlar henüz *Aplysia*'da ortaya konmamıştı. Dahası, bu davranışların altyapısını oluşturan sinir devrelerini betimlemek, öğrenmeyle tetiklenen değişikliklerin nerelerde gerçekleştiğini gözler önüne serecekti. O durumda, bu değişikliklerin doğasını tahlil etmek üzere elimizdeki güçlü hücre sinir fizyolojisi tekniğini kullanabilecek konumda olacaktık.

Alden'la birlikte bu derlemeyi yazarken, sadece Harvard'dan NYÜ'ye değil, aynı zamanda sinaps esnekli-

ğiyle ilgili hücre biyolojisinden, davranışların ve öğrenmenin hücre sinir biyolojisine de geçiyordum.

Belki de yazdığım en etkili metin olan bu derlemenin etkisi günümüze kadar sürmüştür. Pek çok araştırmacının, öğrenme ve bellek konusunda çalışırken indirgemeci yaklaşımı benimsemesini sağlamıştır; ayrıca öğrenme konusuna odaklanan pek çok basit deney sistemi tomurcaklanmaya başlamıştır: sülük, sülük salyangozu, deniz salyangozları *Tritonia* ve *Hermisenda*, bal arısı, hamam böceği, kerevit, ıstakoz. Bu çalışmalar, hayvanların doğal ortamlardaki davranışlarını araştıran etologların ortaya koyduğu, “öğrenme evrimde muhafaza edilir, çünkü sağkalım için olmazsa olmazdır” fikrini desteklemiştir. Hayvanlar, avları avcılardan, besleyici gıdayı zehirli gıdalardan, dinlenebilecek rahat ve güvenli yeri kalabalık ve tehlikeli yerlerden ayırt etmeyi öğrenmek zorundadır.

Fikirlerimizin tesiri, omurgalı sinir biyolojisine de uzanmıştır. Laboratuvarı, memeli beyninin sinaps esnekliği konusundaki çağdaş araştırmalara öncülük eden Per Andersen 1973’te şunu yazmıştı: “Böylesi fikirler bu alanda 1973’ten önce çalışmış bilimcileri etkiledi mi? Bana kalırsa bu sorunun yanıtı çok açık.”²

Alden’la yazdığımız derleme, basit sistemlerin değeri konusunda David Cohen’i ikna etmişti; dostane bir rakibimiz olan Cohen, ileride çalışma arkadaşımız ve Columbia Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi’nin dekan yardımcısı olacaktı. Cohen çalışmalarında omurgalıları incelediği için, dikkatini, Skinner’in gözde deney hayvanı güvercine çevirdi; fakat Skinner beyni göz ardı etmişken, Cohen duyarlılaştırma ve klasik koşullama sonucu kalp atış hızında beynin denetimiyle gerçekleşen değişikliklere

² Per Andersen’den alıntı: P. Andersen, *LTP: Long-Term Potentiation* içinde, “A prelude to long term potentiation”, T. Bliss, G. Collingridge ve R. Morris (ed.), Oxford: Oxford University Press, 2004. Alden Spencer’la birlikte yazdığımız derleme için bkz. E. R. Kandel ve W. A. Spencer, “Cellular neurophysiological approaches in the study of learning”, *Physiol. Rev.* 48 (1968):65-134.

odaklandı.

Derlememizden Joseph LeDoux da etkilenmişti; Cohen'in klasik koşullama için uydurduğu protokolde birtakım ayarlamalar yapıp, bunu farelere uyguladı ve böylece, memelilerde öğrenilmiş korkuların hücresel mekanizmalarını araştırmak için en iyi deney sistemini geliştirmiş oldu. LeDoux amigdalaya odaklanmıştı; amigdala, beyin korteksinin derinlerinde yatan ve korkunun tespiti konusunda uzmanlaşmış bir yapıdır. Yıllar sonra, genetiği değiştirilmiş fare üretmek artık mümkün olduğunda, amigdala üzerinde çalışmaya başladım ve LeDoux'nun çalışmalarından etkilenerek, *Aplysia*'da öğrenilmiş korkunun moleküler biyolojisinden yola çıkıp farede öğrenilmiş korkuyu ele aldım.

13

BASİT BİR DAVRANIŞ BİLE ÖĞRENMEYLE DEĞİŞEBİLİR

Aralık 1965'te NYÜ'ye girdiğimde, büyük bir adım atma zamanının geldiğini biliyordum. Tauc'un laboratuvarında, Pavlovcu öğrenme kalıpları örnek alınarak yaratılan farklı uyarma örüntülerine tepki olarak sinapsların uzun süreli değişikliklere kolayca uğrayabileceğini ve bu değişikliklerin, tek gangliyon içinde iki sinir hücresi arasındaki iletişimin kuvvetini etkilediğini bulmuştum; fakat bu, yapay bir durumdu. Belirli davranışlar sergileyen hayvanlarda, öğrenme sonucunda sinapsların etkinliğinin gerçekten değiştiğini gösteren doğrudan bulgularım yoktu. Dışarı alınmış gangliyonun tekil hücrelerinde öğrenme edimini modellemenin ötesine geçip, davranışlar sergileyen sağlam bir hayvanın sinir devrelerinde öğrenme ve bellek hadiselerini araştırmaya başlamam gerekiyordu.

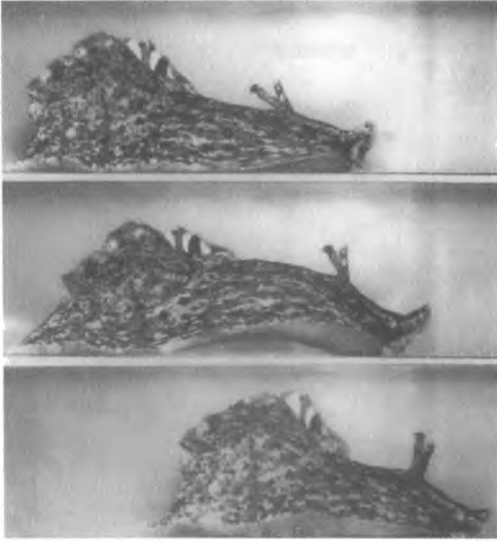
Dolayısıyla, önümdeki birkaç sene için iki hedef belirledim. Birincisi, *Aplysia*'nın davranış repertuarıyla ilgili ayrıntılı bir katalog oluşturacak ve hangi davranışların öğrenmeyle değişebileceğini belirleyecektim. İkincisi, öğrenme aracılığıyla değişmeye açık bir davranışı araştırmak üzere seçecek ve bu davranışla ilgili sinir devrelerinde öğrenmenin nasıl gerçekleştiğini, anıların nasıl depolandığını keşfetmek için o davranıştan faydalanacaktım. Henüz Harvard'dayken aklımda bu gündem vardı ve omurgasız hayvanlarda öğrenme edimine özel ilgi gösteren ve bu meselede benimle işbirliği yapacak bir doktora sonrası araş-

tırma görevlisi bulmaya çalışmışım.

Irving Kupfermann'ı işe almak benim şansım olmuştur; Irving, Chicago Üniversitesi'nde yetişmiş yetenekli ve nevi şahsına münhasır bir davranışçıydı. Harvard'dan ayrılmadan birkaç ay önce bana Boston'da katıldı, ardından benimle NYÜ'ye geçti. Irving, tipik bir Chicago Üniversitesi aydınıydı. Uzun, çok zayıf, muazzam bir kitap kurdu, az biraz acayip bir kişiydi; kalın gözlükler takardı ve genç yaşına rağmen neredeyse kel kalmıştı. İleride öğrencilerinden biri Irving'i, "uzun ince bir sopanın ucunda duran koca bir beyin" olarak tanımlayacaktı. Irving'in kedilere ve kemirgenlere karşı alerjisi vardı, dolayısıyla doktora tezi sırasında küçük bir bölütlü kara omurgasız olan tespih böceği üzerinde çalışmıştı. Davranış konusunda son derece bilgili ve yaratıcı bir araştırmacı olduğunu göstermişti, ayrıca zekice deneyler tasarlardı.

Birlikte, *Aplysia*'nın davranışlarını keşfetmeye koyulduk; öğrenme araştırmalarında kullanılabilecek bir davranış arıyorduk. Hayvanın beslenme davranışının, günlük hareket etkinliği şablonunun (Resim 13.1), mürekkep salgılamasının ve yumurtlamasının her yönüne aşına olduk. Cinsel davranışı bizi büyülemişti (Resim 13.2); *Aplysia*'nın en bariz ve etkileyici sosyal davranışı budur. *Aplysia* salyangozu, erdişidir; farklı eşlerle, farklı zamanlarda ya da aynı anda hem erkek hem dişi olabilirler. Birbirlerini uygun bir şekilde tanıyarak müthiş cinsel birleşme zincirleri oluşturabilirler; bu zincirde her birey, önündeki hayvana erkek, arkasındaki hayvana dişi olarak hizmet eder.

Bu davranışları tahlil edip üzerlerinde kafa yordukça, hepsinin fazlasıyla karmaşık olduğunu, bazı davranışların, salyangoz sinir sisteminde birden fazla gangliyon gerektirdiğini fark ettik. Oysa bize, tek gangliyonun hücrelerince denetlenen çok basit bir davranış gerekliydi. Dolayısıyla, Paris'te çalıştığım ve en çok bildiğim karın gangliyonunun denetlediği birtakım davranışlara odaklandık. Sadece iki bin sinir hücresi içeren karın gangliyonu, kalp atışını, solunumu, yumurtlamayı, mürekkep salgılamayı,

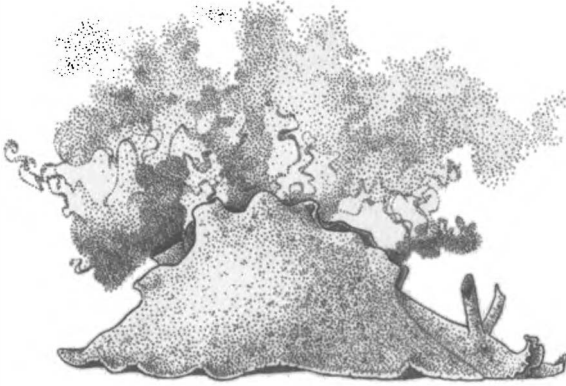


13.1 Tam bir adım. *Aplysia*, kafasını kaldırır ve ayağının ön tarafını havaya kaldırmak için zemine yapışmayı bırakıp ayağını, vücut uzunluğunun yarısı kadar mesafeye uzatarak hareket eder. Hayvan, ayağının ön kısmını aşağı indirir, yüzeye yapıştırır, sonra vücudunun ön kısmını kasarak kendini öne çeker. (Paul Kandel'in izniyle)

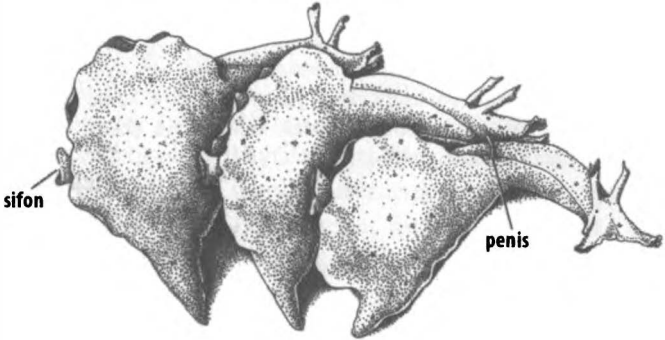
mukus salgılamayı, solungacın ve sifonun geri çekilmesini denetler. 1968 yılında, en basit davranış üzerinde uzlaştık: solungacı geri çekme refleksi.

Solungaç, *Aplysia*'nın soluk almak için kullandığı dışsal bir organdır. Vücut duvarında, kabuk girintisi denen bir oyuk içindedir ve kabuk pervazı denen bir deri tabakasıyla kaplıdır. Kabuk pervazı, sifona kadar uzanır; sifon, etli bir oluktur, kabuk girintisinden deniz suyunu ve atıkları uzaklaştırır (Resim 13.3A). Sifona hafifçe dokunmak, hem sifonun hem de solungacın kabuk girintisine çekilmesiyle sonuçlanan çevik bir savunma eylemi doğurur (Resim 13.3B). Bu geri çekme refleksinin amacı, açıkçası solungacı olası hasarlardan korumaktır; çünkü

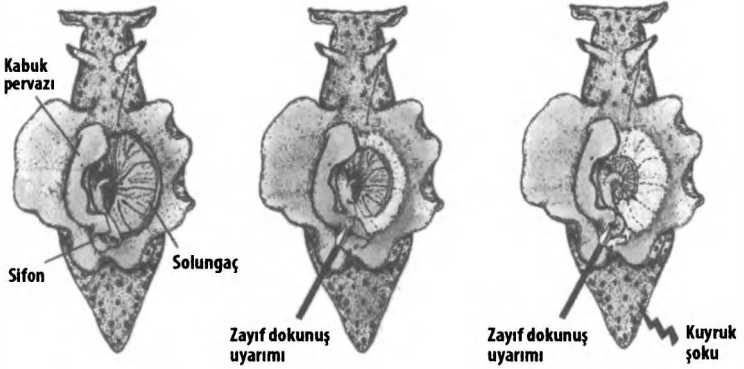
mürekkep



cinsel birleşme zinciri



13.2 *Aplysia*'da basit ve karmaşık davranışlar. Mürekkep salgılama (yukarıda) nispeten basit bir davranıştır, salyangozun sinir sisteminin tek gangliyonundaki (karın gangliyonu) hücreler tarafından denetlenir. Cinsel davranış bundan çok daha karmaşıktır; birkaç gangliyonundaki nöronlar işe karışır. *Aplysia* erdişidir; hem erkek hem dişi olabilir ve çoğunlukla resimdeki gibi cinsel birleşme zincirleri oluştururlar (aşağıda). (*Cellular Basis of Behavior* adlı kitaptan alınmıştır; E. R. Kandel, W. H. Freeman and Company, 1976.)



A. *Aplysia*'nın soluk almasını sağlayan solungaç, normalde gevşek haldedir.

B. Salyangozun sifonuna dokunulduğunda, hayvan afallar ve koruma amacıyla solungaçını kabuk girintisi içine çeker. Bu basit tepki bile alışma, duyarlılaştırma ve klasik koşullama aracılığıyla değiştirilebilir.

C. Sifona mükerrer hafif dokunuşlardan sonra, salyangoz bu uyarıma alışır ve geri çekme refleksi ortadan kaybolur. Fakat zayıf dokunuş uyarımı kuyruğa uygulanan şokla birlikte verildiğinde, *Aplysia* bu uyarıma karşı duyarlılık kazanır ve tek başına zayıf dokunuşa bile güçlü bir solungaç geri çekme refleksiyle tepki verir.

13.3 *Aplysia*'nın basit davranışı, solungaç içeri çekme refleksi.

solungaç yaşamsal önem taşıyan hassas bir organdır.

Irving'le birlikte, bu çok basit refleksin bile, iki öğrenme biçimiyle, yani alışmayla ve duyarlılaştırmayla değiştirilebileceğini ve her öğrenme biçiminin, birkaç dakika süren kısa süreli bir bellek yarattığını bulduk. En başta sifona hafifçe dokunmak, solungaçın hızlı bir biçimde geri çekilmesiyle sonuçlanır. Mükerrer hafif dokunuşlar, alışmayı yaratır: Bu uyarıcının önemsiz olduğunu öğrenen hayvanın refleksi gittikçe zayıflar. Duyarlılaştırmayı ise, hayvanın kafasına ya da kuyruğuna güçlü bir şok uygulayarak elde ettik. Hayvan, bu güçlü uyarıcıyı zararlı sayar ve sifona yumuşak dokunma etkisine tepki olarak abartılı bir solungaç geri çekme refleksi üretir (Resim 13.3C).

1971'de aramıza Tom Carew da katıldı; Carew, Riverside California Üniversitesi'nden yetenekli, faal ve girişken bir fizyoloji psikoloğuydu ve uzun süreli bellek

araştırmalarımızı o başlatmıştır; NYÜ sinir biyolojisi ve davranış ekibinin bir parçası olmayı seviyordu. Jimmy Schwartz, Alden Spencer ve benimle iyi arkadaş oldu. Carew, bu ekibin kültürünü adeta bir sünger gibi içine çekti; sadece bilimsel konulara değil, aynı zamanda sanatta, müziğe ve bilim dedikodularına duyduğumuz ilgiyi de paylaştı. Carew’la birbirimize dediğimiz gibi: “Bu sohbeti başka insanlar yaptığında dedikodudur, biz yaptığımızda ise, düşünce tarihi kapsamına girer.”

Carew’la birlikte, *Aplysia*’da uzun süreli belleğin, tıpkı insanlarda olduğu gibi, araya dinlenme dönemleri giren mükerrer alıştırmalara ihtiyaç duyduğunu bulduk. İşleyen demir ışıldar ilkesi salyangozlar için de geçerliydi. Dolayısıyla, art arda verilen kırk uyarıcı, solungaç geri çekme fiili için sadece bir günlük alışma yaratırken, dört gün boyunca gün başına on uyarıcı, haftalarca süren bir alışma yaratıyordu. Alıştırmaların arasına dinlenme süreleri serpiştirmek, *Aplysia*’nın uzun süreli bellek oluşturma yetisini güçlendiriyordu.

Kupfermann, Carew ve ben, basit refleksin, iki çağrışımsız öğrenme biçimine tabi olduğunu ve bu öğrenme biçimlerinin kısa ve uzun süreli bellek yarattıklarını ispatladık. 1983’te, solungaç çekme refleksiyle ilgili şaşmaz bir klasik koşullama üretmeyi başardık. Bu, önemli bir ilerlemeydi; çünkü refleksin de çağrışımlı öğrenmeyle değiştirilebileceğini göstermişti.

1985’e gelindiğinde, on beş yılı aşkın sıkı bir çalışmanın sonunda, *Aplysia*’da basit bir davranışın çeşitli öğrenme biçimleriyle değişebileceğini göstermiştik. Böylece, bazı öğrenme biçimlerinin evrimde muhafaza edildiğine ve çok basit bir davranışın basit sinir devrelerinde bile bulunabileceğine yönelik umudum perçinlendi. Dahası, merkezî sinir sisteminde öğrenmenin nasıl gerçekleştiği ve belleğin nasıl depolandığı sorularının ötesine geçip, farklı öğrenme ve bellek biçimlerinin hücresel düzeyde birbirleriyle nasıl ilişkili olduğu meselesini ele alma ihtimalinin belirlediğini görebiliyordum. Özellikle, beyinde kısa süreli bellek uzun

sürelî belleğe acaba nasıl dönüştürülüyordu?

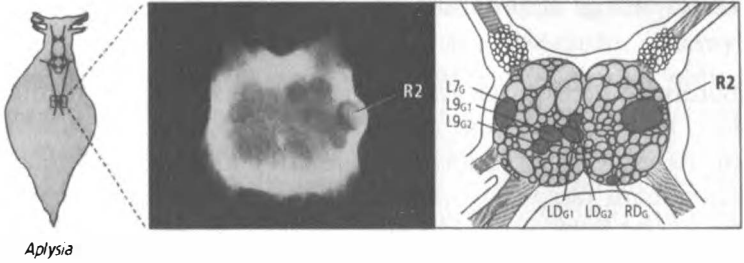
Solungaç geri çekme refleksiyle ilgili davranış araştırmaları, bu süre zarfında odaklandığımız tek çalışma değildi. Aslında bu araştırmalar, ikinci ve asıl ilgi alanımızın altyapısını oluşturuyordu: öğrenme esnasında hayvanın beyninde neler olup bittiğini keşfedecek deneyler tasarlamak. Dolayısıyla, öğrenme araştırmalarımızı *Aplysia*'da solungaç geri çekme refleksine odaklamaya karar verdiğimizde, refleksin sinir devresini haritalandırmaya ihtiyaç duymuştuk ki karın gangliyonunun bu refleksi nasıl ürettiğini öğrenebilelim.

Sinir devresini gün ışığına çıkarma girişimi, kendine has kavramsal zorluklar doğurmuştu. Bir sinir devresinin hücreleri arasındaki bağlantılar ne kadar hassas ve uzmanlaşmıştır? 1960'ların ilk yarısında Karl Lashley'in kimi takipçilerine göre, beyin korteksinde farklı nöronların özellikleri o kadar benzeşir ki tüm niyetleri ve amaçları bakımından özdeşirler, ayrıca ara bağlantıları gelişigüze'dir ve kabaca aynı değere sahiptir.

Pek çok nöronun, belki de hepsinin eşsiz olduğu fikrini savunan bilimciler de vardı, özellikle omurgasız sinir sistemi araştırmacıları bu fikri savunuyordu. Bu fikri ilk ortaya atan, 1908'de Alman biyolog Richard Goldschmidt olmuştur. Goldschmidt, nematod solucanı¹ *Ascaris*'in, bu ilkel bağırsak asalağının gangliyonunu araştırmıştı. Bu türe mensup hayvanlarda, gangliyonda aynı konumda aynı sayıda hücre olduğunu bulmuştu. O sene Alman Zooloji Derneği'nde verdiği meşhur seminerde şunu belirtmiştir: "Sinir sistemi unsurlarının, insanı afallatan bir istikrarı var: Merkezde 162 gangliyon hücresi bulunuyor, ne bir eksik ne bir fazla."

Angélique Arvanitaki-Chalazonitis, Goldsmith'in solucanlarla ilgili çözümlemesinden haberdardı ve 1950'ler-

¹ İplik kurdu, yuvarlak kurt — *ed. notu.*



Aplysia

13.4 *Aplysia*'nın karın gangliyonunda özgül nöronları teşhis etmek. R2 hücresi, *Aplysia* karın sinirdüğümünün mikro fotoğrafında açıkça görülebilir (solda). Çapı bir milimetredir. R2 hücresinin ve solungaç hareketini denetleyen altı motor nöronun konumu çizimde gösteriliyor (sağda). Tekil nöronlar teşhis edildikten sonra, bağlantılarını haritalandırmak mümkün olmuştur.

de, *Aplysia*'nın karın gangliyonunda teşhis edebileceği hücre arayışına koyuldu. Kimi hücrelerin, konumları, pigmentleri ve boyutları bakımından tek tek her hayvanda biricik ve teşhis edilebilir olduğunu buldu. R2 bu hücrelerden biriydi; Tauc'la birlikte öğrenme hakkında yürüttüğüm araştırmalarımda bu hücreye odaklanmıştım. Önce Harvard'da ardından NYÜ'de bu alanda ilerledim ve 1967'ye geldiğinde, tıpkı daha önce Goldschmidt'in ve Arvanitaki-Chalazonitis'nin yaptıkları gibi, gangliyondaki belirgin hücrelerin çoğunu kolayca teşhis edebileceğimi buldum (Resim 13.4).

Nöronların eşsiz olduğu ve türün her mensubunda aynı hücrenin aynı konumda bulunduğu tespiti, yeni sorular doğurmuştu: Bu biricik nöronların arasındaki sinaps bağlantıları da hep aynı mı? Belirli bir hücre her zaman aynı hedef hücreye mi sinyal gönderiyor, başka hücrelere sinyal göndermiyor mu?

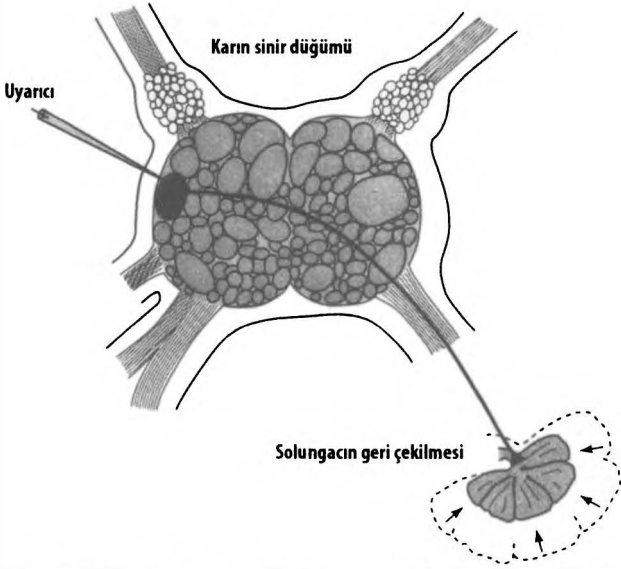
Hücreler arasındaki sinaps bağlantılarını kolaylıkla haritalandırabileceğimi görmek beni şaşırtmıştı. Hedef hücreye mikroelektrot yerleştirip, gangliyonun tek tek öteki hücrelerinde aksiyon potansiyeli tetikleyerek, hedef hücreyle iletişim kuran pek çok sinaps önü hücrelerini teş-

his edebildim. Dolayısıyla ilk defa bir hayvanda tek tek hücreler arasındaki faal sinaps bağlantılarını haritalandırmak mümkün olmuştu ve bu yöntemi, belirli bir davranışı denetleyen sinir devresini ortaya çıkarmak için kullanabilirdim.²

Santiago Ramón y Cajal'ın nöron kümeleri arasında bulunduğu bağlanma özgülüğünün aynısını, tekil nöronlar arasında bulmuştum. Dahası, nasıl nöronlar ve sinaps bağlantıları kesin ve tek tipse, bu bağlantıların işlevi de öyle tek tiptir. Bu sıra dışı tek tiplik, hücresel düzeyde öğrenme ediminin belleği nasıl doğurduğunu görmek için öğrenme edimini basit bir sinirsel bağlantılar takımında "hapsetme"ye yönelik uzun vadeli hedefimi gerçekleştirmemi kolaylaştırıyordu.

1969 yılına gelindiğinde, Kupfermann'la birlikte, solungaç geri çekme refleksini oluşturan çoğu sinir hücrelerini teşhis etmeyi başarmıştık. Bunun için hayvanın boynunda küçük bir yarık açabilmek amacıyla hayvanı kısa bir süreliğine uyutuyorduk; ardından, karın gangliyonu ve ona bağlı sinirleri nazikçe yukarı kaldırıp bu açıklıktan dışarı çıkarıyor, ışıklandırılmış bir düzlem üzerine koyuyorduk. Kayıt almak ve hücreyi harekete geçirmek için kullandığımız çift namlulu mikroelektrotları çeşitli nöronlara yerleştiriyorduk. Bu şekilde içini açmamız sayesinde, canlı hayvanın sinir sistemi ve normal bağlantıları hasar görmeden kalıyordu; böylece karın gangliyونunun

² Teşhis edilmiş hücreler arasındaki bağlantıların haritalandırılması, şu çalışmalarını temel almıştır: W. T. Frazier, E. R. Kandel, I. Kupfermann, R. Waziri ve R. E. Coggeshall, "Morphological and functional properties of identified neurons in the abdominal ganglion of *Aplysia californica*", *J. Neurophysiol.* 30 (1967):1288-1351; E. R. Kandel, W. T. Frazer, R. Waziri ve R. E. Coggeshall, "Direct and common connections among identified neurons in *Aplysia*", *J. Neurophysiol.* 30 (1967):1352-1376; I. Kupfermann ve E. R. Kandel, "Neuronal controls of a behavioral response mediated by the abdominal ganglion of *Aplysia*", *Science* 164 (1969):847-850. İlk baştaki duyarlılaştırma deneylerinde kuyruk yerine kafaya, koşullandırılmamış bir uyarıcı olarak güçlü bir şok uyguladık.



13.5 *Aplysia*'da özgül bir davranış üreten motor nöronun keşfi. *Aplysia*'nın karın gangliyonunda tekil hücreler teşhis edildikten sonra, bunların bağlantılarını haritalandırmak mümkün olmuştur. Örneğin, L7 hücresini tetiklemek (motor nöron), hayvanın solungacında ani bir kasılma üretir.

denetlediği tüm organları aynı zamanda gözlemleyebiliyorduk. En başta, solungaç geri çekme refleksini denetleyen motor nöronları aramaya koyulduk; bunlar, aksonları merkezi sinir sisteminden çıkıp solungaca ulaşan motor hücrelerdir. Bu amaçla, hücreleri tek tek mikroelektrotla uyardık ve acaba bu uyarıcı solungaçta bir hareket başlattı mı diye baktık.

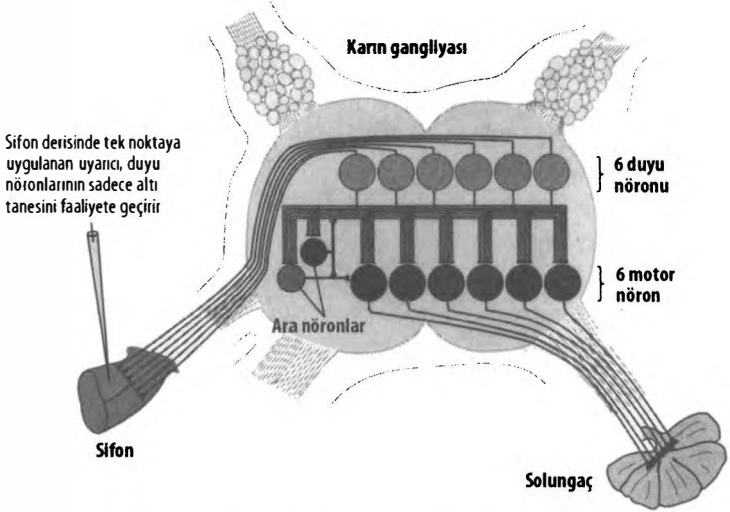
1968 güzünde bir öğleden sonra, hücrelerden birini uyardım ve solungacın güçlü bir şekilde kasıldığını hayretle gördüm (Resim 13.5). *Aplysia*'da ilk defa bir motor nöronun özgül bir davranışı denetlediğini belirlemiştim! Bunu Irving'e göstermek için sabırsızlanıyordum. Tek bir hücrenin uyarılmasının keskin davranışsal sonuçları olduğunu görmek ikimizi de büyülemişti; ikimiz de bili-

yorduk ki bu, başka motor hücreleri teşhis edeceğimizin alametiydi. Doğrusu, birkaç ay içinde Irving beş motor hücre daha buldu. Bu altı hücrenin, solungaç geri çekme refleksinin motor bileşimine açıklama getirdiğini sanıyorduk; çünkü bu hücrelerin sinyal göndermesini engellediğimizde, refleks tepkisi oluşmuyordu.

1969'da ekibime, zevk ve kültür sahibi Kanadalı bir bilimci olan, biyoloji konusunda kapsamlı bir altyapısı bulunan ve teniste beni sürekli bozguna uğratan Vincent Castellucci ile elektrik mühendisliği eğitimi almış, teknik konuların erbabı ve ortaklaşa çalışmamıza mühendislik disiplini getiren yüksek lisans öğrencisi Jack Byrne katıldı. Üçümüz birlikte, solungaç geri çekme refleksinin duysal nöronlarını teşhis ettik. Nöronların doğrudan bağlantı kurmasına ilaveten, duyu nöronlarının, bir nevi aracı nöron olan ara nöronlar vasıtasıyla, motor nöronlarla dolaylı sinaps bağlantıları oluşturduklarını da keşfettik. Bu dolaylı ve doğrudan bağlantılar, dokunuşla ilgili bilgiyi motor nöronlara nakleder; motor nöronlar da solungaç dokusuyla kurdukları bağlantılar aracılığıyla, geri çekme refleksine can verir. Dahası, incelediğimiz her salyangozda solungaç geri çekme refleksiyle aynı nöronlar ilişkiliydi ve aynı hücreler birbirleriyle daima aynı bağlantıları kuruyordu. Dolayısıyla, *Aplysia*'da en az bir davranışın sinirsel mimarisi, inanılmaz ölçüde kesindi (Resim 13.6). Aynı özgülüğün ve tektipliğin, başka davranışların sinir devreleri için de geçerli olduğunu zamanla bulduk.

Kupfermann'la birlikte 1969'da *Science* dergisine yazdığımız "*Aplysia*'nın Karın Gangliyonunun Oluşturduğu Bir Davranışın Nöronlarca Denetimi" başlıklı makalenin sonunda iyimser bir tavırla şunu belirtmiştik:

Hücre sinir fiziolojisi araştırmaları için sağladığı faydalar göz önüne alındığında, bu düzenek, öğrenme ediminin sinirsel mekanizmalarını çözümlenmede yararlı olabilir. İlk deneyler gösteriyor ki davranışsal refleks tepkisi, alışma ve duyarlılaştırma benzeri basit öğrenme edimleriyle değişebiliyor... Ya klasik koşullama ya da işlemsel koşullama



13.6 *Aplysia*'nın solungaç geri çekme refleksinin sinirsel mimarisi. Sifon sisteminin 24 duyu nöronu var, fakat derinin herhangi bir noktasına uygulanan uyarıcı, bunlardan sadece altı tanesini faal hale getirir. Aynı altı duyu nöronu, dokunma hissini her salyangozda aynı altı motor nörona aktarır ve solungaç geri çekme refleksini oluşturur.

paradigmaları kullanarak daha karmaşık davranışların değişimlerini incelemek mümkün olabilir.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

Arvanitaki, A. ve N. Chalazonitis, "Configurations modales de l'activité, propres à différents neurones d'un même centre", *J. Physiol*, Paris 50, 1958:122-125.

Byrne, J., V. Castellucci ve E. R. Kandel, "Receptive fields and response properties of mechanoreceptor neurons innervating siphon skin and mantle shelf of *Aplysia*", *J. Neurophysiol.* 37, 1974:1041-1064.

- “Contribution of individual mechanoreceptor sensory neurons to defensive gill-withdrawal reflex in *Aplysia*”, *J. Neurophysiol.*, 41, 1978:418-431.
- Cajal, S. R., “The Croonian Lecture: La fine structure des centres nerveux”, *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55, 1894:444-467.
- Carew, T. J., R. D. Hawkins ve E. R. Kandel, “Differential classical conditioning of a defensive withdrawal reflex in *Aplysia californica*”, *Science* 219 (1983):397-400.
- Goldschmidt, R. “Das nervensystem von *Ascaris lumbricoides* und *megaloccephala*: Ein versuch in den aufhaus eines einfaches nervensystem einzudringen. Erster Teil. Z. Wiss”, *Zool.* 90, 1908:73-126.
- Hawkins, R. D., V. F. Castellucci ve E. R. Kandel, “Interneurons involved in mediation and modulation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*. II: Identified neurons produce heterosynaptic facilitation contributing to behavioral sensitization”, *J. Neurophysiol.* 45, 1981:315-326.
- Kandel, E. R., *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*, San Francisco: Freeman, 1976.
- _____, *The Behavioral Biology of Aplysia: A Contribution to the Comparative Study of Opisthobranch Molluscs*, San Francisco: Freeman, 1979.
- Köhler, W., *Gestalt Psychology. An Introduction to New Concepts of Modern Psychology*, Denver: Mentor Books/New American Library, 1947.
- Pinsker, H., I. Kupfermann, V. Castellucci ve E. R. Kandel, “Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal refleks in *Aplysia*”, *Science* 167, 1970:1740-1742.
- Thorpe, W. H., *Learning and Instinct in Animals*, Gözden geçirilmiş baskısı Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1963.

14

SINAPSLAR DENEYİMLE DEĞİŞİR

Davranışların sinirsel mimarisinin sabit olduğunu belirlediğimizde, karşımıza önemli bir soru çıktı: Özenli şekilde döşenmiş bir sinir devresi tarafından denetlenen davranış, deneyimle nasıl değişir? Daha önce Cajal'ın bir çözüm önerisi olmuştu; öğrenme sayesinde nöronlar arasındaki sinapsların kuvvetinin değiştiğini, böylece aralarındaki iletişimin kuvvetlendiğini ileri sürmüştü. İlginçtir, Freud'un "Bilimsel Bir Psikoloji Tasarısı", benzer öğrenme mekanizması içeren bir sinirsel model çizer. Freud, algı ve bellek için ayrı nöron takımları bulunduğunu varsaymıştı. Algıyla ilgili sinirsel devreler, sabit sinaps bağlantıları oluşturur, böylece algısal dünyamızın doğru olmasını sağlarlar. Bellekle ilgili sinirsel devrelerin, kuvveti öğrenmeyle değişen sinaps bağlantıları bulunur. Bu mekanizma, belleğin ve üst düzey bilişsel işlevlerin altyapısını oluşturur.¹

Pavlov ile davranışçıların ve Brenda Milner ile bilişsel psikologların çalışmaları sayesinde, farklı öğrenme biçimlerinin farklı bellek biçimleri doğurduğunu fark etmiştim.

¹ Freud'un sinaps esnekliği ve bellekle ilgili kuramları için bkz. S. Freud, *Standart Edition* içinde, "Project for a scientific psychology", İngilizceye çeviren ve hazırlayanlar: James Strachey ve diğ., c. 1, New York: W. W. Norton, 1976, s. 281-397; K. H. Pribram ve M. M. Gill, *Freud's "Project" Re-assessed: Preface to Contemporary Cognitive Theory and Neuropsychology* (New York: Basic Books, 1976); ve F. J. Sulloway, *Freud: Biologist of the Mind* (New York: Basic Books, 1979).

Dolayısıyla Cajal'ın fikrine yeni bir biçim verdim ve bu yeni içgörüyü, *Aplysia*'da öğrenme ediminin analoglarını geliştirmek için temel olarak kullandım. Bu çalışmanın sonuçları gösterdi ki farklı uyarıcı örüntüleri, sinaps bağlantılarının kuvvetini farklı şekillerde değiştiriyor. Fakat Tauc'la birlikte gerçek bir davranışın nasıl değiştiğini incelememiştik; dolayısıyla öğrenmenin, sinaps kuvvetindeki değişikliklere dayandığını gösteren hiç bulgumuz yoktu.

Aslında, sinapsların öğrenmeyle kuvvetlendikleri, dolayısıyla bellek depolanmasına katkıda buldukları fikri, genel kabul görmüş değildi. Cajal'ın önerisinden yirmi yıl sonra, Harvard'dan seçkin fizyolog Alexander Forbes, belleğin, kendi kendini uyaran nöronlardan oluşmuş kapalı bir devrede gerçekleşen dinamik, devamlı değişikliklerle sürdürüldüğünü ileri sürmüştü. Forbes, bu fikri desteklemek için Cajal'ın öğrencisi Rafael Lorente de Nó'nun bir çizimine atıfta bulunmuştu; bu çizime göre nöronlar birbirlerine kapalı patikalar içinde bağlanır. Psikolog D. O. Hebb, 1949 tarihli etkili kitabı *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*'de [Davranışların Örgütlenmesi: Sinir Psikolojisi Kuramı] bu fikre biraz daha incelik kazandırdı. Hebb, kısa süreli bellekten yansımali devrelerin sorumlu olduğunu ileri sürmüştü.

Keza, beyin korteksi biyolojisi konusunda önde gelen araştırmacılardan D. Delisle Burns, sinapstaki fiziki değişikliklerin bellek depolamada katkısı olduğu fikrine karşı çıkmıştı:

Sinaps pekişmesi mekanizmaları, belleği açıklamaya aday mekanizmalar diye gösterilse de ... hayal kırıcı olmuştur. Bunları, koşullandırılmış refleks oluşumuna eşlik eden hücresel değişiklikler olarak kabul etmeden önce, iş başında gözlemlenme sürelerini epey uzatmak gerekiyor. Sinaps pekişmesi, belleği bir türlü açıklayamıyor; bu da insanın aklına, acaba sinir fizyologları yanlış mekanizma türleri peşinde mi koşuyor, sorusunu getiriyor.

Kimi akademisyenler, öğrenme acaba sabit sinirsel dev-

relerde mi gerçekleşiyor diye sorgulamıştır. Onlara göre öğrenme edimi, önceden kurulmuş sinirsel patikalardan kısmen, hatta tamamen bağımsız olmak zorundadır. Lashley ve ilk bilişsel psikologlardan oluşan nüfuzlu bir grubun, yani Gestalt psikologlarının bir kesimi bu görüşü savunuyordu. 1965'te sinir fizyoloğu Ross Adey, bu fikrin bir değişkesini ileri sürmüştür. Savı şöyle başlıyordu: "Öteki nöronlardan doğal ya da suni yollarla yalıtılmış hiçbir nöronun, olağan bellek anlamında bilgi depolama yetisine sahip olduğu gösterilmemiştir." Ardından, nöronlar arasındaki boşluktan akım geçişinin bilgi taşıyabileceğini söylüyordu: "Bu akım, bilgi iletiminde nöronların sinyal göndermesiyle en azından eşit mertebededir, hatta bilginin depolanmasında ve anımsanmasında daha önemlidir." Lashley gibi Adey için de öğrenme bütünüyle gizemli bir işti.

Solungaç geri çekme refleksinin sinirsel devresini ortaya çıkardığımız ve bu devrenin öğrenmeyle değişebileceğini belirlediğimiz çalışma arkadaşarımla birlikte, bu görüşlerden hangisi geçerli ya da herhangi biri geçerli mi diye sorabilecek konumdaydık. 1970'de *Science* dergisinde art arda yayınladığımız üç makalenin ilkinde, faydalandığımız araştırma stratejisini ve sonraki otuz yılda düşüncelerimize kılavuzluk edecek görüşü belirttik:

Öğrenmenin ve benzer davranışsal değişikliklerin sinirsel mekanizmalarını tahlil etmek, davranışları değişmeye açık ve sinir sistemi hücrel çözülemeye uygun bir hayvan gerektirir. Bu makalede ve müteakip iki makalede deniz yumuşakçası *Aplysia*'yı birleşik bir davranışsal ve hücrel sinir fizyolojisi yaklaşımıyla ele aldık; amaç, alışmanın ve alışmamanın (duyarlılaştırma) altyapısını oluşturan davranışsal refleksi incelemektir. Bu davranışın sinirsel devresini gitgide sadeleştirdik, böylece tekil nöronların edimlerini topyekün refleksiyle ilişkilendirebildik. Sonuçta, bu davranışsal değişikliklerin mevkisini ve mekanizmalarını tahlil etmek artık mümkündür.

Müteakip makalelerde, belleğin, kendi kendini uyaran nöron devrelerine bağlı olmadığını belirledik. *Aplysia*'da çalıştığımız üç basit öğrenme biçiminde de, davranışı icra eden sinirsel devrenin özgül hücreleri arasındaki sinaps bağlantılarının kuvvetinin öğrenmeyle birlikte değiştiğini, dolayısıyla aralarındaki iletişimin etkinliğinin değiştiğini bulduk.

Verilerimiz açık ve çarpıcı konuşmuştu. Tekil duyu-sal ve motor hücrelerden kayıt alarak, solungaç geri çekme refleksinin anatomik ve işlevsel işleyişini betimlemiştik. Deriye dokunmanın bazı duyu nöronlarını harekete geçirdiğini, bu nöronların hep birlikte her motor nöronda büyük bir sinyal, yani büyük bir sinaps potansiyeli ürettiğini, böylece birkaç aksiyon potansiyeli ateşlemelerini sağladığını bulmuştuk. Motor nöronlardaki bu aksiyon potansiyelleri bir davranış üretir: solungacın geri çekilmesi. Normal şartlar altında duyu nöronlarının motor nöronlarla etkin bir şekilde iletişim kurduklarını, solungaç geri çekme refleksini üretecek kadar sinyal gönderdiklerini görebiliyorduk.

Şimdi dikkatimizi duyu nöronları ve motor nöronlar arasındaki sinapslara çevirmiştik. Deriye tekrar tekrar dokunarak alışma durumu yarattığımızda, solungaç geri çekme refleksi şiddetinin gitgide azaldığını gözlemlemiştik. Davranıştaki bu öğrenilmiş değişikliğe koşut olarak sinaps bağlantıları gittikçe zayıflıyordu. Bunun aksine, hayvanın kuyruğuna ya da kafasına şok uygulayarak duyarlılaştırma durumu yarattığımızda, şiddetlenen solungaç geri çekme refleksine, sinaps bağlantısının kuvvetlenmesi eşlik ediyordu. Alışma edimi sırasında duyu nöronunda oluşan aksiyon potansiyelinin motor nöronda daha zayıf bir sinaps bağlantısı doğurduğu, daha etkisiz bir iletişim kurulduğu sonucuna vardık, oysa duyarlılaştırma sırasında duyu nöronu motor nöronda daha kuvvetli bir sinaps potansiyeli yaratıyor, daha etkin bir iletişim kurulmasını sağlıyordu.

1980 yılında indirgemeci yaklaşımımızı bir adım ile-

ri taşıdık ve klasik koşullama sırasında sinapslarda neler olup bittiğini inceledik. Bu serüvende Carew'la bana, Stanford Üniversitesi'nden genç ve zeki psikolog Robert Hawkins de katılmıştı. Akademisyenlerle dolu bir aileden gelen Hawkins, ufkunu genişletmek için New York'a ihtiyaç duymuyordu; zaten klasik müzik ve opera sevdalısıydı. Harika bir sporcu olan Hawkins, Stanford üniversite takımında futbol oynamıştı ve ardından spor tutkusunu yelkencilığe yönlendirmişti.

Klasik koşullamada, zararsız (koşullanmış) ve zararlı (koşullanmamış) uyarıcılarla gelen sinirsel sinyallerin kesin bir sırayı izlemesi gerektiğini bulduk; yani, kuyruğa dokunmadan hemen önce sifona dokunulursa ve böylece bu uyarıcı, kuyruğa verilecek şokun müjdecisi olursa, duyu nöronları, kuyruktan sinyal almadan hemen önce aksiyon potansiyelleri ateşler. Duyu nöronlarında aksiyon potansiyeli göndermenin hassas zamanlamasını, kuyruk şokuyla gelen sinyallerin hassas zamanlaması takip ederse, duyu ve motor nöronların arasındaki sinaps, duyarlılaştırmada olduğu gibi sifondan ya da kuyruktan ayrı ayrı sinyallerin gelmesine kıyasla çok daha kuvvetlenir.²

Alışma, duyarlılaştırma ve klasik koşullamayla ilgili bu sonuçlar, kaçınılmaz olarak bizi, zihinsel etkinliklerin yapısını belirlerken genetik ve gelişimsel süreçlerin deneyimle nasıl etkileşim içine girdiğini düşünmeye itti.

² Çalışma arkadaşlarımla birlikte klasik koşullama mekanizmalarını da tahlil ettik. 1983'te Hawkins, Carew ve ben, sinaps önü bir bileşeni, duyarlılaştırma sürecine katkıda bulunan mekanizmanın kuvvetlenmesini betimledik. 1992'de Nicholas Dale'le birlikte duyu nöronunun, transmitter molekülü olarak glutamat kullandığını bulduk. 1994'te, eski öğrencim David Glanzman ve ardından Robert Hawkins'le birlikte, sinaps arkası önemli bir bileşen daha bulunduğu gözlemine yaptık. Bkz. X. Y. Lin ve D. L. Glanzman, "Long term potentiation of *Aplysia* sensorimotor synapses in cell culture regulation by postsynaptic voltage", *Biol. Sci.* 255 (1994):113-118; ve I. Antonov, I. Antonova, E. R. Kandel ve R. D. Hawkins, "Activity-dependent presynaptic facilitation and Hebbian LTP are both required and interact during classical conditioning in *Aplysia*", *Neuron* 37 (2003):135-147.

Genetik ve gelişimsel süreçler, nöronlar arasındaki bağlantıları belirler; yani, hangi nöronun hangi nöronla ne zaman sinaps bağlantısı kuracağını tayin ederler; fakat bu bağlantıların kuvvetini belirtmezler. Sinaps bağlantılarının uzun soluklu etkinliği olan sinaps kuvvetini deneyimler düzenler. Bu görüş, organizmanın davranışları arasında pek çoğu için beyinde bir potansiyel inşa edildiğini ve bu potansiyelin, belirli bir ölçüye kadar genetik ve gelişimsel denetim altında olduğunu ima ediyor; fakat, bir canlının çevresi ve öğrendikleri, mevcut patikaların etkinliğini değiştirir, böylece yeni davranış örüntülerinin dışavurumunu sağlar. *Aplysia*'da elde ettiğimiz bulgular bu görüşü destekliyordu: En basit biçimleriyle öğrenme edimi, mevcut bağlantıların büyük repertuarı içinden tercihlerde bulunur ve bu bağlantıların bir altkümesinin kuvvetini değiştirir.

Sonuçlarımızı gözden geçirirken, 17. yüzyıldan itibaren Batı zihniyetinde egemenlik kurmuş birbirine karşıt iki felsefi görüşü anımsamaktan kendimi alamadım: deneycilik ve akılcılık. Britanyalı deneyci John Locke, akılda doğuştan gelen bilgi olmadığını ve aklın, deneyimlerle dolacak boş bir sayfa olduğunu ileri sürmüştü. Dünya hakkında bildiğimiz her şey öğrenilir, dolayısıyla bir fikirle ne kadar sık karşılaşsak ve bu fikri başka fikirlerle ne kadar etkin bir şekilde bağdaştırırsak, zihnimizdeki etkisi o kadar kalıcı olur, diyordu. Akılcı Alman filozof Immanuel Kant, bunun aksini iddia etmiş, belirli dahili bilgi kalıplarıyla doğduğumuzu söylemişti. Kant'ın *a priori* [önsel] bilgi dediği bu kalıplar, duyuusal deneyimin nasıl alınması ve yorumlanması gerektiğini belirler.

Psikanaliz ve biyoloji arasında seçim yaparken, biyolojide karar kılmıştım; çünkü psikanaliz ve bunun öncü disiplini olan felsefe, beyni bir kara kutu, bir bilinmezlik olarak ele alıyordu. Bu iki alan da, çözüm için beynin doğrudan incelenmesi gerektiği müddetçe, zihinle ilgili deneyci ve akılcı görüşler arasındaki çatışmayı çözemezdi. Fakat beyni incelemek, tam da bizim atıldığımız bir işti. En

basit organizmalardan birinin solungaç geri çekme refleksinde, iki görüşün de yararları olduğunu gördük; aslında birbirlerini tamamlıyorlardı. Sinirsel devrenin anatomisi, Kantçı *a priori* bilginin basit bir örneğidir; oysa sinirsel devrede belirli bağlantıların kuvvetinde gerçekleşen değişiklikler, deneyimin etkisini yansıtır. Dahası, Locke'un "işleyen demir ışıldar" anlayışıyla tutarlı olarak, bu gibi değişikliklerin kalıcılığı, belleğin altyapısını oluşturur.

Karmaşık öğrenmeyle ilgili araştırmalar Lashley'e ve başkalarına göre çetin deneyler olsa da, salyangozda solungaç geri çekme refleksinin zarif sadeliği sayesinde çalışma arkadaşlarımla birlikte, beni en başta biyolojiye yönlendiren sayısız felsefe ve psikanaliz sorununu ele almıştık. Bu durumu hem şaşırtıcı hem de mizahi buluyordum.

1970'te *Science*'ta yayımladığımız üçüncü makalemizi şu yorumlarla bitiriyorduk:

Bu veriler, hem alışmanın hem de alışmamanın (duyarlılaştırma), önceden mevcut olan uyarılabilir bağlantıların işlevsel etkinliğindeki değişikliklerle ilgili olduğunu gösteriyor. Dolayısıyla, en azından basit vakalarda ... davranışsal değişiklik yetisi, davranışsal refleksin doğrudan sinirsel mimarisi içine inşa edilmiş gibi görünüyor.

Son olarak, bu araştırmalar ... davranışsal değişiklikleri incelemek için o davranışın sinirsel altyapısını çözümlenmenin ön şart olduğu varsayımını pekiştiriyor. Doğrusu, davranışın sinirsel altyapısı bilindiği zaman, nasıl değiştiğiyle ilgili çözümlenmenin büyük oranda kolaylaştığını bulduk. Dolayısıyla, her ne kadar bu çözümlenme ancak nispeten basit ve kısa vadeli davranışsal değişiklikler için geçerli olsa da, benzer bir yaklaşım, daha karmaşık ve uzun süreli öğrenme süreçlerine de uygulanabilir.

Kökten indirgemeci yaklaşıma bağlı kalarak, yani çok basit bir davranışsal refleksi ve basit öğrenme biçimlerini inceleyip, refleksin sinirsel devresini hücre hücre betimleyip, ardından o devrede değişikliğin gerçekleştiği yere odaklanarak, 1961'de UASK'a yaptığım ödenek başvuru-

rusundaki uzun vadeli hedefime ulaşmıştım. “Mümküm merteye en küçük sinir hücresi kümesinde, iki hücre arasında kurulmuş bağlantılarda, koşullandırılmış bir tepki hapsedmişim.”

Dolayısıyla indirgemeci yaklaşım sayesinde, öğrenme ve bellek hücre biyolojisinin bazı ilkelerini keşfetmiştik. Birincisi, bir davranışı öğrenmenin zeminini oluşturan sinaps kuvvetindeki değişikliklerin, bir sinir ağını ve onun bilgi işleme yetisini yeniden biçimlendirecek kadar büyük olabileceğini bulmuştuk. Örneğin, *Aplysia*'da belirli bir duyu hücresi, sekiz farklı motor hücreyle iletişim kurar; beşi solungacın hareketini üreten, üçü ise mürekkep bezinin kasılmasına, dolayısıyla mürekkep salgılanmasına yol açan hücrelerdir. Alıştırmalardan önce, bu duyu hücresinin faaliyete geçirilmesi, solungaca ulaşan o beş motor hücreyi ölçülü bir biçimde tetikliyordu, böylece motor hücreler aksiyon potansiyelleri üretiyor ve solungacın kasılmasına sebep oluyorlardı. Aynı duyu hücresinin etkinleştirilmesi, mürekkep bezine uzanan üç motor hücreyi de tetikliyordu ama sadece zayıf bir şekilde; aksiyon potansiyeli üretip mürekkep salgılanmasına yetecek kuvvette değildi. Dolayısıyla, alıştırmalardan önce, sifona gelen uyarıcılara tepki olarak solungaç geri çekme gerçekleşiyordu, ama mürekkep salgılanmıyordu. Fakat duyarlılaştırma alıştırmalarından sonra, duyu hücresi ile sekiz motor hücre arasındaki sinaps iletişimi kuvvetlendi, mürekkep bezine ulaşan motor hücrelerin de aksiyon potansiyeli ateşlemesine yol açtı. Böylece, öğrenmenin bir sonucu olarak, sifon uyarıldığında, solungacı güçlü bir biçimde geri çekmenin yanı sıra mürekkep salgılanması gerçekleşiyordu.

İkincisi, Cajal'ın kuramına verdiğim yeni biçimle ve sinirsel analoglar üzerinde yaptığım çalışmalarla; iki nöron arasında bulunan belirli bir sinaps bağlantısı takımının, farklı öğrenme biçimleri sayesinde birbirine zıt şekil-

lerde değişebilir, yani ya güçlenebilir ya da zayıflayabilir olduğunu bulduk. Dolayısıyla, alışma edimi sinapsı zayıflatırken, duyarlılaştırma ya da klasik koşullama ise sinapsı kuvvetlendirir. Sinaps bağlantılarının kuvvetindeki bu uzun soluklu değişiklikler, öğrenmenin ve kısa süreli belleğin alt yapısını oluşturan hücrel mekanizmalardır. Dahası, bu değişiklikler solungaç geri çekme refleksinin sinirsel devresinin birkaç mevkisinde gerçekleştiği için, bellek bütün devreye dağılmış ve devrenin bütününde depolanmıştır, yoksa bu iş için uzmanlaşmış tek bir mevki de depolanmış değildir.

Üçüncüsü, üç öğrenme biçiminde de kısa süreli bellek depolama süresinin, sinapsın zayıflatıldığı ya da kuvvetlendirildiği sürenin uzunluğuna bağlı olduğunu bulduk.

Dördüncüsü, belirli bir kimyasal sinapsın kuvvetinin iki şekilde değiştirilebileceğini anlamaya başlamıştık; öğrenme sonucu şu iki sinir devresinden hangisinin faal hale geldiğine bağlıydı: icracı devre ya da ayarlı devre. *Aplysia*'da icracı devre, sifona uzanan duyu nöronlarından, ara nöronlardan ve solungaç geri çekme refleksini denetleyen motor nöronlardan meydana gelir. Ayarlı devre, bedenin çok farklı bir kısmından kuyruğa uzanan duyu nöronlarından oluşur. İcracı devredeki nöronlar faal hale geldiğinde, homosinaps kuvvet değişikliği gerçekleşir. Alışmada durum şu: Solungaç geri çekme refleksini denetleyen duyu ve motor nöronlar, mükerrer duyu uyarıcılarına doğrudan cevaben sürekli ve belirli bir örüntüyle sinyal gönderir. Heterosinaps kuvvet değişikliği, icracı yerine ayarlı sinir devresinin nöronları faal hale geldiğinde gerçekleşir. Duyarlılaştırmada durum şu: Kuyruğa gelen güçlü uyarıcı, icracı nöronların sinaps iletiminin gücünü denetleyen ayarlı devreyi faal hale getirir.

İleride, klasik koşullamanın hem homosinaps hem de heterosinaps değişikliklerini devreye soktuğunu bulacaktık. Aslında, duyarlılaştırmamızın klasik koşullamayla ilişkisine dair çalışmalarımız gösteriyor ki öğrenme, çeşitli temel sinaps esnekliği biçimlerinin birleşip yeni ve daha

karmaşık biçimler oluşturma meselesi olabilir, tıpkı kelime oluşturmak için harflerden yararlanmamız gibi.

Hayvan beyninde elektriksel sinapslar karşısında kimyasal sinaps bolluğunun, elektriksel iletim karşısında kimyasal iletimin temel bir üstünlüğünü yansıtabileceğini anlamaya başlamıştım: çeşitli öğrenme ve bellek depolama biçimlerine zemin hazırlama yetisi. Bu açıdan bakıldığında, solungaç geri çekme devresindeki duyu nöronları ile motor nöronlar, yani farklı öğrenme biçimlerinde yer almak için evrimleşmiş bu nöronlar arasındaki sinapsların, öğrenmede hiç payı olmayan sinapslara kıyasla çok daha kolay değişmesinin sebebi açıklığa kavuşur. Çalışmalarımız çarpıcı bir biçimde göstermişti ki, öğrenme aracılığıyla değişen devrelerde, sadece nispeten az miktarda alıştırmayla sinapsların kuvveti büyük ve kalıcı değişimler geçirebiliyordu.³

Belleğin temel özelliklerinden biri, aşamalar halinde oluşmasıdır. Kısa süreli belleğin süresi dakikalarla ölçülür, oysa uzun süreli bellek günlerce hatta daha uzun sürer. Davranış deneyleri, kısa süreli belleğin doğal yollarla uzun süreli belleğe dönüştüğünü, dahası bu işi tekrarlar sayesinde başardığını gösteriyor. İşleyen demir ışıldar.

Peki nasıl? Alıştırmalar aracılığıyla kısa süreli bellek, kalıcı ve kendini sürdüren uzun süreli belleğe nasıl dönüşüyor? Bu süreç aynı yerde mi, yani duysal ve motor hücrelerin arasındaki bağlantıda mı gerçekleşiyor, yoksa yeni bir yer mi gerekli? Artık bu soruları yanıtlayacak konumdaydık.

³ Öğrenme mekanizmasıyla ilgili farklı görüşler için bkz. R. Adey, "Electrophysiological patterns and electrical impedance characteristics in orienting and discriminative behavior", *Proc. Int. Physiol. Soc.* (Tokyo) 23 (1965):324-329; alıntı s. 235'ten; B. D. Burns, *The Mammalian Cerebral Cortex* (Londra: Arnold, 1958), alıntı s. 96'dan; S. R. Cajal, "The Croonian Lecture. La fine structure des centers nerveux", *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55 (1894):444-467; ve D. O. Hebb, *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory* (New York: John Wiley, 1949).

The Aplysia

by Minouche

An aplysia is like
a squishy snail.

In rain in snow, in sleet,
in hail.

When it is angry, it shoots
out ink.

The ink is purple, ~~is not~~
pink.

An aplysia cannot live on
land.

It doesn't have feet so
it can't stand.

It has a very funny
mouth.

And ink ~~it~~ goes to the south.

Behavioral Biology of Aplysia'dan tıpkı basım, E. R. Kandel, 1979.

Bu dönemde yine bütün ilgimi bilime veriyor, başka etkinlikleri dışlıyordum; fakat *Aplysia* saplantıma beklenmedik bir şekilde kızım Minouche da ortak olmuştu. 1970 yılında beş yaşında okumaya başlayan Minouche, *Larousse Hayvan Yaşamı Ansiklopedisi*'nde bir *Aplysia* resmine denk gelmişti; bu güzel resimli kitabı oturma odamızda tutuyordum. Resme bayılıyor, ona işaret ederek tekrar tekrar "*Aplysia! Aplysia!*" diye ciyaklıyordu.

İki sene sonra yedi yaşındayken, kırk üç yaşına gir-

mem vesilesiyle şu şiiri yazdı:

Aplisa

Yazan: Minouche

Yumuşak bir salyangoza benzer Aplisa
Dolaşır yağmurda, karda, çamurda
Fıskırtır kızınca mürekkebinin
Pembe değil, mordur boyanın rengi
Aplisa yaşayamaz karada
Ayağı yok ki dursun ayakta
Çok acayıptır ağızları
Güneye göçerler kışları

Minouche söylenecek her şeyi söylemiş, hem de benden çok daha güzel bir biçimde!

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Castellucci, V., H. Pinsker, I. Kupfermann ve E. R. Kandel, "Neuronal mechanisms of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*", *Science* 167, 1970:1745-48. "Veriler gösteriyor ki...", s. 1748.
- Hawkins, R. D., T. W. Abrams, T. J. Carew ve E. R. Kandel, "A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: Activity-dependent amplification of presynaptic facilitation", *Science* 219, 1983:400-405.
- Kandel, E. R., *A Cell-Biological Approach to Learning*, Grass Lecture Monograph I. Bethesda, Md.: Society for Neuroscience, 1978.
- Kupfermann, I., V. Castellucci, H. Pinsker ve E. R. Kandel, "Neuronal correlates of habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*", *Science* 167, 1970:1743-1745.
- Pinsker, H., I. Kupfermann, V. Castellucci ve E. R. Kandel, "Habituation and dishabituation of the gill-withdrawal reflex in *Aplysia*", *Science* 167, 1970:1740-1743. "Sinirsel mekanizmaların tahlili...", s. 1749. (Alındığı yer: *Behavioral Biology of Aplysia*, E. R. Kandel, W. H. Freeman and Company, 1979.)

15

BİREYLİĞİN BİYOLOJİK TEMELİ

Aplysia'yla yaptığım araştırmalardan öğrenmiştim ki davranışlardaki değişikliklere, o davranışı üreten nöronlar arasındaki sinapsların kuvvetinin değişmesi eşlik ediyor. Fakat araştırmalarım, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe nasıl dönüştüğünü açığa çıkaramamıştı. Aslında, uzun süreli belleğin hücrenel mekanizmaları hakkında hiçbir şey bilinmiyordu.

Öğrenme ve bellekle ilgili ilk araştırmalarımın temelini, davranışçuların faydalandığı öğrenme paradigmları oluşturmuştur. Davranışçılar öncelikle, bilginin nasıl edindiğine ve kısa süreli bellekte nasıl depolandığına odaklanmıştı. Uzun süreli bellek onları özellikle ilgilendiriyor değildi. Uzun süreli belleğe duyulan ilgi, bilişsel psikoloji öncülerinin gerçekteştirdiği insan belleği araştırmalarından kaynaklanmıştı.

Edward Thorndike'ın Columbia Üniversitesi'nde deney hayvanlarıyla yürüttüğü öğrenme araştırmalarına başlamasından on yıl önce, 1885'te Alman filozof Hermann Ebbinghaus, insan belleğinin tahlilini, içgözlemlere dayalı bir çalışma olmaktan çıkarıp bir laboratuvar bilimine dönüştürdü. Ebbinghaus, algı araştırmaları için somut yöntemler getiren üç bilimciden etkilenmişti: fizyolog Ernst Weber ve fizikçiler, Gustav Fechner ile Hermann

Helmholtz. Örneğin Helmholtz, deriye dokunuşun beyne varma hızını ölçmüştü. O zamanlar, sinir iletiminin ölçülemeyecek kadar hızlı ve ışık hızıyla kıyaslanır nispette olduğu düşünülüyordu; fakat Helmholtz bu hızın düşük olduğunu bulmuştu: saniyede yaklaşık 90 ayak. Dahası, deneğin uyarıcıya tepki verme süresi (tepki zamanı) daha da yavaştı! Böylece Helmholtz, beyinde işlem gören algısal bilginin çoğunlukla bilinçdışı gerçekleştirildiğini ileri sürdü. Bu işleme, “bilinçdışı çıkarsama” adını vermiş, bilinçli farkındalık olmaksızın sinirsel sinyallerin değerlendirilmesine ve dönüştürülmesine dayandığını söylemişti. Ona göre bu işlemler, algı ve istemli devinim sırasında farklı mevkilere götürülen ve orada işleminden geçirilen sinyallerden doğuyor olmalıydı.¹

Helmholtz gibi Ebbinghaus da zihinsel süreçlerin biyolojik bir doğası olduğunu ve fizik ile kimya gibi somut bilimsel bağlamlarda anlaşılacaklarını düşünüyordu. Örneğin, bir tepki doğurmak için kullanılan duyuşal uyarıcılar nesnel ve ölçülebilir olduğu müddetçe, algı deneylerle araştırılabilir diyordu. Ebbinghaus, benzer deneysel yaklaşım vasıtasıyla belleğin incelenebileceği düşüncesini benimsemişti. Bellek ölçümü için tasarladığı teknikler günümüzde hâlâ kullanımdadır.²

Yeni bilgilerin belleğe nasıl depolandığını göstermek

¹ Helmholtz'un bilinçdışı çıkarsamayla ilgili araştırması için bkz. C. Frith, *Principles of Neural Science* içinde, “Disorders of cognition and existence of unconscious mental processes: An introduction”, E. Kandel ve diğ., 5. baskı, New York: McGraw-Hill, basım aşamasında; R. M. Warren ve R. P. Warren, *Helmholtz on Perception: Its Physiology and Development*, New York: John Wiley & Sons, 1968; R. J. Herrnstein ve E. Boring (ed.), *A Source Book in the History of Psychology*, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1965, özellikle s. 189-193; ve R. L. Gregory (ed.), *The Oxford Companion to the Mind*, Oxford University Press, 1987, s. 308-309.

² Ebbinghaus bahsi için bkz. H. Ebbinghaus, *Memory: A Contribution to Experimental Psychology*, İngilizceye çevirenler: H. A. Ruger ve C. E. Bussenius (New York: Teacher's College/ Columbia University, 1913); özgün Almanca yayını tarihi 1885.

için tasarladığı deneylerde Ebbinghaus, denek olarak kullandığı insanların yeni çağrışımlar oluşturduğundan ve daha önce öğrendikleri çağrışımların yardımına başvurmadıklarından emin olmak zorundaydı. Deneklerin anlamsız kelimeler öğrenmesi fikrini buldu; her kelime, iki sessiz harfin arasında bir sesli harften oluşacaktı (RAX, PAF, WUX, CAZ vs.). Her kelime anlamsız olduğu için, bunları öğrenen kişinin mevcut çağrışım ağına uymaz. Ebbinghaus, böyle yaklaşık 2.000 kelime uydurdu, her birini ayrı fişlere yazdı ve fişleri gelişigüzel çekerek uzunluğu yedi ila otuz altı anlamsız kelimedenden oluşan listeler yarattı. Listeleri ezberlemek gibi çetin bir işle karşı karşıya kalan Ebbinghaus, Paris'e gidip bu güzelim şehrin damlarına tepeden bakan bir çatı katı kiraladı. O odada her listeyi dakikada elli kelimeyi sesli okuyarak ezberledi. Denise olsa şöyle derdi: "Sadece Paris'te insanın aklına böyle sıkıcı bir deney yapma fikri gelir!"

Ebbinghaus, kendi başına gerçekleştirdiği bu deneylerden iki ilke çıkarmıştı. Birincisi, belleğin aşamalı olduğunu buldu; başka bir deyişle, işleyen demir ışıldar. Birinci günün alıştırma tekrarlarının sayısı ile ertesi gün akılda kalanların miktarı arasında doğrusal bir ilişki vardı. Dolayısıyla uzun süreli bellek, kısa süreli belleğin basit bir uzantısı gibi görünüyordu. İkincisi, kısa ve uzun süreli bellek mekanizmaları arasındaki bariz benzerliğe rağmen, Ebbinghaus, tek temsilde ancak altı ya da yedi maddenin öğrenilip akılda tutulabildiğini, daha uzun listeler için mükerrer sunumların gerekli olduğunu belirtmişti.

Ardından, bir unutmaya eğrisi çizdi. Kelime listelerini öğrendikten sonra çeşitli zaman aralıklarında kendini sınamadı ve her zaman aralığı için farklı listeler kullandı, böylece her listeyi, ilk başta öğrendiği doğruluk payıyla öğrenmek için gerekli olan zaman miktarını belirledi. Bazı şeylerin akılda kaldığını gördü: Eskiden öğrendiği bir listeyi yeniden öğrenmenin daha kısa sürdüğünü ve daha az deneme gerektirdiğini buldu. En ilginç, unutmamanın en az iki safhası olduğunu bulmasıydı: Öğrenme işi gerçek-

leştikten sonra ilk saat içinde hızlı ve keskin bir unutmaya gerçekleşiyordu, ardından yaklaşık bir ay süren çok daha kademeli bir unutulmuş geliyordu.

Ebbinghaus'un iki safhalı unutmaya düşüncesine ve kendi çarpıcı sezgilerine dayanan William James, belleğin en az iki farklı sürecinin olması gerektiği sonucuna 1890'da vardı: "birincil bellek" dediği kısa soluklu süreç ve "ikincil bellek" dediği uzun soluklu süreç. Uzun süreli belleğe ikincil demesinin sebebi, birincil öğrenme hadisesinden bir süre sonra anıları anımsamayı içermesiydi.

Ebbinghaus'un ve James'in izinden giden psikologlar, uzun süreli belleği anlamak yolunda bir sonraki adımın, belleğin nasıl sıkılaştırıldığını anlamaktan geçtiğini yavaş yavaş fark ettiler; günümüzde bu sürece "pekiştirme" diyoruz. Bir anının kalıcı olması için, gelen bilgi bütünüyle ve derinliğiyle işlenmelidir. Bu iş, o bilgiyle meşgul olmaktan ve gelen bilgiyi, bellekte zaten yerli yerine oturmuş bilgiyle anlamlı ve sistemli bir şekilde bağdaştırmaktan geçer.

Yeni depolanmış bilginin, uzun süreli depolama için daha kararlı hale getirilmesiyle ilgili ilk ipucu, 1900'da Alman psikologlar Georg Müller ve Alfons Pilzecker'den geldi. Ebbinghaus'un tekniklerini kullanarak, bir grup denekten, yirmi dört saat sonra hatırlayacakları şekilde, bir anlamsız kelimeler listesini öğrenmelerini istediler; grup bu işi kolayca başardı. Ardından ikinci bir denek grubundan aynı listeyi aynı tekrar sayısıyla öğrenmesini istediler; fakat bu ikinci gruba ilave bir kelime listesi verip, ilk listeyi öğrenmelerinin *hemen ardından* bunu da öğrenmelerini istediler. İkinci grup, yirmi dört saat sonra ilk listeyi hatırlayamadı. Bunun aksine üçüncü bir gönüllü ekibine ikinci liste, ilk listeyi öğrenmelerinden *iki saat* sonra verildi ve yirmi dört saat sonra ilk listeyi hatırlamakta pek zorlanmadılar. Bu sonuçlar gösteriyor ki alıştırmamanın ardından ilk saat içinde, baştaki liste henüz kısa süreli bellekte, belki de uzun süreli belleğin

ilk aşamalarındayken, bellek dağılmaya hâlâ açıktır. Muhtemelen, uzun süreli belleğin sabitlenmesi, yani sağlamlaşması için belirli bir zamanın geçmesi gerekir. İki saat ya da daha uzun bir sürenin ardından sağlamlaşan bellek, bir süre sabit kalır ve dağılması zorlaşır.

Belleğin sağlamlaşması fikri, iki tür klinik gözlemlerle desteklenmiştir. Birincisi, kafa yaralanmalarının ve beyin sarsıntılarının, geriye dönük bellek kaybı denen bir bellek kaybına yol açtığı 19. yüzyılın sonundan itibaren biliniyordu. Maçın beşinci raundunda kafasına darbe alan ve beyin sarsıntısı geçiren boksör, çoğunlukla ringe çıkışını hatırlar fakat sonrasında hiçbir şeyi hatırlamaz. Darbeden önce kısa süreli belleğine şüphesiz sayısız hadise girmiştir; örneğin, ringe çıkarken duyduğu heyecan, ilk dört rauntta rakibinin hareketleri, hatta o yumruğun kendisi ve yumruktan kaçma girişimi gibi; fakat beyne alınan darbe, bu anılar sağlamlaşmadan gerçekleşmiştir. İkinci klinik gözlem, benzer bir geriye dönük bellek kaybının, çoğunlukla sara nöbetlerinin ardından ortaya çıkmasıdır. Saralı insanlar, nöbetin hemen öncesindeki hadiseleri hatırlayamaz; gerçi sara nöbetinin daha önceki hadiseler üzerinde etkisi yoktur. Bu bulgular, bellek depolamanın, ilk safhalarında dinamik ve dağılmaya açık bir süreç olduğunu göstermiştir.

Belleğin sağlamlaşmasıyla ilgili ilk somut test 1949'da geldi; Amerikalı psikolog C. P. Duncan, alıştırma sırasında ya da alıştırılmadan hemen sonra hayvanların beynine elektriksel uyarıcı göndermiş, belleği bozup geriye dönük bellek kaybı doğuran beyin sarsıntılarına yol açmıştı. Alıştırılmadan birkaç saat sonra bu nöbetleri yaratmanın ya çok az etkisi oluyordu ya da hiç etkisi olmuyordu. Neredeyse yirmi yıl sonra, Pennsylvania Üniversitesi'nden Louis Flexner çarpıcı bir keşifte bulundu; beyinde protein sentezini engelleyen ilaçlar, öğrenme hadisesi sırasında ya da kısa süre sonra verildiğinde uzun süreli belleği bozuyor, ama kısa süreli belleği etkilemiyordu. Bu bulgu uzun süreli bellek depolanmasının, yeni proteinlerin sen-

tezini gerektirdiğini göstermişti. Bu iki araştırma kümesi birlikte, bellek depolamanın en az iki aşamada gerçekleştiği fikrini doğruluyor gibiydi: Dakikalar süren kısa süreli bellek, yeni protein sentezlenmesini gerektiren sağlama süreci sayesinde, günler, haftalar, hatta daha uzun süren kararlı ve uzun süreli belleğe dönüştürülür.

İki aşamalı bellek modeli değişkeleri kısa süre içinde önerilecekti. Bir görüşe göre, kısa ve uzun süreli bellek farklı anatomik mevkilerde oluşur. Buna seçenek olarak kimi psikologlar, belleğin bir yerde oluştuğunu ve zamanla gitgide güçlendiğini ileri sürüyordu. Kısa ve uzun süreli bellek için iki farklı yer mi gerekiyor yoksa tek yerde mi barınıyorlar sorusu, öğrenme ediminin tahlili için merkezi öneme sahip bir sorudur, özellikle de belleğin hücresele düzeyde tahlili için. Açıkçası bu soru, sırf davranışlarının tahliliyle yanıtlanamazdı; hücresele tahlil gerekiyordu. *Aplysia* araştırmalarımız sayesinde, kısa ve uzun süreli bellek acaba aynı ya da farklı mevkilerde gerçekleşen aynı ya da farklı sinirsel süreçler midir sorusunu ele alacak konuma gelmiştik.

1971'de Carew'la birlikte, en basit öğrenme biçimleri olan alışmanın ve duyarlılaştırmanın, mükerrer alıştırmalar sayesinde uzun süre sürdürülebileceğini bulduk. Dolayısıyla bu öğrenme biçimleri, uzun ve kısa süreli bellek arasındaki farklılıklar için faydalı birer test olarak hizmet edebilirdi. Nihayetinde, *Aplysia*'da uzun süreli duyarlılaştırmaya eşlik eden hücresele değişikliklerin, memeli beyinde uzun süreli belleğin alt yapısını oluşturan değişikliklere benzediğini keşfettik: Uzun süreli bellek, yeni proteinlerin sentezini gerektiriyordu.

Acaba basit uzun süreli bellek biçimleri, kısa süreli bellekle aynı depolanma yerlerini mi, yani aynı nöron ve sinaps kümelerini mi kullanıyor, bilmek istiyorduk. Brenda Milner'ın H. M.'yle yaptığı çalışmalardan biliyordum ki insanlarda karmaşık, uzun süreli açık bellek, yani günler

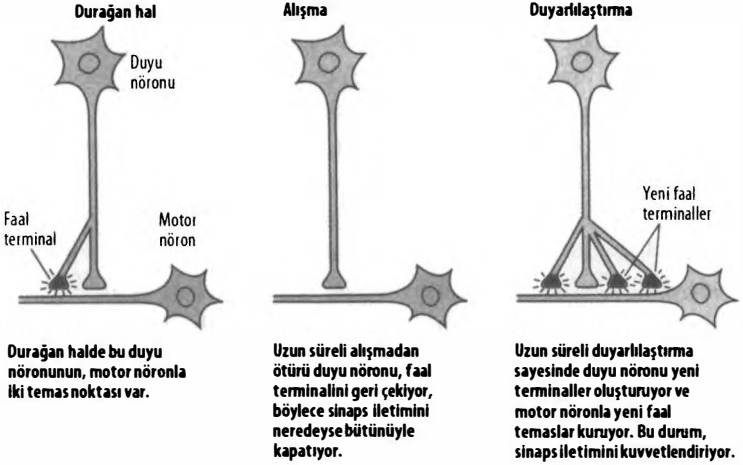
ila yıllar süren bellek, sadece kortekse değil hipokampus da ihtiyaç duyar. Fakat daha basit olan örtük belleğin durumu neydi? Carew, Castellucci ve ben, kısa süreli alışma ve duyarlılaştırma hadiselerinde değişen, duyusal ve motor nöronlar arasındaki aynı sinaps bağlantılarının, uzun süreli alışma ve duyarlılaştırma hadiselerinde de değiştiğini bulduk. Dahası, iki vakada da, sinaps değişiklikleri, gözlemlediğimiz davranış değişikliklerine koşuttu: Uzun süreli alışmada sinaps, haftalarca süren bir dönem boyunca baskılanırken, uzun süreli duyarlılaştırmada güçlenmiş halini haftalarca sürdürüyordu. Bu bulgu, en basit vakalarda aynı mevkinin, hem kısa süreli hem de uzun süreli belleği depolayabildiğini ve bu işi farklı öğrenme biçimleri için yapabildiğini gösteriyordu.

Geride mekanizma sorusu kalmıştı. Kısa süreli ve uzun süreli belleklerin mekanizmaları aynı mıydı? Eğer öyleyse, uzun süreli belleğin sağlamlaştırıldığı sürecin doğası nasıldı? Uzun süreli bellek depolanmasıyla bağdaşık uzun süreli sinaps değişiklikleri için protein sentezi gerekli miydi?

Bir süre, uzun süreli belleğin anatomik bir değişiklik ile sağlamlaştırılıyor olabileceğini düşündüm. Böyle bir değişiklik, yeni proteine ihtiyaç duyulmasının sebebi olabilirdi. Yakında bellek depolamanın yapısını çözümlenmemiz gerekeceğini hissediyordum. 1973'te, yetenekli ve yaratıcı genç hücre biyoloğu Craig Bailey'i, kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçişe eşlik eden yapısal değişiklikleri keşfetsin diye ekibime katmayı başardım.³

Bailey ile çalışma arkadaşı Mary Chen ve Carew ile ben, uzun süreli belleğin, kısa süreli belleğin basit bir uzantısı olmadığını bulduk: Sinaps kuvveti değişiklikleri

³ *Aplysia*'da yapısal değişiklikler için bkz. C. H. Bailey ve M. Chen, "Long-term memory in *Aplysia* modulates the total number of varicosities of single identified sensory neurons", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85 (1988):1774-1780; C. H. Bailey ve E. R. Kandel, "Structural changes accompanying memory storage", *Annu. Rev. Physiol.* 55 (1993):397-426.



15.1 Uzun süreli bellekte anatomik değişiklikler.

daha uzun sürmekle kalmıyor, aynı zamanda, daha da inanılmazı, devredeki sinaps sayısı da değişiyordu. Özellikle uzun süreli alışmada, duyu nöronları ile motor nöronlar arasındaki sinaps önü bağlantıların sayısı azalır, oysa uzun süreli duyarlılaştırmada duyu nöronları, o bellek silinmediği müddetçe dayanan yeni bağlantılar oluşturur (Resim 15.1). İki vakada da, motor hücrede koşut değişiklikler gerçekleşir.

Bu anatomik değişiklik, çeşitli yollarla ifade edilir. Bailey ve Chen, tek bir duyu nöronunun yaklaşık 1.300 sinaps önü terminali olduğunu ve böylece 25 farklı hedef hücreyle temas ettiğini buldular: motor nöronlar, tetikleyici ara nöronlar ve ketleyici ara nöronlar. 1.300 sinaps önü terminalinden sadece %40'ı faal sinapsa sahiptir ve sadece bu sinapsların nörotransmitter salgılama mekanizması bulunur. Geri kalan terminaller eylemsizdir. Uzun süreli duyarlılaştırmada sinaps terminallerinin sayısı iki katından fazlasına çıkar (1.300'den 2.700'e) ve faal sinapsların oranı %40'tan %60'a yükselir. Buna ilaveten, yeni bağlantıların

bir kısmını alabilmek için motor nöronda çıkıntılar oluşur. Zamanla, bellek silindikçe ve kuvvetlenmiş tepki normale döndükçe, sinaps önü terminallerin sayısı 2.700'den yaklaşık 1.500'e düşer, yani ilk rakamın azıcık daha üzerine gelir. Bu büyüme kalıntısı muhtemelen, hayvanın aynı işi ikinci sefer daha kolay öğrenme olgusundan sorumludur; bu olguyu Ebbinghaus keşfetmişti. Öte yandan uzun süreli alışmada, sinaps önü terminallerin sayısı 1.300'den yaklaşık 850'ye düşer ve faal terminallerin sayısı 500'den yaklaşık 100'e iner; sinaps iletimi neredeyse tamamen kesilir (Resim 15.1).

Dolayısıyla, pek çok beyin sinapsının sabit olmadığını ilk defa *Aplysia*'da görmüştük; hayvanın beyni öğrenmeyle değişiyordu! Dahası, uzun süreli bellek, anatomik değişiklikler sürdürüldüğü müddetçe kalıcı oluyordu.

Bu araştırmalar, bellek depolanmasıyla ilgili iki rakip kurama dair ilk net içgörülerini kazandırmıştı. Tek süreç kuramıyla tutarlı olarak, alışma ve duyarlılaştırma hadiselerinde aynı mevki hem kısa süreli hem de uzun süreli bellek oluşturabilir. Dahası, her iki durumda da sinaps kuvvetinde değişiklik meydana gelir. Fakat iki süreç kuramıyla tutarlı olarak, kısa ve uzun süreli belleklerin mekanizmaları kökten farklıdır. Kısa süreli bellek, sinapsın işlevinde bir değişiklik meydana getirir, mevcut bağlantıları zayıflatır ya da kuvvetlendirir; uzun süreli bellek için anatomik değişiklikler gerekir. Mükerrer duyarlılaştırma alıştırmaları (deneyim), nöronun yeni terminaller oluşturmasını sağlar, böylece uzun süreli bellek üretilir; oysa alışma hadisesi, nöronların mevcut terminallerini geri çekmesine yol açar. Dolayısıyla, muazzam yapısal değişiklikler yaratan öğrenme edimi, eylemsiz sinapsları faal, faal sinapsları eylemsiz kılabilir.

Bir anının faydalı olması için, anımsanması gerekir. Anının anımsanması, hayvanın öğrenme deneyimiyle bağdaştırabileceği uygun ipuçlarının mevcudiyetine bağlıdır.

Bu ipuçları dışarıdan gelebilir, örneğin alışma, duyarlılaştırma ve klasik koşullama hadiselerindeki duyuşsal uyarıcılar gibi; ya da içeriden gelebilir, mesela bir fikir ya da dürtü kıvılcımının çakmasıyla. *Aplysia*'nın solungaç geri çekme refleksinde anının anımsanması için ipucu dışarıdan gelir: Yani sifona dokunmak, refleksini doğurur. Uyarıcıyla ilgili anıyı canlandıran nöronlar, en başta faal hale gelmiş aynı duyuşsal ve motor nöronlardır. Fakat bu nöronlar arasındaki sinaps bağlantılarının kuvveti ve sayısı öğrenme edimiyle değiştiği için, sifona uygulanan duyuşsal uyarıcının yarattığı aksiyon potansiyeli sinaps önü terminallere ulaştığında sinaps bağlantısının bu yeni halini "okur" ve anımsama, daha güçlü bir tepki doğurur.

Uzun süreli bellekte, değişiklik geçirmiş sinaps sayısı, sinir devresini yeniden şekillendirmeye yetecek kadar büyük olabilir, tıpkı kısa süreli bellekte olduğu gibi; fakat bu sefer anatomik değişiklikler söz konusudur. Örneğin, alıştırmalardan önce, *Aplysia*'da duyu nöronuna gönderilen uyarıcı, solungaca uzanan motor nöronların aksiyon potansiyeli ateşlemesine yetecek kuvvette olabilir; fakat mürekkep bezlerine ulaşan motor nöronların aksiyon potansiyeli ateşlemesine yetmezler. Alıştırmalarla, hem duyu nöronu ile solungaca uzanan motor nöronlar arasındaki sinapslar hem de duyu nöronu ile mürekkep bezine ulaşan motor nöronlar arasındaki sinapslar kuvvetlenir. Alıştırmadan sonra duyu nöronu harekete geçirildiğinde, şiddetlenmiş tepkiyle ilgili anı canlanır, böylece hem solungaç hem de mürekkep bezi motor nöronları aksiyon potansiyeli ateşler ve solungacın geri çekilmesinin yanı sıra mürekkep de salgılanır. Dolayısıyla, *Aplysia* davranışının biçimi değişmiş olur. Sifona dokunmak, davranışın şiddetinde, yani solungaç geri çekmenin genliğinde bir değişiklik yaratmakla kalmaz, aynı zamanda hayvanın davranış yelpazesi de değişir.

Aplysia beyninin deneyimle fiziken değiştiğini gösteren araştırmalarımızdan sonra şunu merak ettik: Deneyimler, primat beynini değiştiriyor mu? Peki insan beynini

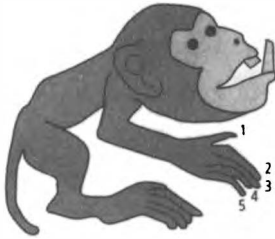
değiştiriyor mu?

1950'lerde ben tıp öğrencisiyken, Wade Marshall'ın keşfettiği beden-duyusal korteks haritasının ömür boyunca sabit kaldığı ve değişmediği öğretilirdi. Bu görüşün doğru olmadığını artık biliyoruz. Bu harita, deneyime bağlı olarak sürekli değişir. 1990'larda gerçekleştirilmiş iki çalışma bu bakımdan özellikle bilgilendirici olmuştur.

Birincisi, San Francisco California Üniversitesi'nde Michael Merzenich'in, maymundan maymuna korteks haritasının kayda değer değişkenlik sergilediğini keşfetmesiydi. Örneğin, bazı maymunların haritalarında el, başka maymunlara kıyasla çok daha kapsamlı temsil edilir. Merzenich'in ilk çalışması, deneyim etkilerini genetik donanımın etkilerinden ayırmamıştı; dolayısıyla temsildeki farklılıkların genetik yapı tarafından belirlenmiş olması muhtemeldi.

Ardından Merzenich, genlerin ve deneyimin görece katkılarını belirlemek için ilave deneyler yürüttü. Eğittiği maymunlar, dönen bir daireye üç orta parmaklarıyla dokunarak yiyecek toprakları elde edebiliyordu. Birkaç ay içinde, bu orta parmaklara, özellikle de daireye dokunmak için kullandıkları parmak uçlarına ayrılan korteks alanı büyük oranda genişlemişti (Resim 15.2). Aynı zamanda, orta parmakların dokunma hassasiyeti de artmıştı. Görsel renk ya da biçim ayrımıyla ilgili alıştırmaların da beyin anatomisinde değişiklik yarattığını ve algı yeteneklerini geliştirdiğini gösteren araştırmalar yapılmıştır.

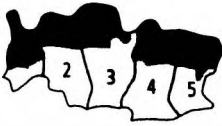
İkinci çalışma, Almanya'da Konstanz Üniversitesi'nde Thomas Ebert ve çalışma arkadaşlarının, kemancı ve çelloculara ait beyin görüntülerini müzisyen olmayan kişilerin beyin görüntüleriyle karşılaştırmasıydı. Yaylı müzik aleti çalanlar, tellerden çıkan sesin perde geçişlerini sağlamak için sol ellerinin dört parmağını kullanır. Yay hareket ettiren sağ elin parmakları, bu tarz son derece farklılaşmış el hareketleriyle uğraşmaz. Ebert, sağ elin



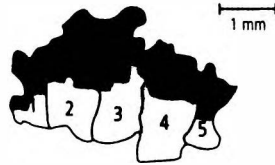
Bu çizim, maymunun beden-duyusal korteksinde farklı beden kısımlarına ayrılan alanların göreceli büyüklüğünü temsil ediyor. Parmaklar ve öteki hassas bölgeler en büyük alanı kaplar.



Maymun, orta parmaklarının uçlarını sık sık kullanmasını gerektiren bir işle eğitiliyor. Birkaç ay süren eğitimden sonra bu alanlar hassaslaşıyor.



Maymunun beden-duyusal korteksinde parmak uçlarına denk gelen alanın eğitimden önceki hali (koyu bölgeler).



Eğitimden sonra, maymunun orta parmaklarının ucuna denk gelen alan genişlemiştir.

15.2 Korteks haritaları deneyimle değişir. (Jenkins ve diğ., 1990'dan uyarlanmıştır.)

parmaklarına ayrılmış korteks alanının, yaylı çalgıcılar ile müzisyen olmayan kişilerde farklı olmadığını, oysa müzisyen olmayan kişilere kıyasla yaylı çalgıcıların beyinlerinde sol el parmaklarının temsillerinin çok daha geniş olduğunu buldu; neredeyse beş katı kadar genişti. Dahası, müzik aleti çalmaya on üç yaşından önce başlamış müzisyenlerde sol elin temsilleri, bu yaştan sonra müzik aleti çalmaya başlamış müzisyenlere kıyasla büyüktü.

Öğrenme sonucu korteks haritalarında gerçekleşen bu çarpıcı değişiklikler, *Aplysia*'yla yaptığımız çalışmaların ortaya çıkardığı içgörülerin kapsamını genişletmiştir:

Bir beden kısmının kortekste temsil edilme oranı, o kısmın kullanımının yoğunluğuna ve karmaşıklığına bağlıdır. Buna ilaveten, Ebert'in araştırmasının da gösterdiği gibi, beyinde bu tür yapısal değişikliklerin meydana gelmesi, hayatın ilk yıllarında daha kolaydır. Dolayısıyla, Wolfgang Amadeus Mozart gibi büyük müzisyenler, sırf doğru genlere sahip oldukları için değil (gerçi genlerin de yardımı olur), kendilerini üne kavuşturan yetenekler hususunda alıştırmaları, beyinleri henüz esnekken yaptıkları için de alanlarında ünlü kişiler olmuşlardır.

Dahası, *Aplysia*'dan elde ettiğimiz sonuçlar, sinir sistemi esnekliğinin, yani sinir hücrelerinin sinaps kuvvetini hatta sayısını değiştirme yetisinin, öğrenme ve uzun süreli bellek altyapısını oluşturan mekanizma olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, her insan farklı bir ortamda büyütüldüğü ve farklı deneyimlerden geçtiği için, her insanın beyin mimarisi biriciktir. Özdeş genlerle doğan tek yumurta ikizleri bile, farklı hayat deneyimlerinden ötürü değişik beyinlere sahiptir. Dolayısıyla, basit bir salyangozla yapılan çalışmalardan eriştiğimiz bir hücre biyolojisi ilkesi, insan bireyselliğinin biyolojik temelini anlaşılmasına muazzam katkı yapmıştır.

Kısa süreli belleğin işlevsel değişiklik sonucu, uzun süreli belleğin ise anatomik değişiklik sonucu oluştuğu bulgumuz, başka sorular doğurmuştu: Belleğin sağlanmasının doğası nedir? Neden yeni proteinlerin sentezini gerektiriyor? Bu soruları yanıtlamak için, hücre içine girmemiz ve hücrenin molekül içeriğini araştırmamız şarttı. Çalışma arkadaşlarımla birlikte bu adımı atmaya hazırдық.

Tam bu noktada yıkıcı bir haber aldık. 1973 güzünde, en iyi arkadaşım ve NYÜ Sinir Biyolojisi ve Davranış Merkezi'nin eşkurucusu Alden Spencer ellerinde bir güçsüzlük hissettiğinden yakınır olmuştu ve artık tenis oynayamıyordu. Birkaç ay sonra omurilik yan duvar sertleşmesi (ALS, yani Lou Gehrig hastalığı) teşhisi kondu; bu, kesinlikle ölüm-

cül bir hastalıktır. Ülkenin önde gelen bir nöroloğundan bu teşhisi duyan Alden kahroldu ve vasiyetini hazırlamaya başladı; bir hafta içinde öleceğini düşünüyordu. Fakat Alden'in aynı zamanda dirseğinde eklem iltihabı da vardı ve bu durum ALS'yle pek bağdaşmaz. Dolayısıyla bir romatoloji uzmanına görünmesini salık verdim.

Alden çok iyi bir doktora görüldü; doktor ALS'si olmadığına, lupus eritematozozusla ilişkili bir bağ dokusu hastalığı (bir kolajen hastalığı) geçirdiğine Alden'i inandırdı. Bu iyimser teşhisi duyan Alden'in morali yükseldi. Birkaç ay sonra nöroloğa tekrar gitti; nörolog, herhangi bir eklem iltihabından bağımsız olarak ALS'si olduğunu söyledi. Alden'in morali yine birdenbire dibe vurdu.

O aşamada nörologla konuşup, Alden'in bu teşhisle başa çıkmakta bariz zorluk yaşadığını söyledim ve nörologdan Alden'a daha fazla umut vererek yardımcı olmasını rica ettim. Makul ve anlayışlı bir insan olan nörolog, bu istediğimi yapamayacağını, çünkü o zaman Alden'i geleceği konusunda yanıltmış olacağını belirtti, bunun da dürüstlüğe sığmayacağını söyledi. "Fakat", dedi, "Alden'a bir faydam dokunmaz. Bana görünmeye gelmese de olur. Romatoloji uzmanını görmeye devam etsin."

Bu öneriyi hem Alden'la hem de Alden'dan habersiz olarak karısı Diane'le konuştum. İkisi de iyi fikir olduğunu düşündü. Diane, hem kendisinin hem de benim kabul etmek zorunda kaldığımız, doğru teşhisin ALS olduğu gerçeğiyle Alden'in yüzleşmek istemediğine ikna olmuştu.

Sonraki iki buçuk sene boyunca Alden yavaş yavaş tedricen elimizden kaydı. En başlarda yürürken baston kullanıyordu, sonra tekerlekli sandalyeye mahkûm oldu; fakat laboratuvarına gidip bilim yapmaktan hiç vazgeçmedi. Ders vermesi zorlaşmış olsa da, öğretmeye devam etti, gerçi artık daha az derse giriyordu. Ekibimiz içinde benim dışımda kimse gerçek teşhisten haberdar değildi ve herkes tuhaf bir eklem iltihabından mustarip olduğunu düşünüyordu ya da en azından gerçeği fark etmediler. Fiziksel alıştırmalarına devam ediyor, evinin yakınlarında

engelliler için kurulmuş özel bir yüzme havuzunda düzenli olarak yüzüyordu. Ölümünden bir gün önce, Kasım 1977'de, laboratuvarında, duyuların işlenmesiyle ilgili bir fikir tartışmasına katılmıştı.

Alden'ın ölümü hepimizi mahvetti ve birbirine bağlı ekibimizi perişan etti. Yaklaşık yirmi yıl boyunca neredeyse her gün sohbet etmiştik, dolayısıyla uzun zamandır devam eden çalışma ritmim mahvolmuştu. Alden'ı hâlâ sık sık düşünürüm.

Bu konuda tek başıma değildim; Alden'ın kendini hedef alan mizah anlayışından, mütevazılığından, sınırsız cömertliğinden ve sonsuz yaratıcılığında herkes hoşlanırdı. Anısını yaşatmak için 1978'de Alden Spencer Okutmanlık Ödülü'nü başlattık; elli yaşın altında ve önünde hâlâ yapacak çok büyük işleri olan harika bilimcilere her sene verilen bir ödüldür. Ödülü alan kişi, Columbia Üniversitesi Sinir Biyolojisi ve Davranış Merkezi'nin tamamı, yani öğretim üyeleri, yüksek lisans öğrencileri, doktora sonrası araştırma görevlileri ve profesörler tarafından belirlenir.

Alden'ın ölümünü müteakip yıllar, dışarıdan verimli, dolayısıyla ahenkli bir şekilde geçmiş gibi görünebilir; fakat benim için acı dolu yıllardı. Alden'ın 1977'deki ölümünün ardından aynı yıl babam ve 1981'de de ağabeyim vefat etti. Her halükârda, onların bakımıyla yoğun bir şekilde ilgilenmiştim ve ölümleriyle ruhen umutsuzluğa kapılıp tükenmekle kalmadım, aynı zamanda fiziken de bittim. Çalışmalarına sıkı sıkıya odaklanarak eriştiğim dinginlik için her zaman müteşekkir olmuşumdur. O dönemde, araştırmalarımın zorlu serüveni ve kafamda uyanan şaşırtıcı içgörüler, gündelik hayatın onarılamaz acı gerçekliklerinden kaçıp sığınabileceğim hoş bir sığınak olmuştu.

Bu zorlu dönem, 1979'da oğlum Paul'ün koleje gitmek üzere evden ayrılmasıyla birlikte benim için iyice acılı bir hale geldi. Paul yedi yaşındayken, satranca başlasın ve tenis dersi alsın diye onu yüreklendirmiştim; sonuçta

ikisinde de başarılı oldu. Kendim de satranç oynadığım için kalelere, atlara, şah mata duyduğu ilgiye eşlik edebiliyordum; fakat tenis oynamıyordum. Dolayısıyla otuz dokuz yaşında tenis dersleri almaya başlamış, kısa süre içinde mütevazı fakat eğenceli bir oyuncu olmuştum; hâlâ düzenli oynarım. Paul tenise ilk başladığında, karşılıklı oynadığım kişilerden biriydi; fakat lisedeki son yılında harika bir oyuncu haline gelmişti ve tek oyun eşim oydu. Evden ayrılmasıyla sadece oğlumdan mahrum kalmış olmadım, aynı zamanda tenis ve satranç eşimi de yitirdim. Kendimi Tanrının gazabına uğramış gibi hissediyordum.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Cajal, S. R., "The Croonian Lecture: La fine structure des centres nerveux", *Proc. R. Soc. London Ser. B* 55, 1894:444-467.
- Dudai, Y., *Memory from A to Z*, Oxford: Oxford University Press, 2002.
- Duncan, C. P., "The retroactive effect of electroshock on learning", *J. Comp. Physiol. Psychol.* 42, 1949:32-44.
- Ebert, T., C. Pantev, C. Wienbruch, B. Rockstroh ve E. Taub, "Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players", *Science* 270, 1995:305-307.
- Flexner, J. B., L. B. Flexner ve E. Stellar, "Memory in mice as affected by intracerebral puromycin", *Science* 141, 1963:57-59.
- Jenkins, W. M., M. M. Merzenich, M. T. Ochs, T. Allard ve E. Guic-Robles, "Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation", *J. Neurophysiol.* 63, 1990:83-104.

16

MOLEKÜLLER VE KISA SÜRELİ BELLEK

Harry Grundfest'in bana beyinde tek tek hücreleri incelememiz gerektiğini anlatmasından yirmi yıl sonra, 1975'te, çalışma arkadaşlarımla birlikte belleğin hücresel temelini keşfetmeye başlamıştık: İnsanlar sosyal bir ilişkiyi, doğa manzaralarını, bir dersi ya da tıbbi bir tanıyı ömür boyu nasıl anımsıyor. Belleğin, bir sinir devresindeki sinapsların değişiklik geçirmesinden türediğini öğrenmiştik: Kısa süreli bellek işlevsel değişikliklerden, uzun süreli bellek anatomik değişikliklerden türer. Bellek gizeminin daha derinlerine inmek istiyorduk artık. Zihinsel süreçlerin moleküler biyolojisine nüfuz etmek, kısa süreli bellekten tam olarak hangi moleküllerin sorumlu olduğunu bilmek istiyorduk. Bu soruya yanıt aramak, el değmemiş topraklara girdiğimiz anlamına geliyordu.

Aplysia'da basit bir sisteme sahip olduğumuza ve bellek depolamanın molekül temelini keşfebileceğimize duyduğum güven sayesinde bu yolculuk gözümü o kadar korkutmuyordu. *Aplysia*'nın sinir sistemindeki sinaps bağlantıları labirentine girmiş, solungaç geri çekme refleksinin sinirsel patikasını haritalandırmış ve bu refleksi oluşturan sinapsların öğrenme aracılığıyla kuvvetlendiğini göstermiştik. Bu bilimsel labirentin dış çeperlerinde

pekâlâ yolumuzu bulmuştuk. Şimdi de aynı sinir patikasında kısa süreli bellekle ilintili sinaps değişikliklerinin yerini tam olarak belirlemek istiyorduk.

Dikkatimizi, salyangozun sifonundan dokunuşla ilgili bilgiyi aktaran duyu nöronu ile solungacın geri çekilmesini sağlayan aksiyon potansiyelinin üretildiği motor nöron arasındaki kritik sinapsa odakladık. Sinapsı oluşturan iki nöronun, sinaps kuvvetindeki öğrenilmiş değişikliğe nasıl katkıda bulunduğunu bilmek istiyorduk. Duyu nöronu, uyarıcıya cevaben değişiyor, böylece akson terminalleri daha fazla ya da daha az mı nörotransmitter salgıyordu? Yoksa, değişiklik motor nöronda mı gerçekleşiyor, bu hücredeki nörotransmitter reseptörü sayısı mı artıyor ya da reseptörün nörotransmittere yönelik hassasiyeti mi yükseliyordu? Söz konusu değişikliğin oldukça tek taraflı olduğunu bulduk: Dakikalar süren kısa süreli alışma hadisesi sırasında duyu nöronu daha az nörotransmitter salgılar; kısa süreli duyarlılaştırma sırasında ise daha fazla nörotransmitter salgılar.

Daha sonra keşfettiğimiz o nörotransmitter, glutamattır; aynı zamanda, memeli beynindeki başlıca tetikleyici nörotransmitter budur. Duyu hücresinin motor hücreye gönderdiği glutamat miktarını artıran duyarlılaştırma hadisesi, motor hücrenin ürettiği sinaps potansiyelini kuvvetlendirmiş olur; böylece o nöron için aksiyon potansiyeli ateşlemek ve solungacın geri çekilmesine yol açmak kolaylaşır.

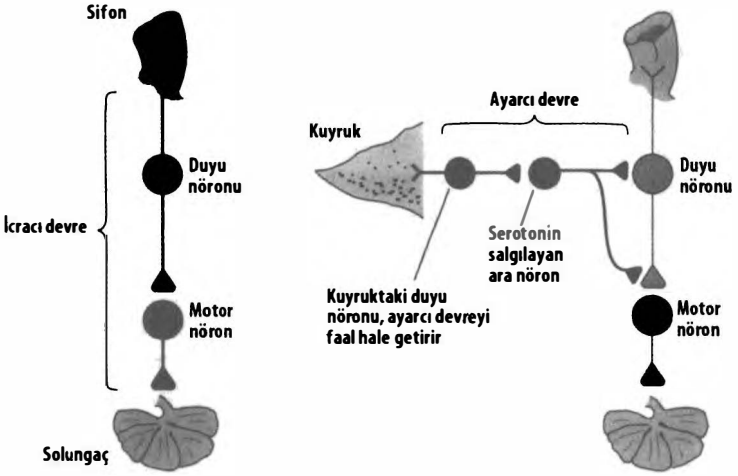
Duyusal ve motor nöronlar arasındaki sinaps potansiyelinin süresi ancak milisaniyelerle ölçülür, yine de *Aplysia* kuyruğuna uygulanan şokla, glutamat salgılanmasının ve sinaps iletiminin dakikalar boyunca yükseldiğini gözlemledik. Bu iş nasıl oluyor? Çalışma arkadaşarımla birlikte bu soru üzerine odaklandığımızda, ilginç bir nokta dikkatimizi çekti. Duyusal ve motor nöronlar arasındaki sinaps bağlantısının kuvvetlenmesine, duyu hücresinde

çok yavaş bir sinaps potansiyeli eşlik ediyordu; motor nöronda milisaniyelerle ölçülen sinaps potansiyelinin aksine, bu sinaps potansiyeli dakikalar boyunca devam ediyordu. Kısa süre sonra *Aplysia*'nın kuyruğuna uygulanan şokun, kuyruktan bilgi alan ikinci bir duyu nöronu sınıfını faal hale getirdiğini bulduk. Kuyruktan gelen bu duyu nöronlarının faaliyete geçirdiği ara nöronlar, sifondan gelen duyu nöronu üzerine etki eder. O çok yavaş sinaps potansiyelini, bu ara nöronlar üretir. Sonra kendimize şunu sorduk: Ara nöronlar hangi nörotransmitteri salgılıyor? Bu ikinci nörotransmitter, duyu nöronu terminallerinden daha fazla glutamatın salgılanmasını nasıl sağlıyor, dolayısıyla kısa süreli belleği nasıl oluşturuyor?

Aplysia kuyruğuna uygulanan şokla faal hale gelen ara nöronların, serotonin denen bir nörotransmitter salgıladığını bulduk. Dahası, ara nöronlar sadece duyu nöronunun hücre gövdesiyle değil, aynı zamanda sinaps önü terminallerle de sinaps bağlantısı kurar ve yavaş sinaps potansiyelini üretmekle yetinmeyip, duyu hücrelerinin motor hücre üzerine salgıladığı glutamat miktarını da artırır. Aslında, duyu ve motor nöronlar arasındaki bağlantılara sırf serotonin zerk ederek yavaş sinaps potansiyelini, sinaps kuvvetinin artışını ve solungaç geri çekme refleksinin güçlenmesini taklit edebiliriz.

Serotonin salgılayan bu ara nöronlara ayarlı ara nöronlar dedik; çünkü bunlar davranışa doğrudan hayat vermezler, bunun yerine, duyu ve motor nöronlar arasındaki bağlantıların kuvvetini pekiştirerek solungaç geri çekme refleksini güçlendirirler.

Bu bulgular, davranışlarda ve öğrenmede önemli görevler üstlenen iki sinir devresi türünün var olduğunu anlamamızı sağladı: daha önce tanımladığımız icracı devreler ve ayrıntılarıyla tanımlamaya başladığımız ayarlı devreler (Resim 16.1). İcra devreler, davranış doğrudan üretir, dolayısıyla mayalarında Kantçı bir nitelik taşırlar. Bu devreler, davranışın, genetik ve gelişimle belirlenmiş sinir sistemi bileşenleridir, yani davranışların sinir-



16.1 Beyinde iki devre tipi. İcracı devreler davranışı üretir. Ayarıcı devreler, icracı devre üzerine etki eder, sinaps bağlantılarının kuvvetini düzenler.

sel mimarisini oluştururlar. İcracı devre, sifona uzanan duyu nöronlarından, ara nöronlardan ve solungaç geri çekme refleksi denetleyen motor nöronlardan oluşur. Öğrenmeyle birlikte icracı devre bir nevi öğrenci olur ve yeni bilgiler edinir. Ayarıcı devrenin mayasında Lockçu bir taraf vardır; öğretmen olarak hizmet eder. Davranışın üretilmesine doğrudan katılmaz; öğrenmeye tepki olarak davranışta ince ayarlar yapar, bunu da duyuşal ve motor nöronların arasındaki sinaps bağlantılarının kuvvetine ayar yaparak (heterosinaps ayarı) gerçekleştirir. Vücutta sifondan çok farklı bir yer olan kuyruğa uygulanan şokla faal hale gelen ayarıcı devre, *Aplysia*'ya, sifona gelen ve güvenliği için önem taşıyan uyarıcıya dikkat etmeyi öğretir. Dolayısıyla, özünde bu devre *Aplysia*'da teyakkuza geçiş, yani dikkat kesilme halinden sorumludur; daha karmaşık hayvanlarda ayarıcı devreler belleğin önemli bileşenleridir. Bunu daha sonra göreceğiz.

Serotoninin, duyarlılaştırmada düzenleyici bir rol oynaması beni hayrete düşürmüştü! 1956'da Dom Purpura'yla birlikte yürüttüğüm ilk deneylerden bazıları serotoninin etkileri üzerineydi. Aslında, 1956 baharında NYÜ Tıp Fakültesi öğrenci gününde, "Merkeze Giden Korteks Patikalarında Serotonin ve LSD Etkileşiminin Elektrofizyolojik Örüntüleri" başlıklı kısa bir konuşma yapmıştım. Jimmy Schwartz nezaket gösterip konuşmamın provasını dinlemiş ve konuşmayı düzeltmemeye yardımcı olmuştu. Sanki yaşam dönüp dolaşıp aynı yere çıkıyordu. Neredeyse yirmi yıldır serotonin üzerinde çalışmamıştım ve şimdi tazelenmiş bir dikkat ve heyecanla bu konuya dönüyordum.

Serotoninin, duyu nöronunda sinaps önü terminallerden glutamat salgılanmasını artıran ayarlı bir nörotransmitter olarak etki ettiğini öğrendikten sonra, bellek depolanmasının biyokimyasal tahlili için sahne hazır hale gelmiş oldu. Çok şükür, bu yolculukta Jimmy Schwartz mükemmel bir kılavuz ve yol arkadaşı olacaktır.

Jimmy, NYÜ'ye dönmeden önce Rockefeller Üniversitesi'nde *Escherichia coli* bakterisi üzerinde çalışmıştı; tek hücreli bu organizmada, çağdaş biyokimyanın ve moleküler biyolojinin pek çok temel ilkesi keşfedilmiştir. 1966'da Jimmy'nin ilgisi *Aplysia*'ya kaydı; karın gangliyonundaki bir nöronun kullandığı kimyasal transmitterleri betimleyerek araştırmasına başladı. Öğrenmeye eşlik eden moleküler fiilleri incelemek için 1971'de güçlerimizi birleştirdik.

Biyoloji eğitimimin bu ikinci ana safhasında Jimmy'nin yardımları benim için paha biçilmez olmuştur. İkimiz de Louis Flexner'ın çalışmalarından etkilenmiştik; birkaç sene önce Flexner, farelerde ve sıçanlarda uzun süreli belleğin yeni protein sentezi gerektirdiğini, kısa süreli belleğin ise gerektirmediğini göstermişti. Proteinler, hücrenin yük beygirleridir. Hücrenin enzimlerini, iyon kanallarını, reseptörlerini, taşıma mekanizmasını proteinler oluşturur. Daha önce bulduğumuz gibi, uzun süreli bellek yeni

bağlantıların kurulmasını içerir; dolayısıyla, bu büyüme için yeni protein yapıtaşlarının sentezinin gerekli olması şaşırtıcı değil.

Jimmy'yle birlikte bu fikri *Aplysia*'da sınamaya koyulduk; sifon duyu hücrelerini ve solungaca uzanan motor hücreyle kurduğu sinapsları ele aldık. Eğer sinaps değişiklikleri, bellekteki değişikliklere koşut gerçekleşiyorsa, o halde açıkladığımız kısa süreli sinaps değişiklikleri, yeni protein sentezi gerektirmemelidir. Bulduğumuz tam da buydu. Peki, bu kısa süreli değişikliği meydana getiren şey neydi?

Cajal, beynin, birbirine özgül patikalar halinde bağlanan nöronlarla inşa edilmiş bir organ olduğunu göstermişti. Bu çarpıcı bağlanma özgüllüğünü, *Aplysia*'da refleks davranışına aracılık eden basit sinir devrelerinde görmüştüm; fakat Jimmy, aynı özgüllüğün moleküllere kadar uzandığına işaret etmişti; hücresel işlevin temel birimleri olarak hizmet eden atom kombinasyonları da özgüldü. Biyokimyacılar, hücre içinde moleküllerin etkileşime girdiğini ve bu kimyasal tepkimelerin, biyokimyasal sinyalleşme patikası diye bilinen özgül diziler halinde düzenlendiğini bulmuştu. Söz konusu patikalar, hücre yüzeyinden hücrenin içine bilgiyi molekül biçiminde aktarır, tıpkı sinir hücrelerinin birbirlerine bilgi nakletmesi gibi. Buna ilaveten, bu patikalar "kablosuzdur". Hücre içinde yüzen moleküller, özgül molekül eşlerini tanıyıp bunlara bağlanır ve bağlandıkları moleküllerin etkinliklerini düzenlerler.

Çalışma arkadaşarımla birlikte, mümkün mertebeye en küçük nöron kümesinde öğrenilmiş bir tepkiyi hapsedme hırsını tatmin etmekle kalmamış, tek duyu hücresi içinde en basit bellek biçiminin bir bileşenini de hapsedmiştik. Fakat *Aplysia*'da tek nöron bile binlerce farklı protein ve başka moleküller içerir. Kısa süreli bellekten sorumlu olan moleküller hangileriydi? Jimmy'yle birlikte olasılıkları değerlendirmeye başladığımızda, kuyruğa uygulanan şoka cevaben salgılanan serotonin, duyu hücre-

sinde özgül bir dizi biyokimyasal tepkime yaratarak duyu nöronundan glutamat salgılanmasını artırabilir düşüncesine yoğunlaştık.

Jimmy'yle peşinden koştuğumuz biyokimyasal tepkime dizisi, iki temel amaca hizmet etmeliydi. Birincisi, serotoninin kısa süreli etkisini, duyu nöronu içinde sinyalleri dakikalar boyunca devam edecek moleküllere çevirmeliydi. İkincisi, o moleküller, serotoninin etki ettiği hücre zarından gelen sinyalleri, duyu hücresinin içine, özellikle glutamat salgılanmasıyla ilişkili uzmanlaşmış akson terminali bölgelerine iletmeliydi. 1971'de *Journal of Neurophysiology*'de [Sinir Fizyoloji Dergisi] yayımladığımız makalede bu fikirler üzerine kafa yoruyor, dairesel AMP olarak bilinen özel bir molekülün bu işe dahil olma ihtimalinden bahsediyorduk.

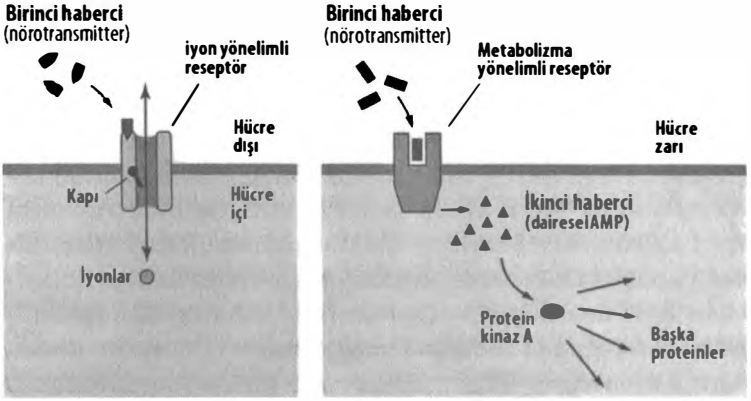
Dairesel AMP nedir? Bunu muhtemel bir aday olarak nasıl belirlemiştik? Dairesel AMP'nin aklımıza gelme sebebi, kas ve yağ hücrelerinde bu küçük molekülün ana sinyal düzenleyici olarak hizmet ettiğinin bilinmesiydi. Jimmy de ben de doğanın muhafazakâr olduğunu biliyorduk; dolayısıyla, bir dokunun hücrelerindeki mekanizmanın, başka bir dokunun hücrelerinde barındırılması ve kullanılması muhtemeldir. Cleveland Case Western Reserve Üniversitesi'nde Earl Sutherland, epinefrin (adrenalin) hormonunun, yağ ve kas hücreleri yüzey zarında kısa süreli biyokimyasal değişiklik yarattığını ve bu sayede hücre içinde daha kalıcı değişiklikler gerçekleştiğini daha önce göstermişti. Bu uzun süreli değişiklik, o hücrelerin içindeki dairesel AMP miktarının artışıyla meydana geliyordu.¹

¹ Dairesel AMP'yle ilgili bilgi için bkz. R. J. DeLange, R. G. Kemp, W. D. Riley, R. A. Cooper ve E. G. Krebs, "Activation of skeletal muscle phosphorylase kinase by adenosine triphosphate and adenosine 3', 5'-monophosphate", *J. Biol. Chem.* 243, no. 9, 1968:2200-2208; E. G. Krebs, *Les Prix Nobel, The Nobel Prizes* içinde, "Protein phosphorylation and cellular regulation, I" hazırlayan: Nobel Vakfı, Stokholm:

Sutherland'in devrimci bulguları, ikinci haberci sinyalleşme kuramı olarak betimlenmiştir. Bu biyokimyasal sinyalleşme kuramı için kilit nokta, Sutherland'in, hormonlara tepki veren yağ ve kas hücrelerinin hücre yüzeyinde yeni bir reseptör sınıfını keşfetmesi oldu. Daha önce Bernard Katz, iyon yönelimli reseptörler olarak bilinen nörotransmitter kapılı reseptörleri bulmuştu; nörotransmitter bağlanmasıyla birlikte bu reseptörler, kendi içlerinde yer alan iyon kanalının kapısını açar ya da kapar, dolayısıyla kimyasal bir sinyal elektriksel sinyale dönüştürülmüş olur. Fakat metabolizma yönelimli reseptör denen yeni bir reseptör sınıfı, açabileceği ya da kapatabileceği bir iyon kanalı barındırmaz. Bunun yerine bu reseptörlerin bir bölgesi, hücre zarının dış yüzeyinden çıkıntı yapar, başka hücrelerden gelen sinyalleri tanır; bu esnada hücre zarının içinden başka bir bölge çıkıntı yapar ve bir enzime bağlanır. Bu reseptörler, hücrenin dışında bir kimyasal haberciyi tanıyıp yakaladığında, hücre içinde adenil siklaz denen ve dairesel AMP üreten enzimi faaliyete geçirir.

Bu sürecin faydası, hücrenin tepkisini büyük oranda şiddetlendirmesidir. Bir kimyasal haberci molekül, metabolizma yönelimli reseptöre bağlandığında, o reseptör, binlerce dairesel AMP molekülü üretsin diye adenil siklaz enzimini harekete geçirir. Ardından dairesel AMP, bütün hücrede bir dizi moleküler tepkiyi tetikleyen kilit proteinlere bağlanır. Son olarak adenil siklaz, dakikalar boyunca dairesel AMP üretmeyi sürdürür. Dolayısıyla, metabolizma yönelimli reseptörlerin etkileri, iyon yönelimli reseptörlerin etkilerinden daha güçlü, daha yaygın ve daha kalıcı olmaya meyillidir. İyon yönelimli etkiler milisaniyelerle

Almquist & Wiksell International, 1992; T. W. Rall ve E. W. Sutherland, "The regulatory role of adenosine 3', 5'-phosphate. Cold Spring Harbor Symp.", *Quant. Biol.* 26 (1961):347-354; A. E. Gilman, "Nobel lecture. G Proteins and regulation of adenylyl cyclase", *Biosci. Reports* 15, 1995:65-97; P. Greengard, *Les Prix Nobel (The Nobel Prizes)* içinde, "The neurobiology of dopamine signalling", hazırlayan: Nobel Vakfı, 262-281, Stockholm: Almquist & Wiksell International, 2000.



16.2 Sutherland'ın bahsettiği iki reseptör sınıfı. İyon yönelimli reseptörler (solda), milisaniyelerle ölçülen değişiklikler yaratır. Metabolizma yönelimli reseptörler (örneğin serotonin reseptörleri), ikinci haberci aracılığıyla etki eder (sağda). Yattığı değişiklikler saniyeler ile dakikalar boyunca sürer ve tüm hücreye yayılır.

ölçülürken, metabolizma yönelimli etkiler saniyeler veya dakikalar sürer; bin ile on bin kat daha uzun bir süre.

Metabolizma yönelimli reseptörlerin ayrı yerlerde gerçekleşen bu iki işlevinin farkını belirtmek için Sutherland, metabolizma yönelimli reseptöre hücre dışında bağlanan kimyasal haberciye birinci haberci ve sinyali yaymak için hücre içinde faal hale gelen dairesel AMP'ye ikinci haberci demiştir. Birinci haberciyle hücre yüzeyine gelen sinyali ikinci habercinin hücre içine aktardığını ve bütün hücre çapında bir tepki doğurduğunu ileri sürmüştü (Resim 16.2). İkinci haberci yoluyla sinyal aktarımının bize ima ettiği şey şu: Metabolizma yönelimli reseptörler ile dairesel AMP, duyu nöronlarındaki yavaş sinaps potansiyeli ve artarı glutamat miktarı arasında köprü kurup nihayetinde kısa süreli belleği oluşturan gizemli etkenler olabilir.

1968 yılında Washington Üniversitesi'nden Ed Krebs, dairesel AMP'nin yaygın etkilerini nasıl hayata geçirdiğine dair ilk içgörülerini kazandı. Dairesel AMP, Krebs'in dairesel AMP'ye bağlı protein kinaz ya da protein kinaz A diye

adlandırdığı (çünkü keşfedilen ilk protein kinazdı) enzim bağlanıp bunu etkinleştirir. Kinaz enzimi, proteinlerin üzerine fosfat grubu ekleyerek proteinleri değiştirir; bu işlem, fosforlama olarak bilinir. Fosforlama, kimi proteinleri etkin hale getirirken, kimi proteinlerin etkili olmasını engeller. Krebs, fosforlamanın kolaylıkla tersine çevrilebileceğini, dolayısıyla basit bir molekül şalteri olarak hizmet edebileceğini buldu; buna göre fosforlama işlemi bir proteinin biyokimyasal etkinliğini açıp kapayabilir.

Ardından Krebs, bu molekül şalterinin nasıl çalıştığını keşfetmeye koyuldu. Protein kinaz A'nın, ikisi düzenleyici ikisi hızlandırıcı [katalizör] dört birimden meydana gelen karmaşık bir molekül olduğunu buldu. Hızlandırıcı birimler, fosforlama işini yürütmek üzere tasarlanmıştı; fakat düzenleyici birimler normalde bunların üzerine "oturur" ve harekete geçmelerini önler. Düzenleyici birimlerde, dairesel AMP'nin bağlanabileceği yuvalar bulunur. Hücrede dairesel AMP derişimi arttığı zaman, düzenleyici birimler fazla dairesel AMP moleküllerini yakalar. Böylece düzenleyici birimlerin şekilleri değişir ve hızlandırıcı birimlerin üzerinden düşerler; hızlandırıcı birimler serbest kalıp hedef proteinleri fosforlamaya başlar.

Bu değerlendirmeler, aklımıza kilit bir meseleyi getirmişti: Sutherland ile Krebs'in keşfettikleri mekanizma, hormonların yağ ve kas hücreleri üzerindeki etkisine mi özgüydü, yoksa beyindekiler de dahil başka transmitter molekülleri de içeriyor muydu? Eğer öyleyse bu mekanizma, sinaps iletimiyle ilgili daha önce bilinmeyen bir mekanizmayı temsil ediyor demektir.

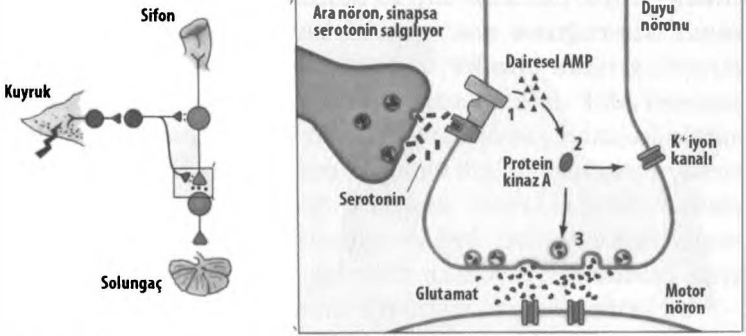
Bu noktada bize, Paul Greengard'ın çalışmaları yardımcı oldu; yetenekli bir biyokimyacı olan Greengard, aynı zamanda fizyoloji eğitimi de almıştı ve Geigy İlaç Araştırmaları Laboratuvarları'ndaki biyokimya müdürlüğü görevinden ayrılıp kısa süre önce Yale Üniversitesi'ne geçmişti. Yale'e giderken Sutherland'in bölümünde bir senelik mola vermişti. Beyinde yeni bir mekanizma keşfetme olasılığının önemini fark eden Greengard, fare bey-

nindeki metabolizma yönelimli reseptörleri tasnif etmeye 1970’te başladı. Arvid Carlsson’un, Paul Greengard’ın ve benim bilimsel yolculuklarımızı kesiştiren ve bizi 2000 yılında Stokholm’e, sinir sistemindeki sinyal dönüşümleriyle (transdüksiyon) ilgili çalışmalarımızdan ötürü Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülü’nü paylaşmaya götürecek harika tesadüf böyle yaşandı.

1958’de İsveçli büyük farmakolog Arvid Carlsson, sinir sisteminde dopaminin bir transmitter molekülü olduğunu keşfetmişti. Sonraki araştırmalarıyla, tavşanda dopamin derişimi düştüğü zaman, hayvanda Parkinson hastalığına benzer belirtilerin ortaya çıktığını gösterdi. Greengard, beyinde metabolizma yönelimli reseptörleri incelemeye başladığında, yola bir dopamin reseptörüyle koyuldu ve dopaminin, beyinde dairesel AMP’yi artıran ve protein kinaz A’yı faaliyete geçiren bir enzimi tetiklediğini buldu!

Jimmy Schwartz’la birlikte bu öncü adımları izleyerek, dairesel AMP ikinci haberci sinyal patikasının, duyarlılaştırma sırasında serotonin tarafından da devreye sokulduğunu keşfettik. Daha önce gördüğümüz gibi, *Aplysia*’nın kuyruğuna uygulanan şok, serotonin salgılayan ayaracı ara nöronları faal hale getirir. Bunun ardından serotonin, duyu nöronlarının sinaps önü terminallerinde dairesel AMP üretimini birkaç dakika boyunca artırır (Resim 16.3). Böylece hepsi bir bütün oluşturuyordu: Dairesel AMP artışı, yavaş sinaps potansiyeli süresince, duyu ve motor nöronlar arasındaki sinaps kuvvetli kaldığı müddetçe ve kuyruğuna uygulanan şoka hayvanın verdiği davranışsal tepkinin şiddeti devam ettikçe sürüyordu.²

² *Aplysia*’da dairesel AMP için bkz. J. H. Schwartz, V. F. Castellucci ve E. R. Kandel, “Functioning of identified neurons and synapses in abdominal ganglion of *Aplysia* in absence of protein synthesis”, *J. Neurophysiol.* 34 (1971):939-953; H. Cedar, E. R. Kandel ve J. H. Schwartz, “Cyclic adenosine monophosphate in the nervous system of *Aplysia californica*: Increased synthesis in response to synaptic stimulation”, *J. Gen. Physiol.* 60 (1972):558-569; M. Brunelli, V. Castellucci ve E. R. Kandel, “Synaptic facilitation and behavioral sensi-



16.3 Kısa süreli bellekte biyokimyasal aşamalar. *Aplysia*'nın kuyruğuna uygulanan şok, bir ara nöronu faal hale getirir ve o da, sinapsa kimyasal haberci serotoninini salgılar. Sinaps yarığını aşan serotonin, duyu nöronu üzerindeki bir reseptöre bağlanıp, dairesel AMP üretimine sebebiyet verir (1). Dairesel AMP, protein kinaz A'nın hızlandırıcı biriminin elini serbest bırakır (2). Protein kinaz A'nın hızlandırıcı birimi, nörotransmitter glutamatın salgılanmasını artırır (3).

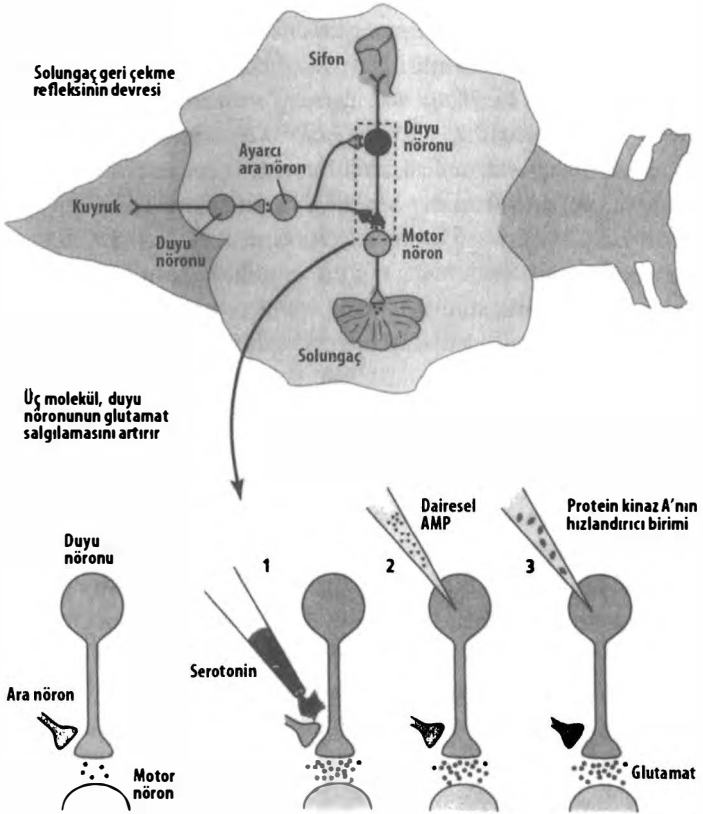
Kısa süreli bellek oluşumunda dairesel AMP'nin yer aldığını gösteren ilk dolaysız kanıt 1976'da, doktora sonrası araştırma görevlisi İtalyan Marcello Brunelli laboratuvarımıza katıldığında geldi. Brunelli'nin sınıadığı fikir şuydu: Serotonin, duyu nöronlarına dairesel AMP derişimini artırma sinyali verdiği zaman, hücreler, terminallerinden salgılanan glutamat miktarını yükseltir. *Aplysia*'nın bir duyu hücresine doğrudan dairesel AMP zerk ettik ve salgılanan glutamat miktarının epey yükseldiğini, dolayısıyla duyu hücresi ile motor nöronlar arasındaki sinapsın kuvvetinin pekiştiğini gördük. Aslında, dairesel AMP zerk

zation in *Aplysia*: Possible role of serotonin and cyclic AMP", *Science* 194 (1976):1178-1181; ayrıca V. F. Castellucci, E. R. Kandel, J. H. Schwartz, F. D. Wilson, A. C. Nairn ve P. Greengard. "Intracellular injection of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase stimulates facilitation of transmitter release underlying behavioral sensitization in *Aplysia*", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77 (1980):7492-7496.

etmek, duyu nöronlarına serotonin vermenin ya da hayvanın kuyruğuna şok uygulamanın doğurduğu sinaps kuvveti artışını bire bir taklit ediyordu. Bu çarpıcı deney, dairesel AMP ile kısa süreli bellek arasında bağlantı kurmakla kalmadı, aynı zamanda bize, öğrenmenin molekül mekanizmalarıyla ilgili ilk içgörümüzü de kazandırdı. Kısa süreli belleğin temel molekül bileşenlerini hapsetmeye başladığımızı göre, bellek oluşumunu taklit etmek için artık bunlardan faydalanabilirdik.

1978'de Jimmy ve ben, Greengard'la işbirliği yapmaya başladık. Üçümüz, acaba dairesel AMP, kısa süreli bellek üzerindeki etkisini protein kinaz A aracılığıyla mı yaratıyor, bilmek istiyorduk. Söz konusu proteini bir kenara ayırdık ve duyu nöronuna sadece hızlandırıcı birimi, yani fosforlama işini gerçekleştiren parçayı zerk ettik. Bu birimin, tam olarak dairesel AMP'nin işini yaptığını gördük; glutamat salgılanmasını artırarak sinaps bağlantısını kuvvetlendiriyordu. Ardından, doğru yolda ilerlediğimizden emin olmak için, duyu nöronuna, protein kinaz A ketleyicisi olan bir molekül zerk ettik ve gerçekten de serotoninin, glutamat salgılanmasını artırma becerisini bu ketleyici molekülün askıya aldığını gördük. Hem dairesel AMP'nin hem de protein kinaz A'nın, duysal ve motor nöronlar arasındaki bağlantıları kuvvetlendirmek için gerekli ve yeterli olduğunu bulduğumuza göre, kısa süreli bellek depolanmasına giden biyokimyasal hadiseler zincirinin ilk halkalarını teşhis edebilmiştik (Resim 16.4).

Ancak bu bulgu, serotoninin ve dairesel AMP'nin, yavaş sinaps potansiyeline nasıl can verdiğini ya da bu sinaps potansiyelinin, glutamat salgılanmasının artışıyla nasıl alakalı olduğunu göstermiyordu. 1980'de Paris'te, Collège de France'da bir dizi seminer verirken Steven Siegelbaum'la tanıştım. Steve, teknik hususlarda yetenekli genç bir biyofizikçiydi, tekil iyon kanallarının özelliklerini araştırmak konusunda uzmanlaşmıştı. Birbirimize kanımız kaynadı; buluşmak sanki kaderimizde varmış gibi, Steve, kısa süre önce Columbia Üniversitesi Farmakoloji



16.4 Kısa süreli bellekte yer alan moleküller. Duyu nöronunun terminaline serotonin vermek (1), nöronun içine dairesel AMP (2) ve protein kinaz A'nın hızlandırıcı birimini (3) zerk etmek, nörotransmitter glutamatın salgılanmasını yükseltir. Bu durum, söz konusu üç maddenin de kısa süreli bellek patikasına katıldığını gösteriyor.

Bölümü'nden teklif edilen bir işi kabul etmişti. Dolayısıyla, Steve New York'a gelince güçlerimizi birleştirmeyi ve yavaş sinaps potansiyelinin biyofiziksel doğasını incelemeyi kararlaştırdık.

Steve, dairesel AMP'nin ve protein kinaz A'nın hedeflerinden birini keşfetti: duyu nöronunda serotonine tep-

ki veren bir potasyum iyonu kanalı. Bu kanala S kanalı adını verdik, çünkü hem serotonine tepki verir hem de Steve Sigelbaum tarafından keşfedildi. Nöron durağan haldeyken kanal açıktır ve hücrenin durağan zar potansiyeline katkıda bulunur. Steve, bu kanalın sinaps önü terminallerde mevcut olduğunu buldu; hücre zarının dışına serotonin (birinci haberci) zerk ettiğinde ya da hücre içine dairesel AMP (ikinci haberci) veya protein kinaz A aşılacağına kanalı kapatabildiğini gördü. Potasyum iyonu kanalının kapanması, yavaş sinaps potansiyelinin ortaya çıkışını getirir; dairesel AMP'ye dikkatimizi çeken zaten bu potansiyel olmuştu.

Kanalın kapanması, glutamat salgılanmasında artışı da kolaylaştırıyordu. Kanal açık olduğu zaman, öteki potasyum kanallarıyla birlikte, durağan zar potansiyelinin oluşmasına ve aksiyon potansiyelinin sönümlenmesi esnasında potasyum iyonlarının hücre dışına çıkmasına katkıda bulunur. Fakat serotonin yüzünden kapandığı zaman, iyonların hücre dışına çıkışı azalır ve sönümlenmesi yavaşladığı için aksiyon potansiyelinin süresi biraz uzar. Steve, aksiyon potansiyelinin yavaşlamasının, kalsiyum iyonlarına hücre içine girmek için daha fazla zaman yarattığını gösterdi; mürekkep balığının devasa aksonunda Katz'ın gösterdiği gibi kalsiyum, glutamat salgılanması için olmazsa olmazdır. Buna ilaveten, dairesel AMP ile protein kinaz A, sinaps keseciklerinin içeri boşaltan mekanizma üzerine doğrudan etki ederler, böylece glutamatın salgılanmasını iyice tetiklerler.

Dairesel AMP'yle ilgili bu heyecan verici sonuçlara kısa süre içinde bir bütünlük kazandıran şey, son elli yılı aşkın süredir araştırmaların gözdesi olan meyve sineğiyle yapılmış, öğrenmeye dair önemli genetik araştırmalardı. 1907'de Columbia Üniversitesi'nde Thomas Hunt Morgan, genetik çalışmalar için meyve sineği *Drosophila*'yı model hayvan olarak kullanmaya başlamıştı; çünkü bu hayvanın boyutu küçüktür ve üreme döngüsü kısadır (on iki gün). Bunun talihli bir seçim olduğu anlaşılacaktı; zira

Drosophila'nın sadece dört çift kromozomu bulunur (oysa insanlarda yirmi üç çift kromozom var), dolayısıyla üzerinde genetik araştırmalar yapılması nispeten kolay bir canlıdır. Hayvanların, vücut şekli, göz rengi, hız vesaire gibi pek çok fiziki özelliğinin kalıtımla aktarıldığı uzun süredir malumdu. Dışsal fiziki özellikler kalıtımla aktarıldığına göre, beynin ürettiği zihinsel özellikler de kalıtımla aktarılır mı? Genlerin, bellek gibi zihinsel süreçlerde bir payı var mı?

Bu soruları çağdaş tekniklerle ele alan ilk kişi, California Teknoloji Enstitüsü'nden Seymour Benzer'di. 1967'de bir dizi harika deneye başladı; bu deneylerde sineklere, tek tek genlerinde gelişigüzel mutasyon, yani değişiklik yaratmak üzere tasarlanmış kimyasallar verdi. Ardından bu mutasyonların, öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini inceledi. Benzer'ın öğrencileri Chip Quinn ve Yadin Dudai, meyve sineğinde belleği araştırmak için klasik koşullama yönteminden faydalandılar. Sinekleri küçük bir kutuya koyup, sırayla iki kokuya maruz bıraktılar. Bir numaralı koku verildiğinde sineklere elektrik şoku uyguladılar; böylece sineklere o kokudan kaçınmayı öğretmiş oldular. Daha sonra sinekler, iki ayrı ucunda bu kokuların kaynağının bulunduğu başka bir kutucuğa kondu. Koşullanmış sinekler, bir numaralı kokunun olduğu uçtan kaçıp, iki numaralı kokunun olduğu uca yığıldılar.

Bu terbiye yöntemi sayesinde Quinn ve Dudai, şokun eşlik ettiği bir numaralı kokuyu hatırlama yeteneğinden yoksun olan sineklere teşhis edebildiler. 1974'e gelindiğinde binlerce sineği taramış ve kısa süreli belleğinde kusur bulunan ilk mutanları tespit etmişlerdi. Benzer, bu mutanla *dunce* [ahmak] adını koydu. 1981 yılında, Benzer'ın öğrencisi Duncan Byers, *Aplysia*'da yapılan çalışmaların izinden giderek, *dunce* mutantında dairesel AMP patikasını incelemeye başladı ve dairesel AMP'nin uzaklaştırılmasından sorumlu olan gende bir mutasyon buldu. Sonuç olarak sinek, bu maddeden çok fazla biriktiriyordu; sinapsları muhtemelen dairesel AMP'ye doyuyor, böylece

başka değişikliklere karşı hassasiyetlerini kaybediyorlardı ve doğru düzgün iş görmeleri engellenmiş oluyordu. Ardından, bellek genlerinde başka mutasyonlar da teşhis edilmiştir. Bunlar da dairesel AMP patikasıyla ilgilidir.³

Farklı yaklaşımlar kullanılarak farklı öğrenme biçimleri incelenmiş iki çok ayrı deney hayvanı olan *Aplysia*'da ve *Drosophila*'da elde edilmiş ve birbirini destekleyen bu sonuçlar, büyük oranda şüpheleri gidermiştir. Hep birlikte bu sonuçlar, basit örtük bellek biçimlerinin altyapısını oluşturan hücresel mekanizmaların insanlar dahil pek çok hayvan türünde ve pek çok öğrenme biçiminde aynı olduğunu, çünkü o mekanizmaların evrimde muhafaza edildiğini açığa çıkardı. Biyokimyanın ve ileride moleküler biyolojinin, farklı organizmaların biyolojik mekanizmalarındaki ortak vasıfları gün ışığına çıkarmak için güçlü araçlar olduğu anlaşılacaktı.

Aplysia'da ve *Drosophila*'da gerçekleştirilen keşifler, önemli bir biyoloji ilkesini de desteklemişti: Yeni bir uyumsal mekanizma üretmek için evrimin yeni, uzmanlaşmış moleküllere ihtiyacı yoktur. Dairesel AMP patikası bellek depolamaya mahsus değildir. Sutherland'in gösterdiği gibi, salt nöronlara da mahsus değildir: Bağırsak, böbrek ve karaciğer, kalıcı metabolizma değişiklikleri yaratmak için dairesel AMP patikasından faydalanır. Aslında, bilinen tüm ikinci haberciler içinde dairesel AMP sistemi muhtemelen en ilkel olanıdır. *E. coli* bakterisi gibi tek hücreli organizmalarda bulunan en önemli ve bazı durumlarda tek ikinci haberci sistemi budur; mesela *E. coli*'de açlık sinyali olarak iş görür. Dolayısıyla, belleğin altyapısını oluşturan

³ *Drosophila*'da dairesel AMP için: S. Benzer, "Behavioral mutants of *Drosophila* isolated by counter current distribution", *Proc. Natl. Acad. Sci.* 58 (1967):1112-1119; D. Byers, R. L. Davis ve J. R. Kiger, Jr., "Defect in cyclic AMP phosphodiesterase due to the dunce mutation of learning in *Drosophila melanogaster*", *Nature* 289 (1981):79-81; Y. Dudai, Y. N. Jan, D. Byers, W. G. Quinn ve S. Benzer. "Dunce, a mutant of *Drosophila* deficient in learning", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73, no. 5 (1976):1684-1688.

biyokimyasal fiiller, özellikle belleği takviye etmek için doğmuş değildir. Bilakis, nöronlar, başka hücrelerde farklı amaçlar için kullanılan etkin bir sinyal sistemini alıp, bellek depolanması için gerekli olan sinaps kuvveti değişikliklerini üretmek için bundan faydalanmıştır.

Moleküler genetikçi François Jacob'ın işaret ettiği gibi, evrim, karşılaştığı yeni sorunları büsbütün yeni çözümlerle çözmeye koyulmuş özgün bir tasarımcı değildir. Evrim, sakar bir tamirci gibidir. Aynı gen seçkisini, defalarca ve biraz farklı biçimlerde kullanır. Mevcut koşulları çeşitlendirir ve gen yapısındaki gelişigüzel mutasyonları tetkik eder, ki bu mutasyonlar, proteinlerin biraz farklı değişkelerini doğurur ya da proteinlerin hücrede konuşlanma biçiminde farklılıklar yaratır. Çoğu mutasyon etkisiz, hatta zararlıdır ve zaman sınavını aşamaz. Sadece, bireyin sağkalım ve üreme yetilerini artıran nadir mutasyonlar elde tutulur. Jacob'ın yazdığı gibi:

Doğal seçilimin edimi, çoğunlukla mühendislerin edimine benzetilir; fakat bu karşılaştırma uygun görünmüyor. İlkın ... mühendis önceden belirlenmiş bir tasarı uyarınca çalışır. İkincisi, yeni bir yapı hazırlayan mühendis, illa eski yapıları temel almaz. Elektrik ampulü, mumdan türememiştir; jet motoru da içten yanmalı motorların mirasçısı değildir.... Son olarak, mühendisin, en azından iyi bir mühendisin yenilik olarak ürettiği nesnelere, zamanın teknolojisinin izin verdiği ölçüde kusursuzdur.

Mühendisin aksine evrim, sıfırdan yenilik yaratmaz. Zaten mevcut olan şeyler üzerinde çalışır; ya bir sistemi dönüştürüp ona yeni işlev kazandırır ya da birkaç sistemi birleştirerek daha karmaşık bir sistem ortaya çıkarır. Fakat bir kıyaslama yapılmak isteniyorsa, bu sürecin mühendisliğe değil birbiriyle uyumsuz parçaları bir araya getirerek bir nesne yaratmaya benzediği söylenebilir; yani bizlerin Fransızcada *bricolage* dediğimiz şey. Mühendisin yaptığı iş, söz konusu tasarıya uyan hammaddelere ve aletlere dayanır, oysa montajcı, eldeki ıvır zıvırla idare eder... İşe yarayan bir nesne üretmek için, etrafında ne bulursa onu kullanır; eski mukavvalar, sicimler, ahşap ya da metal hurdalar vesaire.

Montajcı, envanterinde olan bir nesneyi alır ve ona beklenmedik bir işlev kazandırır. Eski bir araba tekerinden pervane imal eder; kırık bir masadan güneş şemsiyesi yapar.

Canlı organizmalarda yeni yetilere, mevcut proteinlerin hafifçe değiştirilmesiyle ve mevcut moleküllerle kurdukları ilişkiye ayar yapılmasıyla erişilir. Uzun süre, insanda zihinsel süreçlerin biricik olduğu düşünül­düğü için, beyin üzerinde çalışan ilk araştırmacılar, boz maddemizde saklanan yeni protein sınıfları bulmayı bekliyordu. Bunun yerine bilim, şaşırtıcı bir biçimde salt insan beynine özgü çok az protein buldu ve beyne mahsus sinyal sistemi gibi bir şeyi ise asla bulamadı. Beynin neredeyse tüm proteinleri, beden­in başka hücrelerinde benzer amaçlara hizmet eden akrabalara sahiptir. Bu durum, sırf beyne özgü süreçlerde kullanılan proteinler için bile geçerlidir, örneğin nörotransmitterler için reseptör görevi gören proteinler gibi. Düşüncelerimizi ve anılarımızı oluşturan maddeler dahil yaşam, aynı yapı taşlarından meydana gelmiştir.

Kısa süreli belleğin hücre biyolojisine dair ilk tutarlı içgörülerini, 1976'da yayımlanmış olan *Cellular Basis of Behavior* [Davranışın Hücresel Temeli] başlıklı bir kitapta özetlemiştim. Bu kitapta, davranışı anlamak için, biyolojinin başka alanlarında onca faydası görülmüş kökten indirgemeci yaklaşımın uygulanması gerektiği inancını adeta bir manifesto olarak dile getirmiştim. Yaklaşık aynı dönemde Steve Kuffler ve John Nicholls, *From Neuron to Brain* başlıklı kitaplarını yayımladılar; bu kitapta, hücre yaklaşımının gücü vurgulanıyordu. Sinir hücrelerinin nasıl çalıştığını ve beyinde nasıl devre oluşturduklarını açıklamak için hücre biyolojisinden faydalanmışlardı; ben de hücre biyolojisini, beyin ile davranışlar arasında bağlantı kurmak için kullanmıştım. Bu bağlantıyı Steve de sezmişti ve sinir biyolojisi alanının yine büyük bir adım atmak üzere olduğunu fark etmişti.

Dolayısıyla, Ağustos 1980'de Steve'le birlikte yolculuk

yapma fırsatı bulduğuma özellikle memnun olmuştum. Avusturya Fizyoloji Derneği'ne onursal üyeler olarak kabulümüz sebebiyle ikimiz de Viyana'ya davet edilmiştik. Steve Viyana'dan 1938'de kaçmıştı. Viyana Üniversitesi'nin tıp öğretim üyelerine bizi Wilhelm Auerwald tanıştırdı; gösterişçi bir akademisyen olan Auerwald'ın fazla bir bilimsel başarısı yoktu ve Viyana'nın bu iki evladının ülkenin kaçmasının sebebi sanki olağanüstü bir şey değilmiş gibi davranıyordu. Bu profesör, bir zamanlar Kuffler'in Viyana'da tıp fakültesinde okuduğunu ve benim ise Severingasse'de, üniversitenin hemen dibinde yaşadığımı kayıtsızca belirtti. Viyana'da başımızdan geçenlere dair sessizliği aslında çok şey anlatıyordu. Onun yorumlarına ne Steve ne de ben yanıt verdik.

İki gün sonra Viyana'dan Budapeşte'ye Tuna nehri üzerinden tekneyle gidip, Uluslararası Fizyologlar Toplantısı'na katıldık. Bu, Steve'in katıldığı son önemli toplantı oldu. Orada harika bir seminer verdi. Kısa süre sonra, Ekim 1980'de, hafta sonları gittiği Massachusetts Woods Hole'daki evinde, uzun bir yüzme idmanından döndükten hemen sonra geçirdiği kalp krizi yüzünden yaşamını yitirdi.

Sinirbilim camiasının çoğunluğu gibi bu haberi duyduğumda ben de yıkıldım. Hepimiz ona bir şekilde borçluyduk ve bazılarımız ise adeta bağımlıydı. Steve'in en sadık öğrencilerinden biri olan Jack McMahan, pek çoğumuzun hislerine tercüman olmuştur: "Bunu bize nasıl yapabildi?"

O sene Sinirbilim Cemiyeti'nin başkanıydım ve kasım ayında düzenlenecek yıllık toplantı için kurulan komiteden ben sorumluydum. Steve'in ölümünden birkaç hafta sonra Los Angeles'ta yapılan toplantıya yaklaşık on bin sinirbilimci katıldı. David Hubel, çarpıcı bir methiye düzdü. Slaytlarla birlikte, Steve'in ne kadar ileri görüşlü, anlayışlı ve cömert olduğunu ve bizim için ne kadar çok şey ifade ettiğini gösterdi. Steve'in hepimiz için anlamı büyüktü ve hepimize çok faydası dokunmuştu. Bana kalırsa o zamandan beri Amerikan sahnesinde Steve Kuffler

kadar nüfuzlu ya da sevilen biri boy göstermemiştir. Jack McMahan, ölümünün ardından Kuffler'ın anısına bir kitap hazırlamıştı ve benim payıma düşen kısımda şunu ifade etmiştim: “Bu metni yazarken, hâlâ onu yanımda hissediyorum. Alden Spencer'dan sonra bilim camiasında kaybını en çok hissedeceğim ve en çok özleyeceğim kişi.”

Steve Kuffler'ın ölümü, bir çağın sona erişine delâlet ediyordu; sinirbilim camiasının hâlâ nispeten küçük olduğu ve beynin örgütlenmesinin birimi olarak hücreye odaklandığı bu çağ artık bitiyordu. Steve'in ölümü, moleküler biyoloji ile sinirbilimin kaynaşmasına tesadüf etmişti; bu kaynaşma, hem alanın ölçeğini genişletmiş hem de bu alanda çalışan bilimcilerin sayısını epey artırmıştı. Kendi çalışmalarım da bu değişimi yansıtıyor: Öğrenmeyle ve bellekle ilgili hücresel ve biyokimyasal araştırmalarımı 1980'de büyük oranda bitirmiştim. Tek bir öğrenme denemesine tepki olarak serotoninin sebep olduğu dairesel AMP artışının ve transmitter molekülü salgılanmasındaki yükselişin sadece dakikalar sürdüğünü o dönem netliğe kavuşturmaya başlamıştım. Günler, haftalar süren uzun süreli pekişme, herhalde daha fazlasını içeriyordu; belki anatomik değişiklikler kadar genlerin anlatımında da birtakım değişiklikler gerekiyordu. Böylece gen araştırmalarına yöneldim.

Bu adımı atmaya hazırdım. Uzun süreli bellek hayal gücümü kamçulamaya başlamıştı. Kişi, ömrü boyunca çocukluk hatıralarını nasıl anımsayabiliyordu? Denise'in annesi Sara Bystryn, Denise'e ve erkek kardeşi Jean-Claude'a, ayrıca onların eşlerine ve çocuklarına kendi dekoratif sanat zevkini, yani yeni sanat akımı eseri mobilya, vazo, lamba zevkini aşlamıştı; Sara, benimle bilimsel çalışmalarım hakkında nadiren konuşurdu; fakat genlerle ve uzun süreli bellekle boğuşmaya hazır olduğumu bir şekilde sezmiş olmalı.

Ellinci doğum günümde, 7 Kasım 1979'da, bana Teplist'in eseri olan güzel bir Viyana vazosu satın aldı (Resim 16.5) ve şu notla birlikte verdi:

Sevgili Eric,
Teplist'in bu vazosu
Viyana ormanı manzarasıyla
Ağaçlarıyla
Çiçekleriyle
Işığıyla
Günbatımıyla
Sana, başka bir zaman diliminden
Hatıralarını anımsatsın,
Çocukluk anılarını getirsin aklına.
Riverdale'daki ağaçların sıralandığı yolda
Yavaş yavaş koşarken
Viyana ormanına duyduğun özlem
Seni saracak.
Ve kısa bir süreliğine
Gündelik hayatın hengâmesini
Sana unutturacak.
Sevgiler
Sara

Sara Bystryn, üstlendiğim görevi tanımlamıştı.



16.5 Teplist Vazosu. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Castellucci, V. ve E. R. Kandel, "Presynaptic facilitation as a mechanism for behavioral sensitization in *Aplysia*", *Science* 194, 1976:1176-1178.
- Dale, N. ve E. R. Kandel, "L-glutamate may be the fast excitatory transmitter of *Aplysia* sensory neurons", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 90, 1993:7163-7167.
- Jacob, F., *The Possible and the Actual*, New York: Pantheon, 1982; alıntı s. 33-35.
- _____, *The Statue Within*, İngilizceye çeviren: F. Philip. New York: Basic Books, 1988.
- Kandel, E. R., *Cellular Basis of Behavior. An Introduction to Behavioral Neurobiology*, San Francisco: Freeman, 1976.
- Kandel, E. R., M. Klein, B. Hochner, M. Shuster, S. Siegelbaum, R. Hawkins, D. Glanzman, V. F. Castellucci ve T. Abrams, *Synaptic Function* içinde, "Synaptic modulation and learning: New insights into synaptic transmission from the study of behavior", G. M. Edelman, W. E. Gall ve W. M. Cowan (ed.), s. 471-518. New York: John Wiley & Sons, 1987.
- Kistler, H. B., Jr., R. D. Hawkins, J. Koester, H. W. M. Steinbusch, E. R. Kandel ve J. H. Schwartz, "Distribution of serotonin-immunoreactive cell bodies and processes in the abdominal ganglion of mature *Aplysia*", *J. Neurosci.* 5, 1985:72-80.
- Kriegstein, A., V. F. Castellucci ve E. R. Kandel, "Metamorphosis of *Aplysia californica* in laboratory culture", *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 71, 1974:3654-3658.
- Kuffler, S. ve J. Nicholls, *From Neuron to Brain: A Cellular Approach to the Function of the Nervous System*, Sunderland, Mass.: Sinauer Associates, 1976.
- Siegelbaum, S., J. S. Camardo ve E. R. Kandel, "Serotonin and cAMP close single K⁺ channels in *Aplysia* sensory neurons", *Nature* 299, 1982:413-417.

17

UZUN SÜRELİ BELLEK

Bakterilere ilişkin kendi genetik araştırmaları hakkında kafa yoran François Jacob, iki bilimsel inceleme kategorisinden bahseder: gündüz bilimi ve gece bilimi.¹ Gündüz bilimi akılcıdır, mantıklıdır ve pragmatiktir; hassasiyetle tasarlanmış deneyler aracılığıyla gerçekleştirilir. Jacob, “Gündüz bilimi, dişleri birbirine geçen çarklar gibi bir mantık yürütür ve kesinliğin kuvvetiyle sonuçlara ulaşır” diye yazmıştır. Öte yandan gece bilimi, “bir nevi olasılık atölyesidir; burada, bilimin yapıtaşları olacak şeylere biçim verilir. Burada hipotezler, muğlak önsezi ve bulanık hissiyat biçimlerine kavuşur.”

1980’lerin ortasına gelindiğinde, *Aplysia*’da kısa süreli bellekle ilgili çalışmalarımızın, gündüz biliminin eşiğine doğru ilerlediğini hissetmiştim. *Aplysia*’da öğrenilmiş basit bir tepkinin izini, bu tepkiye aracılık eden nöronlara ve sinapslara varana dek sürmüş, öğrenmenin, kısa süreli belleği, duyuusal ve motor nöronlar arasındaki mevcut sinaps bağlantılarının kuvvetinde geçici değişiklikler yaratarak oluşturduğunu bulmuştuk. Bu kısa soluklu değişiklikler, zaten sinapsta var olan proteinler ve kimi moleküller tarafından meydana getiriliyordu. Dairesel AMP ile protein kinaz A’nın, duyu nöronu terminallerinden glutamat salgılanmasını artırdığını ve bu glutamat artışı-

¹ François Jacob, gündüz bilimine karşı gece biliminden şu kitapta bahseder: *The Statue Within*, İngilizceye eviren: F. Philip (New York: Basic Books, 1988), s. 296-297.

nın, kısa süreli bellek oluşumunda kilit unsur olduğunu keşfetmiştik. Uzun lafın kısası, *Aplysia*'da bir deney sistemine sahiptik ve bu sistemin molekül bileşenlerine deneylerimizde mantıklı bir usulle müdahale edebiliyorduk.

Fakat, bellek depolamanın moleküler biyolojisi için merkezî öneme sahip bir gizem henüz çözülmemişti: Kısa süreli anılar, kalıcı ve uzun süreli anılara nasıl dönüştürülür? Bu gizem benim için, bir gece bilimi konusu olmuştu: Romantik tefekkürler ve birbiriyle bağlantısız düşünceler; gündüz bilimi nitelikli deneyler aracılığıyla nasıl bir çözüm peşinde koşabileceğimize dair aylarca kafa patlatmıştım.

Jimmy Schwartz'la birlikte, uzun süreli bellek oluşumunun, yeni proteinlerin sentezine bağlı olduğunu bulmuştuk. Bana öyle geliyordu ki, sinaps kuvvetinde kalıcı değişikliklerle ilgili olan uzun süreli belleğin izini, duyu nöronlarının genetik mekanizmasındaki değişikliklere kadar sürebilirdik. Bu muğlak fikrin peşinden koşmak, bellek oluşumuyla ilgili çözümlenmemizi, nöronun molekül labirentinden daha da derinlere taşımak anlamına geliyordu: Genlerin mesken tuttuğu ve gen etkinliğinin denetlendiği hücre çekirdeğine inilmeliydi.

Gece yarısı düşüncelerimde, bir sonraki adımı attığımı düşünüyordum; duyu hücrelerinin genleri ile sinapsları arasındaki diyaloga kulak kabartmak için moleküler biyolojinin yeni geliştirilmiş tekniklerinden faydalandığımı kafamda canlandırıyordum. Bu adımı atmak için en elverişli zamandı. 1980'e gelindiğinde moleküler biyoloji, biyoloji alanı içinde egemen ve birleştirici bir güç haline gelmişti. Kısa süre sonra etkisini sinirbilime dek uzatacak ve yeni zihin biliminin yaratılmasına yardımcı olacaktı.

Moleküler biyoloji, özellikle de moleküler genetik bu kadar önemli hale nasıl gelmişti? Moleküler biyolojinin ve ilk etkisinin ortaya çıkışı, 1850'lere dek uzanır; bu dönemde Gregor Mendel, kalıtsal bilginin anne babadan yavrulara,

şimdi gen dediğimiz ayrık biyolojik birimlerle aktarıldığını anlamıştı. Yaklaşık 1915'te Thomas Hunt Morgan, her genin kromozom üzerinde özgül bir mevkiyi, bir lokusu mesken tuttuğunu meyve sineklerinde keşfetti.² Sineklerde ve öteki üst düzey organizmalarda kromozomlar eşlidir: İki kromozomun biri anneden, biri babadan gelir. Dolayısıyla yavru, annesinden ve babasından her genin birer nüshasını alır. Avusturya doğumlu kuramsal fizikçi Erwin Schrödinger, 1942 yılında Dublin'de bir dizi seminer verdi; daha sonra bu seminerler, *What is Life?* [Hayat Nedir?] başlıklı küçük bir kitap olarak basıldı. Bu kitapta Schrödinger, hayvan türlerini birbirinden ve insanı öteki hayvanlardan ayıran şeyin, genlerindeki farklar olduğunu belirtir. Genler, der Schrödinger, organizmalara ayırt edici özelliklerini kazandırır; biyolojik bilgiyi sabit bir biçim halinde şifreler, öyle ki bu bilgi güvenilir bir şekilde kopyalanır ve nesilden nesile aktarılır. Dolayısıyla, mesela hücre bölünürken kromozom çifti ayrıldığında, her kromozomdaki genler, yeni kromozomların genlerine bire bir kopyalanmalıdır. Biyolojik bilgiyi nesilden nesile saklayıp aktarmak gibi yaşamın kilit süreçleri, kromozomların kopyalanması ve genlerin anlatımı aracılığıyla gerçekleştirilir.

Schrödinger'in fikirleri fizikçilerin dikkatini çekmiş, pek çoğunun biyoloji alanına yönelmesine yol açmıştı. Buna ilaveten, bu fikirler, biyokimyanın dönüşüm geçirmesine de yardımcı oldu; biyolojinin ana alanlarından biri olan biyokimya, enzimlerle ve enerji dönüşümleriyle (yani hücrede enerji nasıl üretilir ve kullanılır meselesi)

² Thomas Hunt Morgan'la ilgili şu iki biyografiye bkz. G. E. Allen, *Thomas Hunt Morgan: The Man and His Science* (Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1978); ve A. H. Sturtevant, *Thomas Hunt Morgan* (New York: National Academy of Sciences, 1959). Ayrıca bkz. E. R. Kandel, "Thomas Hunt Morgan at Columbia: Genes, chromosomes, and the origin of modern biology", s. 29-35 ve E. R. Kandel, "An American century of biology", s. 36-39, iki makale de şu kitapta: *Living Legacies: Great Moments in the Life of Columbia for the 250th Anniversary*, 1999 Güz sayısı, *Columbia: The Magazine of Columbia University*.

ilgilenen bir disiplinden, bilginin dönüşümüyle ilgilenen bir disipline dönüşmüştü (hücre içinde bilgi nasıl kop- yalanır, iletilir ve değiştirilir). Bu yeni bakış açısına göre kromozomların ve genlerin önemi, biyolojik bilgi taşıyıcısı olmalarıdır. 1949'a gelindiğinde, Huntington ve Parkinson gibi pek çok nörolojik hastalığın ve şizofreni ile depresyon dahil kimi akıl hastalıklarının genetik bileşenleri olduğu açıklığa kavuşmuştu. Dolayısıyla genin doğası, nihaye- tinde beyin biyolojisi de dahil tüm biyoloji alanları için merkezi mesele haline geldi.

Genin doğası nedir? Hangi hammaddeden imal edilir? 1944'te Rockefeller Enstitüsü'nden Oswald Avery, Maclyn McCarthy ve Colin MacLeod, pek çok biyoloğun düşündü- ğünün aksine genlerin protein olmadığını, deoksiribonük- leik asitten (DNA) meydana geldiğini gösteren çığır açıcı bir keşif yaptılar.

Dokuz yıl sonra, *Nature* dergisinin 25 Nisan 1953 sa- yısında James Watson ve Francis Crick, tarihe geçen DNA yapısı modellerini açıkladılar.³ Yapısal biyologlar Rosalind Franklin ile Maurice Wilkins'in çektiği X-ışını fotoğraf- larının da yardımıyla Watson ve Crick, DNA'nın, birbiri üzerine helezon, yani sarmal şeklinde dolanan iki uzun iplikten meydana geldiği çıkarımını yapmışlardı. Bu ikili sarmalda her ipliğin, nükleotit bazları olan adenin, timin, guanin ve sitozin adlı birimlerin tekrarlarından oluştuğu- nu bilen Watson ve Crick, bu dört nükleotidin, gende bilgi

³ Watson ve Crick, bulgularını ilk olarak şurada duyurmuştur: "Mole- cular structure of nucleic acids: A structure of deoxyribose nucleic acid", *Nature* 171 (1953):737-738; alıntı s. 738'den. Ayrıca bkz. J. D. Watson ve F. H. C. Crick, "Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid", *Nature* 171 (1953):964-967; J. D. Watson, *The Double Helix* (1968; tekrar baskısı, New York: Touchstone/Simon & Schuster, 2001); ve J. D. Watson ve A. Berry, *DNA: The Secret of Life* (New York: Alfred A. Knopf, 2003). İkinci kitap, Watson'ın düşünceleri- nin kaynağıdır (s. 88). Schrödinger denemesi şurada: E. Schrödinger, *What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell*, 1944. (Tekrar bas- kısı, Cambridge: Cambridge University Press, 1947).

taşıyan unsurlar olduğunu varsaydılar. Böylece, çarpıcı bir keşifte bulundular ve iki DNA ipliğinin birbirini tamamladığını, DNA ipliklerinden biri üzerindeki nükleotit bazlarının öteki iplikteki belirli nükleotit bazlarıyla eşleştiğini söylediler: İplik üzerinde adenin (A) öteki iplikte her zaman timinle (T), guanin (G) ise öbür iplikte hep sitozinle (C) eşleşir. İki iplik boyunca bu nükleotit bazlarının birbirleriyle birden fazla noktadan bağ kurması sonucu iki iplik bir arada durur.

Watson ile Crick'in bu keşfi, Schrödinger'in fikirlerine bir molekül çerçevesi kazandırmıştı; böylece moleküler biyoloji yükselişe geçti. Schrödinger'in işaret ettiği gibi genlerin yaptığı esas işlem, kopyalanmaktır. Watson ve Crick, klasik makalelerini artık meşhur olmuş şu cümleyle bitirir: "Ortaya koyduğumuz özel eşleşmenin, genetik malzeme için bir kopyalama mekanizmasını akla getirdiği dikkatimizden kaçmadı."

İkili sarmal modeli, gen kopyalanmasının nasıl çalıştığını gösterir. Kopyalama işlemi sırasında iki DNA ipliği birbirlerinden ayrıldığında, her anne iplik, bunu tamamlayıcı bir yavru ipliğin oluşması için kalıp görevi görür. Anne iplik üzerindeki bilgi içeren nükleotitlerin dizisi belli olduğu için, yavru iplik üzerindeki dizi de bellidir: A, T'yi tutacaktır, G de C'yi. O halde yavru iplik, başka bir iplik için de kalıp görevi görebilir. Bu şekilde, hücre bölünürken DNA'nın birden fazla kopyası aslına sadık kalınarak çoğaltılabilir ve kopyalar, yavru hücrelere dağıtılır. Bu şablon, organizmanın tüm hücrelerine varana dek uzanır, yumurta ve sperm hücreleri de dahil. Böylece organizma nesilden nesile bir bütün olarak kopyalanır.

Gen kopyalanmasından yola çıkan Watson ve Crick, protein sentezi için de bir mekanizma önerdiler. Her gen belirli bir proteinin üretimine yön verdiği için, her gendeki nükleotit bazları dizisinin, protein üretimi için bir şifre barındırdığı çıkarımını yaptılar. Kopyalamada olduğu gibi, proteinlerin genetik şifresi, DNA ipliğindeki nükleotit bazların tamamlayıcı kopyası yapılarak "okunabilir", dediler.

Fakat daha sonraki araştırmalar göstermiştir ki protein sentezinde bu şifre, haberci RNA (ribonükleik asit) denen aracı bir molekül tarafından taşınır. DNA gibi haberci RNA da dört nükleotitten meydana gelen bir nükleik asittir. Bunlardan üçü, adenin, guanin ve sitozin, DNA'daki nükleotitlerle özdeştir; fakat dördüncüsü, urasil, RNA'ya özgüdür ve timinin yerini alır. Genin iki DNA ipliği ayrıldığında, bir iplikten haberci RNA molekülü kopyalanır. Haberci RNA'nın nükleotit dizisi daha sonra proteine çevrilir. Böylece Watson ve Crick, moleküler biyolojinin ana öğretisini belirlediler: DNA, RNA'yı üretir ve RNA, proteini üretir.

Bir sonraki adım, genetik şifreyi kırmak ve haberci RNA'daki nükleotitlerin, bellek depolanması için önemli olan proteinler de dahil, protein amino asitlerine çevrilmesinin kurallarını anlamaktı. Bu iş için ciddi çabalar 1956'da başladı; Crick ve Sydney Brenner, DNA'daki dört nükleotidin, proteinleri oluşturmak için bir araya gelen yirmi amino asidi nasıl şifrelediğine odaklandı. Bire bir sistem söz konusu olsa, yani her nükleotit tek bir amino asidin şifresi olsa, sadece dört amino asit mevcut olurdu. Nükleotit çiftleri kullanan bir şifre ise sadece on altı amino asit demektir. Brenner, yirmi adet biricik amino asit üretmek için, bu sistemin üçlülere, yani üçlü nükleotit kombinasyonlarını temel alması gerektiğini ileri sürdü; fakat, nükleotit üçlülere yirmi değil altmış dört kombinasyon eder. Dolayısıyla Brenner, üçlülere dayanan bir şifrenin yoz (ihtiyaç fazlası) olduğunu söyledi; kastettiği şey, aynı amino asidi, birden fazla nükleotit üçlüsünün şifrelemesiydi.

1961'de Brenner ve Crick, genetik şifrenin, nükleotit üçlüsü dizilerinden meydana geldiğini ve her üçlünün, özgün bir amino asit oluşturmak için talimat içerdiğini ispatladılar; fakat hangi üçlünün hangi amino aside tekabül ettiğini göstermemişlerdi. Bunu aynı yıl içinde daha sonra UASK'dan Marshall Nirenberg ve Wisconsin Üniversitesi'nden Har Gohind Khorana açığa çıkaracaktı.

Brenner ile Crick'in fikrini biyokimya usulleriyle sınadılar ve her amino asidi şifreleyen özgül nükleotit kombinasyonlarını betimleyerek genetik şifreyi kırdılar.

1970'lerin ikinci yarısında Harvard Üniversitesi'nden Walter Gilbert ve İngiltere Cambridge'den Frederick Sanger, DNA dizisinin hızlı bir şekilde okunmasını mümkün kılan yeni bir biyokimya tekniği geliştirdiler, yani bu teknikle, DNA'daki nükleotit dizilerini nispeten rahat bir şekilde okuyabiliyor, böylece belirli bir genin hangi proteini şifrelediğini belirleyebiliyorlardı. Bu, çarpıcı bir ilerlemeydi. Aynı DNA dizilerinin farklı genlerde boy gösterdiğini ve çeşitli proteinlerde özdeş ya da benzer bölgeleri şifrelediğini, bilimcilerin gözlemlemesini mümkün kıldı. Bu şekilde tanımlanabilen bölgelere "etki alanı" denir ve hangi proteinde yer aldıklarına bakmaksızın aynı biyolojik işlevi görürler. Dolayısıyla, bir geni oluşturan nükleotit dizilerinin bir kısmına sırf bakarak, bilimciler, o genin şifrelediği proteinin gördüğü işin önemli yanlarını belirleyebilir, acaba protein bir kinaz mı, iyon kanalı mı yoksa reseptör mü anlayabilirdi. Dahası, farklı proteinlerde amino asit dizilerini kıyaslayarak çok farklı bağlamlarda karşılaştıkları proteinlerin benzerliklerini ortaya çıkarabildiler; örneğin bedenin farklı hücrelerindeki, hatta çok farklı organizmalardaki proteinlerin benzerliklerini görebildiler.

Bu dizilerden ve bunların kıyaslanmasından, hücrelerin işleyişiyle ve birbirlerine sinyal göndermeleriyle ilgili bir yapı planı ortaya çıkarıldı; bu plan, yaşama dair pek çok sürecin anlaşılmasında kavramsal bir çerçeve sağlıyordu. Özellikle, bu araştırmalar, farklı hücrelerin ve aslında farklı organizmaların, aynı maddeden meydana geldiğini bir kez daha gün ışığına çıkarmıştı. Tüm çok hücreli organizmalarda, dairesel AMP sentezleyen bir enzim var; bu organizmaların hepsinde kinazlar, iyon kanalları vesaire bulunur. Doğrusunu söylemek gerekirse, insan genomunda anlatımı gerçekleştirilen genlerin yarısı, *C. elegans* solucanı, *Drosophila* sineği ve *Aplysia* salyangozu gibi basit omurgasız hayvanlarda da mevcut.

İnsan genomunda protein şifreleyen DNA dizisinin %90'ı farelerle, %98'i kuyruksuz maymunlarla aynıdır.

DNA dizisini okuma tekniğinin ardından ortaya çıkan rekombinant DNA ve gen klonlama teknikleri, moleküler biyolojide gerçekleşmiş ve beni bu alana çeken kilit gelişmelerdi; bu teknikler, beyinde anlatımı gerçekleştirilenler de dahil, genleri teşhis etmeyi ve gen işlevlerini belirlemeyi mümkün kılmıştı. İlk adım, insandan, fareden ya da salyangozdan, incelenmek istenen geni, yani belirli bir proteini şifreleyen DNA parçasını saflaştırmaktı. Bunun için, genin kromozom üzerindeki yeri belirlenir ve makas işlevi gören moleküllerle, yani DNA'yı uygun noktalardan kesen enzimlerle o kısım kesip çıkarılır.

Sıradaki adım, aynı genin birçok kopyasını üretmektir; bu işleme klonlama denir. Klonlama işleminde, kesip çıkarılmış DNA parçası, bakteri gibi başka bir organizmadan alınmış DNA parçalarının ucuna iliştirilir ve rekombinant DNA denen yapı üretilmiş olur; buna rekombinant DNA denmesinin sebebi, bir organizmanın DNA'sından kesilmiş genin, başka bir organizmanın genomuyla birleştirilmesidir. Bakteri genomu yaklaşık yirmi dakikada bir bölünür, böylece özgün genin çok sayıda özdeş kopyası oluşturulur. Son adım, genin şifrelediği proteinin şifresini çözmektir. Bu iş, gen nükleotitlerinin, yani molekül yapı taşlarının dizisini okuyarak kotarılır.

1972'de Stanford Üniversitesi'nden Paul Berg, ilk rekombinant DNA molekülünü üretmeyi başardı ve 1973'te San Francisco, California Üniversitesi'nden Herbert Boyer ve Stanford'dan Stanley Cohen, Berg'in tekniğine incelik kazandırıp gen klonlama işlemini geliştirdiler. 1980'e gelindiğinde Boyer, insan insülin genini, bir bakteriye yerleştirmişti; bunun sayesinde sınırsız miktarda insan insülini üretilibildi ve böylece biyoteknoloji sanayisi doğdu. DNA yapısının eş-kâşifi Jim Watson, bu gelişmelerden, "Tanrı rolünü oynamak" diye bahsedecekti:

Halihazırda kelime işlemcilerinin yaptığına denk bir iş başarmak istemiştik: Genetik şifreyi kırmamızdan sonra... DNA'yı kesmek, yapıştırmak, kopyalamak... Fakat, 60'ların ikinci yarısından ve 70'lerden itibaren yapılmış sayısız keşif, 1973'te bir araya gelip bize "rekombinant DNA" denen teknolojiyi kazandırmaya yaradı; DNA'yı düzeltme yetisi elde etmiştik. Bu, laboratuvar tekniklerinde öyle sıradan bir ilerleme değildi. Artık bilimciler DNA moleküllerini kesip biçebiliyor, doğada hiç görülmemiş DNA'lar yaratabiliyordu. Yaşamın molekül altyapısına hükmederek "Tanrıyı oynayabiliyorduk".

Bakterilerde, mayada ve nöron olmayan hücrelerde genleri ve protein işlevlerini yakından incelemek için kullanılan çarpıcı araçlarla ve moleküllerle ilgili içgörülere, çok geçmeden sinirbilimciler ve özellikle de ben, beyni araştırmak için sarıldık. Bu yöntemlerin hiçbirisiyle deneyimim yoktu; bunlar benim için hepten gece bilimi gibiydi. Fakat vakit gece bile olsa, moleküler biyolojinin gücünü anlamıştım.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

Avery, O. T., C. M. MacLeod ve M. McCarty, "Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from *Pneumococcus* Type III", *J. Exp. Med.* 79, 1944:137-158.

Chimpanzee Genome. Şempanzelerle ilgili özel sayı, *Nature* 437, 1 Eylül, 2005.

Cohen, S. N., A. C. Chang, H. W. Boyer ve R. B. Helling, "Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 70, no 11, 1973:3240-3244.

Crick, F. H., L. Barnett, S. Brenner ve R. J. Watts-Tobin, "General nature of the genetic code for proteins", *Nature* 192, 1961:1227-1232.

Gilbert, W., "DNA sequencing and gene structure", *Science* 214, 1981:1305-1312.

- Jackson, D. A., R. H. Symons ve P. Berg, "Biochemical method for inserting new genetic information into DNA Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 69, 1972:2904-2909.
- Jessell, T. M. ve E. R. Kandel, "Synaptic transmission: A bidirectional and a self-modifiable form of cell-cell communication", *Cell 72/Neuron 10* (Ek), 1993:1-30.
- Matthaei, H. ve M. W. Nirenberg, "The dependence of cell-free protein synthesis in E. coli upon RNA prepared from ribosomes", *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 4, 1961:404-408.
- Singer, F., "Determination of nucleotide sequences in DNA", *Science* 214, 1981:1205-1210.

18

BELLEK GENLERİ

Bellek araştırmalarına moleküler biyolojiyi uygulayarak bu işi gece bilimi çerçevesinden çıkarıp gündüz bilimi haline getirme tasarımı şekillendiren unsur, üç hadisenin üst üste gelmesi oldu. Birinci hadise, 1974'te Columbia Üniversitesi Hekimler ve Cerrahlar Koleji'ne geçip, emekli olan yol göstericim Harry Grundfest'in yerini almamdı. Columbia benim için cazip bir yerdi, çünkü bilimsel tıp konusunda harika bir geleneği olan büyük bir üniversiteydi ve nöroloji ile psikiyatri dallarında özellikle kuvvetliydi. 1754'te Kral Koleji adıyla kurulan Columbia, Amerika Birleşik Devletleri'nin en eski beşinci kolejiydi ve tıp diploması veren ilk okuldu. Benim için belirleyici etken, Denise'in, Hekimler ve Cerrahlar Koleji'nde öğretim üyesi olmasıydı; ayrıca evimizi, üniversite yerleşkesine ulaşımı rahat diye Riverdale'den almıştık. NYÜ'den Columbia'ya geçmem sayesinde eve gidiş geliş için yolda harcadığım vakit epey azaldı; üstelik Denise'le aynı kürsüde öğretim üyesi olsak da birbirimizden bağımsız meslek hayatlarımızın olmasını mümkün kıldı.

İkinci hadise ise, Columbia'ya geçişim sayesinde Richard Axel'la işbirliği yapmamdı (Resim 18.1). Biyolojideki meslek hayatımın ilk safhasında Grundfest yol göstericim olmuş, beyin işlevlerini hücresele düzeyde incelemeye yönlendirmişti beni; Jimmy Schwartz, meslek hayatımın ikinci aşamasında bana kılavuzluk etmişti ve birlikte kısa



18.1 Richard Axel (doğumu 1946); Columbia Üniversitesi'ndeki ilk yıllarımızda arkadaş olduk. Bilimsel ilişkilerimiz sayesinde, ben moleküler biyoloji öğrendim, Richard ise sinir sistemi üzerinde çalışmaya başladı. 2004 yılında Richard ve çalışma arkadaşı Linda Buck (doğumu 1947), ki bir zamanlar doktora sonrası araştırma görevlisi olarak Richard'ın yanında çalışmıştı, koku duyusu üzerine gerçekleştirdikleri klasik çalışmalarlarıyla Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülünü aldılar. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

sürelî belleğin biyokimyasını keşfetmiştik; Richard Axel ise meslek hayatının üçüncü aşamasında bana rehberlik edecek iş ortağım olacaktı ve bu aşamanın merkezini, uzun süreli bellek oluşumunda nöron genleri ile nöron sinapsları arasındaki diyalog oluşturacaktı.

Richard'la 1977'de, bir görev komitesi toplantısında tanıştık. Toplantının bitiminde bana geldi ve şunu söyledi: "Gen klonlama işinden bıkmaya başladım. Sinir sistemiyle ilgili bir şeyler yapmak isterim. Bir ara konuşalım, belki yürümenin moleküler biyolojisine bakarız." Bu öneri, Harry Grundfest'e önerdiğim egonun, süper-egonun ve idin biyolojik temeli araştırması kadar safça ve görkemli değildi. Bununla birlikte, o dönem için yürüme konusunun, moleküler biyolojinin kapsamı dışında kaldığını Richard'a söylemeye kendimi mecbur hissettim. Belki, solungaç geri çekme, mürekkep salgılama ya da yumurtlama gibi basit bir *Aplysia* davranışını incelemek daha makul olabilirdi.

Richard'ı tanıdıkça, ne kadar ilginç, zeki ve yüce gönüllü olduğunu çabucak fark ettim. Kanserin kökenine dair kitabında Robert Weinberg, Richard'ın merakını ve

keskin zekâsını harika bir şekilde anlatır:

Uzun boylu, kambur bir yalı kazığına benzeyen Axel'in ciddi, köşeli bir suratı vardı; gözünden hiç çıkarmadığı parlak çelik çerçeveli gözlükleriyle daha da ciddi görünürdü. Axel... "Axel sendromunun" kaynağıydı; dikkatli gözlemlerim sonucu keşfettiğim bu sendromu, bir keresinde laboratuvarımdaki insanlara tasvir etmiştim. Bunun mevcudiyetini ilk defa, Axel'in de katıldığı bilimsel toplantılarda fark ettim.

Axel, dinleyiciler arasında en ön sıraya oturur, kürsüde söylenen her kelimeyi pürdikkat dinlerdi. Ardından, keskin, akılcı sorular sorardı; merakını, ölçüp biçilmiş kelimelerle yavaş yavaş anlatır, her sözcüğü özenle ve net bir şekilde dile getirirdi. Sorduğu sorular doğrudan seminerin özünü hedef alır, konuşmacının verilerindeki ya da tezindeki zayıf noktaları açığa çıkarırdı. Axel'dan gelecek sorularla muhatap olma beklentisi, kendi bilimlerinden bütünüyle emin olmayanlar için son derece rahatsız edici bir durumdu.

Richard'ın gözlük çerçeveleri aslında hep altın kaplama olmuştur, fakat bunun dışında yukarıdaki betimleme hedefi on ikiden vuruyor. Akademik huzursuzluk tarihçelerine "Axel sendromunu" eklemesinin yanı sıra Richard, rekombinant DNA teknolojisine önemli katkılarda bulunmuştur. Herhangi bir geni, doku kültüründeki herhangi bir hücreye aktaracak genel bir yöntem geliştirmiştir. Eş-transfeksiyon denen bu yöntem, hem araştırmalarında bilimciler tarafından hem de yeni ilaçlar yaratırken ilaç sanayisi tarafından yaygınlıkla kullanılır.

Richard aynı zamanda bir opera müptelasıydı. Arkadaş olduktan kısa süre sonra, pek çok kez birlikte operaya gittik; neredeyse hiç bilet almadan girerdik. İlk girişimizde, Wagner'in *Walküre*'sinin sahnelendiği operaya denk geldik. Richard, opera binasına, otoparka bağlanan alt kapıdan girmemizi istedi. Bu kapıda biletleri toplayan yer gösterici, Richard'ı hemen tanıdı ve bizi içeri saldı. Orkestranın durduğu yerden içeri sızdık; ışıklar kısılana dek arka tarafta ayakta bekledik. Yine Richard'ı tanıyan başka bir yer gösterici yanımıza geldi, iki boş koltuk gösterdi.

Richard adamın eline para tutuşturdu; tam olarak ne kadar verdiğini bana bir türlü söylemedi. Gösteri harikaydı, ama ertesi gün *New York Times* gazetesine “Columbia Üniversitesi’nin İki Profesörü Metropolitan Opera Binasına Sızarken Yakalandı”, diye manşet olacağız endişesiyle ara sıra soğuk terler dökmedim değil.

İşbirliğimiz başladıktan kısa süre sonra Richard, laboratuvarındaki insanlara “Sinir biyolojisi öğrenmek isteyen var mı?” diye sordu. Sadece Richard Scheller öne çıktı ve ikimizin ortak doktora sonrası öğrencisi oldu. Scheller’ın aramıza katılması bizim için çok talihli olmuştur; beyni keşfetmeye gönüllü olmasının da gösterdiği gibi, yaratıcı ve cesur bir insandı. Scheller, genetik mühendisliği konusunda da epey biriklimliydi; henüz yüksek lisans öğrencisiyken mühim teknik yenilikler yapmıştı ve moleküler biyoloji öğrenmemde cömert yardımları olmuştur.

Irving Kupfermann’la birlikte *Aplysia*’da çeşitli hücrelerin ve hücre yığınlarının davranışsal işlevini incelerken, iki simetrik nöron kümesi bulmuştuk; her biri yaklaşık iki yüz özdeş hücre içeriyordu ve bunlara çuval hücreleri adını takmıştık. Irving, çuval hücrelerinin, yumurtlamayı başlatan bir hormon salgıladığını bulmuştu; yumurtlama, içgüdüsel, sabit şablonlu karmaşık bir davranıştır. *Aplysia*’nın yumurtaları, uzun jelatinimsi sicimler halinde paketlenir ve her sicimin içinde yaklaşık milyon tane yumurta bulunur. Yumurtlama hormonuna tepki olarak hayvan, üreme sistemindeki bir delikten yumurta sicimi uzatır; bu delik kafasına yakın bir yerdedir. Bu esnada kalp atışı hızlanır ve daha hızlı soluk alıp verir. Ardından, hâlâ uzayan yumurta sicimini ağızıyla yakalar, başını öne arkaya sallayarak sicimi üreme kanalından çıkarır, sicimi yoğurup top haline getirir ve bir kayaya ya da su yosununa tutturur.

Scheller, yumurta bırakma davranışını denetleyen geni saflaştırmayı başardı; ayrıca bu genin, çuval hücrelerinde sentezlenen bir peptit hormonu, yani kısa bir amino asit zinciri ürettiğini de gösterdi. Peptit hormonunu sen-

tezledi, *Aplysia*'ya zerk etti ve hayvanın yumurta bırakma merasimini baştan sona icra edişini izledi. O gün için bu, sıra dışı bir başarıydı; çünkü kısa bir amino asit zincirinin, girift bir davranış dizisini tetiklediğini gösteriyordu. Axel ve Scheller'la birlikte yumurtlama gibi karmaşık bir davranışın moleküler biyolojisi üzerindeki çalışmamız, bu iki adamın da sinir biyolojisine duyacağı uzun soluklu ilginin kıvılcımını çakmış, ayrıca moleküler biyoloji labirentinde daha ileri gitme arzumu körüklemiştir.

1970'lerin ilk yarısında öğrenmeyle ve bellekle ilgili araştırmalarımız, hücre sinir biyolojisi ile basit bir davranışı öğrenmek arasında köprü kurmuştu. 1970'lerin ikinci yarısından itibaren Axel'la ve Scheller'la birlikte yürüttüğüm araştırmalar, moleküler biyoloji, beyin biyolojisi ve psikolojinin kaynaşık davranışlarla ilgili yeni bir molekül bilimi yaratabileceklerine Axel gibi beni de ikna etmişti. Yumurtlamanın moleküler biyolojisine dair ilk makalemizin giriş kısmında bu kanaatimizi dile getirmiştik: "Bilinen bir davranışsal işleve sahip peptit hormonunu şifreleyen genlerin yapısını, anlatımını ve farklılaşmasını incelemek üzere *Aplysia*'da faydalı bir deney sistemi tasvir ediyoruz."

Bu ortak proje sayesinde rekombinant DNA tekniğiyle tanıştım; söz konusu teknik, müteakip uzun süreli bellek araştırmalarımnda çok önemli bir yere oturacaktı. Buna ilaveten, Axel'la işbirliğim, önemli bir bilimsel ve kişisel dostluğun zeminini döşemişti. Dolayısıyla, Nobel Ödül komitesinin beni ödüllendirmesinden dört yıl sonra, 10 Ekim 2004'te Richard'ın ve eski doktora sonrası öğrencilerinden biri olan Linda Buck'ın, moleküler sinir biyolojisi alanındaki olağanüstü çalışmalarından ötürü Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülü'nü kazandıklarını duyduğumda hem memnun oldum hem de bu habere pek şaşırmadım. Richard ve Linda, harika bir keşif yapmışlar, fare burnunda yaklaşık bin farklı koku reseptörü olduğunu bulmuşlardı. Hiç öngörülemeyen bu koku reseptörü çeşitliliği, neden binlerce özgül kokuyu tespit edebildiğimizi açıklıyor ve beyindeki koku tahlilinin önemli bir yanının

burunda reseptörler tarafından halledildiğini gösteriyor. Daha sonra Richard ve Linda, koku sistemindeki nöronlar arası bağlantıların hassasiyetini gözler önüne sermek için birbirlerinden bağımsız gerçekleştirdikleri araştırmalarında bu reseptörlerden faydalandılar.

Moleküler biyoloji öğrenip bellek çalışmalarında bu alandan faydalanma hedefimi teşvik eden üçüncü ve son hadise 1983'te gerçekleşti; Howard Hughes Tıp Enstitüsü'ne yeni başkan atanan Donald Frederickson, Schwartz'tan, Axel'dan ve benden, kendisini yeni zihin bilimine, yani moleküler bilişime adayacak bir ekibin çekirdeğini oluşturmamızı istedi. Tıp enstitüsünün, üniversitelerde ve ülkenin öteki araştırma kurumlarında desteklediği her bilim ekibi, bulunduğu mevkiye göre adlandırılırdı. Dolayısıyla biz de Columbia Howard Hughes Tıp Enstitüsü olduk.

Howard Hughes, yaratıcı ve sıra dışı bir sanayiciydi. Aynı zamanda filmler çekiyor, uçaklar tasarlayıp yarıştı- rıyordu. Babasından ona Hughes Alet Edevat şirketinin hisselerinin büyük bir kısmı miras kalmıştı; o da bunu dünya çapında bir şirkete dönüştürmüştü. Alet Edevat şirketinin içinde bir hava taşıtı bölümü kurmuştu; Hughes Havacılık Şirketi, savunma sanayisinde en büyük müteahhit oldu. 1953 yılında hava taşıtı şirketini bütünüyle Howard Hughes Tıp Enstitüsü'ne bağışladı; bu tıbbi araştırma teşkilatı henüz kurulmuştu. 1984'e geldiğinde, Hughes'un ölümünden sekiz sene sonra bu enstitü, Amerika Birleşik Devletleri'nde biyotıp araştırmalarının en büyük özel sektör destekçisiydi. 2004'e geldiğinde enstitünün bütçesi 11 milyar doları aşmıştı ve Amerika Birleşik Devletleri'nde sayısız üniversitede 350 araştırmacıya destek veriyordu. Bu bilimcilerin yaklaşık yüz tanesi Ulusal Bilimler Akademisi'ne mensuptu ve on tanesinin Nobel Ödülü vardı.

Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nün sloganı şudur: "Proje değil insan." Olağanüstü araştırmacılara cüretli, aykırı çalışmalarını gerçekleştirmeleri için kaynak ve fikri

esneklik sağlandığı zaman bilimin filizleneceğine inanır. 1983'te enstitü, sinirbilim, genetik ve metabolizma düzenlenişi konularında üç yeni girişim başlattı. Sinirbilim girişiminin baş araştırmacısı olmak üzere davet edildim; bu fırsat, hem benim hem de Axel'in meslek hayatını sıra dışı bir biçimde etkilemiştir.

Yeni kurulan enstitü bize, Harvard'dan Tom Jessell ile Gary Struhl'u işe alma ve Columbia'yı bırakmak üzere olan Steven Siegelbaum'u elimizde tutma fırsatı tanıdı. Bunlar, Columbia Hughes ekibine ve Sinir Biyolojisi ve Davranış Merkezi'ne harika ilavelerdi. Jessell, omurgalı sinir sisteminin gelişimi üzerine çalışan, ileri gelen bir bilimci olarak hemen öne çıktı. Bir dizi harika araştırmada, omurilikte farklı sinir hücrelerine kimliklerini kazandıran genleri belirledi (Sherrington ve Eccles'in üzerinde çalıştığı hücreler). O genlerin aynı zamanda aksonun büyümesini ve sinaps oluşumunu denetlediğini de gösterdi. Siegelbaum, çarpıcı içgörülerini iyon kanalları için de devreye soktu ve sinir hücrelerinin uyarılmasını ve sinaps bağlantılarının kuvvetini kanalların nasıl denetlediğini, birtakım etkinlikler ve çeşitli ayarlı nörotransmitterler sayesinde bunların üzerinde ne gibi ayarlar yapıldığını belirledi. Struhl, *Drosophila*'da yaratıcı bir genetik yaklaşım geliştirdi ve meyve sineğinin, kendi beden biçimini nasıl oluşturduğunu keşfetti.

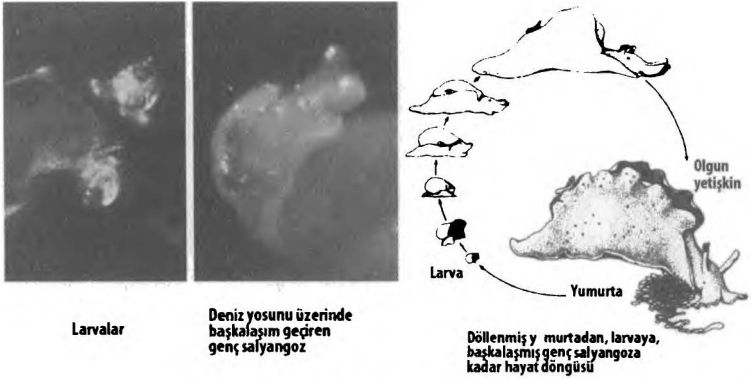
Moleküler biyoloji teknikleri ve Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nün sağladığı destek elimizde olduğuna göre, genler ve bellekle ilgili meseleleri ele alabilirdik. 1961'den bu yana deney stratejim, mümkün merteye en küçük nöron yığnında en basit anı biçimini hapsetmek ve katılımcı hücrelerin faaliyetini izlemek için çoklu mikroelektrotlar kullanmaktı. Canlı hayvanda, tekil duyu hücrelerinden ve motor hücrelerden birkaç saat boyunca sinyal kaydı yapabiliyorduk; kısa süreli bellek araştırmaları için bu kadarı haydi haydi yetiyordu; fakat uzun süreli bellek için, bir iki

gün kayıt yapmak şarttı. Bu da yeni bir yaklaşım gerektiriyordu, böylece ilgimi duyu hücreleri ve motor hücreler için doku kültürü kurmaya yönelttim.

Yetişkin hayvanlardan duyu hücreleri ve motor hücreler alıp bunları büyütme söz konusu değildi; çünkü yetişkin hücreler kültür ortamında sağ kalmaz. Hücreler, yaşamın henüz başında olan hayvanların sinir sisteminden alınmalı ve yetişkin hücre haline gelebilecekleri bir ortam tedarik edilmeliydi. Bu hedef için önemli ilerlemeyi, tıp doktorası öğrencisi Arnold Kriegstein gerçekleştirmişti. Laboratuvarımız Columbia'ya taşınmadan hemen önce Kriegstein, laboratuvarda *Aplysia*'yı yumurta cenini safhasından yetişkinliğe kadar yetiştirmeyi başarmıştı; oysa biyologlar neredeyse yüzyıldır bu işin üstesinden gelememişti.

Aplysia büyüdükçe, tek hücreli deniz algleriyle beslenen ve suda sürüklenen şeffaf bir larvadandır, deniz yosunu yiyen ve sürünerek ilerleyen genç bir salyangoza, yetişkinin minyatür haline dönüşür. Beden biçimindeki bu köklü değişimi başarmak için, larva özel bir deniz yosunuyla beslenmeli ve özgül bir kimyasala maruz kalmalıdır. Daha önce hiç kimse bu başkalaşımı doğada gözlemlememişti, dolayısıyla sürecin ne gerektirdiğini kimse bilmiyordu. Kriegstein, olgunluğa erişmemiş *Aplysia*ları doğal ortamlarında gözlemledi ve sık sık belirli bir denizyosunu türüne çullandıklarını fark etti. Larvaları bu denizyosununa maruz bırakarak sınıadığında, larvaların genç salyangozlara dönüştüğünü buldu (Resim 18.2). Aralık 1973'te Kriegstein'ın sıra dışı seminerini dinleyen çoğumuz, *Alurencia pacifica* adlı kırmızı deniz yosununu arayan, bunların üzerine çullanan ve bedensel başkalaşımı tetiklemek için ihtiyaç duyduğu kimyasalları deniz yosunundan saflaştıran larvalara dair tasvirini kolay kolay unutmayacaktır. Kriegstein, minik genç salyangozun ilk resimlerini gösterdiğinde, kendi kendime "Bebekler her zaman öyle güzel ki!" dediğimi hatırlıyorum.

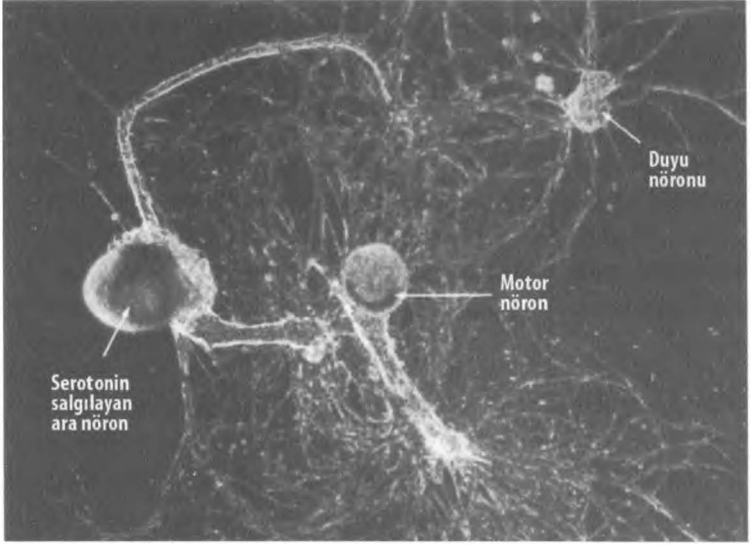
Kriegstein'in keşfinden sonra, söz konusu deniz yo-



18.2 *Aplysia*'nın hayat döngüsü. *Aplysia* larvaları belirli bir kırmızı deniz yosunuyla (*Laurencia pacifica*) beslenir ve genç salyangoza dönüşmesi için başkalaşımını tetikleyecek kimyasalları bu canlıdan alır. (Çizimin alındığı yer: *Cellular Basis of Behavior*, E. R. Kandel, W. H. Freeman and Company, 1976)

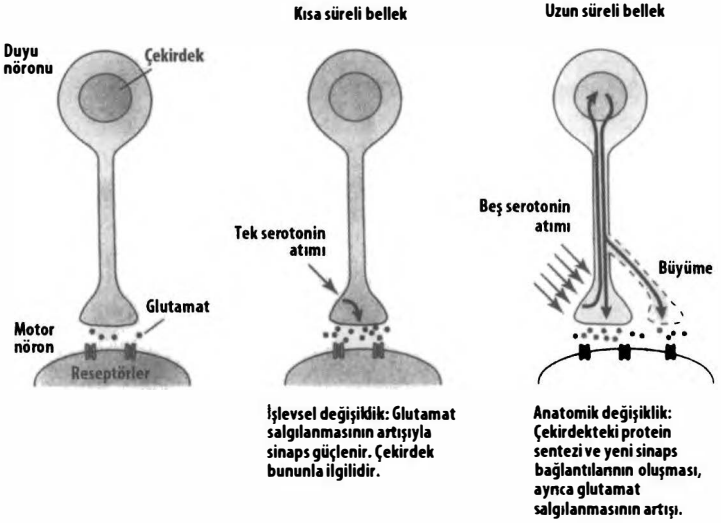
sununu yetiştirmeye başladık ve kısa süre içinde, sinir sistemi hücrelerini kültür ortamında büyütmek için gerekli olan yavru salyangozlara sahip olduk. Sıradaki büyük görev, tekil sinir hücrelerini kültürde büyütmek ve bunların sinaps kurmasını sağlamaktı; bu işi, eski öğrencim, hücre biyoloğu Samuel Schacher üstlenmişti. İki doktora sonrası öğrencisinin yardımıyla Schacher kısa süre içinde, solungaç geri çekme refleksiyle bağlantılı tekil duyu nöronlarını, motor nöronları ve ara nöronları kültür ortamında yetiştirmeyi başardı (Resim 18.3).

Artık öğrenmeyle ilgili bir devrenin unsurları doku kültürü olarak elimizdeydi. Bu devre, tek tek duyu nöronlarına ve motor nöronlara odaklanarak bellek depolamanın bileşenlerini incelememizi mümkün kıldı. Deneylerimiz, bu yalıtılmış duysal ve motor nöronların, tam da aynı sinaps bağlantılarını oluşturduklarını ve sağlıklı hayvanda olduğu gibi doku kültüründe de aynı fizyolojik davranışı sergilediklerini göstermişti. Doğada, kuyruğa uygulanan şok, serotonin salgılayan ayarıcı ara nöronları



18.3 Uzun süreli bellek araştırmaları için kullanılan, laboratuvarında büyütülmüş tekil sinir hücreleri. Kültürde yetiştirilmiş tekil duyu nöronları, motor nöronlar ve serotonin salgılayan ayarıcı ara nöronlar, solungaç geri çekme refleksini hayata geçirip ayar yapan devrenin en basit biçimini taklit eden sinapsları oluşturur. Doku kültüründe ilk kez elde edilen bu basit öğrenme devresi, uzun süreli belleğin moleküler biyolojisini incelemeyi mümkün kılmıştı. (Sam Schacher'ın izniyle)

faaliyete geçirir, böylece duyu nöronları ile motor nöronlar arasındaki bağlantıları kuvvetlendirir. Bu ayarıcı ara nöronların serotonin salgıladığını zaten bildiğimiz için, birkaç deneyden sonra, bunları kültürde yetiştirmemizin bile gerekmediğini bulduk. Duyu nöronu ile motor nöronlar arasındaki sinapsların yakınına doğrudan serotonin zerk ettik; yani canlı hayvanda, duyu nöronlarına uzanan ve serotonin salgılayan ayarıcı ara nöronların bulunduğu yere. Uzun süre aynı biyolojik sistem üzerinde çalışmanın büyük zevklerinden biri, bugünün keşiflerinin yarının deney araçları olduğunu görmektir. Bu sinir devresini araştırmakla geçirdiğimiz yıllar, bu devrenin hücreleri arasında ve içinde iletilen kilit kimyasal sinyalleri yalıtma



18.4 Tekil duyu nöronunda ve motor nöronunda kısa ve uzun süreli belleğin altyapısını oluşturan değişiklikler.

becerimiz, sistemi yönlendirmek ve daha derinden araştırmak için aynı sinyalleri kullanmamızı mümkün kılmıştı.

Kısa bir serotonin atımının, duyu hücresinden glutamat salgılanmasını artırmak suretiyle, duyu nöronları ve motor nöronlar arasındaki sinaps bağlantısını birkaç dakika boyunca kuvvetlendirdiğini bulmuştuk. Sağlıklı hayvanda olduğu gibi, sinaps kuvvetinin bu kısa süreli artışı, işlevsel bir değişikliktir: Yeni protein sentezini gerektirmez. Bunun aksine, beş ayrı serotonin atımı, ki kuyruğa uygulanan beş şoku taklit etmek üzere tasarlanmışlardı, sinaps bağlantısını günler boyu sürecek şekilde kuvvetlendirmiş, yeni sinaps bağlantılarının oluşmasına yol açmıştı; bu anatomik değişiklik, yeni proteinlerin sentezini gerektiriyordu (Resim 18.4). Bu da bize doku kültürü içinde duyu nöronlarında yeni sinaps oluşumunu tetikleyebildiğimizi gösterdi; fakat uzun süreli bellek için hangi proteinlerin önemli olduğunu henüz bulamamıştık.

Sinir biyolojisi kariyerim, çağdaş biyolojinin en büyük fikri serüvenlerinden biriyle şimdi kesintiye uğramıştı: Genlerin etkinliğini düzenleyen molekül mekanizmasının, yani dünya üzerindeki her yaşam biçiminin merkezinde bulunan şifrelenmiş kalıtsal bilginin açığa çıkarılması.

Bu serüven 1961'de, Paris Pasteur Enstitüsü'nde François Jacob ile Jacques Monod'un "Protein Sentezinde Genetik Düzenleyici Mekanizmalar" başlıklı makaleyi yayımlamalarıyla başladı.¹ Bakterileri model sistem olarak kullanıp, çarpıcı bir keşif yapmış, gen etkinliğinin düzenlenebileceğini bulmuşlardı; yani genlerin, su musluğu gibi açılıp kapanabildiğini görmüşlerdi.

Jacob ile Monod, günümüzde gerçek olduğunu bildiğimiz olguya, çıkarım yaparak ulaşmışlardı: İnsanoğlu gibi karmaşık organizmalarda bile, genomun neredeyse her geni, beden her hücresinde mevcuttur. Her hücrenin çekirdeğinde organizmanın tüm kromozomları, dolayısıyla organizmayı bütünüyle oluşturmak için gerekli genlerin tümü vardır. Bu çıkarım, biyoloji için ciddi bir soru doğurmuştu: Neden tüm genler, beden her hücresinde aynı işlevi görmüyor? Jacob ile Monod'un önerdiği yanıtın, gerçek durumu yansıttığı nihayetinde anlaşılacaktı; karaciğer hücresi karaciğer hücresidir, beyin hücresi beyin hücresidir; çünkü her hücre türünde bu genlerden bazıları açık hale getirilir, yani anlatımları gerçekleştirilir; arta kalan genler ise susturulur ya da baskılanır. Dolayısıyla her hücre türü, kendine özgü bir protein harmanına sahiptir, yani elde etmesi olası tüm proteinlerin bir altkütmesini barındırır. Bu protein karışımı sayesinde hücre, üzerine düşen özgül biyolojik işlevleri yerine getirir.

Hücrenin ideal işlevine ulaşması için genler açılır ve kapanır. Bazı genler, organizmanın neredeyse bütün

¹ Jacob ile Monod'un klasik makalesi: F. Jacob ve J. Monod, "Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins", *J. Molec. Biol.* 3 (1961):318-356.

ömrü boyunca kapalı tutulur; enerji üretimi gibi işlerle ilgisi olan genler ise her zaman açıktır; çünkü şifreledikleri proteinler, organizmanın hayatta kalması bakımından önemlidir. Fakat her hücre türünde, kimi genlerin anlamı ancak belirli zamanlarda gerçekleştirilir, kimi genler ise bedenin içinden ya da çevreden gelen sinyallere istinaden açılır ya da kapatılır. Bu savlar bir gece kafamda bir ampul yanmasını sağladı: Belki de öğrenme edimi, çevreden gelen bir dizi duyu sinyaliydi ve farklı öğrenme biçimleri, farklı duyu sinyali tiplerinden ya da örüntülerinden kaynaklanıyordu?

Genlerin faaliyetini ne tür sinyaller düzenler? Genler nasıl açılıp kapatılır? Jacob ile Monod, bakterilerde genlerin, başka genler tarafından açılıp kapatıldığını bulmuşlardı. Böylece, efektör gen ile düzenleyici gen ayrımını belirlediler. Efektör genler, enzimler ve iyon kanalları gibi efektör proteinleri şifreler; bu proteinler, özgül hücresel işlevleri ifa eder. Düzenleyici genler, düzenleyici proteinleri şifreler ve bunlar da, efektör genleri açıp kapatır. Jacob ile Monod sonra şunu sormuşlardı: Düzenleyici genlerin proteinleri, efektör genler üzerinde nasıl etki ediyor? Her efektör genin DNA dizisinde, belirli bir protein şifresi içeren bölgenin yanı sıra, bir denetim bölgesi de olduğunu ileri sürdüler; günümüzde bu özgül denetim bölgesi, başlatıcı (*promoter*) diye bilinir. Düzenleyici proteinler, efektör genlerin başlatıcı bölgelerine yapışır ve böylece, efektör genler açık mı olacak kapalı mı, onu belirler.

Bir efektör gen açık hale getirilmeden önce, düzenleyici proteinler o genin başlatıcı bölgesinde toplanır ve DNA ipliklerinin ayrışmasını kolaylaştırır. Açığa çıkan ipliklerden biri kopyalanır ve böylece haberci RNA üretilir; bu süreç, transkripsiyon olarak bilinir. Haberci RNA, genin protein sentezi talimatlarını, hücre çekirdeğinden hücre plazmasına taşır ve orada, ribozom olarak bilinen yapılar, RNA'yı proteine tercüme eder. Genin anlatımı gerçekleştirildikten sonra, iki DNA ipliği yeniden fermuar gibi kapanır ve düzenleyici proteinler bir sonraki transkripsiyonu

başlatana kadar gen suskun kalır.

Jacob ile Monod, gen etkinliğinin düzenlenmesine ilişkin kuramı belirlemekle kalmadılar, ilk gen transkripsiyonu düzenleyicilerini de keşfettiler. Bu düzenleyicilerin iki biçimi bulunur; baskılayıcılar, genleri susturan düzenleyici proteinleri şifreleyen genlerdir ve daha sonraki araştırmaların ortaya çıkardığı etkinleştiriciler, genleri açık hale getiren proteinleri şifreleyen genlerdir. Harika bir akıl yürütme ve zekice düzenlenmiş genetik deneyler sonucunda Jacob ile Monod, bağırsak bakterisi *E. coli*'ye gıda olarak bol bol laktoz şekeri verildiğinde, bakterinin, laktozu yikan bir enzimin genini etkinleştirdiğini buldular. Ortamda laktoz olmadığında, bu sindirim enziminin geni aniden kapatılıyordu. Bu iş nasıl gerçekleşir?

İki bilimci, laktoz bulunmadığında, baskılayıcı genin şifrelediği proteinin, sindirim enziminin başlatıcı bölgesine bağlandığını, böylece genin DNA'sından RNA üretilmesini engellendiğini buldular. Bakterinin yetiştiği ortama laktoz eklediklerinde, laktoz hücreye girip baskılayıcı proteinlere tutunur, başlatıcı bölgeden düşmelerini sağlar. O durumda başlatıcı, etkinleştirici genin şifrelediği proteinlerin yapışması için uygun hale gelir. Etkinleştirici proteinler efektör geni faaliyete geçirir, laktozu sindirecek enzimin üretimini başlatır.

Bu araştırmalar gösterdi ki *E. coli*, çevreden gelen ipuçlarına göre belirli genlerin transkripsiyon hızını ayarlıyor. İleriki çalışmaların ortaya koyduğuna göre, bakterinin bulunduğu ortamda glukoz derişimi düşükse, bakteri, dairesel AMP sentezleyerek tepki verir; dairesel AMP ise, hücrenin başka şeker moleküllerini sindirmesini mümkün kılan süreci başlatır.

Hücre dışından olduğu kadar (mesela farklı şekerler) hücre içinden de gelen (dairese AMP gibi ikinci haberci sinyalleri) sinyal moleküllerinin belirttiği çevresel ihtiyaçlara cevaben gen işlevinin arttığı ve azaldığının bulunması, benim için devrimci bir gelişmeydi. Kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe nasıl dönüştüğü sorusunu

molekül bağlamında yeniden ifade etmemi sağladı. Artık şunu soruyordum: Öğrenmenin özgül bir biçimine, yani çevreden gelen ipuçlarına tepki veren düzenleyici genlerin doğası nedir? Bu düzenleyici genler, belirli bir kısa süreli bellek için önemli olan kısa soluklu bir sinaps değişikliğini, belirli bir uzun süreli bellek için önemli olan uzun soluklu sinaps değişikliğine nasıl dönüştürüyor?

Omurgasızlarla yürüttüğümüz araştırmalar ve omurgalılarda gerçekleştirilmiş kimi çalışmalar, uzun süreli belleğin, yeni protein sentezi gerektirdiğini göstermişti; dolayısıyla bellek depolama mekanizması muhtemelen tüm hayvanlarda oldukça benzerdir. Dahası, Craig Bailey çarpıcı keşfiyle, *Aplysia*'da uzun süreli belleğin kalıcı olmasının sebebinin, duyu nöronlarının motor nöronlarla sinaps bağlantılarını kuvvetlendiren yeni akson terminalleri kurması olduğunu bulmuştu. Yine de herhangi bir uzun süreli bellek biçimini devreye sokan şeyin tam olarak ne olduğu hâlâ gizemini koruyordu. Uzun süreli duyarlılaştırmayı üreten öğrenme örüntüsü, belirli düzenleyici genleri mi faaliyete geçiriyor ve o genlerin şifrelediği proteinler, yeni akson terminallerinin oluşumunu yönlendirmek üzere efektör genleri mi harekete geçiriyor?

Kültür ortamında canlı duyu hücreleri ve motor hücreler üzerinde çalışarak, davranışsal sistemimizi, bu soruları ele alacak nispette indirgemıştik. Uzun süreli belleğin kritik bileşeninin yerinin, sadece iki hücre arasındaki sinaps bağlantısı olduğunu belirlemiştik. Artık, rekombinant DNA tekniklerini kullanarak şunu sorabilirdik: Uzun soluklu bu bağlantıyı, düzenleyici genler mi devreye sokup sürdürüyor?

Aşağı yukarı o dönemde çalışmalarından ötürü resmî ödüller almaya başlamıştım. Temel tıp bilimi alanında verilen Lasker Ödülü'nü 1983 yılında Vernon Mountcastle'la paylaştım; Amerika Birleşik Devletleri'nde verilen en önemli bilimsel ödüldür. İlk fahri doktoramı ise New York Yahudi

İlahiyat Fakültesi'nden aldım. Çalışmalarımın haberdar olduklarını duymak bile beni heyecanlandırmaya yetmişti. Sanırım bunu, çalışma arkadaşım Mortimer Ostow'dan öğrenmişlerdi; Ostow, psikanalize ve beyne duyduğum ilginin kıvılcımını çakan psikanalistlerden biridir.

Babam artık sağ değildi; fakat diploma törenine annem geldi. Fakültenin başkanı Gerson D. Cohen, Flatbush yeşivasında sağlam bir İbranice eğitim aldığıma göndermede bulundu; onun bu takdiri, inançlı bir Yahudi olan annemin kalbini gururla doldurdu. Sanırım babasının, yani dedemin bana İbranice öğretmesinin ödüllendirilmesi, annem için birkaç ay sonra aldığım Lasker Ödülü'nden daha anlamlıydı.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

Buck, L. ve R. Axel, "Novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition", *Cell* 65, no. 1, 1991:175-187.

Jacob, F., *The Statue Within*, İngilizceye çeviren: F. Philip. New York: Basic Books, 1988.

Kandel, E. R., A. Kriegstein ve S. Schacher, "Development of the central nervous system of *Aplysia* in the terms of the differentiation of its specific identifiable cells", *Neurosci.* 5, 1980:2033-2063.

Scheller, R. H., J. F. Jackson, L. B. McAllister, J. H. Schwartz, E. R. Kandel ve R. Axel, "A family of genes that codes for ELH, a neuropeptide eliciting a stereotyped pattern of behavior in *Aplysia*", *Cell* 28, 1982:707-719; alıntı s. 707.

Weinberg, R. A., *Racing to the Beginning of the Road: The Search for the Origin of Cancer*, San Francisco: Freeman, 1998; alıntı s. 162-163.

19

GENLER VE SİNAPSLAR ARASINDAKİ DİYALOG

Gece biliminden elde ettiğim içgörülerini, yani gen anlatımını düzenleyen proteinler hakkında aylarca kafa yorarak eriştiğim düşünceleri, gen anlatımı ve uzun süreli bellek konulu araştırmanın gündüz bilimi çerçevesine uygulamaya nihayet 1985 yılında başladım. Philip Goelet'in Columbia Üniversitesi'ne gelmesiyle birlikte bu düşünceye iyice odaklanmıştım; Goelet, Cambridge'de Tıbbi Araştırma Konseyi Laboratuvarı'nda Sydney Brenner'in yanında yetişmiş bir doktora sonrası öğrencisiydi. Goelet'yla birlikte şu şekilde akıl yürüttük: Uzun süreli bellek, yeni bilginin şifrelenmesini, sağlamlaştırılmasını, daha kalıcı bir şekilde depolanmasını gerektirir. Uzun süreli belleğin yeni sinaps bağlantıları gerektirdiği bulgusuyla birlikte, kalıcı bellek depolanması işini başardığı konusunda bir içgörü kazanmıştık. Fakat arada kalan moleküler genetik safhalarını, yani bellek sağlamlaşmasının doğasını hâlâ anlayamamıştık. Geçici kısa süreli bellek, kararlı uzun süreli belleğe nasıl dönüşüyordu?

Jacob-Monod modelinde, hücrenin etrafından gelen sinyaller, gen düzenleyici proteinleri faaliyete geçirir; bu proteinler de belirli proteinleri şifreleyen genleri açar. Böylece Goelet'yla birlikte, acaba duyarlılaştırma esnasında uzun süreli belleği devreye sokan önemli adım, benzer sinyalleri ve benzer gen düzenleyici proteinleri içeriyor mu diye merak ettik. Acaba duyarlılaştırma için gerekli olan mükerrer öğrenme alıştırmaları, hücre çekirdeğine sinyal

gönderip, düzenleyici proteinleri şifreleyen düzenleyici genleri faal hale getirdiği ve bu proteinler de yeni sinaps bağlantılarının oluşması için gerekli olan efektör genleri açtığı için mi önemli diye merak ettik. Eğer öyleyse, belleğin sağlama safhası, düzenleyici proteinlerin efektör genleri etkinleştirdiği bir zaman aralığı olabilir. Kritik dönem sırasında, yani öğrenme esnasında ve hemen sonrasında yeni protein sentezinin önlenmesinin, hem yeni sinaps bağlantılarının oluşmasını hem de kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesini önlediği buluşuna, bu düşüncemiz genetik bir açıklama getiriyordu. Yürüttüğümüz mantığa göre, protein sentezini önleyerek aslında, sinaps oluşumu ve uzun süreli bellek depolanması için yaşamsal öneme sahip protein sentezini başlatacak genlerin anlatımını önlüyorduk.

Görüşlerimizi, 1986'da *Nature* dergisinde yayımlanan "Uzun Süreli Belleğin Hülasesi" başlıklı kavramsal bir derlemede özetledik. Sinapsta kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesi için gen anlatımı gerekliyse, öğrenmeyle harekete geçen sinapsın, bir şekilde hücre çekirdeğine sinyal gönderip, belirli düzenleyici genleri faal hale getirmesi gerektiğini bu makalede ileri sürmüştük. Kısa süreli bellekte, sinapslar, daha fazla nörotransmitter salgılanması çağrısı yapmak için, hücre içinde dairesel AMP'den ve protein kinaz A'dan faydalanır. Goelet'la birlikte ileri sürdüğümüz hipoteze göre, uzun süreli bellekte bu kinaz, sinapstan hücre çekirdiğine gider, gen anlatımını düzenleyen proteinleri orada bir şekilde faaliyete geçirir.

Hipotezimizi sınamak için, sinapstan çekirdeğe gönderilen sinyali tespit etmemiz, sinyalin faaliyete geçirdiği düzenleyici genleri bulmamız, sonra da düzenleyici proteinin etkinleştirdiği efektör genleri teşhis etmemiz gerekcekti; yani, uzun süreli bellek depolanmasının altyapısını oluşturan yeni sinaps oluşumundan sorumlu genler bulunmalıydı.¹

¹ Philip Goelet'nin iki derlemesi: P. Goelet, V. F. Castellucci, S. Schacher

Doku kültüründe yarattığımız, tek duyu nöronunun tek motor nörona bağlı olduğu basitleştirilmiş sinir devresi bize, bu fikirleri sınyayabileceğimiz tam bir biyolojik sistem sağlıyordu.² Kültür ortamımızda serotonin, duyarlılaştırmanın başlattığı bir canlandırma sinyali olarak davranır. Şokun ve alıştırmaların muadili olan tek serotonin atımı, hücreyi teyakkuz haline geçirip, gelen uyarıcının geçici kısa soluklu etkisi olduğunu bildirir; oysa beş alıştırmaya denemesinin muadili olan beş atım, kalıcı ve uzun süreli bir etkiyi haber verir. Duyu nöronu içine yüksek derişimli dairesel AMP zerk edildiğinde, sinaps kuvvetinde sadece kısa soluklu değil, uzun soluklu bir artış da oluştuğunu bulduk. O dönemde, San Diego California Üniversitesi'nden Roger Tsien'le işbirliği yapıyorduk ve onun geliştirdiği yöntemden faydalanıyorduk; bu yöntem sayesinde, nöron içinde dairesel AMP'nin ve protein kinaz A'nın konumunu belirleyebiliyorduk. Tek serotonin atımının öncelikle sinapsta dairesel AMP'yi ve protein kinaz A'yı artırdığını, oysa mükerrer serotonin atımının daha da yüksek dairesel AMP derişimleri ürettiğini, protein kinaz A'nın hücre çekirdeğine gidip orada genleri etkinleştirmesini sağladığını bulduk. İleriki araştırmalar, protein kinaz A'nın, "MAP kinaz" denen başka bir kinazı devreye soktuğunu açığa çıkardı; bu kinaz da sinaps oluşumuyla ilişkilidir ve o da hücre çekirdeğine yol alır. Dolayısıyla, işleyen demirin ışıldama sebebinin, yani mükerrer duyarlılaştırma alıştırmalarının işlevlerinden birinin, uygun sinyallerin kinaz biçiminde çekirdek içine gitmesini sağladığı fikrimizi doğrulamıştık.³

ve E. R. Kandel, "The long and short of long term memory – a molecular framework", *Nature* 322 (1986):419-22; ve P. Goelet ve E. R. Kandel, "Tracking the flow of learned information from emembrane receptors to genome", *Trends Neurosci.* 9 (1986):472-99.

² *Aplysia* nöronu için doku kültürü yöntemlerini geliştirmeyi Sam Schacher, öğrencilerim Stephen Rayport'la, Pier Giorgio Montarolo'yla, Eric Proshansky'yle birlikte işbirliği içinde başlattı.

³ Dairesel AMP'ye bağımlı protein kinazın yer değiştirmesiyle ilgi-

Çekirdeğe giren bu kinazlar ne iş yapar? Nöron olmayan hücrelerle ilgili yeni çıkan yayınlardan biliyorduk ki protein kinaz A, CREB denen (dairese AMP tepki unsuruna bağlanan protein) ve başlatıcı bölgesine (dairese AMP tepki unsuru) bağlanan bir proteini faaliyete geçiriyor. Bu da bize, CREB'in, sinaps bağlantılarının kısa süreli pekişmesini uzun süreli pekişmeye dönüştüren geçişte ve yeni bağlantıların oluşmasında kilit bir bileşen olabileceğini göstermişti.

1990'da ekibimize doktora sonrası öğrencileri Pramod Dash ile Benjamin Hochner'in katılmasıyla, CREB'in *Aplysia* duyu nöronlarında mevcut olduğunu ve duyarlılaştırma hadisesinin temelindeki sinaps bağlantısı güçlenmesi için aslında elzem olduğunu bulduk.⁴ Kültür ortamı duyu nöronunun çekirdeğinde CREB'in edimine ket vurarak, bu sinaps bağlantılarının kısa süreli değil ama uzun süreli güçlenmesini engelledik. Bu sonuç şaşkınlık vericiydi: Bir düzenleyici proteine ket vurmamak, koskoca uzun süreli sinaps değişikliği sürecine ket vurmuştu! Teknik becerisi yüksek, yaratıcı bir doktora sonrası araştırmacısı olan Dusan Bartsch ileride, protein kinaz A tarafından fosforlanmış CREB'i duyu nöronlarının çekirdeğine zerk etmenin, bu bağlantıların uzun süreli pekişmesini sağlayan genleri faal hale getirmek için yeterli olduğunu bulacaktı.

Dolayısıyla, uzun süre bana beyin genlerinin davranışlara hükmettiği öğretilmiş olsa da, araştırmalarımıza

li deneylerde Roger Tsien'le işbirliği yaptık; San Diego, California Üniversitesi'nde Howard Hughes araştırmacısı olan Tsien, c-AMP bağımlı protein kinazın çekirdeğe hareketini görüntülemek için kullandığımız yöntemi geliştirmiştir. Bu çalışma için bkz. B. J. Bacsikai, B. Hochner, M. Mahaut-Smith, S. R. Adams, B. K. Kaang, E. R. Kandel ve R. Y. Tsien. "Spatially resolved dynamics of cAMP and protein kinase A subunits in *Aplysia* sensory neurons", *Science* 260 (1993):222-226.

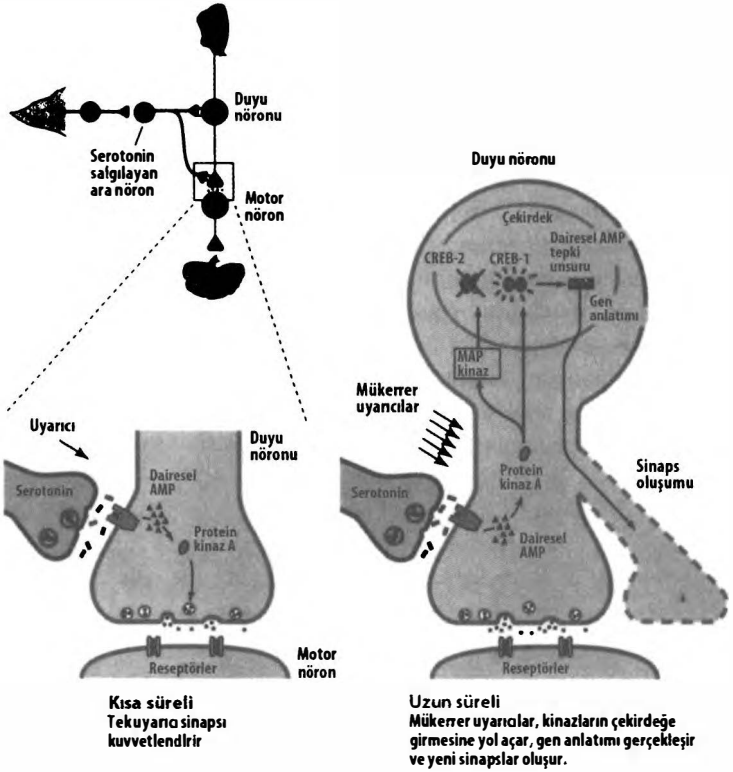
⁴ Öğrenmeyle ilişkili esneklikte CREB'in yer aldığına dair ilk bulgu şurada yayımlanmıştır: P. K. Dash, B. Hochner ve E. R. Kandel, "Injection of cAMP-responsive element into the nucleus of *Aplysia* sensory neurons blocks long-term facilitation", *Nature* 345 (1990):718-721.

göre, bakterilerde olduğu gibi beynimizde de, kaderimizin mutlak efendileri olan genler aynı zamanda çevresel şartların hizmetkârıdır. Dış dünyada gerçekleşen olaylara genler kılavuzluk eder. Örneğin kuyruğa uygulanan şok gibi çevresel bir uyarıcı, serotonin salgılayan ayarıcı ara nöronları faaliyete geçirir. Serotonin, duyu nöronu üzerine etki eder, böylece dairesel AMP miktarı artar, protein kinaz A ve MAP kinaz çekirdeğe girerek CREB'i etkinleştirir. CREB'in etkin hale gelmesi ise, hücrenin işlevini ve yapısını değiştiren genlerden protein sentezlenmesine yol açar.

1995'te Bartsch, CREB proteininin aslında iki cinsi olduğunu buldu, tıpkı Jacob ve Monod modelinde öngördüğü gibi: Gen anlatımını etkinleştiren cinsi (CREB-1) ile gen anlatımını baskılayan cinsi (CREB-2). Mükerrer uyarıcılar, protein kinaz A ile MAP kinazın hücre çekirdeğine girmesine yol açar; orada protein kinaz A, CREB-1 proteinini, MAP kinaz ise CREB-2 proteinini etkinleştirir. Dolayısıyla, sinaps bağlantılarının uzun süreli pekişmesi sadece bazı genlerin açılmasını değil, aynı zamanda kimi genlerin kapatılmasını gerektirir (Resim 19.1).⁵

Bu heyecan verici bulgular laboratuvarında ortaya çıkarken, iki şey beni yıldırım çarpmışa döndürdü. Birincisi, Jacob-Monod gen etkinliği düzenleme modelinin, bellek depolama sürecine uygulanmış halini görüyorduk. İkincisi, nöronun bütünleştirici etkisini bulan Sherrington'ın bu keşfinin çekirdek düzeyine taşındığını görüyorduk. Söz konusu koşutluk beni hayrete düşürmüştü: Hücre düzeyinde tetikleyici ve ketleyici sinaps sinyalleri sinir hücrelerinde birleşir; oysa molekül düzeyinde düzenleyici CREB proteinlerinden biri gen anlatımına imkân tanırken, öteki CREB proteini, gen anlatımına ket vurur. İki CREB dü-

⁵ *Aplysia*'da baskılayıcıyla ilgili bulgu için bkz. D. Bartsch, M. Ghirardi, P. A. Skehel, K. A. Karl, S. P. Herder, M. Chen, C. H. Bailey ve E. R. Kandel, "Aplysia CREB-2 represses long-term facilitation: Relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change", *Cell* 83 (1995):979-992.



19.1 Kısa ve uzun süreli pekişmenin molekül mekanizması.

zenleyicisi birlikte, karşıt etkileri bütünleştirirler.

Aslında, CREB'in birbirine zıt düzenleyici etkileri, bellek depolanması için bir eşik oluşturur; muhtemelen bunun sebebi, sadece önemli ve hayat kurtaran deneyimlerin öğrenilmesini sağlamaktır. Kuyruğa uygulanan mükerrer şoklar, *Aplysia* için belirgin bir öğrenme deneyimidir, diyelim ki bizim için piyano çalma ya da Fransızca yüklemelerin zaman çekimleri alıştırmaları gibi: İşleyen demir ışıldar, yani uzun süreli bellek için tekrar şarttır. Fakat prensipte, mesela araba kazasının doğurduğu hayli duygusal bir durum, uzun süreli belleğin olağan kısıtla-

malarını pas geçebilir. Böyle bir durumda, yeterince MAP kinaz molekülü, çekirdeğe öyle hızlı gönderilir ki tüm CREB-2 molekülleri etkisiz hale getirilir, böylece protein kinaz A'nın CREB-1'i etkinleştirmesi ve o deneyimi doğrudan uzun süreli belleğe çevirmesi kolaylaşabilir. Bu, "flaş bellek" denen hadisenin açıklaması olabilir: Yani canlı ayrintılarla anımsanan duygu yüklü anılar, mesela benim Mitzi'yle yaşadıklarım gibi; sanki eksiksiz bir resim çabucak ve güçlü bir şekilde beyne kazınmıştır.

Keza, kimi insanların olağanüstü hafızası, CREB-2'yle ilgili genetik farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir; çünkü o farklılıklar, CREB-1'e kıyasla bu baskılayıcı proteinin etkinliğini sınırlandırabilir. Her ne kadar uzun süreli bellek normalde, araya dinlenme dönemlerinin girdiği mükerrer ve aralıklı alıştırmalar yapılmasını gerektirse de, duygusal yükü bulunmayan tekil olaylar da ara sıra uzun süreli bellek oluşturabilir. Tek alıştırmayla öğrenme yetisi özellikle, ünlü Rus ezberci S. V. Şereşevski'de gelişmişti; aradan on sene geçse bile tek seferde öğrendiği şeyi unutmazdı. Çoğunlukla bu tür ezbercilerin yetisi kısıtlıdır: Belirli bilgi biçimlerini hatırlama konusunda olağanüstü beceri sergilemeler de kimi bilgi biçimlerini pek akılda tutamazlar. Bazı insanların görsel imgeler, müzik parçaları, satranç oyunları, şiir ya da farklı yüzler konusunda etkileyici hafızaları vardır. Polonyalı kimi Talmud hafızları, görsel bellekleri sayesinde on iki ciltlik Babil Talmudu'nun her sayfasındaki her kelimeyi, sanki o sayfa (birkaç yüz bin sayfadan biri) gözlerinin önündeymiş gibi anımsayabilir.

Bunun aksine, yaşla ilintili bellek kaybının (iyi huylu yaşlılık unutkanlığı) özelliklerinden biri, uzun süreli anıların sağlamlaştırılmamasıdır. Bu yaşlanma kusuru, sadece CREB-1 etkinleştirme yetisinin zayıflamasını değil, aynı zamanda bellek sağlamlaştırma sırasında CREB-2'nin frenleyici etkisini önlemeye yönelik sinyallerin yetersizliğini de yansıtır.

Uzun süreli belleğe geçişte CREB'in etkisinin, tıpkı kısa süreli belleğin hücrel mekanizmaları gibi, kimi hay-

van türlerinde aynı olduğu kanıtlanmıştır; bu da evrim sürecinde mekanizmanın muhafaza edildiğini gösterir. New York, Long Island Cold Spring Harbor Laboratuvarı'nda çalışan davranış genetikçisi Tim Tully, 1993'te, öğrenilmiş korkunun uzun süreli belleğini sineklerde araştırmak için şık bir yöntem geliştirdi.⁶ 1995'te Tully, moleküler genetikçi Jerry Yin ile işbirliği yaptı ve birlikte, CREB proteinlerinin *Drosophila*'da uzun süreli bellek için elzem olduğunu keşfettiler. *Aplysia*'da olduğu gibi etkinleştirici ve baskılayıcı CREB'ler önemli roller oynuyordu. Baskılayıcı CREB, kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüşmekten men ediyordu. Daha da ilginç, etkinleştirici CREB'in daha fazla kopyasını üreten mutant sinek soylarında, flaş anıların muadili vardı. Özgül bir kokunun elektrik şokuyla eşleştirildiği birkaç alıştırma denemesi, normal sineklerde o koku için ancak kısa süreli bellek yaratıyordu, fakat aynı sayıda deneme, mutant sineklerde uzun süreli korku belleğinin oluşmasına yol açıyordu. Zamanla anlaşılacaktı ki aynı CREB şalteri, bal arılarından farelere, insanlara dek çeşit çeşit canlı türünde örtük belleğin pek çok biçimi için önemlidir.⁷

Dolayısıyla, davranış tahlilini önce hücresel sinirbilimle, ardından moleküler biyolojiyle birleştirerek, temel zihinsel süreçlerin moleküler biyolojisinin altyapısını döşemeyi hep birlikte becermiştik.

⁶ *Drosophila*'da bellek araştırmalarıyla ilgili yeni protokol için bkz. T. Tully, T. Preat, S. C. Boynton ve M. Del Vecchio, "Genetic dissection of consolidated memory in *Drosophila melanogaster*", *Cell* 79 (1994): 35-47.

⁷ Öğrenilmiş korku için bellek depolanmasının artışında uzun süreli belleğin rolüne ve etkinleştiricinin önlenmesinde CREB baskılayıcının rolüne işaret eden *Drosophila* çalışmaları için bkz. J. C. P. Yin, J. S. Wallach, M. Del Vecchio, E. L. Wilder, H. Zhuo, W. G. Quinn ve T. Tully, "Induction of a dominant negative CREB transgene specifically blocks long term memory in *Drosophila*", *Cell* 79 (1994):49-58; J. C. P. Yin, M. Del Vecchio, H. Zhou ve T. Tully, "CREB as a memory modulator: Induced expression of a dCREB2 activator isoform enhances long term memory in *Drosophila*", *Cell* 81 (1995):107-115.

Kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçiş şalterinin, basit görevleri öğrenebilen çeşitli basit hayvanlarda aynı olması, cesaret vericiydi; bu durum, bellek depolanmasıyla ilgili çekirdek mekanizmaların farklı türlerde korunduğu inancımızı doğruluyordu. Fakat, nöronların hücre biyolojisi için kayda değer bir sorun oluşturuyordu. Tek bir duyu nöronunda 1.200 sinaps terminali bulunur ve yaklaşık 25 hedef hücreyle temas eder: solungaç motor nöronları, sifon motor nöronları, mürekkep bezi motor nöronları, tetikleyici ve ketleyici ara nöronlar. Kısa soluklu değişikliklerin, bu nöronların bazılarında gerçekleştiğini bazılarında ise gerçekleşmediğini bulmuştuk. Bu da mantıklıydı, çünkü kuyruğa uygulanan tek şok ya da tek serotonin atımı, dairesel AMP'yi belirli sinapslarda yerel olarak artırır. Fakat uzun süreli sinaps değişikliği, gen transkripsiyonu gerektirir; transkripsiyon, hücre çekirdeğinde gerçekleşir ve yeni proteinlerin sentezlenmesine yol açar. Normalde, yeni sentezlenmiş proteinlerin, nöronun tüm sinaps terminallerine gönderilmesi beklenir. Dolayısıyla, eğer hücrede özel bir mekanizma, değişiklikleri belirli sinapslarla kısıtlamıyorsa, nöronun tüm sinaps terminalleri uzun süreli pekişmeden etkilenecektir. Öyle olsaydı, her uzun süreli değişiklik, nöronun her sinapsında depolanırdı. Bu da bir çelişki doğuruyor: Nasıl oluyor da uzun süreli öğrenme ve bellek süreçleri, belirli sinapslarla kısıtlıdır?

Goelet'yla birlikte bu soru üzerinde epey kafa yorduk ve 1986'da *Nature* dergisinde yayımlanan derlememizde bir şema önerdik; "sinaps işaretleme" olarak bilinir: Kısa süreli bellekten ötürü belirli bir sinapsın geçici süreliğine değişmesinin, bir şekilde o sinapsı işaretlediğini ileri sürüyorduk. İşaretlenme sayesinde proteinler sinaps tarafından tanınır ve oraya yerleşmelerine izin verilir.

Hücre, proteinleri belirli sinapslara nasıl gönderiyor sorusu, özellikle Kelsey Martin'e uygun bir soruydu; son derece yetenekli bu hücre biyoloğu, Yale Üniversitesi'nden hem tıp doktorluğu hem de doktora derecesi almıştı. Har-

vard Koleji'nden mezun olduktan sonra kocasıyla birlikte Barış Müfrezesi'ne katıldılar ve Afrika'da çalıştılar. Columbia Üniversitesi'ne geldiklerinde, oğulları Ben çoktan doğmuştu. Kelsey bizim laboratuvarımıza girdikten sonra kızları Maya dünyaya geldi. Kelsey'in laboratuvardaki mevcudiyeti çok özel olmuştur; olağanüstü yeteneğiyle birinci sınıf bilim yapmasının yanı sıra, saat 16:00 ile 18:00 arasında küçük konferans-yemek salonumuzu yetenekli çocuklar için eğlenceli bir çocuk yuvasına çevirerek hepimizi neşelendirirdi.

Protein kinaz A'nın izini hücre çekirdeğine kadar sürmek ve çekirdekte düzenleyici CREB proteinlerini keşfetmek, sinapstan çekirdeğe kadar bir molekül patikası boyunca ilerlememizi sağlamıştı. Şimdi yolculuğa tersinden başlamamız gerekiyordu. Kelsey'le birlikte keşfetmemiz gereken şey, tek bir duyu hücresinde, uzun soluklu yapısal değişikliklerden geçen uyarılmış bir sinapsın, uyarılmamış sinapstan nasıl farklılaştığıydı. Bu işi, şık bir yeni hücre kültürü sistemi geliştirerek başardık.

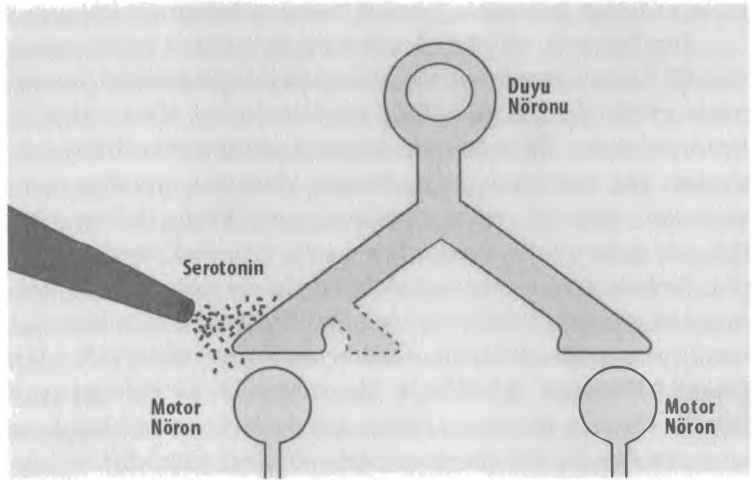
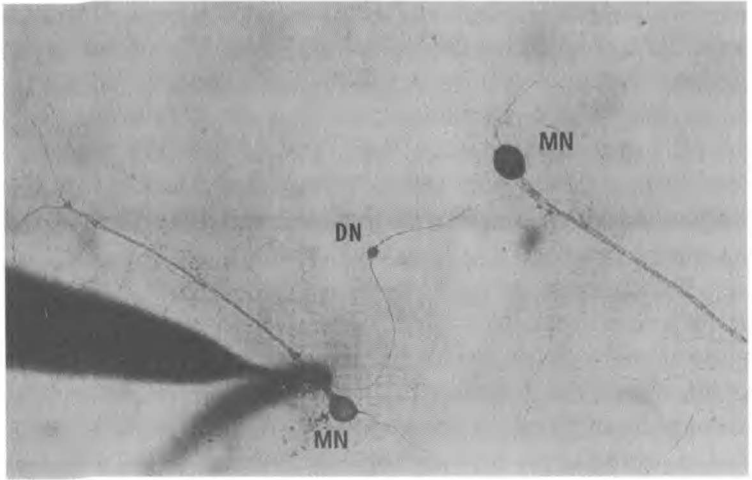
Dallanmış bir aksonu bulunan ve iki ayrı motor nöronla sinaps bağlantıları kuran tek bir duyu nöronu yetiştirdik. Davranış alıştırmalarını, eskisi gibi serotonin atımları uygulayarak taklit ettik; fakat artık serotoninini, seçmeli olarak sinaps takımlarından istediğimize uygulayabiliyorduk. Bu sinaps takımlarından birine uygulanan tek bir serotonin atımı, beklendiği üzere, sadece o sinapslarda kısa süreli pekişme meydana getirdi. Ancak, sinaps takımlarından birine uygulanan beş serotonin atımı, sadece uyarılmış sinapslarda uzun süreli pekişme ve yeni sinaps terminali oluşturdu. Bu sonuç şaşırtıcıydı; çünkü uzun süreli pekişme ve yeni sinaps oluşumu için genlerin CREB tarafından etkinleştirilmesi gerekir; bu iş ise sadece hücre çekirdeğinde gerçekleşir ve kuram gereği hücrenin tüm sinapslarını etkilemelidir. Kelsey, hücre çekirdeğinde CREB etkinliğine ket vurduğunda, uyarılmış sinapsta hem pekişmeyi hem de sinaps oluşumunu engellemiş oldu (Resim 19.2).

Bu bulgu bize, beynin hesaplama gücüyle ilgili muazzam bir içgörü kazandırdı. Her ne kadar tek nöron farklı hedef hücrelerle bin ya da daha fazla sinaps bağlantısı kursa da, tekil sinapsların hem kısa süreli hem de uzun süreli bellek oluşumunda, bağımsız bir şekilde değiştirebileceğini gösteriyor. Sinapsların uzun soluklu etkiden bağımsız olması, nörona olağanüstü hesaplama esnekliği kazandırır.

Bu sıra dışı seçicilik nasıl ortaya çıkıyor? İki olasılığı değerlendirdik: Nöronlar, haberci RNA'yı ve proteinleri sadece uzun süreli bellek için işaretlenmiş sinapslara mı gönderiyor? Yoksa haberci RNA ve proteinler nöronun tüm sinapslarına gönderiliyor da sadece işaretlenmiş sinapslar mı bunlardan faydalanabiliyor? Önce ikinci hipotezi sınavarak işe başladık, çünkü bunu araştırmak kolaydı.

Bu "işaretli büyüme" sürecini mümkün kılan etken neydi? Kelsey, işaretlenmiş sinapta iki gelişmenin yaşanması gerektiğini buldu. İlki, protein kinaz A'nın etkinlik kazanmasıdır. Eğer protein kinaz A sinapta etkinleştirilmezse, hiç pekişme gerçekleşmez. İkincisi, *yemel* protein sentezini düzenleyen mekanizmanın etkinleştirilmesidir. Bu çok şaşırtıcı bir buluştu ve sinir hücresi biyolojisinin pek farkında olunmayan, dolayısıyla da çoğunlukla görmezden gelinen büyüleyici bir alanına yeni bir anlam kazandırmıştı. Şimdi Irvine, California Üniversitesi'nde olan Oswald Steward, 1980'lerin ilk yarısında, protein sentezi büyük oranda nöronun hücre gövdesinde gerçekleşse de sinapslarda da bir parça protein sentezi yapıldığını keşfetmişti.

Elde ettiğimiz bulgular, yerel protein sentezinin işlevlerinden birinin, sinaps bağlantısının uzun süreli kuvvetlenmesini sürdürmek olduğunu göstermişti. Sinapta yerel protein sentezine ket vurduğumuz zaman, uzun süreli pekişme süreci yine de başlamış ve yeni terminaller oluşmuştu; zira hücre gövdesinden sinapsa gönderilen proteinlerden faydalanmışlardı. Fakat bu yeni oluşumlar sürdürülemiyor, sinaps bir gün sonra eski haline dönü-



**Tek serotonin atımı,
uyarılan sinapsı
kuvvetlendiriyor.**

**Beş serotonin atımı,
yeni terminallerin
oluşumuna yol açıyor.**

**Uyarılmayan sinapta
hiçbir değişiklik
görünmüyor.**

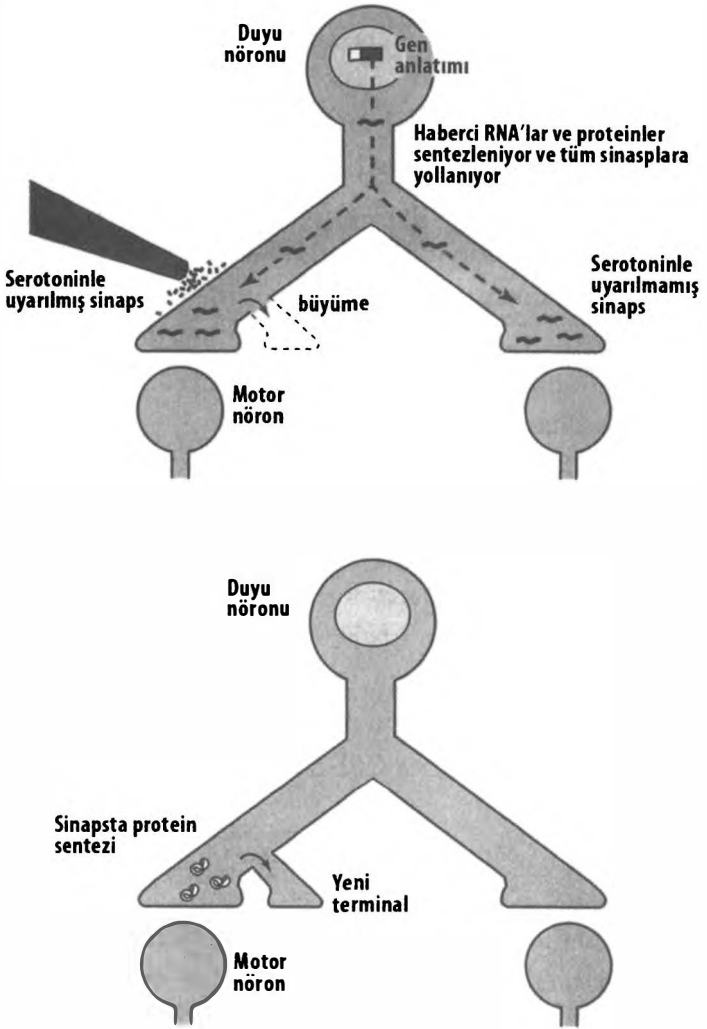
19.2 Sinaps değişikliklerinde serotoninin rolünü araştırmak için kurulmuş düzenek. Dallanmış aksonu olan duyu nöronu (fotoğrafta DN, yukarıda), iki motor nöronla (MN) sinapslar oluşturuyor. Serotonin bu sinapslardan sadece bir tanesine uygulanıyor. Sadece bu sinaps kısa ve uzun süreli değişiklikler geçiriyor. (Görüntü, Kelsey Martin'in izniyle)

yordu. Dolayısıyla, hücre gövdesinde sentezlenip terminallere yollanan proteinler, sinaps oluşumunu başlatmak için yeterlidir; fakat bu oluşumu sürdürmek için yerelde sentezlenmiş proteinler gereklidir (Resim 19.3).

Bu sonuçlar, uzun süreli bellek araştırmalarında yeni bir pencere açmıştı. İki bağımsız mekanizmanın iş başında olduğunu gösteriyorlardı. Süreçlerden biri, hücre çekirdeğine protein kinaz A gönderip CREB'i etkinleştiriyor, böylece yeni sinaps bağlantılarının oluşumu için gerekli proteinleri şifreleyen efektör genleri faal hale getirerek uzun süreli sinaps pekişmesini başlatıyordu. Öteki süreç, yeni oluşmuş sinaps terminallerini yaşatarak bellek depolanmasını sürdürür; bu mekanizma, yerel protein sentezini gerektirir. Dolayısıyla, başlatmak ve sürdürmek için iki ayrı süreç olduğunu anladık. Peki, ikinci mekanizma nasıl çalışıyordu?

1999'da tam da bu noktada, son derece özgün ve etkin bilimci Kausik Si laboratuvarımıza katıldı. Kausik, Hindistan'ın küçük bir kasabasındandı; babası beldenin lisesinde öğretmenlik yapıyormuş. Oğlunun biyolojiye ilgi duyduğunu fark edince, yörenin biyoloji öğretmeni olan meslektaşından, çocuğu kanatları altına almasını istemiş. Bu biyoloji öğretmeni Kausik'e epey şey öğretmiş ve genetik mekanizmalara ilgisini uyandırmış, aynı zamanda Kausik'i Amerika Birleşik Devletleri'nde biyoloji yüksek lisansı yapması için cesaretlendirmiş; nihayetinde Kausik, doktora sonrası eğitimi için Columbia'ya laboratuvarına geldi.

Kausik, doktorasını mayada protein sentezi konusunda yapmıştı; Columbia Üniversitesi'ne geldikten sonra, *Aplysia*'da yerel protein sentezi sorunu üzerine kafa yormaya başladı. Haberci RNA moleküllerinin hücre çekirdeğinde sentezlendiğini ve özgül sinapslarda proteine çevrildiğini biliyorduk. Dolayısıyla esas soru şuydu: Terminallere gönderilen haberci RNA faal halde midir? Yoksa uyku halinde mi gönderilir: İşaretlenmiş sinapsta Beyaz Atlı Prens molekülünün kendisini öpmesini bekleyen



19.3 Uzun süreli değişikliğin iki mekanizması. Yeni proteinler tüm sinaplara gönderiliyor (yukarıda), fakat sadece serotoninle uyarılmış sinapslar, yeni akson terminali oluşturmak için bu proteinlerden faydalaniyor. Yerelde sentezlenmiş proteinler (aşağıda), gen anlatımının başlattığı büyümeyi sürdürmek için gereklidir.

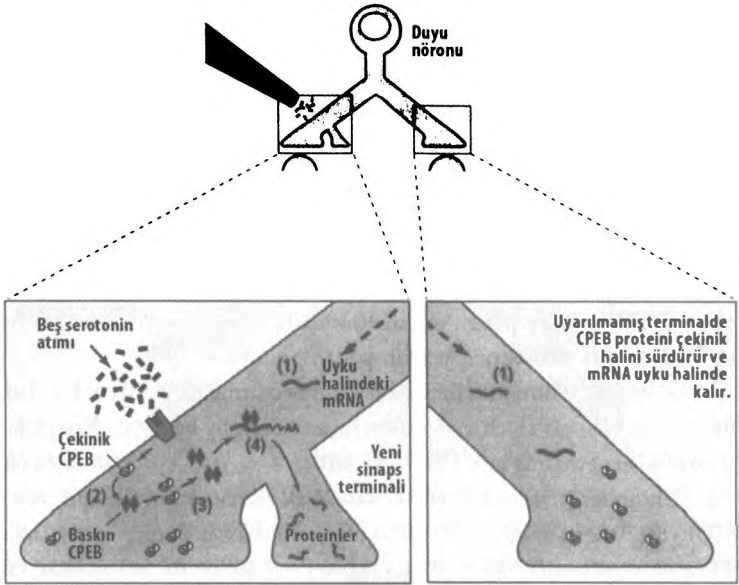
Uyuyan Güzel'e mi benzer?

Kausik, Uyuyan Güzel hipotezini benimsemişti. Uyku halindeki haberci RNA moleküllerin, uygun şekilde işaretlenmiş sinapsa ulaşp belirli bir sinyalle karşılaştıklarında faal hale geldiğini ileri sürdü. Kurbağa gelişiminde bu tarz düzenlemeye dair ilginç bir örneğe işaret etmişti. Kurbağa yumurtası döllenip olgunlaştıkça, uyku halindeki haberci RNA molekülleri, yerel protein sentezini düzenleyen yeni bir protein tarafından uyandırılır ve etkinleştirilir. Bu protein CPEB (hücre plazmasında çoklu adenilleşme unsuruna bağlanan protein) olarak bilinir.

Belleğin altyapısını oluşturan moleküler süreçler labirentinin derinliklerine yolculuğumuz sürdükçe, Kausik, *Aplysia*'da yeni bir CPEB biçiminin o aradığımız Beyaz Atlı Prens olduğunu buldu. Bu molekül sadece sinir sisteminde mevcuttur, nöronun tüm sinapslarında bulunur, serotonin tarafından etkinleştirilir ve protein sentezini ve yeni sinaps oluşumunu sürdürmek için etkinleştirilmiş sinapslarda gereklidir. Fakat Kausik'in bulgusu, soruyu bir adım ileri taşıdı; çoğu protein, saatler içinde yıkılır ve yok edilir. Daha uzun süreli sinaps oluşumunu sürdüren şey nedir? Mitzi'yle ilgili anımı ömür boyu canlı tutan şey ilkece nedir?

Kausik yeni CPEB'in amino asit dizisine dikkatle baktıkça, çok tuhaf bir şey fark etti. Proteinin bir ucu, tüm prion vasıflarını taşıyordu.

Prionlar muhtemelen, çağdaş biyolojinin bildiği en acayip proteinlerdir. Prionları ilk olarak, San Francisco California Üniversitesi'nden Stanley Prusiner, sığırlarda deli dana hastalığı (sığırların süngerimsi beyin hastalığı) ve insanlarda Creutzfeldt-Jakob hastalığı (bu hastalık, bilimsel meslek hayatının zirvesindeyken Irving Kupfermann'ı 2002 yılında feci bir şekilde öldürmüştür) gibi birtakım gizemli nörodejeneratif hastalıkların etkeni olarak keşfetmiştir. Prionların öteki proteinlerden farkı, işlevleri ayrı iki şekil ya da yapı halinde katlanabilmeleridir; bu şekillerden biri baskın, öteki çekiniktir. Prionları



19.4 Uzun süreli bellek ve prion benzeri CPEB proteini. Önceki uyarıcının sonucu olarak duyu hücresinin çekirdeği, uyku halindeki haberci RNA'ları (mRNA) tüm akson terminallerine yollar (1). Terminallerden birine uygulanan beş serotonin atımı, tüm sinapslarda bulunan prion benzeri proteini (CPEB), baskın ve kendi kendine yayılan biçime çevirir (2). Baskın CPEB, çekinik CPEB'leri baskın biçime dönüştürebilir (3). Baskın CPEB, uyku halindeki haberci RNA'yı etkinleştirir (4). Etkinleşen haberci RNA, yeni sinaps terminalinde protein sentezini düzenler, sinapsı kararlı hale getirir, belleği devam ettirir.

şifreleyen genler çekinik biçimi üretir; fakat bu çekinik biçim, ya muhtemelen Irving'de olduğu gibi sırf tesadüfen ya da proteinin etkin biçimini içeren gıdaların vücuda alınmasıyla baskın biçime çevrilebilir. Prionun baskın biçimi, hücreler için ölümcül olabilir. Prionların öbür proteinlerden ikinci bir farklılığı, baskın biçimin kendini yayabilmesidir; çekinik prion yapısının şekil değiştirmesine ve böylece baskın biçim haline gelip kendini yaymasına sebep olurlar (Resim 19.4).

Hatırlıyorum, 2001 baharının güzel bir öğlenden sonrasıydı; ofisimin penceresi dışında parlak güneş ışığı

Hudson nehri üzerinde şavkıyordu. Kausik ofisime girip şunu sordu: “CPEB’in prion benzeri özellikleri olduğunu söylesem ne derdin?”

Çılgın bir fikir! Fakat doğruysa, uzun süreli belleğin, sabit protein yıkımına ve çevrimine rağmen sinapslarda nasıl sonsuza dek sürdürüldüğünü açıklayabilirdi. Açıkçası, kendini yayan bir molekül, sinapsta sonsuza dek kalabilir, yeni oluşmuş sinaps terminallerini yaşatmak için gerekli olan yerel protein sentezini düzenleyebilir.

Uzun süreli bellekle ilgili gece yarısı tefekkürlerimde, prionların bir şekilde uzun süreli bellekte yer alabileceği fikrini öylesine kafamdan geçirmiştim. Dahası, Prusiner’in prionlarla ve prion hastalıklarıyla ilgili çığır açıcı çalışmalarına aşındırdım; bu çalışmalarından ötürü Prusiner, 1997 Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülü’nü alacaktı. Dolayısıyla, yeni CPEB biçiminin prion olabileceğini asla öngörmemiş olsam da, Kausik’in görüşleri beni anında heyecanlandırmaya yetmişti.

Prionlar, mayada büyük bir çalışma sahası oluşturuyordu; fakat nöronlarda yeni CPEB biçimini Kausik’in keşfetmesine dek, kimse bu proteinlerin normal bir işlevini teşhis etmemişti. Dolayısıyla Kausik’in keşfi, öğrenme ve bellek araştırmalarına yeni içgörüler kazandırmakla kalmamış, aynı zamanda biyolojide yeni bir saha açmıştı. Solungaç geri çekme refleksinin duyu nöronlarında, CPEB’in eylemsiz, yayılmayan biçimden faal, yayılan biçime dönüşümünün serotonin tarafından denetlendiğini kısa süre içinde bulduk; serotonin, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe çevrilmesi için gerekli transmitter moleküldür (Resim 19.4). CPEB’in kendini yayan biçimi, yerel protein sentezini devam ettirir. Dahası, kendi kendini yayma hali kolay kolay tersine çevrilemez.

Yeni prion değişkesinin bu iki özelliği, bellek depolanması için onu ideal bir tasarım haline getiriyor. Yerel protein sentezi için önemli bir proteinin kendi kendine yayılması, bilginin seçili bir sinapsta ve daimi olarak saklanmasını mümkün kılar ve nöronun hedef hücrelerle kur-

duğu öteki sinapslarda bilginin saklanamamasını sağlar, ki Kausik kısa süre içinde bunu da keşfedecekti.

Belleğin kalıcılığıyla, hatta beynin iş görmesiyle bu yeni prionun alakasını keşfetmenin yanı sıra, Kausik ve ben, prionların iki yeni biyolojik özelliğini de bulmuştuk. Birincisi, serotonin gibi normal bir fizyolojik sinyal, CPEB'in bir biçimden ötekine dönüşmesinde önemlidir. İkincisi, CPEB, fizyolojik bir amaca hizmet ettiği bilinen, ilk kendi kendine yayılan prion biçimidir; bu vakada, sinaps pekişmesinin ve anı depolanmasının sürdürülmesinde rol alıyor. Daha önce incelenmiş öteki vakalarda kendini yayan prionlar, ya sinir hücrelerini öldürerek hastalıklara ve ölüme yol açıyordu ya da nadiren etkisizlerdi.

Kausik'in keşfinin, yeni bir biyoloji buz dağının görünen yüzü olduğuna inanıyorduk. Prensip te bu mekanizma, yani bir proteinde kalıtsal olmayan ve kendini yayan bir değişikliği etkinleştirmek, gelişim ve gen transkripsiyonu dahil pek çok farklı biyolojik bağlamda işleyebilirdi.

Laboratuvarımdan çıkan bu ilginç bulgu, temel bilim, şaşırtıcı gelişmelerle bezeli esrarengiz bir roman olabileceğini gösteriyor: Yeni, hayret verici bir süreç, hayatın keşfedilmemiş bir köşesinde saklanıyordur ve daha sonra, kapsamlı bir önemi olduğu keşfedilir. Bizim eriştiğimiz bulgu, birtakım tuhaf beyin hastalıklarının altyapısını oluşturan molekül süreçlerinin aynı zamanda uzun süreli belleğin, yani sağlıklı işleyen beynin temel bir işlevinin de altyapısını oluşturduğunu açığa çıkarması bakımından sıra dışıydı. Temel biyoloji, çoğunlukla hastalıklarla ilgili anlayışımıza katkıda bulunur; sağlıklı durumumuzla ilgili anlayışımıza değil.

Geçmişe dönüp baktığımızda, uzun süreli duyarlılaştırmaya dair araştırmalarımız ve prion benzeri mekanizmaları keşfedişimiz, üç yeni ilkeyi öne çıkarmıştır; bu ilkeler sadece *Aplysia*'da değil, insanlar dahil tüm hayvanlarda

bellek depolanmasıyla ilgilidir.⁸ Birincisi, uzun süreli belleğin etkinleştirilmesi, genlerin açılıp kapanmasını gerektirir. İkincisi, hangi deneyimlerin bellekte depolanacağıyla alakalı biyolojik bir kısıtlama mevcuttur. Uzun süreli bellek genlerinin açık hale gelmesi için, CREB-1 proteinleri etkinleştirilmeli ve belleği kuvvetlendiren genleri baskılayan CREB-2 etkisizleştirilmelidir. İnsanlar öğrendiği her şeyi hatırlamadığı için, ki kimse zaten bunu istemezdi, açıktır ki baskılayıcı proteinleri şifreleyen genler, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüştürülmesinde yüksek bir eşik belirler. Uzun vadede ancak belirli hadiseleri ve deneyimleri hatırlamamızın sebebi budur; çoğu şeyi düpedüz unuturuz. Bu biyolojik kısıtlamayı aradan çekmek, uzun süreli belleğe geçişi tetikler. CREB-1'in etkinleştirdiği genler, yeni sinaps oluşumu için gereklidir. Uzun süreli belleğin oluşması için genlerin açık hale getirilmesi zorunluluğu, genlerin sadece davranışları belirleyen etkenler olmadığını, ayrıca öğrenme benzeri çevresel uyarıcılara da tepki verdiklerini açıkça gösterir.

Son olarak, yeni sinaps terminallerinin oluşması ve sürdürülmesi, belleği kalıcı hale getirir. Dolayısıyla, bu kiptan herhangi bir şeyi hatırlayacaksanız, bunun sebebi, okumayı bitirdiğinizde beyninizin hafif değişecek olması-

⁸ Bal arılarında CREB'le ilgili bulgu için bkz. D. Eisenhardt, A. Friedrich, N. Stollhoff, U. Müller, H. Kress ve R. Menzel, "The *AmCREB* gene is an ortholog of the mammalian CREB/CREM family of transcription factors and encodes several splice variants in the honeybee brain", *Insect Molecular Biol.* 12 (2003):373-382. Farelerin öğrenilmiş korkusunda CREB'e dair bulgular için bkz. P. W. Frankland, S. A. Josselyn, S. G. Anagnostaras ve diğ., "Consolidation of CS and US representations in associative fear conditioning", *Hippocampus* 14 (2004):557-569; ve S. Kida, S. A. Josselyn, S. P. de Ortiz ve diğ., "CREB required for the stability of new and reactivated fear memories", *Nature Neurosci.* 5 (2002):348-355. İnsanların öğrenmesinde CREB'le ilgili bulgular için bkz. J. M. Alarcon, G. Mallaret, K. Touzani, S. Vronskaya, S. Ishii, E. R. Kandel ve A. Barco, "Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in *CBP*^{-/-} mice: A model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi Syndrome and its amelioration", *Neuron* 42 (2004):947-959.

dır. Deneyimler sonucu yeni sinaps bağlantıları kurma yetisi, evrim boyunca muhafaza edilmiş görünüyor. Bir örnek vermek gerekirse, basit hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da, beden yüzeyinin korteks haritaları, duyu patikalarından gelen değişken girdilere göre sürekli değişime açıktır.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Bailey, C. H., P. Montarolo, M. Chen, E. R. Kandel ve S. Schacher, "Inhibitors of protein and RNA synthesis block structural changes that accompany long-term heterosynaptic plasticity in *Aplysia*", *Neuron* 9, 1992:749-58.
- Bartsch, D., A. Casadio, K. A. Karl, P. Serodio ve E. R. Kandel, "CREB-1 encodes a nuclear activator, a repressor, and a cytoplasmic modulator that form a regulatory unit critical for long-term facilitation", *Cell* 95, 1998:211-23.
- Bartsch, D., M. Ghirardi, A. Casadio, M. Giustetto, K. A. Karl, H. Zhu ve E. R. Kandel. "Enhancement of memory-related long term facilitation by ApAF, a novel transcription factor that acts downstream from both CREB-1 and REB-2", *Cell* 103, 2000:595-608.
- Casadio, A., K. C. Martin, M. Giustetto, H. Zhu, M. Chen, D. Bartsch, C. H. Bailey ve E. R. Kandel, "A transient neuron-wide form of CREB-mediated long-term facilitation can be stabilized at specific synapses by local protein synthesis", *Cell* 99, 1999:221-37.
- Chain, D. G., A. Casadio, S. Schacher, A. N. Hegde, M. Valbrun, N. Yamamoto, A. L. Goldberg, D. Bartsch, E. R. Kandel ve J. H. Schwartz, "Mechanisms for generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase required for long-term facilitation in *Aplysia*", *Neuron* 22, 1999:147-56.
- Dale, N. ve E. R. Kandel, "L-glutamate may be the first excitatory transmitter of *Aplysia* sensory neurons", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 1993):7163-7167.
- Glanzman, D. L., E. R. Kandel ve Schacher, "Target-dependent structural changes accompanying long-term synaptic

- facilitation in Aplysia neurons”, *Science* 249, 1990:799-802.
- Kaang, B. K., E. R. Kandel ve S. G. N. Grant, “Activation of c-AMP responsive genes by stimuli that produce long-term facilitation in Aplysia sensory neurons”, *Neuron* 10, 1993:427-35.
- Lorenz, K. Z., *The Foundations of Ethology*, New York: Springer Verlag, 1981.
- Martin, K. C., D. Michael, J. C. Rose, M. Barad, A. Casadio, H. Zhu ve E. R. Kandel, “MAP kinase translocates into the nucleus of presynaptic cell and is required for long-term facilitation in Aplysia”, *Neuron* 18, 1997:899-912.
- Martin, K. C., A. Casadio, H. Zhu, E. Yaping, J. Rose, C. H. Bailey, M. Chen ve E. R. Kandel, “Synapse specific transcription-dependent long-term facilitation of the sensory to motor neuron connection in Aplysia: A function for local protein synthesis in memory storage”, *Cell* 91, 1997:927-38.
- Mayford, M., A. Barzilai, F. Keller, S. Schacher ve E. R. Kandel, “Modulation of an NCAM-related adhesion molecule with long-term synaptic plasticity in Aplysia”, *Science* 256, 1992:638-44.
- Montarolo, P. G., P. Goelet, V. F. Castellucci, J. Morgan, E. R. Kandel ve S. Schacher, “A critical period for macromolecular synthesis in long-term heterosynaptic facilitation in Aplysia”, *Science* 234, 1986:1249-54.
- Montminy, M. R., K. A. Sevarino, J. A. Wagner, G. Mandel ve R. H. Goodman, “Identification of a cyclic-AMP-responsive element within the rat somatostatin gene”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83, no 18, 1986:6682-86.
- Prusiner, S. B., “Prions”, *Les Prix Nobel/The Nobel Prizes*, hazırlayan: Nobel Vakfı. Stokholm: Almqvist& Wiksell International, 1997.
- Rayport, S. G. ve S. Schacher. “Synaptic plasticity in vitro: Cell culture of identified Aplysia neurons mediating short term habituation and sensitization”, *J. Neurosci.* 6, 1986:759-63.
- Schacher, S., V. F. Castellucci ve E. R. Kandel, “cAMP evokes long-term facilitation in Aplysia sensory neurons that requires new protein synthesis”, *Science* 240, 1988:1667-69.
- Si, K., M. Giustetto, A. Etkin, R. Hsu, A. M. Janisiewicz, M. C. Miniaci, J. H. Kim, H. Zhu ve E. R. Kandel, “A neuronal

isoform of CPEB regulates local protein synthesis and stabilizes synapse-specific long-term facilitation in Aplysia”, *Cell* 115, 2003:893-904.

Si, K., S. Lindquist ve E. R. Kandel, “A neuronal isoform of the Aplysia CPEB has prion-like properties”, *Cell* 115, 2003:879-91.

Steward, O. ve E. M. Schuman. “Protein synthesis at synaptic sites on dendrites”, *Annu. Rev. Neurosci.* 24, 2001:299-325.

DÖRT

Bu sahneler... yıllar geçtikçe bunlar neden kaybolmuyor, nispeten dayanıklı bir malzemedan yapılmış oldukları için mi?

Virginia Woolf, "Geçmişin Eskizi" (1953)

20

KARMAŞIK BELLEĞE DÖNÜŞ

Belleğin biyolojik temeli üzerinde ilk çalışmaya başladığımda, üç basit öğrenme biçiminden doğan bellek depolanmasına odaklanmıştım: alışma, duyarlılaştırma ve klasik koşullama. Basit bir devinim davranışı öğrenmeyle değiştiğinde, o değişikliklerin, davranıştan sorumlu sinir devresini doğrudan etkilediğini ve mevcut bağlantıların kuvvetini değiştirdiğini bulmuştum. Sinir devresinde depolanan o ânı, anında anımsanabilir.

Bu bulgu, örtük belleğin biyolojisiyle ilgili ilk içgörümüzü kazandırmıştı: Örtük bellek, bilinçli anımsanmayan anı biçimidir. Örtük bellek sadece basit algısal ve motor becerileri değil, aynı zamanda ilkesel olarak, bale rin Margot Fonteyn'in parmak ucu dönüşlerini, Wynton Marsalis'in trompet çalma tekniğini, Andre Agassi'nin şaşmaz geri çizgi vuruşlarını ve bisiklet süren yetişkinlerin bacak hareketlerini sağlar. Örtük bellek, bilinçli bir şekilde denetlenmeyen yerleşik hareketlerin uygulanmasında bize kılavuzluk eder.

En başta bana ilham vermiş olan daha karmaşık bellek, yani insanlara, nesnelere ve mekânlara yönelik açık bellek, bilinçli bir şekilde anımsanır ve normalde imgelerle ya da kelimelerle ifade edilir. Açık bellek, *Aplysia*'da incelediğim basit refleksten çok daha karmaşıktır. Hipokampusun ve medyal şakak lobunun incelikli sinir devrelerine dayanır ve depolanması için pek çok olası yer mevcuttur.

Açık bellek fazlasıyla kişiye özgüdür. Kimi insanlar hep bu anılarla yaşar. Virginia Woolf bu sınıfa giriyor.

Çocukluğuyla ilgili hatıraları her zaman bilincinin kıyısında, her daim bunları çağırıp günlük anların içine yerleştirebilirdi; ayrıca, anımsadığı deneyimlerinin ayrıntılarını betimlemek gibi muhteşem bir yeteneği vardı. Dolayısıyla, annesinin ölümünden yıllar sonra Woolf'un annesiyle ilgili anıları hâlâ tazeydi:

... işte oradaydı, çocukluğumu niteleyen o büyük Katedral avlusunun tam merkezinde duruyordu; en baştan beri oradaydı. İlk hatıram onun kucacı.... Sonra onu beyaz elbisesiyle balkonda görüyorum.... Öldüğünde on üç yaşında olmama rağmen, kırk dört yaşına kadar bende takıntı haline geldiği bir gerçek.

... bu sahneler ... yıllar geçtikçe bunlar neden kaybolmuyor, meğer ki nispeten dayanıklı bir malzemedен yapılmış olsunlar?¹

Geçmiş yaşamlarını ancak ara sıra hatırlayan insanlar da var. Dönem dönem, geçmişi düşünür ve dairemize gelip *Kristallnacht* günü evimizi terk etmemizi emreden iki polis memurunu anımsarım. Bu hatıra bilincime girdiği zaman, bir kez daha polislerin mevcudiyetini görüp hissedirim. Annemin suratındaki endişe ifadesini gözümde canlandırabiliyorum, o kaygıyı bütün bedenimde hissedebiliyorum, bozuk para ve pul koleksiyonlarını yanına alan ağabeyimin hareketlerindeki özgüveni algılayabiliyorum. Bu hatıraları, küçük dairemizin mekânsal düzeninin bağlamına yerleştirdiğim zaman, arta kalan ayrıntılar zihnimde şaşırtıcı bir netlikle beliriyor.

Bir hadiseyle ilgili böylesi ayrıntıları hatırlamak, bir rüyayı anımsamaya ya da rol aldığımız bir filmi izlemeye benzer. Geçmişte yaşadığımız duyguları bile hatırlayabiliriz, tabii daha basitleşmiş halleriyle. Hizmetçimiz Mitzi'yle

¹ Virginia Woolf, "Geçmişin Eskizleri" başlıklı yazısında annesiyle ilgili hatıralarını kaleme almıştır; bu metin şu kitapta yeniden basılmıştır: J. Schulkind (ed.), *Moments of Being*, New York: Harcourt Brace, 1985, s. 98; gönderme yapılan yer: S. Nalbatian, *Memory in Literature: Rousseau to Neuroscience*, New York: Palgrave Macmillan, 2003.

yaşadığım romantik ilişkinin duygusal bağlamını hâlâ kısmen hatırlıyorum.

Tennessee Williams'ın *The Milk Train Doesn't Stop Here Anymore* [Süt Treni Artık Burada Durmuyor] başlıklı kitabında, açık bellek değimiz şeyi betimlerken yazdığı gibi: "Size hiç ... hızla geçip giden ve ardından bakakaldığınız şimdiki an haricinde, yaşam anılardan ibaretmiş gibi geldi mi? Gerçekten salt hatıradır yaşam ... geçmekte olan her an dışında."²

Açık bellek hepimiz için, zamanın ve mekânın ötesine sıçrayıp geçmişte kaybolmuş fakat bir şekilde zihnimizde yaşamaya devam eden hadiseleri ve duyguları anımsamayı mümkün kılar; fakat münferit bir hatırayı anımsamak, o hatıra ne kadar önemli olursa olsun, albümde fotoğraf bulmaya benzemez. Hatıraların anımsanması, yaratıcı bir süreçtir. Beynin sadece çekirdek anıyı depoladığı düşünülüyor. Anımsamayla birlikte, bu çekirdek anı işlenir ve yeniden inşa edilir, bu arada eklenen, çıkarılan, çarpıtılan, ayrıntı kazandırılan şeyler olur. Peki, kendi kişisel geçmişimi böyle canlı duygularla gözden geçirmemi sağlayan biyolojik süreçler hangileridir?

Altınıncı doğum günüm yaklaşırken, hipokampus ve açık bellek çalışmalarına dönme cesaretini nihayet toplamıştım. *Aplysia*'nın basit refleks devresinden öğrendiğimiz temel molekül ilkelerinden bazıları acaba memeli beyninin karmaşık sinir devreleri için de geçerli mi diye uzun süredir merak ediyordum. 1989'a gelindiğinde, üç büyük buluş, bu soruyu laboratuvarda araştırmayı mümkün kılmıştı.

Birincisi, hipokampus piramit hücrelerinin, hayvanın mekânsal ortam algısında önemli bir rol oynadığının keşfedilmesiydi. İkincisi, hipokampusta çarpıcı bir sinaps

² Christof Koch, Tennessee Williams'ın kitabından alıntıyı şu kitapta yapıyor: *The Quest for Consciousness: A Neurobiological Approach*, Englewood, Col.: Roberts, 2004, s. 98.

kuvvetlendirme mekanizmasının keşfedilmesi; bu mekanizmaya uzun süreli potansiyel artışı denmişti. Pek çok araştırmacı, bu mekanizma belki açık belleğin altyapısını oluşturuyor diye düşünüyordu. Üçüncü buluş, öğrenmeyle ilgili molekül temelli yaklaşımımın en alakalı olanıydı; farelerin genetiğini değiştirmek için çok güçlü yeni yöntemler icat edilmişti. Çalışma arkadaşlarımla birlikte o yöntemleri beyne uyarlayacaktık; amacımız, tıpkı *Aplysia*'da örtük belleği araştırdığımız gibi, moleküllerin ayrıntılarına girerek hipokampusta açık belleği keşfetmekti.

Hipokampusta yeni araştırma çağı 1971'de başlamıştı; o yıl University College London'dan John O'Keefe, dulusal bilgiyi hipokampusun nasıl işlediği hakkında inanılmaz bir keşif yaptı. Fare hipokampusunda nöronların, görüntü, ses, dokunma ya da acı gibi tek duyu kipinde bilgi kaydı yapmadığını, hayvanı çevreleyen alanla ilgili kayıt yaptığını buldu; bu kip, farklı duylardan gelen bilgiyi temel alır. O'Keefe, fare hipokampusunda dış mekâna dair bir temsil, bir harita bulunduğunu ve bu haritanın birimlerinin, mekânla ilgili bilgiyi işleyen hipokampus piramit hücreleri olduğunu da gösterdi. Aslında, bu nöronlarda aksiyon potansiyeli örüntüsü mekândaki belirli alanlarla o kadar ilişkilidir ki O'Keefe bunlardan "mevki hücresi" diye bahseder.³ O'Keefe'nin keşfinden kısa süre sonra, kemirgenlerle yapılan deneyler, hipokampusta oluşan hasar yüzünden hayvanların uzamsal bilgiye dayanan görevleri öğrenme becerisinin aksadığını göstermişti. Bu bulgu, uzamsal haritanın, mekânı tanımada ve etrafımızdaki çevreye dair farkındalığımızda merkezî bir rol oynadığına işaret ediyordu.

Mekân, birkaç duyu kipi aracılığıyla edinilmiş bilgiyi ilgilendirdiği için, şu sorular akla geliyor: Bu kipler nasıl bir araya getiriliyor? Uzamsal harita nasıl oluşturuluyor?

³ Mevki hücreleriyle ilgili ilk tasvir için bkz. J. O'Keefe ve J. Dostrovsky. "The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat", *Brain Res.* 34, no. 1 (1971):171-175.

Oluşan harita nasıl sürdürülüyor?

Yanıtlarla ilgili ilk ipucuna 1973'te ulaşıldı; Oslo'da Per Andersen'in laboratuvarında çalışan doktora sonrası öğrencileri Terje Lømo ve Tim Bliss, tavşanlarda hipokampusu uzanan sinir patikalarının, kısa bir sinirsel etkinlik patlamasıyla kuvvetlendiğini keşfetmişlerdi. Lømo ve Bliss, O'Keefe'nin çalışmalarından haberdar değillerdi; tıpkı bizim *Aplysia*'nın solungaç geri çekme refleksi için yaptığımız gibi, bellek ya da özgül bir davranış bağlamında hipokampusun işleyişini incelemeye yeltenmediler. Bunun yerine, Ladislav Tauc'un yaklaşımına benzeyen ve benim 1962'de faydalandığım bir yaklaşımı benimsediler: Öğrenme ediminin sinirsel bir analogunu geliştirdiler. Geliştirdikleri yöntemi, alışma, duyarlılaştırma ya da klasik koşullama gibi geleneksel davranış paradigmalarına dayandırmak yerine, bizzat sinirsel etkinlikleri temel aldılar. Hipokampusu giden bir sinir patikasına çok hızlı bir elektriksel uyarıcı katarı (saniyede yüz atım) uyguladılar ve o patikadaki sinaps bağlantılarının, birkaç saat ile en az bir gün boyunca kuvvetlendiğini gördüler. Lømo ve Bliss, bu sinaps pekişmesi biçimine, "uzun süreli potansiyel artışı" dediler.⁴

Uzun süreli potansiyel artışının, hipokampus içindeki üç patikanın hepsinde gerçekleştiği ve birleştirici bir süreç olmadığı kısa süre içinde açığa çıktı. Uzun süreli potansiyel artışı terimi, hafif farklı mekanizmaları tasvir eder; bu mekanizmaların her biri, farklı uyarıcı hızlarına ve örüntülerine cevaben sinaps kuvvetini artırır. Uzun süreli potansiyel artışı, sinaps bağlantılarının kuvvetini ar-

⁴ Uzun süreli potansiyel artışına dair mükemmel bir derleme için bkz. T. Bliss, G. Collingridge ve R. Morris (ed.), *LTP: Long-Term Potentiation* (Oxford: Oxford University Press, 2003). Bu kitaptaki aydınlatıcı makalelerden bazıları şunlardır: P. Andersen, "A prelude to long-term potentiation"; R. Malinow, "AMPA receptor trafficking and long-term potentiation"; R. G. M. Morris, "Long-term potentiation and memory"; ve R. A. Nicoll, "Expression mechanisms underlying long-term potentiation: a postsynaptic view".

tırması bakımından, *Aplysia*'da duyu nöronları ve motor nöronlar arasındaki bağlantıların uzun süreli pekişmesinin muadilidir. Fakat *Aplysia*'da uzun süreli pekişme, heterosinapsları, homosinaps patikası üzerine etki eden ayarıcı transmitter molekülleri vasıtasıyla kuvvetlendirirken, pek çok uzun süreli potansiyel artışı süreci, sırf homosinaps etkinliği vasıtasıyla başlayabilir; fakat bizim ve daha sonra başkalarının bulgularına göre, sinir sisteminin ayarıcı molekülleri çoğunlukla, kısa süreli homosinaps esnekliğini, uzun süreli heterosinaps esnekliğine çevirmek için devreye girer.

1980'lerin ilk yarısında Andersen, fare beyninden hipokampusu çıkarıp alarak, bunu dilimlere ayırarak ve dilimleri bir deney kabına koyarak, Lømo ve Bliss'in araştırma yöntemini büyük oranda sadeleştirmiş oldu. Böylece, hipokampusun belirli kesitlerindeki sinir patikalarını gözlemleyebilecekti. İnanılmaz ama bu beyin dilimleri, uygun hazırlık yapıldığı takdirde saatler boyunca işlev görmeye devam ediyor. Bu ilerlemeyle birlikte araştırmacılar, uzun süreli potansiyel artışının biyokimyasını çözümlenebilecek ve çeşitli sinyal bileşenlerini bloke eden ilaçların etkilerini gözlemleyebilecekti.

Uzun süreli potansiyel artışıyla ilişkili kilit moleküller bu gibi araştırmalarla ortaya çıkarıldı. 1960'larda, Geoffrey Watkins'le işbirliği yapan David Curtis, sıradan bir amino asit olan glutamatın, omurgalı beyninde başlıca tetikleyici transmitter molekülü olduğunu keşfetti (omurgasız beyninde de aynı görevi gördüğünü daha sonra bizler keşfedecektik). Ardından Watkins ve Graham Collingridge, hipokampusta glutamatın iki farklı iyon yönelimli reseptör üzerinde etki ettiğini buldular: AMPA reseptörü ve NMDA reseptörü. AMPA reseptörü, normal sinaps iletimine aracılık eder ve sinaps önü nöronunda tekil aksiyon potansiyeline tepki verir. Öte yandan NMDA reseptörü, sadece sıra dışı hıza sahip uyarıcı katarlarına tepki verir ve uzun süreli potansiyel artışı için gereklidir.

Bliss ve Lømo'nun deneylerindeki gibi, sinaps arkası

bir nöron tekrar tekrar uyarıldığı zaman, AMPA reseptörü güçlü bir sinaps potansiyeli üretir ve bu potansiyel, hücre zarını 20 ila 30 milivolta varacak kadar kutupsuzlaştırır. Bu kutupsuzlaşmadan ötürü NMDA reseptöründe bir kanal açılır ve kalsiyumun hücre içine akışına izin verir. San Francisco California Üniversitesi'nden Roger Nicoll ve Irvine California Üniversitesi'nden Gary Lynch, sinaps arkası hücreye kalsiyum iyonu girişinin, ikinci haberci olarak etki ettiğini (aşağı yukarı dairesel AMP'nin yaptığı gibi), uzun süreli potansiyel artışını başlattığını birbirlerinden bağımsız olarak keşfettiler. Dolayısıyla NMDA reseptörü, sinaps potansiyelinin elektriksel sinyalini, biyokimyasal sinyale çevirebilir.

Bu biyokimyasal tepkimelerin önemli olmasının sebebi, bütün hücreye gönderilebilecek moleküler sinyalleri tetiklemeleri ve böylece uzun süreli sinaps değişikliklerine katkıda bulunmalarındır. Özellikle, kalsiyum, sinaps kuvvetini yaklaşık bir saatliğine artıran bir kinaz enzimini etkinleştirir (kalsiyum, kalmoduline tabi protein kinaz denir). Nicoll, kalsiyum girişi ve bu kinazın etkinleşmesi sayesinde, ilave AMPA reseptörlerinin bir araya toplanıp sinaps arkası hücrenin zarına yerleşmek suretiyle sinaps bağlantılarını güçlendirdiğini de göstermişti.

NMDA reseptörlerinin nasıl iş gördüğünün çözümlenmesi, sinirbilimciler arasında büyük heyecan uyandırmıştı; çünkü reseptörün, bir tesadüf tespit cihazı olarak çalıştığı gösterilmişti. Ancak ve ancak iki sinir sistemi hadisesinin tesadüf ettiğini tespit ettiğinde kalsiyum iyonlarının kanalından geçmesine izin veriyordu; bu hadiselerden biri sinaps önünde, diğeri sinaps arkasında gerçekleşir. Sinaps önü nöronu faal olup glutamat salgılamalı ve sinaps arkası hücrede AMPA reseptörü glutamat moleküllerini yakalayıp hücreyi kutupsuzlaştırmalıdır. Ancak o zaman NMDA reseptörleri faal hale geçer ve kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesine izin verir; böylece uzun süreli potansiyel artışını tetikler. İlginçtir, 1949'da psikolog D. O. Hebb, öğrenme sırasında beyinde bir nevi

sinirsel tesadüf tespit cihazı olduğunu öngörmüştü: “A hücrenin aksonu ... B hücrelerini uyarıp, bu hücrenin sinyal göndermesinde defalarca ya da istikrarlı bir şekilde rol alırsa, bu hücrelerin birinde ya da ikisinde bir nevi büyüme süreci ya da metabolizma değişikliği gerçekleşir, öyle ki A hücrenin verimi artar.”

Aristoteles ve ardından Britanyalı deneyci filozof ve başka düşünürler, öğrenmenin ve belleğin, iki fikri ya da uyarıcıyı zihnin bağdaştırabilmesinden ya da aralarında kalıcı bir zihinsel bağlantı kurabilmesinden doğduğunu ileri sürmüşlerdir. NMDA reseptörünün ve uzun süreli potansiyel artışının keşfiyle birlikte, sinirbilimciler, bu çağrışımlı süreci pekâlâ yürütebilecek bir moleküler ve hücresel süreci gün ışığına çıkarmıştı.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Baudry, M., R. Siman, E. K. Smith ve G. Lynch, “Regulation by calcium ions of glutamate receptor binding in hippocampal slices”, *Euro. J. Pharmacol.* 90, no. 2-3, 1983:161-168.
- Bliss, T. V. ve T. Lomo, “Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate gyrus of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path”, *J. Physiol.* 232, 1973:331-356.
- Collingridge, G. L., S. J. Kehl ve H. McLennan, “Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus”, *J. Physiol. Londra* 334, 1983:33-46.
- Curtis, D. R., J. W. Phillis ve J. C. Watkins, “The chemical excitation of spinal neurons by certain acidic amino acids”, *J. Physiol.* 150, 1960:656-682.
- Eccles, J. C., *The Physiology of Synapses*, Berlin: Springer Verlag, 1964.
- Hebb, D. O., *The Organization of Behavior: A Neurophysiological Theory*, New York: Wiley, 1949; alıntı s. 62.
- Nowak, L., P. Bregestovski, P. Ascher, A. Herbet ve A. Prochiantz, “Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central nervous system”, *Nature* 307, 1984:462-465.

- O'Dell, T. J., S. G. N. Grant, K. Karl, P. M. Soriano ve E. R. Kandel, "Pharmacological and genetic approaches to the analysis of tyrosine kinase function in long-term potentiation", *Cold Spring Harbor Semp. Quant. Biol.* 57, 1992:517-526.
- Roberts, P. J. ve J. C. Watkins, "Structural requirements for inhibition for L-glutamate uptake by glia and nerve endings", *Brain Res.* 85, no. 1, 1975:120-125.
- Schacter, D. L., *Searching for Memory: The Brain, the Mind and the Past*, New York: Basic Books, 1996. [Türkçesi: *Belleğin İzinde*, çev. Eda Özgül].
- Spencer, W. A. ve E. R. Kandel, "Electrophysiology of hippocampal neurons. IV: Fast prepotentials", *J. Neurophysiol.* 24, 1961:272-285.
- Westbrook, G. L. ve M. L. Mayer, "Glutamate currents in mammalian spinal neurons resolution of a paradox", *Brain Res.* 301, no. 2, 1984:375-379.

21

SİNAPSLAR EN HOŞ ANILARIMIZI DA SAKLAR

Mevki hücreleri, NMDA reseptörleri ve uzun süreli potansiyel artışı gibi hipokampusla ilgili yeni keşifler, sinirbilim için heyecan verici beklentiler doğurmuştu. Fakat, uzamsal harita ile uzun süreli potansiyel artışının birbirleriyle ya da açık bellek depolanmasıyla nasıl bir ilişkisi olduğu tamamen netliğe kavuşmamıştı. Öncelikle her ne kadar uzun süreli potansiyel artışı büyüleyici ve yaygın bir görüngü olsa da, sinaps kuvvetinde değişiklik yaratmak için son derece yapay bir yoldu. Bu yapaylık, Lomo ve Bliss'in bile şunu merak etmesine yol açmıştı: "Acaba sağlıklı hayvan, ahenkli ve mükerrer uyarıcı salvolalarının açığa çıkardığı bir özellikten gerçek hayatta faydalanıyor mu?..." Aslında, aynı sinyal örüntüsünün öğrenme sürecinde gerçekleşmesi olası görünmüyor. Pek çok bilimci, acaba uzun süreli potansiyel artışının ürettiği sinaps kuvveti değişiklikleri, uzamsal bellekte ya da uzamsal belleğin oluşumunda veya sürdürülmesinde bir rol oynuyor mu diye sorgulamıştı.

Bu ilişkileri keşfetmek için ideal yolun genetik olduğunu anlamaya başlamıştım, tıpkı Seymour Benzer'in *Drosophila*'da öğrenmeyi araştırmak için genetikten faydalanması gibi. 1980'lerde biyologlar, genetiği değiştirilmiş fareler üretmek için seçici üremeyi ve rekombinant DNA araçlarını yan yana getirmeye başladı.¹ Bu teknik-

¹ Genetiği değiştirilmiş fare geliştirmek için kullanılan yöntemler için

ler, uzun süreli potansiyel artışının altyapısını oluşturan genlere müdahale etmeyi mümkün kılmış, böylece beni ilgilendiren bazı acil soruları yanıtlamıştı. *Aplysia*'daki uzun süreli pekişme gibi uzun süreli potansiyel artışının da farklı fazları var mıdır? O fazlar, uzamsal belleğin kısa ve uzun süreli depolanmasına mı denk geliyor? Eğer ona karşılık geliyorlarsa, uzun süreli potansiyel artışının fazlarından birine müdahale edebilir, hayvan yeni bir ortamı öğrenirken ve hatırlarken hipokampustaki uzamsal haritada gerçekten neler olup bittiğini belirleyebiliriz.

Hipokampusu dönmek, neşeme neşe katmıştı, sanki eski aşkıma yeniden bulmuştum. Araştırma alanındaki gelişmeleri takip etmiştim, dolayısıyla otuz yıl ara vermiş gibi değildim. Roger Nicoll gibi Per Andersen de iyi dostumdü; fakat hepsinden çok, ikimiz de UASK'dayken Alden Spencer'la yaptığımız deneylerin hatırası isteğimi körüklüyordu. Yeni bir şeylerin eşliğinde olmanın heyecanını bir kez daha duyuyordum; fakat bu sefer, genetik teknikleriyle donanmıştım, ki bu tekniklerin gücü ve özgüllüğü Alden'la benim aklımızın köşesinden bile geçmemiştir.

Moleküler genetikte kaydedilen ilerlemelerin fikri kökü, farelerden seçici bir şekilde döl alınmasına uzanıyordu. 20. yüzyılın sonlarına doğru gerçekleştirilen deneyler göstermişti ki çeşitli fare soyları, sadece genetik yapıları bakımından değil, davranışları bakımından da farklılık sergiliyor. Kimi soylar, çeşitli görevleri öğrenmek konusunda son derece yetenekliken, kimilerinin kafası bu görevlere pek basmıyordu. Bu gibi gözlemler, öğrenme işine genlerin katkı yaptığını göstermişti. Keza hayvanlar, ürkekliklerinin, sosyalliklerinin ve yavrularına bakma yetilerinin ölçüsü bakımından da farklılık sergiler. Aşırı ürkek ya

bkz. R. L. Brinster ve R. D. Palmiter. "Induction of foreign genes in animals", *Trends Biochem. Sci.* 7 (1982):438-440; ve M. R. Capecchi, "High efficiency transformation by direct microinjection of DNA into cultured mammalian cells", *Cell* 22, no. 2 (1980):479-488.

da hiç ürkek olmayan saf soylar yaratmak için hayvanları soy içi üremeye maruz bırakan davranış genetikçileri, doğal seçilimin gelişigüzelliğini aşmış oldu. Dolayısıyla seçici dölleme, belirli davranışlardan sorumlu genlerin yalıtılmasında ilk adımdı. Rekombinant DNA ise, hem gerekli özgül genleri teşhis etmeyi hem de her davranışın, duygusal halin ya da öğrenme yetisinin altyapısını oluşturan sinaps değişikliklerinde o genlerin rolünü incelemeyi mümkün kılmıştı.

1980'e dek farelerde moleküler genetik, ileri genetik adıyla bilinen klasik bir çözümlenmeyi temel almıştı; Benzer'in *Drosophila*'da kullandığı teknik budur. İlk adım, farelerin bir kimyasala maruz bırakılmasıdır; bu kimyasal, hayvanın genomundaki 15.000 genden sadece birine zarar verir; fakat bu hasar rasgeledir, dolayısıyla hangi genin etkileneceği şansa kalmıştır. Hayvanlara çeşitli görevler verilir ki acaba rasgele değişim geçirmiş genden etkilenen hayvan olup olmadığı görülsün. Farelerden birkaç nesil boyunca döl alınması gerektiği için, ileri genetik çok meşakkatlidir ve uygulanması zaman alır; fakat önyargısız olmak gibi büyük bir üstünlüğü vardır. Belirli bir hipotezle yola çıkılmaz, dolayısıyla genler bu şekilde taranırken hiçbir önyargı söz konusu değildir.

Rekombinant DNA devrimi sayesinde molekül biyologları daha az zaman alan, daha rahat bir strateji geliştirdiler: tersine genetik. Tersine genetik yönteminde belirli bir gen, ya fare genomundan çıkarılır ya da fare genomuna sokulur; sonra da bunun öğrenme ve sinaps değişiklikleri üzerindeki etkisi incelenir. Ancak tersine genetik önyargılıdır; belirli bir hipotezi sınamak için tasarlanır, örneğin belirli bir gen ve şifrelediği protein acaba belirli bir davranışta rol oynuyor mu diye bakılır.

Tek tek genleri değiştiren iki yöntem, farelerde tersine genetik tekniğinin uygulanmasını mümkün kılmıştır. "Transgenesis" adlı ilk yöntem, transgen denen yabancı DNA parçasının fare yumurtasına sokulmasını içerir. Yumurta döllendiğinde, transgen, yavru fare genomunun bir

parçası olur. Yetişkinliğe erişen transgenli farelerden, genetik bakımdan saf bir fare soyu elde etmek için döl alınır; bu soyda tüm fareler transgenin anlatımını gerçekleştirir. Genetiği değiştirilmiş fareler için ikinci yöntem, fare genomunda bir geni devre dışı bırakmayı (“nakavt” yöntemi) içerir. Bu iş için, fare DNA’sına bir genetik madde bölütü sokulur; bu bölüt, seçilmiş geni işlevsiz kılar, böylece o genin şifrelediği proteini farenin bedeninden elemiş olur.²

Genetik mühendisliğindeki bu gelişmelerle birlikte, çeşitli uzun süreli potansiyel artışı biçimlerinden sorumlu olan genleri ve proteinleri teşhis etmek için farenin üstün bir deney hayvanı olacağını gitgide daha iyi anlıyorum. Daha sonra o genlerin ve proteinlerin, uzamsal belleğin depolanması işiyle alakaları bulunabilirdi. Her ne kadar fareler nispeten basit hayvanlar olsa da, beyinlerinin anatomik yapısı insanlarınkine benzer ve insanlarda olduğu gibi hipokampusları, mekânlarla ve nesnelere ilgili anıları depolama işinde yer alır. Dahası fareler, örneğin kediler, köpekler, maymunlar ve insanlar gibi büyük memelilerden çok daha hızlı ürer. Sonuç olarak, özdeş transgenler ya da nakavt genler dahil, özdeş genlere sahip çok sayıda fareyi nüfuslarını aylar içinde üretmek mümkün.

Bu devrimci yeni deney teknikleri, biyotıp alanında da dal budak salmıştı. İnsan genomunda neredeyse her genin birkaç versiyonu bulunur; bunlara “alel” denir ve insan nüfusu içinde farklı kişilerde mevcuttur. İnsanların nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarıyla ilgili genetik

² Uzun süreli potansiyel artışı ve uzamsal bellek araştırmalarında gen nakavtının etkilerine dair ilk bildirimler için bkz. S. G. N. Grant, T. J. O’Dell, K. A. Karl, P. L. Stein, P. Soriano ve E. R. Kandel, “Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in *fyn* mutant mice”, *Science* 258 (1992):1903-1910; A. J. Silva, R. Paylor, J. M. Wehner ve S. Tonegawa, “Impaired spatial learning in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice”, *Science* 257 (1992): 206-211.

araştırmalar, normal insanlardaki davranış farklılıklarını açıklayan alelleri olduğu kadar, omurilik yan duvar sertleşmesi, erken başlayan Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı ve kimi sara türleri gibi pek çok nörolojik hastalığın zeminini oluşturan alelleri de tespit etmiştir. Hastalığa yol açan alelleri fare genomuna sokup, beyinde ve davranışlarda nasıl tahribat yarattıklarını inceleme becerisi, nörolojide devrim yaratmıştır.

Genetiği değiştirilmiş fareleri araştırmaya başlamam için beni teşvik eden son etken, laboratuvarımızda yetenekli doktora sonrası araştırmacılarının olmasıydı. Seth Grant ve Mark Mayford bunlardan ikisiydi. Grant ve Mayford, fare genetiğini benden iyi biliyorlardı; bu durum araştırmamızın gideceği doğrultuyu büyük oranda etkilemiştir. Grant, genetiği değiştirilmiş farelerle çalışmaya başlamamda itici güç olmuştu; Mayford'un eleştirel düşünme tarzı ise daha sonra, farelerde davranış araştırmalarının ilk nesli esnasında bizim ve başkalarının kullanacağı yöntem bilimi geliştirmeye başladığımızda önem kazandı.

Transgenli fare üretmek için kullandığımız özgün yöntemler, farenin bedenindeki her hücreyi etkiliyordu. Genetik müdahalemizi beyinle kısıtlamanın bir yolunu bulmalıydık, özellikle açık belleğin sinir devrelerini oluşturan beyin bölgeleriyle. Mayford, vücuda yeni nakledilmiş genlerin anlatımını beynin belirli bölgeleriyle sınırlamanın yollarını geliştirdi. Ayrıca, beyinde gen anlatımının zamanlamasını denetlemek için de bir yöntem geliştirdi, böylece bir geni açıp kapamak mümkün oluyordu. Bu iki gelişme, araştırmalarımızı yeni bir aşamaya taşımış oldu. Başka araştırmacılar da bu yöntemleri benimsemiştir; söz konusu yöntemler, genetiği değiştirilmiş farelerin davranışlarının çağdaş tetkiklerinde hâlâ köşe taşı kabul ediliyor.

Uzun süreli potansiyel artışı ile uzamsal bellek arasında ilişki kurmaya yönelik ilk girişim 1980'lerin ikinci yarısında gerçekleştirildi. Edinburgh Üniversitesi'nden fizyolog Richard Morris, NMDA reseptörüne ilaçlarla ket vurarak, uzun süreli potansiyel artışının bloke edilebi-

leceğini ve böylece uzamsal belleğin engellenebileceğini gösterdi. Birbirinden bağımsız deneylerde, Columbia Üniversitesi'nde Grant'le ben, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nden Susumu Tonegava ve doktora sonrası araştırmacısı Alcino Silva, bu tetkiki bir adım ileri taşındık. Her birimiz, farklı bir genetiği değiştirilmiş fare soyu yaratmıştık; bu farelerde, uzun süreli potansiyel artışında rol oynadığı düşünülen kilit birer protein eksikti. Ardından, normal farelere kıyasla genetiği değiştirilmiş farelerde öğrenmenin ve belleğin nasıl etkilendiğini gözlemledik.

Hayvanların performansını, köklü birtakım uzamsal görevlerle sınadık. Örneğin, fareyi, iyi ışıklandırılmış büyük, beyaz, dairesel bir düzlemin merkezine yerleştiriyorduk; bu düzlemin çeperinde kırk delik vardı. Deliklerden sadece bir tanesi kaçış haznesine açılıyordu. Düzlem, küçük bir odadaydı; odanın her duvarı farklı, ayrı bir işaretle bezenmişti. Fareler açık alanda olmayı sevmez, hele bir de iyi aydınlatılmışsa. Kendilerini savunmasız hissedip kaçmaya çalışırlar. Farenin bu düzlemden kaçmasının tek yolu, kaçış haznesine açılan deliği bulmaktır. Nihayetinde fare, delik ile duvar işaretleri arasındaki uzamsal ilişkiyi öğrenerek deliği buluyordu.

Kaçmaya çalışan fareler, sırayla üç stratejiden faydalanır: gelişigüzel, seri, uzamsal. Her strateji, hayvanın kaçış haznesini bulmasını mümkün kılar; fakat verimlilikleri büyük farklılık gösterir. Fare önce deliklere gelişigüzel gider ve bunun verimli bir strateji olmadığını çabucak öğrenir. Ardından, bir delik seçip doğru deliği bulana dek delikleri sırayla dener. Bu strateji daha iyidir ama en iyisi değildir. Bahsettiğimiz iki strateji de uzamsal değil; fare beyninde depolanmış, ortamın uzamsal düzeninin içsel bir haritasını barındırmayı gerektirmez; ayrıca iki strateji de hipokampusu ihtiyaç duymaz. Son olarak, fareler hipokampusu devreye sokan uzamsal bir strateji kullanır. Hangi işaretli duvarın hedef delikle aynı hizada durduğuna bakmayı öğrenirler, sonra da duvar işaretinden rehber olarak faydalanıp kestirmeden o deliğe giderler. Çoğu

fare, ilk iki stratejiyi çabucak geçer ve uzamsal stratejiden faydalanmayı kısa süre içinde öğrenir.

Daha sonra, hipokampusta Schaffer tali patikası denen bir bölgede uzun süreli potansiyel artışına odaklandık. San Diego, California Üniversitesi'nden Larry Squire, bu patikada oluşan tahribatın, Brenda Milner'ın hastası H. M.'ninkine benzer bir bellek kusuru oluşturduğunu göstermişti. Uzun süreli potansiyel artışında önemli bir proteini şifreleyen geni devre dışı bırakarak, Schaffer tali patikasında sinaps kuvvetlenmesini önleyebileceğimizi bulduk. Dahası, genetik kusur, farenin uzamsal belleğindeki kusurla ilişkiliydi.

Cold Spring Harbor Laboratuvarı her sene, sırf biyolojinin ana konularından birine ayrılan bir toplantı düzenler. 1992 yılının konu başlığı "Hücre Yüzeyi" idi; fakat, Susumu Tonegava'nın ve bizim farede bellek genleriyle ilgili çalışmalarımız öyle ilgi çekiyordu ki, hücre yüzeyiyle alakasız olsak da ikimize de yer açtılar ve arka arkaya konuşmalar yaptık. Tonegava ve ben, tek geni devre dışı bırakmanın hem hipokampusun bir patikasında uzun süreli potansiyel artışını hem de uzamsal belleği nasıl engellediğiyle ilgili deneylerimizi sunduk. O zaman için, uzun süreli potansiyel artışı ile uzamsal bellek arasındaki en dolaysız bağlantı buydu. Kısa süre sonra ikimiz de bir adım daha ileri gittik ve uzun süreli potansiyel artışı ile hipokampusta temsil edilen dış ortamın uzamsal haritası arasında nasıl bir ilişki olduğunu araştırmaya koyulduk.

O toplantıya geldiğimizde, Tonegava'yla birbirimizi zaten bir parça tanıyorduk. Tonegava, 1970'lerde antikor çeşitliliğinin genetik temelini belirlemişti; bağışıklık bilimine yaptığı bu olağanüstü katkıdan ötürü 1987'de Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülü'ne layık görülmüştü. Böyle bir başarıya eriştikten sonra, fethedeceği yeni bilimsel dünyalar için ilgisini beyne çevirmişti. Richard Axel'in iyi arkadaşıydı; Axel, ona benimle konuşmasını tavsiye etmiş.

1987'de beni görmeye geldiğinde Tonegava'yı en çok ilgilendiren mesele bilinçti. Beyin araştırmaları için duy-

duğu heyecanı teşvik etmeye çalıştım, fakat bilinç konusunu ele almaktan onu caydırmaya uğraştım; çünkü o zaman için moleküler yaklaşım bakımından zorlu ve pek tanımlanmamış bir alandı. Susumu, bağışıklık sistemi üzerinde çalışırken genetiği değiştirilmiş fareler kullanmaya başlamıştı, dolayısıyla öğrenme ve bellek meselelerine el atması onun için doğal ve çok daha gerçekçiydi; laboratuvarına Silva katılınca bu işe girdi.

1992'den itibaren pek çok araştırma ekibi, bizimkilerle koşut sonuçlar elde etmiştir. Her ne kadar, bozulmuş uzun süreli potansiyel artışı ile kusurlu uzamsal bellek arasındaki ilişkiye dair önemli istisnalara ara sıra rastlanırsa da, uzun süreli potansiyel artışının moleköl mekanizmalarını ve bellek depolanmasında bu moleküllerin rolünü araştırmaya başlamak için bunun iyi bir nokta olduğu anlaşılmıştır.

Aplysia'da ve *Drosophila*'da çalışılmış örtük bellekte olduğu gibi, farelerde de uzamsal belleğin iki bileşeni olduğunu biliyordum: protein sentezi gerektirmeyen kısa süreli bellek ve protein sentezi gerektiren uzun süreli bellek. Kısa ve uzun süreli açık bellek depolanmasının aynı zamanda ayrı ayrı sinaps ve moleköl mekanizmaları olup olmadığını bulmak istiyordum. *Aplysia*'da kısa süreli bellek, sadece ikinci haberci sinyallerine dayanan kısa süreli sinaps değişikliklerine ihtiyaç duyar. Uzun süreli bellek ise, gen anlatımındaki değişimleri de temel alan daha kalıcı sinaps değişikliklerini gerektirir.

Genetiği değiştirilmiş farelerden alınan hipokampus kesitlerini çalışma arkadaşarımla birlikte inceledik ve hipokampusun üç büyük patikasının her birinde uzun süreli potansiyel artışının, *Aplysia*'daki uzun süreli pekişmenin safhalarına benzer iki fazı olduğunu bulduk. Tek elektriksel uyarı katarı, uzun süreli potansiyel artışının geçici, erken fazını oluşturur; bu faz sadece bir ila üç saat sürer ve yeni protein sentezi gerektirmez. O uyarıcılara nö-

ronların verdiği tepki, Roger Nicoll'un betimlediği gibidir: Sinaps arkası hücrede NMDA reseptörleri etkinleştirilir, sinaps arkası hücreye kalsiyum iyonlarının girişi sağlanır. Burada kalsiyum ikinci haberci olarak iş görür; mevcut AMPA reseptörlerinin glutamata verdiği tepkiyi artırarak ve sinaps arkası hücrenin zarına yeni AMPA reseptörleri yerleştirilmesini teşvik ederek uzun süreli potansiyel artışını tetikler. Belirli uyarıcı örüntülerine tepki olarak sinaps arkası hücre aynı zamanda sinaps önü hücreye de sinyal gönderir, daha fazla glutamat salgılanması çağrısı yapar.

Mükerrer elektriksel sinyal katarları, uzun süreli potansiyel artışının geç fazını oluşturur; bu faz, bir günden uzun sürer. Daha önce kapsamlı bir şekilde keşfedilmemiş olan bu fazın özelliklerinin, *Aplysia*'da sinaps kuvvetinin uzun süreli pekişmesiyle çok benzeştiğini bulduk. Hem *Aplysia*'da hem de farelerde, ayarıcı ara nöronlar, uzun süreli potansiyel artışının geç fazını kuvvetle etkiler; farelerde bu nöronlar, kısa süreli homosinaps değişikliğini uzun süreli heterosinaps değişikliğine çevirme görevini üstlenir. Farelerde bu nöronlar dopamin salgılar; dopamin nörotransmitteri, memeli beyinde dikkat ve pekiştirme işlerinde rol alır. *Aplysia*'daki serotonin gibi dopamin de dairesel AMP miktarını artıran bir enzimi etkinleştirmek amacıyla hipokampusta belirli reseptörleri harekete geçirir. Fakat fare hipokampusunda dairesel AMP artışının önemli bir kısmı, sinaps arkası hücrede gerçekleşir, oysa *Aplysia*'da bu artış, sinaps önü duyu nöronunda meydana gelir. İki örnekte de dairesel AMP, protein kinaz A'yı ve öteki protein kinazları devreye sokar, bunlar da CREB'in etkinleştirilmesini ve efektör genlerin faaliyete geçirilmesini sağlar.

Aplysia'da gerçekleştirdiğimiz bellek araştırmalarında ulaştığımız çarpıcı bulgulardan biri, CREB-2 proteinini üreten bellek-baskılayıcı genidir. *Aplysia*'da bu genin anlatımını önlemek, uzun süreli pekişmeyle alakalı sinapsların hem güçlenmesini hem de artışını sağlamıştır. Farede, bu ve buna benzer bellek-baskılayıcı genleri ketlemenin,

hem hipokampusta uzun süreli potansiyel artışını hem de uzamsal belleği kuvvetlendirdiğini bulduk.

Bu araştırmalar sırasında, bir kez daha Steven Siegelbaum'la işbirliği yapma keyfini yaşadım.³ Sinaps kuvvetlenmesini özellikle belirli dendritlerde ketleyen belli bir iyon kanalıyla ilgileniyorduk. Alden Spencer'la birlikte o dendritleri 1959'da araştırmış, entorinal korteksten hipokampusa uzanan *perforant* patikasındaki etkinliğe cevaben aksiyon potansiyelleri ürettikleri çıkarımını yapmıştık. Steve'le birlikte, özellikle bu iyon kanalını şifreleyen genden mahrum olan bir fare soyu yarattık. *Perforant* patikasının uyarılmasına cevaben uzun süreli potansiyel artışının o farelerde, kısmen dendritin aksiyon potansiyellerinden ötürü, çoğunlukla kuvvetlendiğini bulduk. Sonuç olarak bu fareler zekiymiş; normal farelere kıyasla uzamsal bellekleri çok daha güçlüydü!

Çalışma arkadaşlarımla birlikte, memeli beyinde açık belleğin, *Aplysia*'daki ya da *Drosophila*'daki örtük belleğin aksine, CREB'e ilaveten birtakım gen düzenleyicilere de ihtiyaç duyduğunu keşfettik. Her ne kadar bulgular yeterli olmasa da, farelerde gen anlatımının da anatomi değişiklikleri yarattığı, özellikle yeni sinaps bağlantıları oluşturduğu görünüyor.

Örtük ve açık bellek arasındaki belirgin davranışsal farklılıklara rağmen, omurgasızlarda örtük bellek depolanmasının kimi yanları, evrimsel zamanda milyonlarca yıl boyunca, omurgalılarda açık belleği depolayan mekanizmalarda muhafaza edilmiştir. Büyük sinir fizyoloğu John Eccles, harika memeli beyine dair araştırmaları-

³ Dokuzuncu Bölüm'de de atıfta bulunulan, Steven Siegelbaum'la ortak deneyler, Matt Nolan ve Josh Dudman tarafından yürütülmüştür. Bu deneyler şu makalede betimleniyor: M. F. Nolan, G. Malleret, J. T. Dudman, D. Buhl, B. Santoro, E. Gibbs, S. Vronskaya, G. Buzsaki, S. A. Siegelbaum, E. R. Kandel ve A. Morozov, "A behavioral role for dendritic integration: HCN1 channels constrain spatial memory and plasticity at inputs to distal dendrites of CA1 pyramidal neurons", *Cell* 119 (2004):719-732.

mı, sümüksü ve beyinsiz deniz salyangozu üzerinde çalışmak için bırakmamamı meslek hayatımın başlarında söylemişse de, belleğin kimi kilit molekül mekanizmalarının tüm hayvanlarda ortak olduğu artık açıklığa kavuşmuştur.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Mayford, M., T. Abel ve E. R. Kandel, "Transgenic approaches to cognition", *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 1995:141-148.
- Mayford, M., M. E. Bach, Y. Y. Huang, L. Wang, R. D. Hawkins ve E. R. Kandel, "Control of memory formation through regulated expression of CaMLIIa transgene", *Science* 274, 1996:1678-1683.
- Mayford, M., D. Baranes, K. Podyspania ve E. R. Kandel, "The 3'-untranslated region of CaMLIIa is a cis-acting signal for the localization and translation of mRNA in dendrites", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 1996:13250-13255.
- Silva, A. J., C. F. Stevens, S. Tonegawa ve Y. Wang, "Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase-II mutant mice", *Science* 257, 1992:201-6.
- Tsien, J. Z., D. F. Chen, D. Gerber, C. Tom, E. H. Mercer, D. J. Anderson, M. Mayford, E. R. Kandel ve S. Tonegawa, "Subregion and cell-type restricted gene knockout in mouse brain", *Cell* 87, 1996:1317-1326.
- Tsien, J. Z., P. T. Huerta ve S. Tonegawa, "The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in synaptic plasticity in spatial memory", *Cell* 87, 1996:1327-1338.

22

BEYNİN DIŞ DÜNYAYA DAİR RESMİ

Farede mekânla ilgili açık belleği araştırmak, meslek hayatının hemen başında beni psikanalize çeken yüce meselelere el atmamı sağladı. Dikkatin ve bilincin doğası hakkında kafa yormaya başlıyordum; bu zihinsel durumlar, basit reflekslerle değil, karmaşık ruhsal süreçlerle alakalıdır. Mekânın, yani farenin yönünü bulduğu iç ortamın beyinde nasıl temsil edildiğine ve bu temsilin dikkat edimiyle nasıl deđiŐtiđine odaklanmak istiyordum. Bunun için, *Aplysia*'da pekâlâ anlaŐılmıŐ bir sistemden çıkıp, hakkında bir avuç büyüleyici sonuç elde edilmiş fakat ardında çözülmeyen pek çok soru bırakmış memeli beyni sistemlerine geçiyordum (kimi sorular hâlâ çözülememiŐtir). Bununla birlikte, bilişsel yetilere ilişkin moleküler biyolojinin bir adım ileri taşınmasına yardımcı olmanın vakti gelmişti.¹

Aplysia'da örtük belleği incelerken, Pavlov'un ve davranışçıların döşediği zemin üzerinde temel zihin süreçlerini ele alan, sinir biyolojisi ve molekül nitelikli yaklaşımlar inşa etmiştim. Onların yöntemleri somuttu, fakat davranışın dar ve sınırlı bir tanımını yansıtıyorlardı; devinim edimlerine odaklanan bir tanımdı bu. Bunun aksine, açık bellek ve hipokampus araştırmalarımız, muazzam yeni

¹ Bir nöroloğun bilişsel yetilere dair görüşü için bkz. S. Freud, *The Interpretation of Dreams*, 1990 (tekrar baskısı, Londra: Hogarth, 1953); ve O. Sacks, *The Man Who Mistook His Wife for a Hat* (New York: Alfred A. Knopf, 1985).

fikrî zorluklar doğurmuştu, çünkü uzamsal belleğin şifrelenmesi ve korunması, bilinçli dikkat gerektirir.

Mekânla ilgili karmaşık bellek ve hipokampusta bunun içsel temsili hakkında kafa yormanın birinci adımı olarak, yüzümü davranışçılardan bilişsel psikologlara döndüm; bunlar, psikanalistlerin bilimsel ardıllarıdır ve beynimizde dış dünyanın nasıl yeniden yaratıldığı ve temsil edildiği hakkında sistemli bir şekilde fikir yürüten ilk bilimci kesimdir.²

Bilişsel psikoloji 1960'ların ilk yarısında, davranışçılığın getirdiği kısıtlamalara tepki olarak doğdu. Davranışçılığın somut deneylerini elden bırakmak istemeyen bilişsel psikologlar, psikanalizin sahasına daha yakın ve daha karmaşık zihinsel süreçlere odaklandılar. Kendilerinden önceki psikanalistler gibi bu yeni bilişsel psikologlar da sırf duysal uyarıcılarla meydana gelen devinim tepkilerini betimlemekle tatmin olmuyordu. Bunun yerine, uyarıcı ile tepki arasında beyinde gerçekleşen mekanizmaları araştırmakla ilgileniyorlardı, yani duysal uyarıcıları eyleme çeviren mekanizmalarla. Bilişsel psikologlar, gözlerden ve kulaklardan gelen duyu bilgisinin beyinde imgelere, kelimelere ya da eylemlere nasıl dönüştürüldüğünü araştırmayı mümkün kılan davranış deneyleri düzenlemişti.

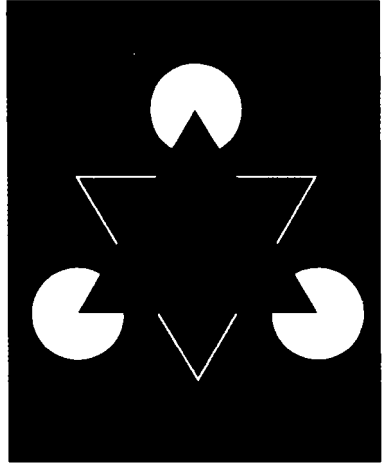
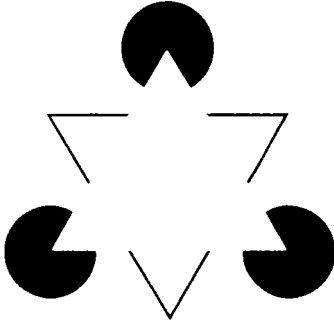
Bilişsel psikoloji fikirlerinin itici gücü, iki temel varsayım olmuştur. Birinci varsayım, Kantçı bir düşüncedir ve beynin doğuştan *a priori* bilgiye sahip olduğunu söyler, yani “deneyimlerden bağımsız... bilgiye.” Daha sonra bu fikri, Avrupa'nın Gestalt psikoloji ekolü ileri taşımıştır; söz konusu ekol, psikanalikle birlikte çağdaş bilişsel psikolojinin öncüsüdür. Gestalt psikologlarına göre tutarlı algılarımız, beynin yapısında bulunan, dünyanın özellik-

² Bilişsel psikolojiyle ilgili bir bakış açısı için bkz. G. A. Miller, *Psychology: The Science of mental Life* (New York: Harper & Row, 1962); ve U. Neisser, *Cognitive Psychology* (New York: Appleton-Century-Crofts, 1967), alıntı s. 3.

lerinden anlam türetme yetisinin nihai sonucudur ve bu özelliklerin ancak sınırlı vasıfları çevresel duyu organları tarafından tespit edilebilir. Beynin, diyelim ki görsel bir sahnenin kısıtlı çözümlenmesinden anlam çıkarabilmesinin sebebi, görsel sistemin, sahneleri kamera gibi edilgen bir şekilde kaydetmemesidir. Aksine, algı yaratıcıdır: Görsel sistem, göz retinasına düşen iki boyutlu ışık örüntülerini, üç boyutlu duyu dünyasının mantıken tutarlı ve istikrarlı bir yorumuna dönüştürür. Beynin sinir patikalarına, karmaşık tahmin kuralları yerleştirilmiştir; bu kurallar sayesinde beyin, sinirlerle gelen görece yoksul sinyal örüntülerinden bilgi damıtıp, bunu anlamlı bir imgeye çevirir. Dolayısıyla beyin, muğlaklık çözme hususunda mükemmel bir makinadır!

Bilişsel psikologlar bu yetiyi, göz yanılması üzerinden göstermişti, yani beynin, görsel bilgiyi yanlış yorumlaması üzerinden. Örneğin, bir üçgenin tüm hatlarını içermeyen bir imge yine de üçgen olarak görülür, çünkü beyin, belirli imgelerin oluşmasını bekler (Resim 22.1). Beynin beklentileri, görsel patikaların anatomik ve işlevsel düzenine yerleştirilmiştir; bu beklentiler, kısmen deneyimlerden elde edilir; fakat çoğu kez görme yetisinin doğuştan gelen sinir kablolarından kaynaklanırlar.

Bu evrimleşmiş algısal yetilerin değerini anlamak için, beynin hesaplama becerilerini, yapay hesaplama ya da bilgi işleme cihazlarının becerileriyle kıyaslamak yararlı olacaktır. Kaldırım seviyesinde bir kafeye oturmuş, gelip geçen insanları izlerken, asgari ipucuyla, erkekleri kadınlardan, arkadaşlarınızı yabancılardan kolaylıkla ayırt edebilirsiniz. Nesnelere ve insanları algılayıp tanımak için çaba sarf etmemiz gerekmiyor gibidir. Fakat bilgisayar bilimcileri, zeki makineler inşa etmeye çalışırken, bu algısal ayrımların, hiçbir bilgisayarın yanına yaklaşamayacağı kadar hesaplama gerektirdiğini gördü. Sırf bir insanı tanımak bile, büyük bir hesaplama işi gerektirir. Görmek, duymak, koklamak, dokunmak... tüm algılarımız birer çözümlenme zaferidir.



22.1 Beyinde duyuşsal bilginin yeniden inşası. Beyin, eksik verilerden yola çıkıp şekiller yaratarak belirsizlikleri çözüme kavuşturur; örneğın, bu üçgenlerin eksik çizgilerini doldurur. Bu resmin kimi kısımlarını kapatırsanız, beyin, sonuç çıkarmak için faydalandığı bazı ipuçlarından mahrum kalır ve üçgenler gözden kaybolur.

Bilişsel psikologların geliştirdiğı ikinci varsayıma göre beyin, bu çözümlenme zaferlerine, dış dünyanın içsel bir temsilini, yani bir bilişsel harita oluşturarak varır, sonra da bu haritayı kullanarak, dışarıda görülmesi ve duyulması gerekene dair anlamlı bir imge yaratır. Ardından, bilişsel harita geçmiş hadiselerle dair bilgiyle birleştirilir ve dikkat edimi tarafından üzerinde oynamalar yapılır. Son olarak, duyuşsal temsiller, amaçlı eylemi örgütlemek ve düzenlemek için kullanılır.

Bilişsel harita fikrinin, davranış araştırmalarında önemli bir ilerleme olduğı anlaşıldı ve bu fikir, bilişsel psikoloji ile psikanalizi birbirlerine daha da yakınlaştırdı. Ayrıca ortaya koyduğı zihin görüşü, davranışçıların görüşünden daha ilginç ve kapsamlıydı. Fakat bu kavramın sorunları yok değildi. En büyük sorun, bilişsel psikologların çıkarımla bulduğı içsel temsillerin karmaşık tahminlerden ibaret olmasıydı; doğrudan incelenemiyorlardı

ve dolayısıyla nesnel çözümlenmeye tabi değillerdi. İçsel temsilleri görmek ve zihnin kara kutusuna göz atmak için bilişsel psikologların, biyologlarla güçbirliği yapması zorunluydu.

Bereket versin ki 1960'larda bilişsel psikoloji ortaya çıkarken, üst düzey beyin işlevlerini ele alan biyoloji dalı da olgunlaşıyordu. 1970'ler ve 1980'lerde davranışçılar ve bilişsel psikologlar, beyin bilimcilerle işbirliği yapmaya başlamıştı. Sonuç olarak, beyin süreçleriyle ilgilenen bilim dalı olan sinirbilim, zihinsel süreçlerle ilgilenen davranışçı psikoloji ve bilişsel psikolojiyle kaynaşmaya başladı. Bu ilişkilerden ortaya çıkan sentez, bilişsel sinirbilim dalının doğmasını sağladı; bu dal, içsel temsillerin biyolojisine odaklanıyor, çoğunlukla iki mecrada sorular soruyordu: hayvan beyninde duyu bilgisinin nasıl temsil edildiğine dair elektrofizyoloji araştırmaları ve normal davranışlarını sergileyen kanlı canlı insanların beyninde duysal temsillerin ve başka karmaşık temsillerin görüntülenmesi.

Bu iki yaklaşım da mekânın içsel temsilini araştırmak için kullanılmıştır; bu konuyu ben de araştırmak istiyordum ve aslında mekânın, en karmaşık duyu temsili olduğu açığa çıkarılmıştı. Bu işi rayına sokmak için, daha basit temsillerin araştırmalarından zaten öğrenilmiş şeylerin önce envanterini çıkarmam gerekiyordu. Ne talihliyim ki, bu alana en büyük katkıları yapan kişiler Wade Marshall, Vernon Mountcastle, David Hubel ve Torsten Wiesel'di; yakından tanıdığım ve çalışmalarına derinlemesine aşına olduğum dört insan.

Duyu temsiliyle ilgili elektrofizyoloji araştırmalarını, yol göstericim Wade Marshall başlatmıştı; Marshall, beyin korteksinde dokunmanın, görmenin ve işitmenin nasıl temsil edildiğini araştıran ilk kişiydi. 1936'da, kedi bedenduyusal korteksinin, bir beden yüzeyi haritası barındırdığını keşfetmişti. Ardından, maymun beyninde bütün beden yüzeyinin ayrıntılı temsilini haritalandırmak için

Philip Bard ve Clinton Woolsey'le işbirliği yaptı. Birkaç sene sonra Wilder Penfield, insan beden-duyusal korteksini haritalandırdı.

Bu fizyoloji araştırmaları, duyu haritalarıyla ilgili iki ilkeyi gün ışığına çıkardı. Birincisi, hem insanlarda hem maymunlarda bedenin her parçası kortekste sistemli bir şekilde temsil edilir. İkincisi, duyu haritaları, beden yüzeyi topoğrafyasının beyinde bire bir kopyası değildir. Bilakis, beden biçimi bu haritalarda epey çarpıtılır. Bedenin her parçası, boyutu değil duyuşsal algı bakımından taşıdığı önemi oranında temsil edilir. Dolayısıyla, dokunma duyusuna karşı son derece hassas olan parmak uçları ve ağız, her ne kadar vücutta yüzey alanı daha geniş olsa da dokunmaya karşı o kadar hassas olmayan sırt derisine kıyasla orantısız bir boyutta temsil edilirler. Bu orantısızlık, bedenin farklı bölgelerindeki sinir yoğunluğunu yansıtır. Daha sonra Woolsey, başka deney hayvanlarında benzer orantısızlıklar buldu; örneğin tavşanlarda yüz ve burun beyinde en büyük temsil alanına sahiptir, çünkü hayvan çevresini öncelikle bu organlar vasıtasıyla keşfeder. Daha önce gördüğümüz gibi, bu haritalar deneyimle değişebilir.

1950'lerin ilk yarısında Johns Hopkins Üniversitesi'nden Vernon Mountcastle, tek tek hücrelerden kayıt alarak duyu temsili çözümlemesinin kapsamını genişletmiş oldu. Mountcastle, beden-duyusal kortekste tekil nöronların, ancak sınırlı bir cilt alanından gelen sinyallere tepki verdiğini buldu; bu alana, "nöronun algı alanı" demiştir. Örneğin, sol beyin yarımküresinin beden-duyusal korteksinin el bölgesindeki bir hücre, sadece sağ elin orta parmağından gelen uyarıcıya tepki verir, başka hiçbir uyarıcıya tepki vermez.

Aynı zamanda Mountcastle, dokunma duyusunun ayrı altkiplerden meydana geldiğini de keşfetmişti; örneğin dokunma, cilde uygulanan sert basının hissiyle birlikte hafif sürtünmenin yarattığı hissi de içerir. Bu ayrı altkiplerin beyinde kendilerine mahsus birer sinir patikası olduğunu ve bu ayrımın, beyin sapındaki ve talamustaki

her röle noktasında sürdürüldüğünü bulmuştu. Bu ayrıma dair en büyüleyici örnek, beden-duyusal kortekste göze çarpar; beden-duyusal korteks, üst yüzeyden alt yüzeye uzanan sinir hücresi sütunları halinde örgütlenmiştir. Her sütun, tek bir altkiye ve ciltte belirli bir alana ayrılmıştır. Dolayısıyla belirli bir sütundaki tüm hücreler, işaret parmağının ucundan yüzeysel dokunmayla gelen bilgiyi alır. Başka bir sütundaki hücreler, işaret parmağına uygulanan derin basıdan bilgi alır. Mountcastle'ın çalışmaları, dokunmayla ilgili duyusal mesajın ne raddeye kadar yapıbozuma maruz kalacağını ifşa etmişti; her altkiyi ayrı ayrı tahlil edilip yeniden yapılandırılır ve ancak, bilgi işlemenin ileri aşamalarında birleştirilir. Aynı zamanda Mountcastle, bu sütunların, temel korteks bilgi işleme modüllerini oluşturduğu fikrini de ileri sürmüştür ki, bu fikir günümüzde genel kabul görür.

Başka duyu kipleri de benzer şekilde örgütlenir. Öteki duylara kıyasla, en ileri algı çözümlenmesi, görme yetisi için yapılır. Retinadan beyin korteksine uzanan patika boyunca bir noktadan bir noktaya aktarılan görsel bilginin, aynı zamanda incelikli bir usulle dönüştürüldüğünü, önce yapıbozuma maruz kalıp sonra yeniden yapılandırıldığını görüyoruz; tüm bu işlemlerin hiçbir şekilde farkında olmayız.

1950'lerin ilk yarısında Stephen Kuffler, retinadaki tekil hücrelerden kayıt almış ve o hücrelerin, ışığın mutlak düzeylerine dair sinyal göndermediği gibi şaşırtıcı bir keşif yapmıştı; bunun yerine söz konusu hücreler, sinyalleriyle, aydınlık ve karanlık arasındaki zıtlığı yansıtır. Kuffler, retina hücrelerini uyarmak için en etkili sinyalin, yaygın ışık değil küçük ışık noktaları olduğunu bulmuştu. David Hubel ve Torsten Wiesel, talamusta yer alan bir sonraki röle aşamasında iş başında olan benzer bir ilke buldular; fakat, çarpıcı bir keşif yapmışlar, sinyal kortekse erişir erişmez dönüştürüldüğünü ortaya çıkarmışlardı.

Korteksin çoğu hücresi, küçük ışık noktalarına şiddetli tepki vermez. Bunun yerine, doğrusal hatlara, aydınlık ve karanlık alanlar arasındaki düz kenarlara tepki verirler, örneğin etrafımızdaki nesnelere betimleyen hatlar gibi.

En şaşırtıcısı, birincil görsel korteksteki her hücre, bu aydınlık-karanlık hatların sadece özgül düzenlenişlerine tepki verir. Dolayısıyla, eğer kare şekilli bir kütle gözlerimizin önünde yavaşça döndürülüp, her kenarının açısı yavaşça değişirse, bu farklı açılara cevaben farklı hücreler sinyal gönderecektir. Bazı hücreler, doğrusal kenar dikey konumdayken tepki verir, kimi hücreler ise yatay konumdaki kenara tepki verir, eğri duran kenara tepki veren hücreler de var. Görsel nesnelere farklı doğrultuları olan çizgilere bölmek, çevremizdeki nesnelere biçimlerini şifrelemede ilk adım gibi görünüyor. Daha sonra Hubel ve Wiesel, beden-duyusal sistemde olduğu gibi görsel sistemde de, benzer özellikler barındıran hücrelerin (benzer doğrultu eksenine sahip hücrelerin) sütunlar halinde kümelendiğini buldular.

Bana kalırsa bu çalışma büyüleyici. Beyin bilimine bilimsel katkı olarak, geçen yüzyılın sonunda Cajal'ın gerçekleştirdiği çalışmalardan bu yana, beyin korteksinin düzenini anlamamız açısından en temel ilerleme olarak öne çıkıyor. Cajal, tekil sinir hücresi kümeleri arasındaki ilişkilerin ne kadar kesin olduğunu açığa çıkarmıştı. Mountcastle, Hubel ve Wiesel, o etkileşim şablonlarının işlevsel önemine ışık tuttular. Kortekse giden yolda ve korteks içinde bu bağlantıların, duyu bilgisini süzgeçten geçirip dönüştürdüğünü ve korteksin işlevsel bölütler, yani modüller halinde düzenlendiğini gösterdiler.

Mountcastle'ın, Hubel'in ve Wiesel'in çalışmasının sonucunda, hücre düzeyinde bilişsel psikoloji ilkelerini belirlemeye başlayabiliriz.³ Bu bilimciler, algılarımızın kesin

³ Mountcastle'ın, Hubel'in ve Wiesel'in çalışmalarına dair derlemeler için bkz. D. H. Hubel ve T. N. Wiesel, *Brain and Visual Perception* (New York: Oxford University Press, 2005); V. B. Mountcastle, *Handbook*

ve dolaysız olduğu inancımızın bir sanrı, algısal bir sanrı olduğunu bize göstererek, Gestalt psikologlarının çıkarımlarını doğruladılar. Beyin, duyularla aldığı ham bilgiyi aslına sadık kalarak çoğaltmaz. Bunun yerine, her duyu sistemi kendi bünyesindeki bağlantılar ve kurallar uyarınca, gelen ham bilgiyi önce tahlil edip ayrıştırır, sonra yeniden birleştirir; sanki bunlar Immanuel Kant'ın gölgesiymiş gibi!

Duyu sistemleri, hipotezler yaratır. Dünyayla ne doğrudan ne de olduğu haliyle yüzleşiriz, fakat Mountcastle'ın belirttiği gibi:

... beynin “dış dünyayla” bağlantısı, tek bilgi kanallarımız ve gerçeklikle göbek bağımız olan birkaç milyon kırılğan sinir lifi aracılığıyla sağlanır. Aynı zamanda, hayat için yaşamsal öneme sahip bir şeyi de sağlarlar: bilinçli hali, benlik bilincini sürdüren, beyne gelen bir uyarıcı.

Hisleri oluşturan şey, duyu siniri uçlarının şifreleme işlevleri ve merkezi sinir sisteminin bütünleştirici sinir mekanizmasıdır. Beyne gelen sinir lifleri, şaşmaz kayıt cihazları değildir, çünkü uyarıcıların belirli özelliklerini güçlendirirler, kimi özelliklerini ise görmezden gelirler. Sinir lifleri bakımından merkezi nöron, bir masalcıdır ve asla bütünüyle güvenilir değildir; niteliğin ve ölçünün sapmasına izin verir... *His dediğimiz şey, gerçek dünyanın bir soyutlamasıdır, kopyası değil.*

Görsel sistemle ilgili müteakip çalışmalar, nesnelere doğrusal çizgilere ayrıştırmaya ilaveten görsel algının devinim, derinlik, biçim ve renk gibi başka özelliklerinin birbirlerinden ayrı olduğunu ve beyne farklı patikalarla iletildiğini, orada bir araya getirilip tek bir algı olacak şekilde bunlara

of Physiology içinde, “Central nervous mechanisms in mechanoreceptive sensibility”, Birinci Kısım, *The Nervous System*, c. 3, *Sensory Processes*, 2. Kısım, 789-878, I. Darian Smith (ed.), Bethesda, Md.: American Physiological Society, 1984; ve V. B. Mountcastle, “The view from within: Pathways to the study of perception”, *Johns Hopkins Med J.* 136, no. 3 (1975):109-131, alıntı s. 190'dan (alıntılar özgün eserden).

eşgüdüm kazandırıldığını gösterdi. Bu ayrımın önemli bir kısmı, korteksin birincil görsel alanında gerçekleşir; burada iki koşut patika ortaya çıkar. Patikalardan biri, “ne” patikası, nesnenin biçimi hakkında bilgi iletir: Nesne neye benziyor. Öteki patika, “nerede” patikası, nesnenin uzamdaki devinimi hakkında bilgi taşır: Nesne nerede konumlanmıştır. Bu iki sinir patikası, korteksin daha karmaşık işlemlerle ilgilenen yüksek bölgelerine uzanır.

Görsel algının farklı yüzlerinin beyinde farklı bölgeler tarafından ele alınabileceği fikrini Freud, 19. yüzyılın sonunda öngörmüştü; görsel dünyanın özgül vasıflarını belirli hastaların tanıyamaması, duyuşsal bir bozukluktan değil (retinada ya da optik sinirde oluşmuş bir hasar yüzünden değil), korteks kusurlarından ileri gelir; zira bu kusurlar, görüşün farklı yanlarını anlamlı bir şablona dönüşecek şekilde birleştirme yetisini etkiler, demişti. Freud’un *agnozi* (bilgi kaybı) dediği bu kusurlar, oldukça özgül olabilir. Örneğin, “nerede” ya da “ne” patikalarındaki hasarların yol açtığı özgül kusurlar mevcuttur. “Nerede” sistemindeki bir bozukluk yüzünden derinlik agnozisi olan insan, derinliği algılayamaz, fakat bunun dışında görme yetisi sağlamdır. Böyle bir kişi, “gördüğü nesnelerin derinliğini ya da kalınlığını algılayamaz... En iri bireyleri, hareketli mukavva şekiller gibi görür; onun için her şey son derece düzdür.” Keza, devinim agnozisi olanlar, hareketleri algılayamaz, fakat öteki algısal yetileri normaldir.

“Ne” patikasının, surat tanıma konusunda uzmanlaşmış ayrı bir bölgesi olduğunu gösteren çarpıcı bulgular var. Geçirdikleri felcin ardından kimi insanlar, suratı surat olarak tanıyabilir, hatta suratla ifade edilen belirli duyguları algılayabilir, fakat o suratın belirli bir kişiye ait olduğunu tespit edemezler. Bu sakatlığı (yüz körlüğü) olan insanlar yakın akrabalarını, hatta aynada kendi yüzlerini çoğunlukla tanıyamaz. Kişinin kimliğini tanıma kabiliyetini değil, surat ile kimlik arasındaki bağlantıyı kaybetmişlerdir. Bu hastalar, yakın arkadaşlarını ya da akrabalarını

tanımak için, kişinin sesini ya da görsel olmayan başka ipuçlarını temel almak zorundadır. Yetenekli nörolog-nöropsikolog Oliver Sacks, “Karısını Şapka Sanan Adam” başlıklı klasik denemesinde yüz körlüğü olan bir hastayı anlatır; bu hasta, Sacks’ın ofisinden çıkmak üzereyken, yanında oturan karısını tanıyamaz, kadını şapkası zanneder ve onu alıp başına geçirmeye çalışır.

Ayrı sinir patikaları tarafından taşınan devinim, derinlik, renk ve biçim bilgisi, tutarlı bir algı haline nasıl getiriliyor? Bağlama sorunu denen bu sorun, bilinçli deneyimin tekilliğiyle ilintilidir: yani, bisiklet süren bir çocuğu, imgesiz bir hareket ya da durağan bir imge olarak değil de, çocuğun renkli, tutarlı, üç boyutlu, hareketli bir hali olarak nasıl görüyoruz? Bağlama sorununun, ayrı işlevleri olan birtakım bağımsız sinir patikalarının geçici bir şekilde bağdaştırılmasıyla çözüldüğü düşünülüyor. Bu bağlama işi nasıl ve nerede gerçekleşir? University College London’dan, görsel algı konusundaki önde gelen araştırmacılardan Semir Zeki, meseleyi özlü bir biçimde anlatıyor:

İlk bakışta, bütünleşme sorunu oldukça basit görünebilir. Mantıken, uzmanlaşmış görsel bölgelerden gelen tüm sinyaller bir araya getirilmelidir, yaptıkları işlerin sonuçlarını korteksteki tek yönetici bölgesine “bildirmelidirler.” Ardından bu yönetici bölge, bu farklı kaynaklardan gelen bilgileri bir potada eritip, bize nihai bir imge sunar ya da öyle sanabiliriz; fakat beynin kendi mantığı var.... Eğer tüm görsel alanlar kortekste tek yönetici bölgeye hesap veriyorsa, o tek bölge kime ya da neye hesap veriyor? Gözümüzde canlandırmak gerekirse, yönetici bölgenin sunduğu görsel imgeye kim bakıyor? Bu sorun, görsel imgeye ya da görsel kortekse özgü değil. Örneğin, yönetici işitsel bölgenin sunduğu müziği kim dinliyor ya da yönetici koku bölgesinin sunduğu kokuları kim duyuyor? Aslında, böylesi bir görkemli tasarım peşinde koşmak anlamsız. Burada önemli bir anatomi gerçeğiyle karşı karşıya geliyoruz; son tahlilde bu gerçek o kadar görkemli olmayabilir ama daha aydınlatıcıdır: *Kortekste tüm öteki bölgelerin hesap verdiği tek bir*

korteks bölgesi bulunmaz, ne görsel sistemde ne de başka bir sistemde. Kısacası, korteks, bütünleşik bir görsel imge yaratmak için farklı bir strateji kullanıyor olmalı.

Bilişsel sinirbilimci, bir deney hayvanının beynini gözden geçirdiğinde, hangi hücrelerin sinyal gönderdiğini ve beynin algıladıklarını hangi hücrelerin yorumlayıp anladığını görebilir. Fakat beyin, kendini okumak için hangi stratejiden faydalanıyor? Bilinçli deneyimin merkezci doğası için esas olan bu soru, yeni zihin biliminin halen çözemediği pek çok gizemden biridir.

UASK'ta Ed Evarts, Robert Wurtz ve Michael Goldberg, ilk yaklaşımı geliştirmişlerdi. Eylem ve dikkat gerektiren bilişsel görevlere odaklanmış kanlı canlı maymunların beyinlerinde tekil sinir hücrelerinin etkinliğini kaydetme yöntemleri konusunda öncüydüler. Bunların yeni araştırma teknikleri sayesinde NYÜ'de Anthony Movshon ve Stanford'da William Newsome gibi araştırmacılar, tekil beyin hücrelerinin edimleri ile karmaşık davranışlar arasında, yani algı ve eylem arasında bağıntı kurabilmiş ve küçük hücre kümelerindeki tetikleyici ya da indirgeyici etkinliğin, algı ve eylem üzerindeki etkilerini görebilmiştir.

Aynı zamanda bu araştırmalar, algı ve devinim süreçlerinde yer alan tekil sinir hücrelerinin gönderdiği sinyallerin, dikkat ve karar alma sayesinde nasıl değiştiğini incelemeyi de mümkün kıldı. Dolayısıyla, hayvanın bir uyarıcıya verdiği tepkiden kaynaklanmış davranışlara odaklanan davranışçılığın ve iç temsil gibi soyut bir kavrama odaklanan bilişsel psikolojinin aksine, bilişsel psikoloji ile hücresel sinir biyolojisinin kaynaşması, davranışları doğuran gerçek bir fiziki temsili, yani beyindeki bir bilgi işlem kabiliyetini gün ışığına çıkarmıştır. Bu çalışma, 1860'ta Helmholtz'un betimlediği bilinçdışı çıkarmanın, yani uyarıcı ile tepki arasına giren bilinçdışı bilgi işlemenin, hücresel düzeyde de araştırılabileceğini gözler önüne serdi.

Beyin korteksinde duyu ve devinim dünyasının içsel temsiliyle ilgili hücre araştırmalarının kapsamı, beyin görüntüleme tekniklerinin devreye girmesiyle 1980'lerde genişledi. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) gibi teknikler, çeşitli karmaşık davranışsal işlevlerin beyindeki mevkilerini ortaya çıkararak, Paul Broca'nın, Carl Wernicke'nin, Sigmund Freud'un, Britanyalı nörolog John Hughlings Jackson'ın ve Oliver Sacks'ın çalışmalarını devasa bir adımla ileri taşımıştır. Bu yeni teknolojilerle birlikte, araştırmacılar beynin içine bakabiliyor ve sadece tek tek hücreleri değil, sinir devrelerini de iş başında görebiliyordu.

Uzamsal belleğin molekül mekanizmalarını anlamak için kilit unsurun, hipokampusta mekânın nasıl temsil edildiğini anlamak olduğuna kanaat getirmiştım. Beklendiği üzere, dış ortamlarla ilgili uzamsal bellek, açık bellek için taşıdığı önemden ötürü hipokampusta belirgin bir içsel temsile sahiptir. Bu durum, anatomide bile göze çarpar. Uzamsal belleğin özellikle önemli olduğu kuşların, örneğin pek çok yere yiyecek saklayan kuş türlerinin hipokampusu, öteki kuşların hipokampusundan büyüktür.

Londralı taksi şöförleri de örnek gösterilebilir. Londralı taksiciler başka kentlerin taksicilerine kıyasla, ehliyet almak için daha zorlu bir sınavdan geçmek zorundadır. Bu sınavda, Londra'da her sokağın ismini ve iki nokta arasındaki en elverişli rotayı bildiklerini göstermeleri gerekir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme tekniği, şehrin sokaklarına uyum sağlamak için geçirdikleri iki senelik bu zorlu sürecin ardından Londralı taksi şöförlerinin hipokampusunun, aynı yaştaki başka insanların hipokampusundan daha büyük olduğunu açığa çıkarmıştır. Hipokampuslarının boyutu, taksicilik yaptıkça büyümeyi sürdürmektedir. Dahası, beyin görüntüleme teknikleri, taksi şöföründen belirli bir mevkiye nasıl gideceğini anımsanması istendiğinde yaptığı hayalî yolculukta da hipo-

kampusun etkinleştüğünü gösteriyor. O halde, hipokampus içinde mekân, hücresele düzeyde nasıl temsil ediliyor?

Bu meselelerle boğuşmak için, moleküler biyolojinin araçlarını ve içgörülerini, farelerde içsel mekân temsiliyle ilgili araştırmalara uyguladım. Belirli genlerin hipokampusu uzun süreli potansiyel artışı ve mekânla ilgili açık bellek üzerindeki etkilerini araştırmak için, genetiği değiştirilmiş fareler kullanarak işe başladık. Uzun süreli potansiyel artışının, içsel mekân temsili nasıl sabitlediğini ve açık bellek depolanmasının ayırt edici bir özelliği olan dikkatin, mekân temsili üzerinde nasıl ayarlamalar yaptığını sormaya artık hazırдық. Moleküllerden zihne kadar uzanan bu bileşik yaklaşım, bilişsel yetinin ve dikkatin moleküler biyolojisini çalışmayı mümkün kıldı ve yeni zihin bilimini doğuran sentezin ana hatlarını tamamladı.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Evarts, E. V., "Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey", *J. Neurophysiol.* 29, 1966:1011-1027.
- Gregory, R. L. (ed.), *The Oxford Companion to the Mind*, Oxford: Oxford University Press, 1987.
- Marshall, W. H., C. N. Woolsey ve P. Bard, "Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey", *J. Neurophysiol.* 4, 1941:1-24.
- Marshall, W. H. ve S. A. Talbot, *Visual mechanisms* içinde, "Recent evidence for neural mechanisms in vision leading to a general theory of sensory acuity", H. Kluver (ed.), Lancaster, Pa.: Cattell, 1942, s. 117-164.
- Movshon, J. A., *Images and Understanding: Thoughts About Images; Ideas About Understanding* içinde, "Visual processing of moving images", H. Barlow, C. Blakemore ve M. Weston-Smith (ed.), New York: Cambridge University Press, 1990, s. 122-137.

Tolman, E. C., *Purposive Behavior in Animals and Men*, New York: Century, 1932.

Wurtz, R. H., M. E. Goldberg ve D. L. Robinson, "Brain mechanisms of visual attention", *Sci. Am.* 246, no. 6, 1982:124.

Zeki, S. M., *A Vision of the Brain*, Oxford: Oxford University Press, 1993; alıntı s. 295-296 (vurgular özgün eserden).

23

DİKKAT DİKKAT!

Salyangozlardan insanlara kadar tüm canlı varlıklarda, mekân bilgisi, davranışlar için esastır. John O’Keefe’nin belirttiği gibi, “tüm davranışlarımızda mekânın payı var. İçinde yaşıyoruz, içinde hareket ediyoruz, onu keşfediyoruz ve savunuyoruz.” Mekân hissi, sadece önemli değil, aynı zamanda büyüleyici bir histir; çünkü öteki duyuların aksine mekân, uzmanlaşmış bir duyu organı tarafından çözümlenmez. O halde mekân, beyinde nasıl temsil edilir?

Bilişsel psikolojinin atalarından biri olan Kant, mekânı temsil etme yetisinin, zihnimizin yapısında bulunduğunu ileri sürmüştü. İnsanları, mekân ile zamanı düzenleme ilkeleriyle doğmuş olarak resmederdi, öyle ki ister nesnelere, ister ezgiler, ister dokunma deneyimleri olsun, başka duyular ortaya çıkarıldığında, zamanın ve mekânın dokusuna belirli usullerle otomatik olarak işlenirler. O’Keefe, mekânla ilgili bu Kantçı mantığı, açık belleğe uygulamıştı. Pek çok açık bellek biçiminin (örneğin, insanlara ve nesnelere dair anılar), uzamsal koordinatlarından faydalandığını ileri sürmüştü; yani normalde insanları ve hadiseleri uzamsal bağlamda hatırladığımızı söylemişti. Bu, yeni bir fikir değil. MÖ 55 yılında Romalı büyük şair ve hatip Cicero, Yunanlılara ait bir kelime hatırlama tekniğini betimlemişti (günümüzde bazı aktörler bu tekniği kullanır); bu teknikte, bir evin odaları sırayla zihinde canlandırılır, her odayla belirli kelimeler bağdaştırılır ve

sonra doğru sırayla odalarda zihinsel bir yürüyüşe çıkılır.

Mekâna adanmış bir duyu organımız olmadığı için, mekânın temsili tamamen bilişsel bir duyudur: Burada belirgin bir bağlama sorunu söz konusu. Beyin, farklı duyu kiplerinden gelen girdileri birleştirip, eksiksiz bir iç temsil oluşturmak zorunda; bu temsil, sırf tek girdiye dayanmaz. Çoğunlukla beyin, mekânla ilgili bilgiyi, pek çok bölgesinde ve farklı şekillerde temsil eder; her temsilin özellikleri, kendi amacına göre değişkenlik gösterir. Örneğin, mekânın bazı temsilleri için beyin, *benmerkezci* koordinatlardan (alıcıyı merkez alan) faydalanır; mesela bu koordinatlar, göz çukuruna nispetle ışığın nerede olduğunu ya da bedene göre kokunun ya da dokunuşun nereden geldiğini şifreler. Benmerkezci temsili, aynı zamanda insanlar ve maymunlar ani bir gürültü karşısında belirli bir yere gözlerini çevirmek için, *Drosophila* nahoş çağrışımları olan bir kokudan kaçmak için ya da *Aplysia* solungaç geri çekme refleksini yaratırken kullanır. Farelerde ya da insanlarda mekân belleği gibi başka davranışlara gelince, dış dünyaya nispetle organizmanın konumunu ve dışsal nesnelere birbirleriyle ilişkilerini şifrelemek gerekir. Bu amaçla beyin, *ötemerkezci* koordinatları (dünyayı merkez alan) kullanır.

Benmerkezci koordinatları temel alan, beyindeki basit dokunma ve görme duyu haritalarına dair araştırmalar, ötemerkezci mekânın daha karmaşık temsiliyle ilgili araştırmalar için bir sıçrama tahtası sağlamıştır. Fakat 1971'de O'Keefe'nin keşfettiği uzamsal harita, Wade Marshall'ın, Vernon Mountcastle'ın, David Hubel'in ve Torsten Wiesel'in keşfettikleri benmerkezci dokunma ve görme duyu haritalarından kökten farklıdır, çünkü belirli bir duyu kipine bağımlı değildir. Aslında, 1959'da Alden Spencer'la birlikte, duyu bilgisinin hipokampusu nasıl geldiğini deşifre etmeye çalışırken, farklı duyuları tek tek uyarıp tekil sinir hücrelerinden kayıt almıştık; fakat canlı bir tepki elde edememiştik. Hipokampusun, çevre algısıyla ilgili olduğunu, dolayısıyla çok duyulu bir deneyimi

temsil ettiğini fark etmemiştik.¹

John O'Keefe, fare hipokampusunun, bireyin etrafındaki mekânın çok duyulu bir temsilini içerdiğini anlayan ilk kişiydi. O'Keefe, kapalı mekânda dolaşan hayvanda bazı mevki hücrelerinin, hayvan belirli bir yerden geçerken aksiyon potansiyeli ateşlediğini, başka hücrelerin ise hayvan başka bir mevkiye yönlendiğinde sinyal ateşlediğini buldu. Beyin, etrafındaki ortamı, tıpkı mozaik gibi pek çok küçük, örtüşen bölgeye ayrıştırır; her bölge, hipokampusu belirli hücrelerin etkinliğiyle temsil edilir. Bu içsel mekân haritası, yeni bir ortama giren farenin beyninde dakikalar içinde oluşur.

Uzamsal harita hakkında kafa yormaya 1992'de başladım; nasıl oluşturulduğunu, nasıl sürdürüldüğünü, oluşumunu ve sürdürülmesini dikkatin nasıl yönlendirdiğini merak ediyordum. O'Keefe'nin ve başkalarının, basit bir mevkiyle ilgili uzamsal haritanın bile anında değil, fare yeni ortama girdikten sonra on ila on beş dakikayı aşan bir sürede oluştuğunu bulmaları beni şaşırtmıştı. Bu olgu, haritanın oluşmasının bir öğrenme süreci olduğunu gösterir; işleyen demir ışıldar sözü mekân için de geçerli. İdeal şartlarda bu harita haftalar, hatta aylar boyunca sabit kalır, tıpkı bellek süreci gibi.

Kabloları önceden döşenmiş ve Kantçı *a priori* bilgiyi temel alan görme, dokunma ya da koklama duyularının aksine, uzamsal harita bize yeni bir temsil türü sunar; bu temsil, *a priori* bilginin ve öğrenmenin birleşimine dayalıdır. Uzamsal harita oluşturmaya yönelik genel bir yeti, zihnin yapısında mevcuttur; fakat belirli bir harita o yapıda bulunmaz. Duyu sistemlerindeki nöronların aksine, mevki hücreleri duyu uyarıcılarıyla faaliyete geçmez. Toplu etkinlikleri, hayvan nerede olduğunu zannediyorsa

¹ Hipokampus ve mekân bahsi için bkz. J. O'Keefe ve L. Nadel, *The Hippocampus as a Cognitive Map* (Oxford: Clarendon Press, 1978), alıntı s. 5'ten.

o konumu temsil eder.

Acaba bizim hipokampus deneylerimizde uzun süreli potansiyel artışını ve uzamsal belleği harekete geçirmek için gerekli olan aynı moleküler patikalar, aynı zamanda uzamsal haritayı da oluşturup sürdürüyor mu, bilmek istiyordum. Her ne kadar O'Keefe, mevki hücrelerini 1971'de keşfetmiş olsa da ve Bliss ile Lomo hipokampusta uzun süreli potansiyel artışını 1973'te bulmuş olsalar da, iki bulguyu birbirine bağlama girişiminde bulunan çıkmamıştı. 1992'de uzamsal haritalar üzerinde çalışmaya başladığımızda, uzamsal harita oluşumunun moleküler aşamaları hakkında hiçbir şey bilinmiyordu. Bu durum bir kez daha, disiplinlerarası sınırdaki çalışmanın neden hayli bilgilendirici olabileceğini gösteriyor; bu vakada, mevki hücrelerinin biyolojisi ile hücre içi sinyallerin moleküler biyolojisi arasındaki sınırdaki çalışmak söz konusuydu. Bir bilimcinin deneyde keşfettiği şey çoğunlukla, o bilimcinin iş gördüğü düşünsel bağlam tarafından belirlenir. Başka bir disipline yeni bir düşünüş şekli getirmek kadar yorucu iş yoktur. 1965'te Jimmy Schwartz ve Alden Spencer'la birlikte NYÜ'deki yeni birimimizin adını "sinir biyolojisi ve davranış" koyduğumuz zaman aklımızda disiplinlerin bu şekilde çapraz döllemesi vardı.

Mevki hücreleri araştırmalarının öncülerinden Robert Müller'le yaptığımız işbirliği sonucunda, uzun süreli potansiyel artışından sorumlu olan moleküler etkilerden bazılarının, uzamsal haritaların uzun bir süre boyunca muhafaza edilmesi için de gerekli olduğunu bulduk. Protein kinaz A'nın genleri faal hale getirdiğini ve böylece, uzun süreli potansiyel artışının geç fazı için gerekli protein sentezini başlattığını zaten biliyorduk. Keza, haritanın en başta oluşması için ne protein kinaz A'ya ne de protein sentezine ihtiyaç duyulduğunu bulmuş olsak da, uzun vadede haritanın "sabitlenmesi" için ikisi de elzemdir; böylece fare aynı mekâna girdiği her seferinde aynı haritayı anımsayabilir.

Uzamsal haritanın sabitlenmesi için protein kinaz

A'nın ve protein sentezinin gerekli olduğunun bulunması başka sorular doğurdu: Hipokampusta kaydettiğimiz uzamsal harita hayvanların açık bellek sahibi olmasını mümkün kılıyor mu, yani hayvanlar belirli bir çevreye aşınaymış gibi davranıyor mu? Bu haritalar, gerçek içsel temsiller mi, mekânla ilgili açık belleğin sinir sistemindeki eşleniği mi? O'Keefe ilk değerlendirmesinde, bilişsel haritayı bir içsel temsil saydı ve hayvanın yön bulmak için bu haritadan faydalandığını söyledi. Dolayısıyla ona göre harita, bizzat belleğin temsilinden ziyade, pusula gibi yön bulmayla ilgili bir temsildi. Bu meseleyi destek ve aslında, protein kinaz A'ya ket vurduğumuzda ya da protein sentezini engellediğimizde, sadece uzamsal haritanın uzun süre dayanmasını değil, uzun süreli uzamsal belleği koruma yetisini de bozduğumuzu bulduk. Dolayısıyla, harita ile uzamsal bellek arasında bağıntı olduğunu gösteren doğrudan genetik bulgu elimizde vardı. Dahası, *Aplysia*'da solungaç geri çekme refleksinin altyapısını oluşturan basit açık bellekte olduğu gibi, uzamsal bellekte de, haritayı elde etmekle (ve birkaç saat boyunca elde tutmakla) ilgili süreçler ile haritayı uzun süre sabit tutmaya yarayan süreçler arasında bir ayırım olduğunu bulduk.

Belirli benzerliklerine rağmen, insanlarda mekânla ilgili açık bellek, örtük bellekten muazzam farklıdır. Özellikle, açık bellek, şifreleme ve anımsama işlemleri için seçici dikkat gerektirir. Dolayısıyla, sinirsel etkinlik ile açık bellek arasındaki ilişkiyi incelemek için, dikkat meselesini ele almamız şarttı.

Seçici dikkat, algıda, eylemde ve bellekte, yani tekil bilinçli deneyimde güçlü bir etken olarak bilinir. Her an hayvanlar, pek çok duyu uyarıcısına boğulur, yine de yalnız bir tanesine ya da çok azına dikkat ederler, gerisini görmezden gelirler ya da bastırırlar. Beynin, duyu bilgisini işlemekten geçirme sığınağı, reseptörlerin çevreyi ölçme sığınağından kısıtlıdır. Dolayısıyla dikkat, bir süzgeç olarak

iş görür, bazı nesnelere ilave işleminden geçmesi için seçer. Her dış dünya ayrıntısını içsel temsillerin kopyalamamasının ve her devinim fiilini salt duyu uyarıcılarının belirlememesinin sebebi büyük oranda seçici dikkattir. Anlık deneyimlerimizde, belirli duyu bilgisine odaklanırsanız, gerisini dışlarız (büyük ölçüde). Eğer gözlerinizi bu kitaptan kaldırıp odaya giren kişiye çevirirseniz, sayfadaki kelimelere artık dikkat etmiyorsunuz demektir. Aynı zamanda, odanın dekoruna ya da odadaki öteki insanlara da dikkat etmiyorsunuzdur. Daha sonra sizden bu deneyimi bildirmeniz istense, duvardaki çatlaktan ziyade, odaya giren kişiyi hatırlamanız daha muhtemel. Duyu aygıtının bu şekilde odaklanması, algının önemli bir vasfıdır; 1890'da William James'in, çığır açan kitabı *Psikolojinin İlkeleri*'nde belirttiği gibi:

Milyonlarca eşya ... duyularıma sunulur ama bunlar deneyimlerimde doğru dürüst yer almaz. Neden? Çünkü bana bir faydaları yok. Deneyimim, dikkat etmeye karar verdiğim şeydir.... Dikkatin ne olduğunu herkes bilir. Aynı anda olması birtakım nesnelere ya da düşünce katarlarından birini, zihnin açık ve canlı bir biçimde ele geçirmesidir. Odaklanma ve bilincin yoğunlaşması, dikkatin özünü oluşturur. Bazı şeyleri etkin bir şekilde ele almak için, birtakım şeyleri görmezden gelmek gerekir.²

Dikkat sayesinde, uzamsal bir imgenin çeşitli bileşenlerini bir bütün haline getirebiliriz. Doktora sonrası araştırmacısı Cliff Kentros'la birlikte, dikkat ile uzamsal bellek arasındaki halkayı, acaba dikkat, uzamsal harita için gerekli mi sorusunu sorarak ele almayı tercih ettik. Eğer öyleyse, dikkat, haritanın oluşmasını ya da sürekliliğini değiştiriyor mu? Bu fikirleri sınamak üzere, fareleri, gitgide yükselen bir dikkat düzeyinin gerekli olduğu dört ko-

² Dikkat bahsi için bkz. W. James, *The Works of William James. The Principles of Psychology*, F. Burckhardt ve F. Bowers (ed.), 3 cilt (1890) (tekrar baskısı, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1981), alıntı c. 1, s. 380-381'den, vurgular özgün eserde mevcuttur.

şula maruz bıraktık. İlki, temel ya da çevresel dikkat, ilave uyarıcının yokluğunda bile mevcut olan dikkat türüdür. Bu noktada hayvanlar, sınırları belirli bir alanda dikkatlerini dağıtacak bir uyarıcı olmaksızın dolanır. İkinci koşulda, hayvanları yiyecek aramaya mecbur bırakıyorduk; bu iş için biraz daha fazla dikkat etmeye ihtiyaçları olur. Üçüncü koşulda hayvanlardan, iki ortam arasında ayırım yapmalarını istedik. Son olarak, hayvanların gerçekten uzamsal bir görev gerçekleştirmesini talep ettik. Ortamı öyle bir düzenledik ki fare kapalı mekânda dolaşırken, nefret ettiği sesler ve ışıklar ara ara ortaya çıkacaktı. Farenin bunları kapatmasının tek yolu, işaretlenmemiş küçük hedef bölgeyi bulup bir süre orada oturmaktı. Fareler bu görevi gayet güzel öğrenir.

Tek başına çevresel dikkatin bile, uzamsal haritanın oluşup birkaç saat sabit kalması için yeterli olduğunu bulduk, fakat böyle bir harita, üç ila altı saat sonra dağılır. Haritanın uzun süre dayanması, hayvanın çevresine özellikle dikkat etmesinin derecesiyle güçlü ve sistemli bir bağıntı sergiler. Dolayısıyla, fare yeni çevresine çok dikkat etmek zorunda bırakılırsa, yeni mekânı incelerken uzamsal bir görevi öğrenmeye mecbur tutulursa, uzamsal harita günler boyunca dayanır ve hayvan, o çevreyle ilgili bilgiye dayanan bir görevi hemen anımsar.

Beyindeki bu dikkat mekanizması nedir? Mekân hakkındaki bilginin güçlü bir şekilde şifrelenmesine ve uzun zaman sonra o bilginin kolaylıkla anımsanmasına nasıl katkıda bulunuyor? Dikkatin, beyinde gizemli bir güç olmadığını, ayarlı bir süreç olduğunu zaten biliyordum. UASK'ta Michael Goldberg ve Robert Wurtz, görsel sistemde dikkatin, uyarıcılara nöronların verdiği tepkiyi yükselttiğini bulmuşlardı. Dikkatle ilintili görüngülerde kuvvetli bir şekilde öne çıkan ayarlı bir patika, dopaminin işlerlik kazandırdığı patikadır. Dopamin imal eden hücreler ortabeyinde kümelenmiştir ve aksonları hipokampusa uzanır. Aslında, hipokampusta dopamin etkisini önlemenin, dikkat sarf eden hayvanlarda uzamsal haritanın sabitlik

kazanmasına ket vurduğunu bulduk. Bunun aksine, hipokampusta dopamin reseptörlerini etkinleştirmek, dikkat sarf etmeyen hayvanların uzamsal haritasını sabitler. Orta beyinde dopamin üreten nöronların aksonları, hipokampus ve ön alın korteksi dahil pek çok mevkiye sinyal gönderir. İstemli eylemlerde devreye giren ön alın korteksi, ortabeyine geri sinyal göndererek, bu nöronların sinyal göndermesine ayar çeker. İstemli davranışlar için devreye giren beyin bölgelerinden bazılarının, dikkat süreçlerinde de görev aldığına dair bulgumuz, seçici dikkatin, bilincin tekil doğası için önemli olduğu fikrini pekiştirmiştir.³

William James, *Psikolojinin İlkeleri* başlıklı kitabında, birden fazla dikkat biçimi olduğunu belirtir. En az iki türden bahseder: istemsiz ve istemli. İstemsiz dikkati, otonom sinir süreçleri destekler ve özellikle örtük bellekte belirgindir. Örneğin klasik koşullamada hayvanlar, koşullanmış uyarıcı yalnızca belirgin ya da şaşırtıcı ise iki uyarıcıyı bağdaştırmayı öğrenir. İstemsiz dikkat, dış dünyanın, yani uyarıcının bir özelliği tarafından etkinleştirilir ve James'e göre, "büyük şeyler, parlak şeyler, hareketli şeyler ya da kan" istemsiz dikkati harekete geçirir ve dikkat çeker. Öte yandan, araba sürerken yola ve trafiğe dikkat kesilmek benzeri istemli dikkat, açık belleğin özgül bir vasfıdır ve kendiliğinden belirgin olmayan uyarıcıları işlemekten geçirmeye yönelik içsel ihtiyaçtan doğar.

James, istemli dikkatin insanlarda açıkça bilinçli bir süreç olduğunu ileri sürmüştü; dolayısıyla, beyin korteksinde doğması muhtemeldir. İndirgemeci bakış açısıyla, her iki dikkat türü, ayarlı nörotransmitterler gibi dikkat çeken biyolojik sinyalleri devreye sokar ve bu sinyaller, sinir ağlarının işlevini ya da yapısını düzenler.

Bizim *Aplysia*'da ve farelerde gerçekleştirdiğimiz moleküler araştırmalarımız, istemli ve istemsiz iki dik-

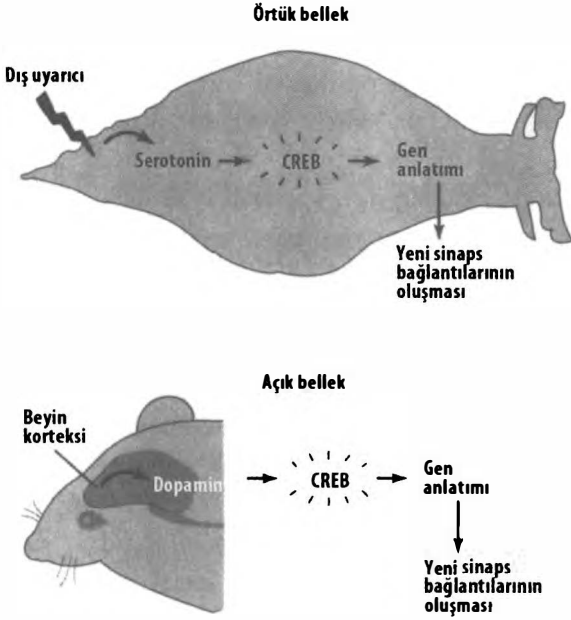
³ Dikkat, mekân ve bellek için bkz. F. A. Yates, *The Art of Memory* (Chicago: University of Chicago Press; Londra: Routledge & Kegan Paul, 1966).

kat biçiminin var olduğunu söyleyen James'in görüşünü destekliyor. Bunlar arasındaki kilit farklardan biri, dikkat çeken şeyin varlığı ya da yokluğu değil, dikkat çekme sinyalinin bilinçli bir şekilde algılanıp algılanmamasıdır. Dolayısıyla, Riverdale'deki evimden oğlum Paul'un Westchester'daki evine giden yolu öğrenmem gerektiğinde, bilinçli bir dikkat sarf ederim. Fakat yolda araba sürerken, arabanın teki aniden önüme kırsa, ayaklarım otomatik olarak frene abanır. Araştırmalar aynı zamanda, tıpkı James'in ileri sürdüğü gibi, belleğin açık ya da örtük olmasında belirleyici etkenin, dikkatin çekilmesi durumunda dikkat sinyalinin devreye girmesinin usulü olduğunu da gösteriyor.

Daha önce gördüğümüz gibi, iki bellek türünde de, kısa süreli belleğin uzun süreli belleğe dönüşmesi, genlerin etkinlik kazanmasını gerektirir ve her iki durumda ayarlı transmitter molekülleri, uyarıcının önemini belirten bir dikkat sinyali taşıyor gibi görünüyor. O sinyale tepki olarak genler faal hale gelir ve proteinler imal edilip tüm sinaplara gönderilir. Örneğin *Aplysia*'da serotonin, protein kinaz A'yı tetikler; farede ise protein kinaz A'yı tetikleyen dopamindir. Fakat bu dikkat çekme sinyalleri, *Aplysia*'da duyarlılaştırmanın altyapısını oluşturan örtük bellek ve farede uzamsal bellek oluşturmak yolunda gerekli açık bellek için temelde farklı biçimlerde devreye girer.

Örtük bellek depolanmasında dikkat sinyali, istemsiz bir şekilde (refleks biçiminde), aşağıdan başlayıp yukarı doğru devreye girer: Şokla etkin hale gelen kuyruk duyu nöronları, serotonin salgılayan hücrelere doğrudan etki eder. Uzamsal bellekte, dopaminin yukarıdan aşağıya istemli bir şekilde devreye girdiği görülür: Beyin korteksi, dopamin salgılayan hücreleri etkinleştirir ve dopamin, hipokampustaki etkinliği düzenler (Resim 23.1).

Aşağıdan yukarı ve yukarıdan aşağı işleyen dikkat süreçlerinde benzer molekül mekanizmalarının kullanıldığı fikriyle tutarlı olarak, iki durumda da belleğin sabitlenmesinde rol oynayabilecek bir mekanizma bulduk.



23.1 Uzun süreli örtük ve açık bellek için dikkat çekme sinyali. *Örtük* (bilinçdışı) bellekte, dışarıdan gelen bir uyarıcı, hayvanda bir dikkat çekme sinyalini (serotonin) otomatik olarak tetikler. Bu da, uzun süreli bellek depolanmasını sağlayan genleri etkinleştirir. *Açık* (bilinçli) bellekte, beyin korteksi istemli bir şekilde bir dikkat çekme sinyalini (dopamin) devreye sokar, bu sinyal, hayvanın dikkat etmesini sağlar. Bu, hipokampus etkinliğini ayarlar, uzun süreli belleğin depolanmasını sağlar.

Fare hipokampusunda, Kausik Si'nin *Aplysia*'da keşfettiğine benzeyen, en az bir adet prion benzeri protein mevcut. Almanya'dan gelen doktora sonrası öğrencisi Martin Theis'le birlikte, fare hipokampusunda dopaminin, prion benzeri CPEB proteininin (CPEB-3) miktarını ayarladığını bulduk, tıpkı *Aplysia*'da CPEB proteininin miktarını ve kavuştuğu biçimi serotoninin ayarlaması gibi. Bu keşif, ilginç bir olasılık doğurdu, ki halen bir olasılıktır: Uzamsal haritalar, hayvanın dikkati, hipokampusta dopamin salgılanmasını tetiklediği ve o dopaminin, CPEB'in de

aracılığıyla kendini idame ettirme halini başlattığı zaman sabitleniyor olabilir.

Uzamsal haritanın sabitlenmesinde dikkatin önemi, başka bir soruyu akla getiriyor: Öğrenmeyle oluşan bir harita, mesela uzamsal harita hepimizde benzer mi? Özellikle, erkekler ile kadınlar ortamda yollarını bulmak için aynı stratejilerden mi faydalanıyor? Bu, büyüleyici bir soru ve biyologlar yavaş yavaş eşelemeye başlıyor.

Hipokampusta mevki hücrelerini ilk keşfeden kişi olan O'Keefe, uzamsal yönelim üzerindeki araştırmalarını cinsiyet farklılıklarına taşımıştı. Kadınların ve erkeklerin, etraflarındaki mekâna dikkat etmek ve uyum göstermek bakımından açık farklılıklar barındırdıklarını buldu. Kadınlar, çevrelerindeki ipuçlarından ya da işaretlerden faydalanır. Dolayısıyla kadına yol sorulduğunda, muhtemelen şöyle der: "Walgreen eczanesinden sağa kır, sonra yolun sol tarafında sömürge döneminden kalmış yeşil kepenkli beyaz bir ev görene dek ilerle." Erkekler daha çok içsel bir geometrik haritaya güvenir. Muhtemelen şunu derler: "Beş kilometre kuzeye git, sonra sağa dön ve yarım kilometre daha ilerle." Beyin görüntüleme teknikleri, mekân hakkında düşünürken kadınlarda ve erkeklerde farklı beyin bölgelerinin etkinleştiğini gösteriyor: erkeklerde sol hipokampus, kadınlarda sağ yan ve sağ ön alın korteksi. Bu araştırmalar, iki stratejiyi de en uygun hale getirmenin, grubun etkinliği için olası faydalarına işaret ediyor.⁴

Uzamsal harita oluşumunda cinsiyet farklılıkları, daha geniş bir bağlamda düşünüldüğü zaman ilave bir önem kazanır: Kadınların ve erkeklerin beyin yapıları ve bilişsel tarzları hangi ölçüye kadar farklılaşıyor? Bu farklılıklar doğuştan mı geliyor yoksa öğrenme ve sosyalleşme kaynaklı mı? Bunlar gibi meseleler sayesinde biyoloji ve

⁴ Cinsiyet farklılıkları bahsi için bkz. E. A. Maguire, N. Burgess ve J. O'Keefe, "Human spatial navigation: Cognitive maps, sexual dimorphism and neural substrates", *Current Opin Neurobiol.* 9, no 2 (1999): 171-177.

sinirbilim, etki alanı geniş kesimlere varacak sosyal kararalarda bizim için temel birer rehber olabilir.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Agnihotri, N. T., R. D. Hawkins, E. R. Kandel ve C. G. Kentros, "The long-term stability of new hippocampal place fields requires new protein synthesis", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 2004:3656-3661.
- Bushnell, M. C., M. E. Goldberg ve D. L. Robinson, "Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. 1: Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention", *J. Neurophysiol.* 46, no. 4, 1981:755-772.
- Kentros, C. G., N. T. Agnihotri, S. Streater, R. D. Hawkins ve E. R. Kandel, "Increased attention to spatial context increases both place field stability and spatial memory", *Neuron* 42, 2004:283-295.
- McHugh, T. J., K. I. Blum, J. Z. Tsien, S. Tonegawa ve M. A. Wilson, "Impaired hippocampal representation of space in CA1-specific NMDAR1 knockout mice", *Cell* 87, 1996:1339-1349.
- O'Keefe, J. ve J. Dostrovsky, "The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat", *Brain Res.* 34, no. 1, 1971:171-175.
- Rotenberg, A., M. Mayford, R. D. Hawkins, E. R. Kandel ve R. U. Muller, "Mice expressing activated CaMKII lack low frequency LTP and do not form stable place cells in the CA1 region of the hippocampus", *Cell* 87, 1996:1351-1361.
- Theis, M., K. Si ve E. R. Kandel, "Two previously undescribed members of the mouse CPEB family of genes and their inducible expression: in the principal cell layers of the hippocampus", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 2003:9602-9607.
- Zeki, S. M., *A Vision of the Brain*, Oxford: Oxford University Press, 1993.

BEŞ

İnsanlığın pek çok yönü var ki hâlâ anlayabilmiş değiliz ve bunlar için faydalı modeller de yok. Belki de ahlakın sadece tanrıların malumu olduğunu varsaymalıyız ve eğer insanlara tanrıların model organizmaları muamelesi yaparsak, kendimizi araştırırken belki tanrıları da anlayabiliriz.

Sydney Brenner, Nobel Konuşması (2002)

24

KÜÇÜK KIRMIZI HAP

Bellek üzerine çalışan herkes, hastalıkların kasıp kavurduğu ya da yaşlanmanın zayıf düşürdüğü hafızaları iyileştirebilecek ilaçlar için duyulan acil ihtiyacı yakından görür. Fakat yeni ilaçlar piyasaya çıkmadan önce, hayvanlar üzerinde sınanmak zorundadır. Açıkçası, örtük ve açık bellek depolanması için geliştirdiğimiz hayvan modelleri düşünüldüğünde, bellek bozuklukları için yeni tedavi yaklaşımları hakkında kafa yormaya başlayabilirdik. Bir kez daha, zamanlamanın önemi anlaşılmıştır. Belleğin ve bellek hastalıklarının doğasını çözümlemek için 1990'ların ilk yarısında genetiği değiştirilmiş fareler yaratıldığında, ilaç geliştirmek için yenilikçi yollar arayan yeni bir sanayi ortaya çıktı.

1976'ya dek yeni bilimsel içgörüler, daha iyi tedavi yöntemlerine hemen dönüştürülemezdi; ayrıca Amerika Birleşik Devletleri'nde benim gibi akademisyen bilimciler, yeni ilaçlar geliştirmek için ilaç sanayisiyle ortak çalışmaya da istekli değillerdi; fakat o sene durum kökten değişti. Yirmi sekiz yaşında bir risk sermayedarı olan Robert Swanson, ilaç geliştirme konusunda genetik mühendisliğinin sunduğu potansiyeli fark etmişti; San Francisco California Üniversitesi profesörlerinden ve bu alanın öncülerinden Herbert Boyer'i razı etti ve Genentech'in (genetik mühendisliği teknolojilerinin kısaltması) kurulmasında güçbirliği yaptılar. Bu, genetik mühendisliği eseri proteinleri tıbbi amaçlarla pazarlamaya odaklanmış ilk biyotek-

noloji şirketi idi. Swanson ve Boyer el sıkıştılar ve her biri 500 dolar sermaye yatırdı. Daha sonra Swanson, şirketin büyümesi için birkaç yüz bin dolar daha buldu. Şirketin günümüzdeki değeri yaklaşık 20 milyar dolardır.

Molekül biyologları yakın geçmişte, DNA dizisini hızlı bir şekilde okumanın yöntemini keşfetmiş, güçlü genetik mühendisliği teknikleri geliştirmişlerdi: kromozomlardan belirli DNA dizilerini kırpıp, dizileri birbirine iliştmek, rekombinant DNA'yı *E. coli* bakterisinin genomuna sokmak; bu bakteri, yeni genin pek çok nüshasını üretir ve genin şifrelediği proteini imal eder. Boyer, üst düzey hayvanlardan, hatta insanlardan gelen genlerin anlatımını gerçekleştirmek için bakterilerden yararlanmayı düşünen ilk molekül biyologlarından idi. Aslında, bu işi gerçekleştirmek için kullanılan kilit tekniklerden bazılarının geliştirilmesine büyük katkıda bulunmuştur.

Genentech, büyük tıbbi öneme sahip iki insan hormonunu, insülin ve büyüme hormonunu büyük miktarlarda sentezlemek için rekombinant DNA teknolojisinden faydalanmayı tasarlamıştı. İnsülin, bedende şeker kullanımını düzenlemek üzere kan dolaşımına pankreas tarafından salgılanır. Büyüme hormonu ise yine pankreas tarafından hipofiz bezini, gelişimi ve büyümeyi düzenlesin diye salgılanır. Şirket, oldukça karmaşık bu iki proteini sentezleyebileceğini kanıtlamak için, önce somatostatin adlı basit bir proteine odaklandı; bu hormonu kana, insülin salgılanmasını durdursun diye pankreas salgılar.

1976'dan önce, tıbbi somatostatin, insülin ve büyüme hormonu miktarları sınırlıydı. İnsülin ve somatostatin kıtlığı çekiliyordu; çünkü bunların, domuzlardan ya da ineklerden saflaştırılması gerekiyordu. Hayvan hormonlarının amino asit dizisi insan hormonunkinden biraz farklı olduğu için, ara sıra bu ilaçlar alerjik tepkiye de yol açıyordu. Büyüme hormonu, kadavralardan alınmış insan hipofiz bezlerinden elde ediliyordu. Sınırlı olmasına ilaveten bu kaynağa ara sıra prion bulaştığı oluyordu; bu bulaşıcı proteinler, Creutzfeldt-Jacob hastalığına yol açar,

ki hatırlanacağı üzere Irving Kupfermann'ı bu korkunç bunama hastalığına kurban vermiştik. Rekombinant DNA teknolojisi, insan genlerinden protein sentezleme ve bu proteinleri güvenlik meselelerinde endişe duymadan ucuza ve sınırsız miktarda imal etme ihtimalinin kapısını aralamıştı. Boyer ve Swanson, insan genlerini klonlayarak, tıbbi öneme sahip bu ve benzeri proteinleri üretebileceklerini, nihayetinde hastaların kusurlu genlerinin yerine klonlanmış genleri koyarak genetik temelli hastalıkları iyileştirebileceklerini düşünüyorlardı.

1977'de, Swanson'a katılmasından bir yıl sonra Boyer, büyük miktarlarda somatostatin üretmeyi mümkün kılan gen klonlama yöntemleri geliştirdi, böylece rekombinant DNA tekniklerinin, tıbbi öneme sahip ve ticari açıdan değerli ilaçları üretebileceği ilkesini yerleştirmiş oldu. Üç sene sonra Genentech, insülini klonlamayı başardı.

Genentech'den iki yıl sonra Biogen kuruldu. Bu şirket, biyoteknolojinin ikinci dinamosu olmuştur; fakat o iki yıl, devasa bir farklılık yaratmıştı. Biogen'i kuran, başına buyruk genç bir girişimci değildi, C. Kevin Landry ve Daniel Adams isimlerinde iki olgun yatırımcıydı. İkisi de köklü risk yatırımı gruplarını temsil ediyordu. Masaya bin dolar ve karşılıklı verilmiş sözler değil, biyoteknoloji rüya takımını kurmak için 750.000 dolar ve bir dizi sözleşme koymuşlardı. Dünyadaki en iyi ve en parlak bilimcilere gitmişlerdi: önce Harvard'dan Walter Gilbert'e, sonra MIT'den Philip Sharp'a, Zürih Üniversitesi'nden Charles Weismann'a, Münih Max Planck Biyokimya Enstitüsü'nden Peter Hans Hofschneider'e ve Edinburgh Üniversitesi'nden Kenneth Murray'e. Bir dizi görüşmeden sonra, hepsi bu girişime katılmaya razı oldu ve Gilbert, bilimsel danışma kurulu başkanlığını kabul etti.

Kısa süre içinde koskoca bir sanayi kurulmuştu. Biyoteknoloji sanayisi, kendi yeni mamullerini imal etmekle kalmamış, aynı zamanda ilaç sanayisini de dönüştürmüştü. 1976 yılında büyük ilaç şirketlerinin çoğu, DNA araştırmalarını kendi başlarına yürütecek kadar cesur ve

atılımcı değildi; fakat bazı biyoteknoloji şirketlerine yatırım yaparak ve kimilerini satın alarak, hızlı bir şekilde rekabete giriyorlardı.

Biyoteknoloji şirketleri aynı zamanda akademi camiasını da dönüştürmüştü, özellikle bilimin ticarileşmesi karşısındaki tutumunu. Çoğu Avrupa ülkesindeki akademisyenlerin aksine Amerikalı akademisyenler, sanayiye katılma konusunda olumsuz bir tavır sergiliyordu. Bulaşıcı hastalıklarının sebebinin mikroplar olduğu anlayışını 19. yüzyılda yerleştiren büyük Fransız biyolog Louis Pasteur'un sanayiye pek çok yönden bağı vardı. Şarap ve bira mayalanmasının biyolojik altyapısını keşfetmişti. İpek böceklerine, şaraba ve biraya hastalık bulaştıran bakterileri teşhis ve yok etmek için geliştirdiği yöntemler, hem ipek hem de şarap sanayisini kurtarmıştı; hastalık bulaşmasını ve bozulmayı engellemek için sütün pastörize edilmesini sağlamıştı.¹ Kuduz hastalığına karşı ilk aşığı geliştirmişti; henüz hayatteyken onun adına kurulmuş olan Paris Pasteur Enstitüsü, günümüzde, gelirinin önemli bir kısmını aşı üretiminden kazanır. Sinaps iletiminin kimyasal altyapısının keşfedilmesine yardımcı olmuş İngiliz bilimci Henry Dale, Cambridge Üniversitesi'nde akademik pozisyonu olmasına karşın ilaç şirketi Wellcome Fizyoloji Araştırma Laboratuvarları'nda da serbestçe çalışmış ve sonra, Londra Ulusal Tıp Araştırmaları Enstitüsü'nde yine akademik bir makama dönmüştür.²

Amerika'da işler farklıydı. Gilbert, bilimi ve iş dünyasını birleştirme konusunda kendisinin ve öteki akade-

¹ Pasteur'un bilime ve sanayiye katkısıyla ilgili bkz. R. J. Dubos, *Louis Pasteur*, Boston: Little, Brown, 1950; ve M. Perutz, *I Wish I'd Made You Angry Earlier: Essays on Science, Scientists and Humanity* içinde, "Deconstructing Pasteur", Plainview, N.Y.: Cold Spring arbor Laboratory Press, 1998, s. 119-130.

² Dale'in akademi ve sanayi hayatıyla ilişkisi için bkz. H. H. Dale, *Adventures in Physiology*, Londra: Pergamon, 1953.

misyen biyologların fikrini değiştirmeye zorlayacak üç koşul olduğunu kısa sürede fark etti. Birincisi, şirketin faydalı şeyler yapabileceğine dair kanıta ihtiyaçları vardı. İkincisi, şirket içine girmenin, temel bilimsel çalışmalarından kendilerini çok fazla koparmayacağına dair teminat istiyorlardı. Son olarak, üniversite profesörlerinin onca değer verdiği bilimsel bağımsızlıklarının tehlikeye girmeyeceğinden emin olmalıydılar.

1980'e gelindiğinde, Genentech insan insülinini başarıyla üretmişti ve ilk koşul, yani yararlık koşulu karşılanmış oldu. Biyologlar, biyoteknoloji sanayisiyle azar azar temas kuruyordu. Günahın tadına bir kez baktılar mı, bu günden hoşlandıklarını görüp şaşırıyorlardı. Bilimin, tıbbi fayda sağlayan ilaçlar yaratması gerçeğinden ve hem kamuya faydalarının dokunup hem de mali olarak düze çıkma fikrinden hoşlanmışlardı; ihtiyaç duyulan ilaçları geliştirerek çok para kazanabilirlerdi. Her ne kadar çoğu akademisyen sanayile ilişki kurmaktan kaçınıp, ilaç şirketlerine danışmanlık yapan meslektaşlarını ayıplasa da, 1980'den sonra bu durum değişti. Dahası akademisyenler, uygun teminat koşullarında bu işe sınırlı zaman ayırıp bağımsızlıklarını sürdürebileceklerini gördüler. Aslında çoğu akademisyen, sanayide çalışarak hem kendi bilgi birikimiyle sanayiye katkı yaptığını hem de bilim yapmanın yeni yollarını öğrendiklerini keşfetti.³

Sonuç olarak üniversiteler, öğretim üyelerinin girişimci vasıflarına sahip olmasını teşvik etmeye başladı. Columbia Üniversitesi, bu bakımdan öncüydü. 1982'de Richard Axel, bazı meslektaşlarıyla birlikte, doku kültürü hücrelerinde insan genleri dahil her türlü genin anlatımını gerçekleştiren bir yöntem geliştirdi. Axel, üniversitenin

³ Biyoteknolojinin erken döneminin tarihiyle ilgili bkz. S. Hall, *Invisible Frontiers: The Race to Synthesize a Human Gene*, New York: Atlantic Monthly Press, 1987; J. D. Watson ve A. Berry, *DNA: The Secret of Life*, New York: Alfred A. Knopf, 1987. "Günah" ve "saf cennet" sözlerinin kaynağı: Hall, s. 94.

öğretim üyesi kadrosunda olduğu için, yöntemin patentini üniversite aldı. Bazı büyük ilaç şirketleri bu yöntemi hemen benimsedi ve tedavi bakımından önemli yeni ilaçlar yapmak için o yöntemden faydalandılar. Sonraki yirmi yıl boyunca, ki patentin ömrü o kadardı, Columbia Üniversitesi sırf bu patentten 500 milyon dolar kazandı. Elde edilen para sayesinde üniversite, yeni öğretim üyeleri işe alıp araştırma projelerini güçlendirme fırsatı yakaladı. Axel ve öteki mucitler de bu ikramiyeden paylarına düşeni aldılar elbet.

Hemen hemen aynı dönemde, Cambridge Tıbbi Araştırma Konseyi Laboratuvarı'nda Cesare Milstein, monoklonal antikor yapmayı keşfetmişti; son derece özgül nitelikteki bu antikorlar, proteinin sadece tek bölgesini hedef alır. İlaç sanayisi, Milstein'in tekniğini de hemen kaptı ve yeni ilaçlar yapmak için bu teknikten faydalandı; fakat Tıbbi Araştırma Konseyi ve Cambridge Üniversitesi henüz eski kafalıydı. Bu yöntemin patentini almadılar ve haklı kazançları olacak bir geliri elde etme fırsatını teptiler, oysa bu parayla nitelikli bilim çalışmalarını destekleyebilirlerdi. Başka üniversiteler bu gelişmeleri izlerken, fikri mülkiyet ekipleri olmayan çoğu üniversite bu tarz ekipler oluşturmaya başladı.⁴

Çok geçmeden, özsaygısı olan çoğu molekül biyoloğu, yeni biyoteknoloji şirketlerinin danışma kurullarında görev almıştı. Bu erken dönemde şirketler çoğunlukla hormonlara ve virüs karşıtı etkenlere odaklanıyordu, fakat 1980'lerin ortasına gelindiğinde mali girişimciler, nöroloji ve psikiyatri hastalıkları için yeni ilaçlar üretmek üzere sinirbilimden faydalanmanın yollarını aramaya başladı. 1985'te Richard Axel benden, Biotechnology General şirketinin yönetim kurulunun New York'taki toplantısında Alzhe-

⁴ M. Kenney, *Biotechnology. The University-Industrial Complex*, New Haven: Yale University Press, 1986.

imer hastalığını anlatmamı istedi; Axel'in danışmanlık yaptığı bu şirket, İsrail menşeliydi. Onlara hastalık hakkında kısaca bilgi verdim, Alzheimer'ın büyük bir salgına dönüşmek üzere olduğunu, çünkü nüfusta altmış beş yaşını aşmış kişilerin sayıca ağırlık kazandığını vurguladım. Bir tedavi bulmak, kamunun epey faydasına olacaktı.

Naklettiğim olgular sinirbilim camiasının pekâlâ malumuydu; fakat risk sermayesi camiasının bunlardan pek haberi yoktu. Bu toplantıdan sonra, Biotechnology General şirketinin yönetim kurulu başkanı Fred Adler, ertesi gün için Richard'ı ve beni öğle yemeğine davet etti. Yemekte, salt beyne odaklanacak yeni bir biyoteknoloji şirketi kurmamızı önerdi; bu şirket, sinir sistemi hastalıkları üzerinde çalışmak için molekül biliminin içgörülerinden faydalanacaktı.

En başta, biyoteknolojiye bulaşmak konusunda gönülsüzdüm; çünkü böyle bir serüvenin ilginç olmayacağını düşünüyordum. Eskiden akademi camiasının büyük bir kesiminde, biyoteknoloji ve ilaç şirketlerinin sıkıcı tarz bir bilim yaptıkları ve ticari bir maceraya atılmanın insanı fikrî açıdan tatmin etmeyeceği görüşleri hâkimdi ve bu görüşleri ben de paylaşıyordum; fakat Richard katılmam için beni yüreklendirdi, böyle bir çalışmanın epey ilginç olabileceğine değindi. 1987 yılında Neurogenetics şirketini kurduk; ileride adı Synaptic Pharmaceuticals olacaktı. Richard ve Adler, benden bilimsel danışma kuruluna başkanlık etmemi istemişlerdi.

Walter Gilbert'a, danışma kuruluna katılır mı diye sordum. 1984'te tanıştığım Wally, olağanüstü bir insandır; 20. yüzyılın ikinci yarısının en zeki, yetenekli ve çok yönlü biyologlarından biridir. Gen etkinliğinin düzenlenmesine dair Monod-Jacob kuramını kullanarak ilk gen düzenleyicisini yalıtımtı; tahmin edildiği gibi bunun, DNA'ya bağlanan bir protein olduğunu göstermişti. Geçmişinde bu çarpıcı başarıya sahip olan Wally, ayrıca DNA dizisi okumak için de bir yöntem geliştirmişti; bu sayede 1980 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazandı. Biogen'in eşkuru-

cularından biri olduğundan, aynı zamanda şirket çekip çevirme konusunda da bilgi sahibiydi. Bilimsel başarıyı ve ticaret bilgisini bünyesinde birleştirdiği için, onun çok değerli olduğunu düşünüyordum.

Wally 1984 yılında Biogen'i bırakmış, Harvard'a dönmüş ve dikkatini sinir biyolojisine vermişti; bu alana kısa süre önce merak salmıştı. Beyin alanında yeni olduğu için, bize katılıp bu alanda daha fazlasını öğrenmekten memnuniyet duyacağını düşünmüştüm. Gerçekten de teklifini kabul etti ve şirkete son derece değerli katkılar sundu. Böylece Denise ve ben, bugün hâlâ sürdürdüğümüz bir alışkanlık edindik; bilimsel danışma kurulunun toplantılarından bir gün önce, çoğunlukla harika bir restoranda Wally'yle akşam yemeği yemek.

Richard'la birlikte danışma kuruluna katılmaları için davet ettiğimiz bilimciler arasında, Columbia Üniversitesi'nden çalışma arkadaşımız ve yetenekli gelişim sinir biyoloğu Tom Jessell; Yale'den Rockefeller Üniversitesi'ne geçen ve beyindeki ikinci haberci sinyalleri alanının öncüsü Paul Greengard; Columbia Nöroloji Bölüm Başkanı Lewis Roland; Columbia Hekimler ve Cerrahlar Koleji'nin eski dekanı ve ardından Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi'nin başkanı olan Paul Marks vardı. Bu, olağanüstü güçlü bir ekipti. Şirketin hangi doğrultuda ilerlemesi gerektiği konusunda çalışmamız aylar sürdü.

Önce omurilik yan duvar sertleşmesi konusunda uzmanlaşmayı düşündük; Alden Spencer bu hastalıktan ölmüştü. Sonra çoklu sertleşmeyi, beyin tümörlerini ya da felci gözden geçirdik; fakat nihayetinde, serotonin nörotransmitterinin reseptörlerine ilişkin bir şey yapmanın en iyisi olacağına karar verdik. Pek çok önemli ilaç, örneğin neredeyse tüm antidepressanlar, serotonin yoluyla etki eder; Richard ise ilk serotonin reseptörünü daha yeni safılaştırıp klonlamıştı. Bu reseptörlerin moleküler biyolojisini gün ışığına çıkarmak, sayısız hastalığın araştırılmasının önünü açabilirdi. Dahası, Richard'ın klonladığı reseptör, büyük bir metabolizma yönelimli reseptör ailesinin sade-

ce bir üyesiydi; dolayısıyla, ikinci haberciler aracılığıyla etki eden başka transmitter moleküllerinin benzer yapılı reseptörlerini klonlamak için bundan faydalanabilirdik.

Kathleen Mullinex, bu mecrada çalışmamız için bizi epey yüreklendirmişti; Columbia Üniversitesi rektör yardımcısı olan Mullinex'i icra kurulu başkanı olarak işe almıştık. Her ne kadar Mullinex sinir biyolojisi alanında yeni olsa da, yeni ilaçların taranması bakımından reseptörlerin yararlı olabileceği fikrini taşıyordu. Kurul bu fikri geliştirdi. Serotonin ve dopamin reseptörlerini klonlayabilir, nasıl iş gördüklerini anlayabilir, sonra da bunları denetlemek için yeni kimyasal bileşikler tasarlayabilirdik. Paul Greengard ve ben, bu fikri dile getiren belgeyi kaleme aldık ve birinci numunemiz olarak, Richard Axel'in başarıyla klonladığı ilk serotonin reseptörünü gösterdik.

Şirket sağlam bir başlangıç yapmıştı. Harika bir bilim ekibimiz vardı; bu ekip, reseptör klonlamada hünerli olduğunu ispatladı. Eli Lilly ve Merck'le etkin ortaklıklar kurduk. 1992'de şirket halka açıldı ve olağanüstü bilimsel danışma kurulunu dağıttı. Bir süreliğine bilimsel danışman olarak kaldım; fakat üç yıl sonra, kendi araştırma alanıma odaklanan bir şirket açtım.

Bu yeni serüvene atılma fikri, 1995 yılında bir gece doğdu; Denise ve ben, Walter Gilbert'la yediğimiz akşam yemeklerinden birindeydik. Wally'yle, yaşlı farelerdeki bellek kaybının onarılabileceğini gösteren son deney sonuçlarımı tartışıyorduk ki o esnada Denise, yaşla ilintili bellek kaybı için "küçük kırmızı hap" geliştirecek bir şirket kurmamızı önerdi. Wally'yle birlikte bu fikrin peşine düştük ve Synaptic Pharmaceuticals şirketini desteklemiş olan Oxford Partners ekibinden risk sermayedarı Jonathan Fleming'le güçlerimizi birleştirdik. Jonathan, Bayer ilaç şirketinden Axel Unterbeck'i işe almamızda bize yardımcı oldu. 1996'da dördümüz yeni bir şirket kurduk: Memory Pharmaceuticals.

Doğrudan bellekle ilgili çalışmalarımı temel alan bir şirket açmak heyecan vericiydi; fakat bir şirketi çekip çevirmek, o şirket kişinin kendi araştırmalarından türemiş bile olsa son derece zaman alır. Kimi akademisyenler bunun için üniversiteden ayrılır. Benim ise Columbia Üniversitesi'ni ya da Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nü bırakmaya niyetim yoktu. Şirketin kurulmasına yardımcı olmak, kuruluşun sonra ise yarızamanlı danışmanlık yapmak istiyordum. Hem Columbia'da hem de Howard Hughes'da deneyimli hukukçular görev alıyordu. Önce Synaptic Pharmaceuticals'ta sonra Memory Pharmaceuticals'ta bu danışmanlık sözleşmeleri için çözüm üretmekte bana yardımcı oldular; bu sözleşmeler hem kurumun esaslarını hem de kişisel kaygılarımı karşılıyordu.

Bu iki biyoteknoloji şirketine katılmak ufkumu genişletti. Memory Pharmaceuticals sayesinde, temel araştırmalarımın, insanların tedavisinde faydalı olma potansiyeli taşıyan ilaçlara çevrilmesine yardımcı olabildim. Buna ilaveten, şirketlerin nasıl işlediğini yakından görmüştüm. Tipik bir akademi bölümünde, genç öğretim üyeleri bağımsızdır; meslek hayatlarının erken safhalarında, kıdemli öğretim üyeleriyle işbirliği yapmamaları ve kendi araştırma programlarını ortaya koymaları yolunda cesaretlendirilirler. İş dünyasında ise insanlar, düşünsel ve mali kaynaklardan faydalanarak, şirketin iyiliği için birlikte çalışmak zorundadır, öyle ki her olası mamul umut vadeden bir doğrultuya yönlendirilir. Her ne kadar sanayinin bu işbirliği vasfı genelde üniversitelerde olmasa da, İnsan Genomu Projesi gibi önemli istisnalar da mevcut; keza bu projede de bireysel çabalar, kamu yararı için yan yana getirilir.

Yeni şirket, bellek araştırmalarının uygulamalı bilimlere taşıacağı ve bellek işlevleri mekanizmalarının daha iyi kavranması sayesinde bir gün bilişsel yetilerle ilgili bozuklukların tedavi edileceği fikrini temel almıştı. Biotechnology General yönetim kuruluna belirttiğim gibi, günü-

müzde bellek hastalıkları, elli yıl önce tıp alanına girdiğim zamana kıyasla daha belirgin; çünkü insanlar artık daha uzun yaşıyor. Yetmiş yaşındakilerden oluşan normal, sağlıklı bir nüfusta bile sadece yüzde kırklık bir kesimin belleği, otuzlu yaşlarının ortasındaki kadar sağlamdır. Arta kalan yüzde altmışta ılımlı bir bellek zayıflaması baş göstermiştir. İlk aşamalarda bu zayıflama, bilişsel işlevlerin başka yönlerini olumsuz etkilemez; örneğin dil yetisini ya da sorun çözme yeteneğini bozamaz. Yüzde altmışın yarısı hafif bir bellek noksanlığı yaşar; buna bazen iyi huylu yaşlılık unutkanlığı denir; bu durum ilerlese bile ancak zamanla ve yaşla, yavaş yavaş ilerler. Fakat öbür yarı (yani yetmiş yaş üstü nüfusun yüzde otuzu) Alzheimer hastalığına yakalanır; bu hastalık, beyinde ilerleyen bir yıkım hastalığıdır.

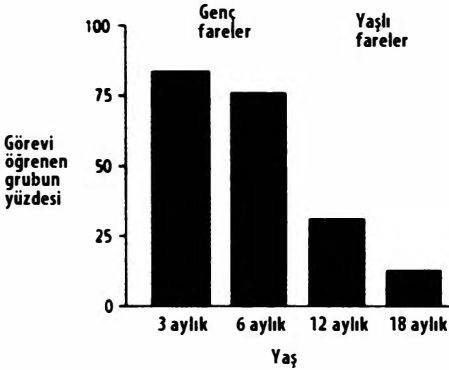
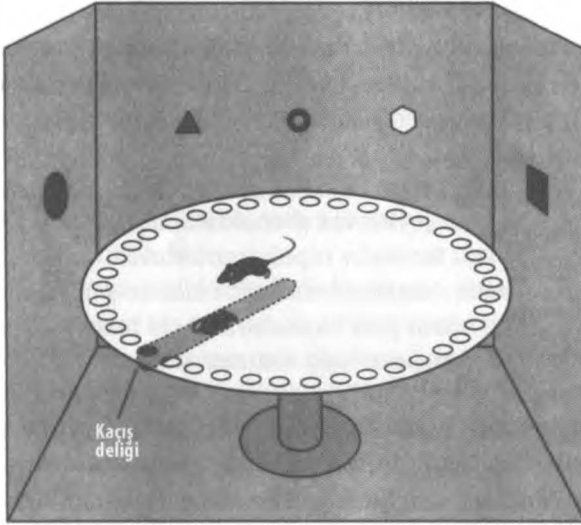
Erken safhalarında Alzheimer, hafif bir bilişsel yeti bozukluğu halinde seyreder ve bunu, iyi huylu yaşlılık unutkanlığından ayırt etmek zordur. Fakat hastalığın ilerleyen safhalarında, bellekte ve öteki bilişsel işlevlerde köklü ve ilerleyen kusurlar gelişir. Hastalığın, insanı takatten düşüren ileri safhalarında ortaya çıkan belirtilerin büyük çoğunluğu, sinaps bağlantılarının yitirilmesine ve sinir hücrelerinin ölümüne atfedilir. Bu doku yıkımının sebebi çoğunlukla, beyin hücreleri arasındaki boşlukta β -amiloit diye bilinen anormal maddenin, çözülmez plakalar halinde birikmesidir.

1993'te dikkatimi ilk olarak iyi huylu yaşlılık unutkanlığına verdim. Bu terim, durumu tam olarak yansıtmıyor gibi, çünkü hastalık yaşlılıkla başlamaz ve tamamen iyi huylu da değildir. Bazı insanlarda kırklı yaşlarda ortaya çıkar ve zamanla biraz daha belirginleşir. *Aplysia*'da ve farelerde bellek depolama mekanizmalarıyla ilgili anlayışımızın genişlemesi sayesinde, yaşlanmanın üzücü yanının altyapısını anlamanın ve bellek yitimine karşı tedaviler geliştirmemizin mümkün olacağını umuyordum.

İyi huylu yaşlılık unutkanlığı konusundaki literatürü okudukça, bu hastalığın, hipokampus hasarıyla ilintili bellek kusuruna ciddiyeti bakımından olmasa bile özellikleri bakımından benzediğini gördüm: Yeni uzun süreli bellek oluşturulamıyordu. Tıpkı H. M. gibi, iyi huylu yaşlılık unutkanlığı olan insanlar da normal bir sohbet sürdürebiliyor, fikirlerini kısa süreli belleklerinde barındırabiliyor, fakat yeni kısa süreli belleklerini uzun süreli belleğe kolaylıkla dönüştüremiyorlardı. Örneğin, akşam yemeği davetinde yeni bir insanla tanıştıran yaşlı kişi, kısa süre boyunca bu yeni adı anımsar, fakat ertesi sabah tamamen unuttur. Bu benzerlik bana, yaşla ilintili bellek kaybının hipokampusla alakalı olabileceği yönünde ilk ipucunu verdi. Daha sonra insanlar ve deney hayvanları üzerinde yapılan deneyler, durumun gerçekten de öyle olduğunu açığa çıkardı. Hipokampusta dopamin salgılayan sinapsların yaşlanmayla birlikte ortadan kaybolduğunu gösteren bulgular, ilave bir ipucu olmuştu. Uzun süreli pekişmenin sürdürülmesinde ve uzamsal bellekte dikkat ayarının yapılmasında dopaminin önemli olduğunu daha önceki çalışmalarımızdan biliyorduk.

Bu bellek kaybı biçimini daha iyi anlamak için çalışma arkadaşarımla birlikte, farede bunun doğal olarak ortaya çıkan bir modelini geliştirdik. Laboratuvar fareleri iki yaşına kadar yaşar. Dolayısıyla üç ila altı aylık fareler genç sayılır. On iki aylık fareler orta yaşlıdır ve on sekiz aylık fareler yaşlı sınıfına girer. Uzamsal bellekte genlerin rolünü araştırırken kullandığımız labirentin bir benzerinden faydalandık. Çeperinde kırk delik bulunan büyük bir dairenin merkezine bırakılan fareler, delik ile duvardaki işaret arasındaki uzamsal ilişkiyi keşfederek, kaçış haznesine açılan deliği bulmayı öğrenir. Çoğu genç farenin, gelişigüzel ve sıralı kaçış stratejilerini çabucak geçip daha etkili olan uzamsal stratejiyi kısa süre içinde benimsediğini gördük; fakat yaşlı farelerin pek çoğu, uzamsal stratejiyi öğrenmekte zorluk yaşıyordu (Resim 24.1).

Aynı zamanda, yaşlı farelerin hepsinde bozukluk



24.1 Fareler, uzamsal bir görevde yaşla ilintili bellek kaybı sergiliyor. Barnes Labirenti (yukarıda) bir kaçış deliği ve fareyi yönlendirecek görsel ipuçları barındırır. Yaşlı fareler, bu işaretler ile kaçış deliği (aşağıda) arasındaki uzamsal ilişkiyi öğrenmekte zorlanır. Bu durum, hipokampusun kusurlu işlemesiyle bir bağlantı sergiler.

olmadığını da bulduk: Kimilerinin belleği, genç hayvanları kadar sağlamdı. Buna ilaveten, engelli farelerde bellek kusuru, sadece açık bellek için geçerliydi; bir dizi davranış sınavı uyguladık, basit algısal ve motor beceri-

lerle ilgili örtük belleklerinin olumsuz etkilenmediğini bulduk. Son olarak, bellek kusurları yaşlılığa mahsus olmak zorunda değildir; bazıları orta yaşlarda başlıyordu. Tüm bu bulgular gösteriyordu ki insanlar için geçerli olan, fareler için de geçerliydi.

Eğer bir farenin uzamsal belleğinde kusur varsa, hipokampusta yanlış bir şeyler var demektir. Yaşla ilintili bellek kaybı yaşayan yaşlı farelerin hipokampusunda Schaffer tali patikasını inceledik; uzun süreli açık bellekle güçlü bir bağlantı sergilediğini bizim gibi başkalarının da keşfettiği uzun süreli potansiyel artışının geç fazının kusurlu olduğunu bulduk. Dahası, gayet güzel anımsayan yaşlı farelerde uzun süreli potansiyel artışı işlevi normaldi, tıpkı uzamsal belleği normal seyreden genç farelerde olduğu gibi.

Uzun süreli potansiyel artışının geç fazının dairesel AMP ve protein kinaz A tarafından çekip çevrildiğini ve bu sinyal patikasını dopaminin etkinleştirdiğini daha önce görmüştük. Hipokampusun piramit hücrelerinde dopamin kendi reseptörlerine bağlandığı zaman, dairesel AMP derişimi yükselir. Bu dopamin reseptörlerini etkinleştirip dairesel AMP'yi artıran ilaçların, uzun süreli potansiyel artışının geç fazındaki kusuru alt ettiğini keşfettik. Bu ilaçlar aynı zamanda hipokampusa bağlı bellek kusurlarını da giderir.

Doktora sonrası araştırmacısı Mark Barad'la birlikte, acaba yaşlı farelerin uzun süreli uzamsal belleğindeki kusur, dairesel AMP patikası başka bir şekilde yönlendirilerek düzeltilebilir mi diye merak etmiştik. Normalde dairesel AMP bir enzim tarafından yıkılır, böylece sinyalleşme sonsuza kadar sürmez. Rolipram adlı ilaç bu enzime ket vurur, dairesel AMP'nin ömrünü uzatır ve sinyalleşmeyi artırır. Barad'la birlikte, yaşlı farelerde Rolipram'ın, hipokampusu ilgilendiren öğrenmeyi önemli ölçüde iyileştirdiğini gördük; aslında, Rolipram verilmiş yaşlı fareler, bellekle ilgili görevlerde genç fareler kadar performans göstermişti. Hatta Rolipram, genç hayvanlarda uzun süreli potansiyel artışını ve hipokampusa bağlı belleği kuvvetlendiriyordu.

Bu sonuçlar, yaşlı hayvanlarda hipokampusa bağlı öğrenmedeki düşüşün en azından kısmen, uzun süreli potansiyel artışının geç fazında yaşla ilintili bir kusurdan kaynaklandığı düşüncesini destekliyor. Daha da önemlisi, iyi huylu yaşlılık unutkanlığının belki de giderilebileceğini gösteriyorlar. Eğer öyleyse, yakın gelecekte yaşlılar, farelerle gerçekleştirilen bu tarz araştırmalardan türemiş ilaçlarla tedavi edilebilir.

İyi huylu yaşlılık bellek kaybının tedavi edilebileceği beklentisi sayesinde Memory Pharmaceuticals, bellek oluşumunun altyapısının molekül mekanizmaları hakkında daha fazlasını bildiğimiz takdirde, başka hangi tür bellek bozukluklarını tedavi edebileceğimizi iyice merak etti. Memory Pharmaceuticals, aklında bu fikirle birlikte, dikkatini Alzheimer hastalığının ilk fazına çevirdi.

Alzheimer hastalığının ilginç özelliklerinden biri, hipokampusta β -amiloit plakalarının birikmesini önceleyen hafif bir bellek kusurudur. Alzheimer'ın erken safhalarında ortaya çıkan bilişsel yeti bozuklukları, yaşla ilintili bellek kaybına çok benzediği için, Columbia Üniversitesi'nden Michael Shelanski, acaba iki hastalıkta da aynı patikalar mı hasar görüyor sorusunu sordu. Bunu bulmak umuyla, farelerin hipokampusunu inceledi.

Shelanski, fare hipokampusunu, β -amiloit plakalarının A β peptidi diye bilinen en zehirli bileşenine maruz bıraktı ve herhangi bir nöron ölmeden ya da plakalar oluşmadan önce, uzun süreli potansiyel artışının bozulduğunu buldu. Buna ilaveten, Alzheimer hastalığının erken safhalarına ilişkin hayvan modelleri, plakaların teşhis edilebilecek kadar birikmesinden ya da hücre ölümü bulgularından önce bellek kusurları sergilemişti. A β peptidine maruz bırakılan hipokampus hücrelerinde gen anlatımını inceleyen Shelanski, peptidin, dairesel AMP ve protein kinaz A etkinliğini azalttığını keşfetti. Bu bulgu Shelanski'ye, peptidin, dairesel AMP-protein kinaz A sis-

temini dağıtabileceğini göstermişti. Aslında, Rolipram'la miktarı artan dairesel AMP'nin, farelerde Aβ zehirlenmesini engellediğini buldu.

Farelerde yaşla ilintili bellek kaybını engelleyen ilaç aynı zamanda, Alzheimer hastalığının erken safhalarında farelerdeki bellek kusurlarının da önüne geçer. Columbia Üniversitesi'nden Ottavio Arancio, Alzheimer'da nöronların gördüğü tahribatın bir kısmına karşı Rolipram'ın koruyucu özelliğinin olduğunu gösterdi; böylece dairesel AMP'nin, etkinliği azalmış patikaların işlevini güçlendirmekle kalmadığını, aynı zamanda Alzheimer hastalığının fare modelinde sinir hücrelerinin gördüğü zarara karşı koruma sağladığını, hatta belki kaybolan bağlantıların yeniden kurulmasını mümkün kıldığını da gördük.

Bellek kaybıyla mücadele yolunda ilaç geliştiren Memory Pharmaceuticals ve öteki şirketler, bu iki hastalıkla da boğuşuyor. Aslında çoğu şirket, kurulduğundan bu yana bilim tabanlarını genişletti ve artık sırf yaşla ilintili bellek kaybı ve Alzheimer hastalığı için değil, aynı zamanda başka nörolojik ve psikiyatrik hastalıklara eşlik eden çeşitli bellek sorunları için de ilaç geliştiriyorlar. Bu hastalıklardan biri depresyondur; şiddetli depresyon türleri, ağır bellek kaybıyla ilişkilidir. Başka bir hastalık ise şizofrenidir; işler bellekte ve icra işlevlerinde görülen kusurlar, bu hastalığın özelliklerindedir, mesela bir dizi hadiseyi sıraya dizmekte ya da önceliklere dikkat etmekte yaşanan aksaklıklar gibi.

Günümüzde Memory Pharmaceuticals'ın yeri New Jersey Monvale'de. Şirket 2004 yılında halka açıldı. Yaşla ilintili bellek kaybı için dört yeni ilaç ailesi geliştirmiştir; bu ilaçlar, Columbia Üniversitesi'nde çalışma arkadaşarımla birlikte deneylerimiz için kullandığımız, raflarda sergilenmeyen bileşiklerden çok daha iyi. Bu bileşiklerden bazıları, farelerin yeni bir görevle ilgili belleğini aylar sürecek şekilde geliştirir!

Biyoteknoloji çağı, akıl hastalığının tedavisi için yeni ilaçların geliştirmesi konusunda epey umut vad ediyor. Bir on yıl sonra, bellek oluşumunun altyapısının molekül mekanizmalarına dair anlayışımızın, 1990'larda hayal dahi edilemeyen tedavi gelişmelerini doğurduğunu görebiliriz. Bu ilaçların tedavi bakımından içerimleri bariz. Biyoteknoloji sanayisinin yeni zihin bilimi ve akademik yaşam üzerindeki etkileri ise bu kadar açık değil. Akademisyenler, danışma kurullarında hizmet vermekle yetinmiyor, en iyi bilimcilerden bazıları üniversitelerdeki harika işlerini, daha harika addettikleri biyoteknoloji alanındaki işler için bırakıyor. Sinir sistemine moleküler biyolojiyi uygulama çalışmalarımızı başlattığımızda Richard Axel ve benimle birlikte çalışmış doktora sonrası araştırmacısı ve olağanüstü molekül biyoloğu Richard Serieller, Genentech araştırma müdürü olmak için Stanford Üniversitesi'nden ve Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nden ayrıldı. Kısa süre sonra, Stanford Üniversitesi'nin harika gelişim sinir biyologlarından Marc Tessier-Lavigne de ona katıldı. *Drosophila* sinir sistemi gelişimiyle ilgili araştırmaların önderi kabul edilen Corey Goodman, kendi şirketi Renovis'i çekip çevirmek için Berkeley California Üniversitesi'ni bıraktı. Bu listeyi daha da uzatmak mümkün.

Günümüzde biyoteknoloji sanayisi, hem genç hem de olgun bilimciler için koşturucu bir kariyer yolu olarak görülüyor. En iyi şirketlerde bilimin niteliği epey yüksek olduğu için, bilimcilerin akademi bilimi ile biyoteknoloji sanayisi arasında serbestçe gidip gelmesi gayet muhtemel.

Memory Pharmaceuticals'ın ve öbür biyoteknoloji şirketlerinin ortaya çıkışı, bellek kaybını hafifletme umutlarını yeşertmiş ve beyin konusunda çalışan bilimcilere yeni kariyer olanakları sunmuş olsa da, bilişsel yetilerin kuvvetlendirilmesi gibi ahlaki bir mesele de doğurmuştur. Normal insanların belleğini güçlendirmek istiyor muyuz? Kolej yerleştime sınavlarına girmeden önce yeterince parası olan gençlerin bellek güçlendiren ilaçlar satın alması makul olacak mı? Bu mesele hakkında çeşit çeşit kanaat

mevcut; fakat benim kanaatim, *sağlıklı* genç insanların, kimyasal bellek güçlendiricilerin yardımı olmaksızın kendi başlarına ve okulda, çalışmaya ve öğrenmeye muktedir olduğu yönünde (öğrenme bozukluğu olan öğrenciler farklı bir şekilde değerlendirilebilir). Öğrenmeye muktedir olanlar için bilişsel yetileri en çok artıran şey, hiç şüphesiz sıkı çalışmaktır.

Daha geniş bir bağlamda bakarsak, bu meselelerin doğurduğu ahlaki sorular, gen klonlamanın ve kök hücre biyolojisinin doğurduğu sorularla koşuttur. Biyoloji camiasının çalıştığı alanlar, dürüst ve bilgili insanların, araştırma ürünlerinin ahlaki içerimleri konusunda karşıt görüşte oldukları alanlardır.

Bilimdeki gelişmeler ile bilimin ahlaki içerimlerinin yeterli ölçüde tartışılması arasında nasıl bir bağlantı kuruyoruz? Bu noktada iki mesele birbirine yaklaşıyor. İlki, bilimsel araştırmayla ilişkili. Araştırma yapma özgürlüğü, tıpkı özgürce konuşmak gibidir; demokratik bir toplum olarak bizler, bilimcilerin araştırma yapma özgürlüğünü, nispeten geniş bir kapsamda, sonucu nereye varırsa varsın korumalıyız. Eğer Amerika Birleşik Devletleri'nde bizler, bilimin belirli bir alanında araştırma yapmayı yasaklarsak, emin olun ki bu araştırmalar başka bir yerde yürütülür, hatta belki insan hayatına buradaki kadar değer verilmeyen ya da insan hayatı buradaki kadar kaale alınmayan dünyanın başka bir köşesinde gerçekleştirilir. İkinci mesele, bir bilimsel keşif, eğer kullanılacaksa, bunun değerlendirmesini kimin yapacağıyla ilişkilidir. Bu değerlendirme sırf bilimcilere bırakılmamalı, çünkü toplumun genelini etkiliyor. Bilimciler, bilim ürünlerinin nasıl kullanılması gerektiği tartışmalarına katılabilir, fakat nihai karar, bilimciler kadar ahlakçıların, hukukçuların, hasta hakları gruplarının ve din adamlarının da katılımını gerektirir.

Felsefenin alt sahası olarak etik, tarihte insanoğlunun manevi meseleleriyle ilgilenmiştir. Biyoteknoloji, uzmanlaşmış biyoetik alanını doğurmuştur; bu alan, biyo-

loji ve tıp araştırmalarının sosyal ve ahlaki açılımlarını ele alır. *The New York Times*'ta köşe yazarı ve DANA vakfının başkanı William Safire, yeni zihin biliminin ortaya çıkarıldığı belirli meseleler ele alınsın diye, nöroetik alanında araştırmaları teşvik etmek için 2002 yılında bu vakfa destek verdi; söz konusu vakıf, kamuoyunu beyin bilimiyle aşına kılmaya kendini adanmış, kamu yararını ön planda tutan bir camiadır. Bu kampanyayı başlatmak için Safire, *Nöroetik: Sınırlarını çizmek* başlıklı bir sempozyumu, masraflarını üstlenerek düzenledi. Bu sempozyum, zihinle ilgili yeni görüş, kişisel sorumluluk ve özgür irade konularından akıl sağlığı bozuk insanın hukuki ehliyeti ve yeni ilaç tedavisi kiplerinin hem toplum hem birey için açılımları konularına varana dek çeşitli meselelerin nasıl ele alınması gerektiğini tartışmak için bilimcileri, felsefecileri, hukukçuları ve din adamlarını bir araya getirmişti.⁵

Bilişsel yetileri artıran ilaçlarla ilgili meseleleri ele almak için 2004 yılında, Pennsylvania Üniversitesi'nden Martha Farah'la, Stanford Biyotıp Etiği Merkezi'nden Judy Illes'la, Duke Üniversitesi Genom Etiği, Hukuku ve Siyaseti Merkezi'nden Robin Cook-Deegan'la ve birtakım başka akademisyenlerle bir araya geldim. Bildirgemizi, *Nature Reviews Neuroscience* dergisinde, "Nörobilişsel Yetilerin Güçlenmesi: Ne Yapabiliriz, Ne Yapmalıyız?" başlıklı bir derleme olarak yayımladık.

DANA vakfı, süregiden nöroetik meseleleriyle ilgili açık bir tartışma yürütüyor. Harvard Üniversitesi rektörü Steven Hyman'ın yakın tarihli bir DANA yayınında belirttiği gibi: "Beynin mahremiyetinden ruh halinin ve belleğin güçlendirilmesine uzanan ... meseleler, sert tartışmaların konusu olmalı; ideal şartlarda o tartışmalar, süregiden

⁵ Nöroetik bahsi için bkz. M. J. Farah, Illes, R. Cook-Deegan, H. Gardner, E. R. Kandel, P. King, E. Parens, B. Sahakian ve P. R. Wolpe. "Science and society: Neurocognitive enhancement: What can we do and what should we do?" *Nat. Cerebrum* 6, no. 4 (2004):9-12, alıntı s. 9'dan. S. J. Marcus (ed.), *Neuroethics: Mapping the Field*, New York: Dana Press, 2004.

bilimsel ilerlemeler toplumları tepki vermeye zorlamadan önce olgunlaşacaktır.”

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Bach, M. E., M. Barad, H. Son, M. Zhuo, Y. F. Lu, R. Shih, I. Mansuy, R. D. Hawkins ve E. R. Kandel, “Age-related defects in spatial memory are correlated with defects in the late phase of hippocampal long-term potentiation in vitro and are attenuated by drugs that enhance the cAMP signalling pathway”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 1999:5280-5285.
- Barad, M., R. Bourtchouladze, D. Winder, H. Golan ve E. R. Kandel, “Rolipram, a type IV-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term potentiation and improves memory”, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 1998:15020-15025.

25

FARELER, İNSANLAR VE AKIL HASTALIKLARI

Açık bellek araştırmalarım 1990'larda, kolejde psikanalizi benim için cazip kılan konulara beni nasıl yeniden çekmişse, yeni binyılın başında farelerde yaşla ilintili bozuklukları çalışabilmek de psikiyatri ihtisası yaparken beni büyülemiş meseleleri kaçınılmaz olarak yine cazip kıldı. Akıl hastalıkları için duyduğum heyecanın bu şekilde tazelenmesi, birkaç etkenin sonucuydu.

Birincisi, bellek biyolojisi araştırmalarım öyle bir noktaya varmıştı ki karmaşık bellek biçimleriyle ve bellekte seçici dikkatin rolüyle ilintili sorunları ele almaya başlayabilirdim; bu durum beni, akıl hastalıkları için başka hayvan modelleri geliştirmeye yüreklendirdi. Beni ayrıca cezbeden şey, travma sonrası stres bozuklukları, şizofreni ve depresyon gibi bazı akıl hastalıkları biçimlerine herhangi bir bellek bozulması türünün eşlik ettiğinin keşfedilmesiydi. Belleğ e dair moleküler biyoloji konusundaki kavrayışım derinleştikçe ve yaşla ilintili bellek kaybında fare modellerinin ne kadar bilgilendirici olabileceğ i ispatlandıkça, başka akıl hastalıkları biçimlerinde, hatta akıl sağığının biyolojisinde bellek işlevsizliğinin rolü hakkında kafa yormak mümkün hale gelmişti.

İkincisi, meslek hayatımın akışında psikiyatri, büyük oranda biyolojiye kaymıştı. 1960'larda Massachusetts Akıl Sağığ ı Merkezi'nde ihtisasımı yaparken, çoğ u psikanalist, davranışların sosyal belirleyicileri, biyolojik belirle-

yticilerden bütünüyle bağımsızdır ve her biri zihninin farklı bir yönü üzerinde etki eder diye düşünüyordu. Psikiyatrik hastalıklar, varsayılan kökenlerine göre iki ana küme halinde sınıflandırılıyordu: organik hastalıklar ve işlevsel hastalıklar. Mazisi 19. yüzyıla uzanan bu sınıflandırma, akıl hastalarının beyinlerinin ölüm sonrası muayenelerinden türemiştir.

O zamanlar beyni incelemek için kullanılan mevcut yöntemler, minik anatomik değişiklikleri tespit edemeyecek kadar kısıtlıydı. Sonuç olarak, ancak büyük miktarlarda sinir hücresi ve beyin dokusu kaybını doğuran Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve kronik alkolizm gibi akıl hastalıkları organik, yani biyoloji temelli diye sınıflandırılıyordu. Şizofreni, çeşitli depresyon biçimleri ve endişe bozuklukları, sinir hücresi kaybına yol açmaz ya da beyinde görünür bir değişiklik yaratmaz deniyor, dolayısıyla işlevsel, yani biyoloji temelli olmayan hastalık diye sınıflandırılıyorlardı. Güya işlevsel olan bu akıl hastalıklarına çoğunlukla özel bir sosyal yafta yapıştırılırdı; çünkü bu rahatsızlıkların “hastanın kafasında” olduğu söylenirdi. Bu düşünceye, hastanın zihnine o hastalığı annesi ya da babası yerleştirmiştir iması da eşlik ederdi.

Artık, zihinsel durumu, biyolojik değişiklikler aracılığıyla sadece belirli hastalıkların etkilediğini düşünmüyoruz. Aslında, yeni zihin biliminin temel ilkesine göre tüm zihinsel süreçler biyolojiktir; hepsi, kelimenin tam anlamıyla “kafamızda” yer alan organik moleküllere ve hücresel süreçlere dayanır. Dolayısıyla, o süreçlerdeki herhangi bir bozukluğun ya da değişimin, biyolojik bir temeli olmalıdır.

Son olarak, 2001 yılında benden *Journal of the American Medical Association* [Amerikan Tıp Vakfı Dergisi] için nörolojiye ve psikiyatriye, moleküler biyolojiye katkıları hakkında Max Cowan’la birlikte bir makale yazmam istendi; Cowan, eski bir dostumdu ve Howard Hughes Tıp Enstitüsü’nün başkan vekili ve kıdemli bilim yetkilisiydi. Bu derlemeyi yazarken, molekül genetiğinin ve hastalıklarla ilgili hayvan modellerinin, nörolojiyi nasıl kökten de-

ğiştirdiğini ama psikiyatriyi pek değiştirmedini gördüm ve şaşırdım. Bu durum, acaba moleküler biyoloji neden psikiyatri üzerinde benzer bir dönüştürücü etkide bulunmadı diye merak etmeme yol açtı.

Bunun temel sebebi, nörolojik hastalıklar ile psikiyatrik hastalıklar arasında önemli farklar bulunmasıdır. Uzun zamandır nöroloji, özgül hastalıkların beyinde nerede konumlandığı bilgisini temel alıyor. Felçler, beyin tümörleri, beynin yıkımlı hastalıkları gibi nörolojinin esas ilgilendiği hastalıklar, açıkça fark edilen yapısal hasarlar verir. Bu bozukluklarla ilgili araştırmalar, bize, nörolojide konumun kilit unsur olduğunu öğretti. Huntington hastalığının beyinde kuyruklu çekirdekle ilgili bir bozukluk olduğunu, Parkinson hastalığının siyah cisim bozukluğu olduğunu ve omurilik yan duvar sertleşmesinin (ALS) motor nöronların bozukluğu olduğunu neredeyse yüz yıldır biliyorduk. Bu hastalıklardan her birinin, kendilerine mahsus bir devinim rahatsızlığı yarattığının farkındaydık; çünkü her biri, devinim sisteminin farklı bir bileşeniyle ilgilidir.

Buna ilaveten, Huntington, kırılğan X kaynaklı zekâ geriliği, kimi ALS biçimleri, erken yaşta başlayan Alzheimer gibi yaygın pek çok nörolojik hastalığın, kalıtımda nispeten dolambaçsız bir yolla aktarıldığı bulunmuştur; bu durum, o hastalıkların her birine, tek gendeki bir kusurun yol açtığını ima ediyordu. Bu hastalıkları yaratan genleri belirlemek nispeten kolay olmuştur. Mutasyon bir kez tespit edildi mi, mutant genin anlatımını farelerde ve sineklerde gerçekleştirmek mümkün olur ve böylece, genin hastalığa nasıl yol açtığı keşfedilir.

Özgül genlerin anatomik mevkisini, kimliğini ve hareket mekanizmasını bilmenin sonucunda hekimler, nörolojik hastalıkları artık salt davranışsal belirtiler uyarınca teşhis etmiyor. 1990'lardan itibaren, hastaları muayenehanelerinde incelemeye ilaveten hekimler, belirli genlerin, proteinlerin ve sinir hücresi bileşenlerinin işlevsizliğiyle ilgili testler isteyebiliyor ve bir bozukluk yüzünden beynin özgül bölgelerinin nasıl etkilendiğini görmek için beyin ta-

ramalarını inceleyebiliyor.¹

Akıl hastalıklarının sebeplerinin izini sürmek, beyindeki yapısal bir hasarın yerini belirlemekten çok daha güç. Akıl hastası insanların beyinlerinin ölüm sonrası yapılan muayenelerde yüzyıl boyunca incelenmesi, nörolojik hastalıklarda görülen açık, yeri belli tahribatları ifşa etmeyi başaramadı. Dahası, psikiyatrik hastalıklar, üst düzey zihinsel işlevlerle ilgili rahatsızlıklardır. Endişe bozuklukları ve çeşitli depresyon türleri, duygusal bozukluklardır, oysa şizofreni, düşüncelerle ilgili bir bozukluktur. Duygu ve düşünce, karmaşık sinir devrelerinin hayata geçirdiği karmaşık zihinsel süreçlerdir. Kısa süre öncesine kadar, normal düşüncelerle ve duygularla ilgili sinir devreleri hakkında çok az şey biliniyordu.

Dahası, her ne kadar çoğu akıl hastalığının genetik bir bileşeni olsa da, kalıtım örüntüleri dolambaçsız de-

¹ Molekül nörolojisinin doğuşunun ardındaki başlıca güçlerden biri, hasta hakları gruplarının erken bir tarihte ortaya çıkışıydı. Hastaların, ailelerinin ve arkadaşlarının meydana getirdiği gruplar, en azından 1930'lardan itibaren belirli hastalıkların etrafında oluşmuştu; Çocuk Felci Vakfı, o dönemde March of Dimes derneğini kurdu; 1921'de kendisine çocuk felci mikrobunu bulaşmış olan Başkan Franklin D. Roosevelt, bu oluşumu teşvik etmişti. Vakıf, hem temel hem de klinik araştırmaları destekliyordu, böylece çocuk felci aşısı geliştirildi ve nihayetinde o hastalık yeryüzünden silindi. Bu, çarpıcı bir süreçti ve vakfın muazzam bağış toplama ve yaratıcı, somut araştırmaları destekleyen bilim danışmanlarını seçme becerisi sayesinde ilerleyebilmişti. 1960'larda benzer bir yaklaşım, sinir sisteminin genetik hastalıkları için benimsendi. Kendisi de bir hasta hakları savunucusu grubun üyesi olan Alice Wexler'in yazdığı gibi: "Sosyal aktivizmin serpildiği 1960'lar, aynı zamanda, hastalıktan doğrudan etkilenen ailelerin seferber olmasına imkân tanıyan siyasi bir iklimi de sağlamıştı. Altmışların ve yetmişlerin yurttaş hakları aktivizmi, feminist sağlık hareketi ve hasta hakları hareketi, aileleri [genetik bir sinir sistemi hastalığı olan kişilerin ailelerini] kendi adlarına harekete geçmeye teşvik eden bir ortam yarattı." (A. Wexler, *Mapping Fate: A Memoir of Family, Risk, and Genetic Research* [New York: Times Books/Random House, 1995], s. xv).

ğildir, çünkü bunlara tek gen mutasyonları sebep olmaz. Dolayısıyla, şizofreniye yol açan tek gen yoktur, tıpkı endişe bozukluklarına, depresyona ya da çoğu akıl hastalığına sebep olan tek genin olmaması gibi. Bunun yerine, bu hastalıkların genetik bileşenleri, birtakım genlerin çevreyle etkileşiminden doğar. Her gen nispeten küçük bir etkide bulunur, fakat hep birlikte bir bozukluk için genetik yatkınlık, yani potansiyel yaratırlar. Çoğu psikiyatrik bozukluğa, bu genetik yatkınlıkların bir kombinasyonu ve bazı ilave çevresel etkenler sebep olur. Örneğin, tek yumurta ikizlerinin genleri özdeştir. Eğer ikizlerden birinde Huntington hastalığı varsa, öbüründe de olacaktır.² Fakat

² Şarkı sözü yazarı ve şair Woody Guthrie 1967'de Huntington hastalığından öldü. Eski karısı dansçı Marjorie Guthrie, bu korkunç hastalığı duyunca, bu hastalığı taşıyan kişilerin ailelerini Huntingtonla Savaş Komitesi adlı bir örgüt halinde seferber etti; bu kuruluş daha sonra Amerika Huntington Hastalığı Vakfı'na dönüştü. Bu temsil grubu, etkili tedavilerin geliştirilmesini hızlandırmak ve aile üyelerini eğitip sağlık uzmanları yetiştirerek hastalığın sonuçlarını dindirme çabalarına destek bulmak için Amerikan Kongresinde lobi faaliyetleri yürüttü.

Woody Guthrie'nin öldüğü yıl, Leonore Wexler'a, tıpkı ondan önce iki kardeşi gibi, Huntington hastalığı teşhisi kondu. Leonore'nın kocası Milton Wexler, yetenekli ve ileri görüşlü bir psikanalistti ve Los Angeles'ta işini başarılı bir şekilde sürdürüyordu. Milton, annelerinin Huntington hastası olmasından ötürü kızları, tarihçi Alice ile daha sonra Columbia'da arkadaşım ve meslektaşım olacak psikolog Nancy'nin, bu hastalığı kalıtım yoluyla alma ihtimallerinin yüzde elli olduğunu fark etti. Kızları için endişelenen ve merhum karısının hastalığının cezasını çekmiş olan Wexler, Kalıtsal Hastalıklar Vakfı'nı kurdu. Bu vakfın yönelimi, Guthrie vakfınınkinden farklıydı; sadece hasta hakları savunusunda değil, aynı zamanda genetik bir bozukluk üzerinde etkin araştırma yürütme konusunda da bir paradigma değişikliği yarattı.

Wexler, hastalığın tedavisine odaklanmamaya karar vermişti, çünkü bu konuda çok az şey biliniyordu ve bu yüzden o çaba verimli olmazdı. Bunun yerine temel bilime eğildi ve hastalığa yol açan mutant geni bulmayı ve tanımlamayı hedefleyen araştırma için para topladı; fakat Wexler, bilimcilere doğrudan kaynak sağlamıyordu. Alternatif stratejileri tartışmak ve başarı şansı en yüksek olanları belirlemek üzere en iyi bilimcilerden oluşan ekipler kurup bunlara önderlik etti. Daha sonra, stratejik yetenekleri olan bilimcilerini görevlendirip destekledi

ikizlerden biri şizofrense, ikincisinin şizofren olma ihtimali yüzde ellidir. Şizofreniyi tetiklemek için, genetik olmayan farklı etkenler hayatın erken bir aşamasında devreye girer; örneğin rahim içi ihtihabı, kötü beslenme, stres ya da yaşlı bir babanın spermi gibi. Kalıtım örüntüsündeki bu karmaşıklık yüzünden, başlıca akıl hastalıklarında yer alan genlerin çoğunu henüz teşhis edemedik.

Aplysia'da örtük bellekten yola çıkıp farede açık belleğe ve içsel mekân temsiline geçerek, nispeten basit bir âlemden çok daha karmaşık bir âleme girmiştik; bu âlemde, insan davranışı için çok büyük önemi olan fakat pek fazla somut içgörü barındırmayan pek çok soru mevcuttu. Akıl bozukluklarıyla ilgili hayvan modellerini keşfetmeye çalışırken, belirsizliğe doğru bir adım daha atmış oldum. Dahası, *Aplysia*'da örtük bellek çalışmalarına erken bir aşamadan ve farede açık bellek araştırmalarına ilginç bir orta noktadan girmiş olsam da, akıl bozuklarının biyolojisine girmekte geç kalmıştım. Benden önce pek çok

ve ilerlemeleri gözden geçirip sonraki adımları tasarlamak için onlarla sık sık bir araya geldi.

Milton'ın başlattığı ve sonraki otuz yıl içinde Nancy'nin yürüttüğü bu strateji, inanılmaz başarılı oldu. Huntington hastaları teşhis edildi, ailelerinin tıbbi geçmişi tespit edildi ve doku bankaları kuruldu. Bilim camiası bu çabalardan haberdar edildi; böylece genin yerini belirlemekten (Nancy Wexler ve Jim Gusella tarafından) geni klonlayıp hastalık için hayvan modelleri geliştirmeye kadar vakfın attığı her adım, bütün bilim camiası için genel bir kutlama sebebiydi. Bu öykünün anlatıldığı yer: A. Wexler, *Mapping Fate: A Memoir of Family, Risk, and Genetic Research*, New York: Times Books/Random house, 1995.

Aslında, Kalıtsal Hastalıklar Vakfı'nın başarısına akıl hastalarının akrabaları kayıtsız kalamadı. Akıl hastalıklarıyla ilgili pek çok hasta hakları grubu kurulmuştu; bunlar arasında en nüfuzlusu Ulusal Şizofreni ve Depresyon Araştırmaları Vakfı'ydı (NARSAD). Connie ve Steve Lieber ile Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü'nün eski müdürü Herbert Pardes tarafından 1986'da kurulan NARSAD, akıl hastalıkları araştırmaları için ana doğrultuyu ve desteği sağlıyordu. Hasta hakları gruplarını temel alan başka vakıfların da artık akıl sağlığı araştırmalarında önemli etkileri oluyor, örneğin Ulusal Akıl Hastalıkları İttifakı, Kırılgan X Vakfı, Otizmi Hemen İyileştir gibi.

insan, zihinsel bozukluklarla ilgili hayvan modelleriyle çalışmaya başlamıştı zaten.

Zihin bozukluklarının anatomisi, genetiği ve sinir devreleri hakkında yeterli bilginin olmaması, bunlar için hayvan modelleri oluşturmayı zorlaştırmıştı. Belirgin bir istisna, endişe bozukluklarıydı, ki ben de başta bu konuya odaklandım. Acaba fare şizofreniden mi mustarip yoksa vehme kapılıp sanrı mı görüyor bilmek zor. Keza, depresyondan mustarip fareyi fark etmek de güç; fakat, salyangozlardan farelere, maymunlara, insanlara varana dek doğru dürüst merkezî sinir sistemi olan her hayvan korku ya da endişe duyabilir. Buna ilaveten, o hayvanların her birinde korkunun belirgin, kolay fark edilebilir özellikleri mevcuttur. Dolayısıyla, hem hayvanlar korkuyu deneyimler, hem de bizler, ne zaman kaygılı olduklarını anlayabiliriz. Deyim yerindeyse, onların düşüncelerini okuyabiliriz. Bu içgörüyü ilk olarak Charles Darwin 1872 tarihli klasik eseri *The Expression of the Emotions in Man and Animals*'ta³ (İnsan ve Hayvanlarda Beden Dili) dile getirmişti.⁴

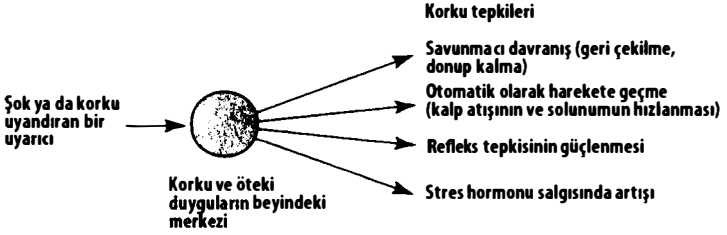
³ Türkçesi için bkz. *İnsan ve Hayvanlarda Duyguların İfadesi*, çev. Orhan Tunca 2001.

⁴ Duygusal hallerin biyolojisine dair genel bir derleme için bkz. C. Darwin, *The Expression of Emotion in Man and Animals*, New York: Appleton, 1873; W. B. Cannon, "The James-Lange theory of emotions: A critical examination and an alternative theory", *Am. J. Psychol.* 39, 1927:106-124; W. B. Cannon, *The Wisdom of the Body*, New York: W. W. Norton, 1932; A. R. Damasio, *The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness*, New York: Harcourt Brace: 1999; M. Davis, "The role of the amygdala in fear and anxiety", *Annu. Rev. Neurosci.* 15, 1992:353-375; J. E. DeLoux, *The Emotional Brain*, New York: Simon & Schuster, 1996; J. Pankseep, *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*, New York: Oxford University Press, 1998; W. James, "What is an emotion?", *Mind* 9, no. 34, 1884:188-205; ve C. G. Lange, *Om Sindsbe Vaegelser et Psycho*, Kopenhag: Kromar, 1885. James, Lange'nin kuramını *Ruhbilim İlkeleri* başlıklı kitabında yayımladı; şimdi üç ciltlik şu eserde bulunabilir: *The Works of William James*, F. Burkhardt ve F. Bowers (ed.), 1890; tekrar baskısı, Cambridge, Mass.: Harvard University Press, 1981.

Darwin'in fark ettiği ve endişe bozuklukları için hayvan modellerinin geliştirilmesini kolaylaştıran kilit biyolojik olgu, endişenin ve bizzat korkunun, kişinin bedensel ya da sosyal statüsüne yönelmiş bir tehdit karşısında verilen evrensel, içgüdüsel bir tepki olması, dolayısıyla hayatta kalmak için önemli olmasıdır. Endişe, olası bir tehdidin sinyalini verir ve bu tehdit karşısında uyumsal bir tepki gereklidir. Freud'un işaret ettiği gibi, normal bir endişe, zorlu koşullara hükmetmeye, dolayısıyla kişinin büyümesine katkıda bulunur. Normal endişenin, iki ana biçimi mevcuttur: İçgüdüsel endişe (içgüdüsel, yani doğuştan gelen korku) organizmanın yapısında vardır ve sıkı bir genetik denetim altındadır; öğrenilmiş endişeye (öğrenilmiş korku) organizma genetik yatkınlık gösterebilir fakat temelde bu endişeyi deneyimle edinir. Daha önce gördüğümüz gibi, içgüdüsel endişe, öğrenme aracılığıyla sinirsel bir uyarıcıyla kolaylıkla bağdaştırılabilir. Hayatta kalma şansını artıracak herhangi bir kabiliyet muhtemelen evrimde muhafaza edildiği için, hem içgüdüsel hem de öğrenilmiş korku bütün hayvanlar âleminde muhafaza edilmiştir (Resim 25.1).

İki korku biçimi de çığrından çıkabilir. İçgüdüsel endişe, eylemleri felç edecek kadar aşırıya vardığı ve süreklilik kazandığı zaman patoloji haline gelmiş demektir. Öğrenilmiş endişe ise, gerçek bir tehdit oluşturmayan hadiseler bunu kışkırttığında patoloji seviyesine çıkmıştır, çünkü sinirsel bir uyarıcı beyinde içgüdüsel endişeyle bağdaştırılır. Endişe bozuklukları benim özellikle ilgimi çekiyordu, çünkü açık ara en yaygın akıl hastalıkları bunlardır: Genel nüfusun yüzde on ila otuzu, hayatlarının bir noktasında bu endişe bozukluklarından mustarip olur!

İnsanlarda ve deney hayvanlarında içgüdüsel ve öğrenilmiş korkuyu araştırarak, insanlarda içgüdüsel ve öğrenilmiş korkunun hem davranışsal hem de biyolojik mekanizmalarıyla ilgili epey içgörü kazandık. Davranışlarla ilgili ilk içgörülerden bir tanesini, Freud'un ve Amerikalı felsefeci William James'in kuramları tetiklemişti; onlar,



25.1 Evrimde muhafaza edilmiş savunma nitelikli korku tepkileri.

korkunun hem bilinçli hem de bilinçdışı bileşenleri olduğunu fark etmişti. Açık olmayan şey, bu iki bileşenin nasıl etkileşime girdiği idi.

Geleneksel olarak, insanlarda korkunun, evinin yandığını görmek gibi önemli bir hadisenin bilinçli algılanmasıyla başladığı düşünülür. Bu farkındalık, beyin korteksinde duygusal bir deneyim, yani korku doğurur, bu da kalbe, kan damarlarına, salgı bezlerine ve ter bezlerine, vücudu savunma ya da kaçış haline hazırlamak için gerekli sinyallerin gönderilmesini tetikler. Dolayısıyla, bu görüşe göre, bilinçli ve duygusal bir hadise, daha sonra bedende bilinçdışı, refleks nitelikli ve otomatik bir savunma tepkisi başlatır.

James, bu görüşü reddetmişti. 1884'te yayımladığı "Duygu Nedir?" başlıklı son derece etkili bir makalede, bilişsel duygu deneyiminin, duyguların fizyolojik dışavurumu ardından geldiğini ileri sürmüştü. Olası tehlikelerle dolu bir durumla karşı karşıya geldiğimizde, örneğin yolumuzu bir ayı keşmişse, ayının yarattığı dehşete dair değerlendirmemizin, bilinçli deneyimlenen duygusal bir hal yaratmayacağını söylüyordu. Ayıdan kaçıp kurtulana kadar korku duymayız. Önce içgüdüsel olarak harekete geçeriz, sonra da bu eylemle ilintili bedensel değişiklikleri açıklamak için bilişsel yetelerimize başvururuz.

Bu fikre dayanan James ve Danimarkalı psikolog Carl Lange, duyguların bilinçli deneyimlenmesinin ancak kor-

teks, kişinin fizyolojik durumundaki değişikliklerle ilgili sinyalleri aldığı anda gerçekleştiğini öne sürdüler. Başka bir deyişle, bilinçli hislerden önce, belirli bilinçdışı fizyolojik değişiklikler gelir; kan basıncında, kalp atış hızında ve kas geriliminde artış ya da düşüş gibi. Dolayısıyla, bir yangın gördüğünüzde, korku duyarsınız çünkü korteksiniz, deli gibi atan kalbinize, titreyen dizlerinize ve terli avuç içlerinize dair sinyalleri henüz almıştır. James şöyle yazar: “Önce ağlayıp sonra üzgün hissediyoruz, önce vurup sonra öfkeleniyoruz, önce titreyip sonra korkuyoruz, yoksa üzgün, kızgın, korkmuş olduğumuz için ağlıyor, vuruyor, titriyor değiliz, ki genelde öyle sanılır.” Bu görüş uyarınca, duygular, çoğu kez otonom sinir sisteminin hayata geçirdiği bedensel durumlarla ilgili bilgiye verilen bilişsel tepkilerdir. Günlük deneyimlerimiz, bedenden gelen bilginin duygusal deneyimlere katkıda bulunduğu görüşünü doğruluyor.

Deneylerden elde edilen bulgular, James-Lange kuramının kimi yanlarını desteklemiştir. Örneğin, nesnel bir şekilde ayırt edilebilen duygular ile otonom, endokrin ve istemli tepkilerin özgül örüntüleri arasında bağıntı mevcuttur. Dahası, omuriliği kazara hasar görmüş insanlar, yaranın altındaki vücut bölgelerinde otonom sinir sisteminden geri bildirim kesilen kişiler, yoğun duygular yaşamıyor gibi görünüyor.

Ancak, zamanla James-Lange kuramının, duygusal davranışın sadece tek yanını açıkladığı anlaşıldı. Eğer fizyolojik geri bildirim sadece tek denetim etkeni olsaydı, duygular, fizyolojik değişikliklerden uzun sürmezdi. Ancak hisler, yani duygulara tepki olarak doğan düşünceler ve eylemler, tehdit savuşturulduktan sonra bile uzun süre ortadan kaybolmaz. Bunun aksine, bazı hisler, bedendeki değişikliklere kıyasla çok daha hızlı doğar. Dolayısıyla duygular, bedendeki fizyolojik değişikliklerden gelen geri bildirim yorumlanmasından daha karmaşık bir meseledir.

Nörolog Antonio Damasio, James-Lange görüşünde önemli bir değişiklik yapmıştı; Damasio, duygu deneyimi-

nin esasen, bedensel tepkilerin yüksek düzeyde bir temsili olduğunu ve bu temsilin, sabit ve kalıcı olabileceğini ileri sürer. Damasio'nun çalışmasının sonucunda, duyguların nasıl yaratıldığıyla ilgili bir fikir birliği oluşmakta. İlk adımın bilinçdışı olduğu düşünülüyor, yani bir uyarıcının örtük bir şekilde değerlendirilmesi; bunun ardından fizyolojik tepkiler gelir ve nihayetinde, kalıcı olan ya da olmayan bilinçli deneyim gelir.

Baştaki duygu deneyiminin bilinçli ya da bilinçdışı süreçlere ne ölçüde dayandığını doğrudan belirlemek için, bilimciler, bilinçli ve bilinçdışı bilişsel süreçlerin araştırılmasında faydalanılan aynı hücre ve moleküler biyoloji araçlarıyla içsel duygu temsillerini incelemek zorundaydı. Bu işi, hayvan modelleri araştırmalarını insan araştırmalarıyla birleştirerek başardılar. Sonuç olarak son yirmi yıl içinde, duygularla ilgili sinirsel patikalar belirli bir doğruluk payıyla teşhis edildi. Öncelikle hayvan modelleri vasıtasıyla tespit edilen bilinçdışı duygu bileşeni, otonom sinir sistemi ile bunu düzenleyen hipotalamusun işleyişini kapsar. İnsanlarda araştırılmış bilinçli duygu bileşeni, beyin korteksinin değerlendirmeye yönelik işlevlerini içerir; bu işlevleri, kuşak korteksi yerine getirir. İki bileşen de amigdalayı merkez alır; amigdala, beyin yarıkülerlerinin derinlerinde kümelenmiş bir çekirdek yığındır. Amigdalanın, bilinçli his deneyimi ile duygunun bedensel dışavurumu, özellikle korku arasında eşgüdüm sağladığı düşünülüyor.

İnsanlarla ve kemirgenlerle yapılan araştırmalar, bilinçdışı, örtük, duygusal yüklü anıları depolayan sinirsel sistemlerin, bilinçli ve açık hislerle ilgili anıları yaratan sinirsel sistemlerden farklı olduğunu buldu. Korku belleğiyle ilgili olan amigdalanın gördüğü hasar, duygusal yüklü bir uyarıcının, duygusal tepki doğurma yetisini bozar. Bunun aksine, bilinçli bellekle ilgili olan hipokampustaki tahribat, bu uyarıcının gerçekleştiği bağlamı anımsama yetisini baltalar. Dolayısıyla, bilinçli bilişsel sistemler bize eylemler arasında tercih imkânı sağlar, fakat bilinçdışı

duygusal değerlendirme mekanizmaları, bu seçenekleri, duruma uygun olan birkaçıyla sınırlandırır. Bu görüşün cazip taraflarından biri, duygu araştırmalarını bellek depolanması araştırmalarıyla aynı hizaya getirmesidir. Duygusal belleğin bilinçdışı bir şekilde anımsanmasında, örtük bellek depolamanın rol aldığı artık gösterilmiştir, oysa hislerin bilinçli bir şekilde anımsanmasında açık bellek depolamanın rol aldığı, dolayısıyla hipokampusun gerekli olduğu gösterilmiştir.

Korkunun çarpıcı özelliklerinden biri, öğrenme sayesinde sinirsel uyarıcılarla kolayca bağdaştırılabilmesidir. Bu gerçekleşikten sonra, etkisiz uyarıcılar, insanlarda uzun süreli duygusal anıların güçlü tetikleyicileri haline gelebilir. Bu tarz bir öğrenilmiş korku, travma sonrası stres bozukluğunun kilit bir bileşenidir, tıpkı sosyal fobiler, agorafobi (açık alan korkusu) ve sahne korkusu için olduğu gibi. Sahne korkusunda ve ileriye yönelik endişelerin başka biçimlerinde, gelecekteki bir hadise (örneğin sahnede olmak), bir şeylerin ters gideceği beklentisiyle bağdaştırılır (kişinin repliklerini unutmaması gibi). Travma sonrası stres rahatsızlığı, son derece sıkıntı verici bir olayın ardından yaşanır, örneğin ölüm tehlikesi içeren bir çatışma, fiziksel işkence, tecavüz, taciz ya da doğal felaketler gibi. Bu rahatsızlık, mükerrer korku nöbetleri olarak tezahür eder; bu nöbetleri çoğunlukla ilk travmayı hatırlatan şeyler tetikler. Bu rahatsızlığın ve genelde öğrenilmiş korkunun çarpıcı özelliklerinden biri, travmalı deneyime dair belleğin onlarca yıl boyunca gücünden bir şey yitirmemesi ve çeşitli çetin koşullarda kolaylıkla yeniden etkinlik kazanmasıdır. Aslında, bir tehdide tek sefer maruz kaldıktan sonra amigdala bu tehdidin anısını organizmanın ömrü boyunca saklayabilir. Peki bu iş nasıl oluyor?

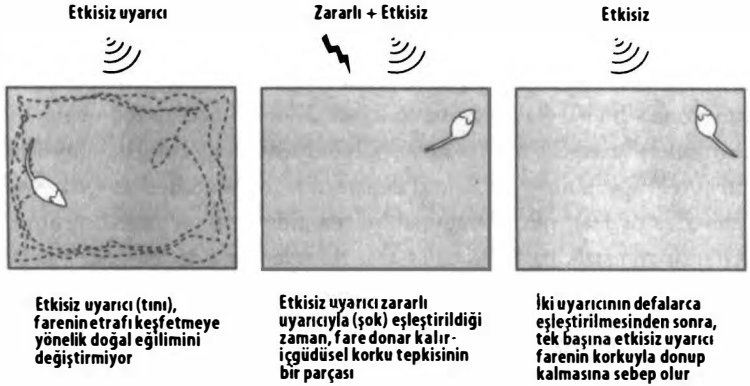
Farede öğrenilmiş korku araştırmalarına girişim, bir bakıma *Aplysia* araştırmalarının doğal uzantısıydı. *Aplysia*'da klasik koşullama sonucu oluşan korku,

hayvana iki uyarıcıyı bağdaştırmayı öğretir: Bir tanesi etkisizdir (sifona hafifçe dokunmak), öbürü ise içgüdüsel bir korku yaratacak kadar güçlüdür (kuyruğa verilen şok). *Aplysia*'nın kuyruğuna uygulanan şok gibi, farenin ayağına verilen elektrik şoku da içgüdüsel bir korku tepkisi doğurur: geri çekilmek, çömelmek, donup kalmak. Farelere uygulanan etkisiz uyarıcı, mesela sade bir tını, bu tepkiyi doğurmaz; fakat tınıyla şok tekrar tekrar eşleştirilirse, hayvan bu ikisini bağdaştırmayı öğrenir. Sonuç olarak, bizzat tını, korku tepkisi doğurmaya başlar (Resim 25.2).

Her ne kadar farede öğrenilmiş korkunun sinirsel devresi *Aplysia*'dakine kıyasla çok daha karman çorman olsa da, NYÜ'den Joseph LeDoux ile şimdi Emory'de olan Michael Davis'in çalışmalarından epey bilgimiz var. İnsanlarda olduğu gibi kemirgenlerde de hem doğuştan gelen hem de öğrenilmiş korkunun, amigdalayla merkez alan bir sinir devresini devreye soktuğunu buldular. Buna ilaveten, koşullanmış ve koşullanmamış uyarıcılardan gelen bilginin, amigdalaya nasıl ulaştığını ve korku tepkisini amigdalanın nasıl başlattığını resmettiler.

Bir tını, ayağa uygulanan şokla eşleştirildiği zaman, tını ve şok hakkındaki bilgi en başta farklı patikalar tarafından taşınır. Koşullanmış uyarıcı olan tını, kulakta sesleri alan organ olan kulak salyangozundaki duyu nöronlarını etkinleştirir. Bu duyu nöronları, aksonlarını talamusta işitmeye ilgili bir nöron kümesine uzatır. Talamustaki nöronlar iki patika oluşturur: kortekse temas etmeksizin dümdüz amigdalanın yan çekirdeğine giden dolaysız bir patika ve önce işitsel kortekse sonra yan çekirdeğe giden dolaylı bir patika (Resim 25.3). Tını hakkında bilgi taşıyan bu iki patika da, yan çekirdeğin ana hücre türü olan piramit nöronlarına varır ve bunlarla bağlantı kurar.

Koşullanmamış uyarıcıdan, yani ayağa verilen şoktan kaynaklanan acı hakkındaki bilgi, talamusta farklı bir nöron kümesine ulaşan patikaları etkinleştirir; bu nöronlar, acı uyarıcılarını işlemekten geçirir. Talamustaki bu nöronlar da yan çekirdeğin piramit hücreleriyle dolaylı

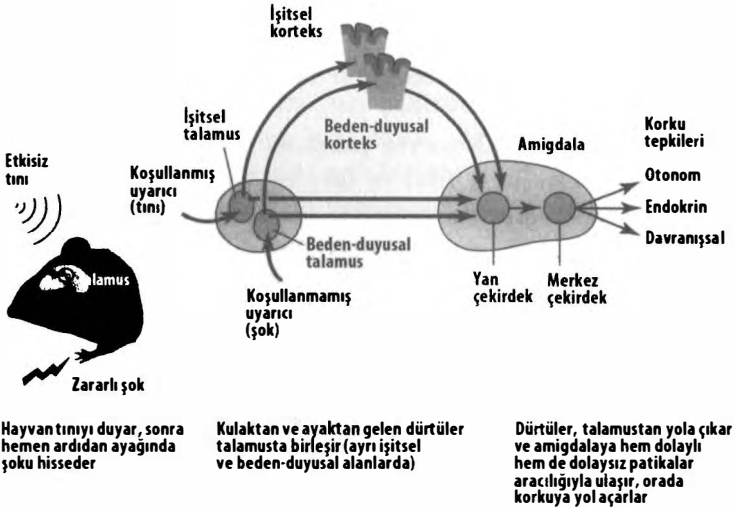


25.2 Farelerde öğrenilmiş korku yaratmak.

ve dolaysız patikalar oluşturur. Bu vakada, dolaylı patika beden-duyusal korteksten geçer.

Biri korteksten geçen, öbürü korteksi pas geçen ayrı patikaların var olması, James-Lange kuramının öngördüğü üzere, korku uyarıcısının bilinçdışı bir şekilde değerlendirilmesinin, korkunun bilinçli bir şekilde kortekste değerlendirilmesinden önce gerçekleştiği fikri için dolaysız bir bulgudur. Korteksi es geçen hızlı, dolaysız patikayı etkinleştiren korku uyarıcısı, daha biz yakınlarda silah patladığının bilincine yavaş patika aracılığıyla varmadan, kalbimizin deli gibi atmasına ve avuç içlerimizin tere batmasına yol açabilir.

Koşullanmış uyarıcı (tını) ve koşullanmamış uyarıcı (şok) hakkındaki bilgi için birleşme noktası olarak hizmet etmeye ilaveten amigdalanın yan çekirdeği, hipotalamusla ve kuşak korteksiyle kurduğu bağlantılar aracılığıyla uyumsal tepkileri de seferber eder. Hipotalamus, bedenin korkuyu dışavurması için önemlidir, “savaş ya da sıvış” tepkisini tetikler (kalp atışının, terlemenin hızlanması, ağzın kuruması ve kasların gerilmesi). Kuşak korteksi, korkunun bilinçli değerlendirilmesiyle ilgilidir.



25.3 Öğrenilmiş korkunun sinirsel patikaları.

O halde, farede öğrenilmiş korku nasıl işliyor? Öğrenilmiş korku, *Aplysia* vakasında olduğu gibi, koşullanmış uyarıcıdan etkilenen patikaların sinaps kuvvetinde değişikliklere mi yol açıyor? Bu soruyu ele almak üzere sayısız bilimci, ki çalışma arkadaşlarım ve bendeniz de dahil, fare amigdalasını dilim dilim inceledik. Önceki araştırmalar, hem dolaysız hem dolaylı patikaların, Bliss ve Lomo'nun hipokampusta kullandığına benzer bir hızla elektriksel olarak uyarıldığında, uzun süreli potansiyel artışının bir değişkesi aracılığıyla güçlendiklerini göstermişti. Uzun süreli potansiyel artışının bu değişkesini biyokimyasal açıdan inceledik ve her ne kadar hipokampustaki muadilinden bir parça farklı olsa da, *Aplysia*'da duyarlılaştırmaya ve klasik koşullamaya (öğrenilmiş korkunun iki biçimi) katkıda bulunan uzun süreli pekişmeyle neredeyse özdeş olduğunu bulduk. İkisinde de, dairesel AMP'yi, protein kinaz A'yı ve düzenleyici gen CREB'i içeren bir molekül sinyal patikası var. Bir kez daha bu bulgular gösteriyor

ki uzun süreli pekişme ve uzun süreli potansiyel artışının çeşitli biçimleri, sinaps bağlantılarını uzun süre boyunca kuvvetlendirmeye muktedir bir moleküler süreçler ailesinin fertleridir.

Daha önce LeDoux'yla çalışmış olan Michael Rogan, 2002 yılında bana katıldı ve fare beyni dilimlerini incelemekten kanlı canlı hayvanları incelemeye geçtik. Amigdala nöronlarının tınıya verdiği tepkiyi araştırdık ve daha önce Rogan ile LeDoux'un farede bulduğuna koşut olarak, öğrenilmiş korkunun o tepkiyi artırdığını bulduk (Resim 25.4). Bu görüngenü, amigdala dilimlerinde gördüğümüz uzun süreli potansiyel artışına benziyordu. İş ortaklığı yaptığımız, Harvard'dan Vadim Bolshakov'un yürüttüğü mantığa göre, eğer öğrenilmiş korku, sağlıklı bir farenin amigdalasındaki sinapsları kuvvetlendiriyorsa, aynı farenin amigdalasından alınmış dilimlerin elektrikle uyarılması, sinapsları daha fazla kuvvetlendirmemeli. Biz de tam bunu bulduk. Dolayısıyla öğrenme, amigdala dilimlerine uygulanan elektriksel uyarıcılar gibi, canlı hayvanın amigdalasında aynı mevkilere ve aynı usulle etki eder.

Ardından, öğrenilmiş korku için oturmuş bir davranış testinden faydalandık. Fareyi büyük ve iyi aydınlatılmış bir kutuya yerleştirdik. Fare, gececi bir hayvandır ve parlak ışıktan korkar, dolayısıyla normalde kutunun kenarına siner, sadece ara sıra merkeze doğru yönelir. Bu korumacı davranış, hayvanın yırtıcılardan kaçma ihtiyacı ile ortamı keşfetme ihtiyacı arasındaki uzlaşmadan doğar. Bir tını çıkardığımızda, fare bir şey olmamış gibi açık kutunun kenarından gitmeyi sürdürüyordu; fakat tınının ardından tekrar tekrar elektrik şoku verdiğimizde, hayvan tınıyı şokla bağdaştırmayı öğrendi. Artık tınıyı duyduğunda, kutunun kenarında ilerlemiyor ya da ortasına girmiyordu; bunun yerine çoğunlukla bir köşede hareketsiz çömelip kalıyordu (Resim 25.2).

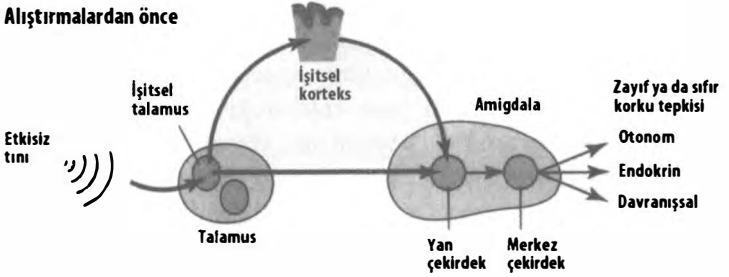
Öğrenilmiş korkunun anatomisine ve fizyolojisine dair bu

anlayışla birlikte, öğrenilmiş korkunun moleküler temelini keşfetmeye cesaret bulduk. Doktora sonrası araştırmacı Gleb Shumyatsky ve ben, zaten araştırageldiğimiz bölge olan amigdalanın yan çekirdeğinde anlatımı sağlanan genleri aramaya koyulduk. Piramit hücrelerinde, “gastrin salgılatan peptit” adlı bir peptit nörotansmitterini şifreleyen genden protein sentezlendiğini bulduk. Piramit hücreleri bu peptidi, glutamata ilaveten ve onunla birlikte uyarıcı bir transmitter molekülü olarak kullanır; yan çekirdekte hedef hücrelere doğru bu peptidi sinaps önü terminallerinden salgırlar. Ardından, hedef hücrelerinin, gastrin salgılatıcı peptit için reseptörler barındıran özel bir ketleyici ara nöron topluluğu olduğunu bulduk. Yan çekirdekteki tüm ketleyici ara nöronlar gibi bu hedef hücreler de GABA transmitter molekülünü salgırlar. Ardından hedef hücreler piramit hücrelere tekrar bağlanır ve faal haldeyken, piramit hücrelerine ket vurmak için GABA salgırlar.

İzini sürdüğümüz devreye, eksi geribildirim devresi deniyor: Nöron, ketleyici bir ara nöronu harekete geçiriyor, o ara nöron da en başta kendisini uyaran nöronu ketliyor. Böyle bir ketleyici geribildirim devresi, hayvanın korkusunu denetim altında tutmak üzere tasarlanmış olabilir mi? Bunu bulmak için, genetik müdahaleyle gastrin salgılatıcı peptit reseptörleri silinmiş, dolayısıyla ketleyici geribildirim devresi bozulmuş bir fareyi sınadık. Bunun sonucunda uyarılma şiddetlenir, böylece artan ve dizginlenemeyen bir korkuya sebep olur diye akıl yürüttük.

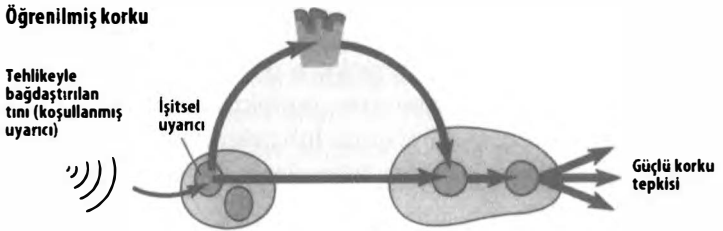
Öngörümüzle tutarlı olarak, yan çekirdekte uzun süreli potansiyel artışının epey güçlendiğini ve korku belleğinin belirgin bir şekilde güçlenip kalıcılaştığını bulduk. Bu etki çarpıcı bir biçimde öğrenilmiş korkuya mahsus-tu: Aynı mutant fareler, başka testlerde doğuştan gelen normal korkular sergiledi. Söz konusu bulgu, öğrenilmiş korku ile doğuştan gelen korku arasındaki temel ayrımla tutarlıdır. Dolayısıyla, hem hücresel hem de genetik bir yaklaşım sayesinde, öğrenilmiş korkuyu denetim altında

Alıştırmalardan önce



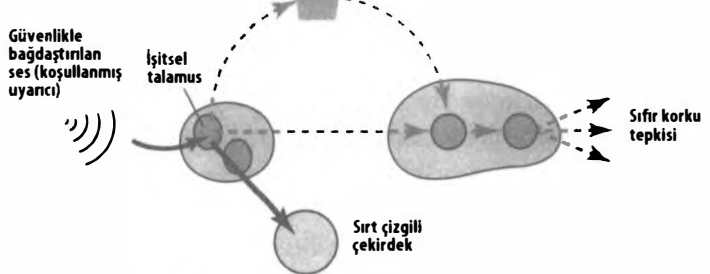
Amigdalaya işitsel talamustan bilgi girişi normal

Öğrenilmiş korku



İşitsel talamustan gelen girdi şiddetlenir

Öğrenilmiş güvenlik duygusu



İşitsel talamustan gelen girdi baskılanır ve esenlik hissiyle ilintili sırtçizgili çekirdeği etkinleştirilir

25.4 Öğrenme aracılığıyla korku patikalarını değiştirmek.

tutmakta önemli olan bir sinir devresini tespit etmiştik. Bu keşif, travma sonrası stres bozuklukları ve fobiler gibi psikiyatrik sendromlarla alakalı öğrenilmiş korkuyu gidecek ilaçların geliştirilmesini sağlayabilirdi.

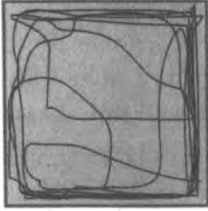
Peki korkunun zıddı hakkında ne demeli? Güvenli, rahat ve mutlu hissetmek hakkında ne demeliyiz? Bu bağlamda, Lev Tolstoy'un, topluma ters düşen bir aşk ilişkisinin feci sonuçlarıyla ilgili romanı *Anna Karenina*'nın⁵ giriş cümlesini anımsamaktan kendimi alamıyorum: "Mutlu aileler hep birbirine benzer; her mutsuz aile kendine özgü bir şekilde mutsuzdur." Burada Tolstoy, bilimsel açıdan ziyade edebiyat açısından güçlü olan bu cümleyle, anksiyetenin ve depresyonun pek çok biçime kavuşabileceğini, fakat güvenlik, huzur ve mutluluk gibi olumlu duyguların ortak özellikleri olduğunu ima ediyor.

Aklımızda bu fikirle birlikte Rogan ve ben, muhtemelen bir çeşit mutluluk olan öğrenilmiş güvenlik duygusunun sinir biyolojisi özelliklerini araştırdık. Savımız aşığıdaki gibiydi. Bir ses tınısına şok eşlik ettiği zaman, hayvan o tınının şoku haber verdiğini öğrenir. Dolayısıyla eğer tını ve şok daima ayrı ayrı verilirse, hayvan o tınının asla şoktan önce gelmediğini öğrenecektir; bunun yerine tını, güvenliğin habercisidir. Bu deneyi yürüttüğümüz zaman, tam da öngördüğümüz durumla karşılaştık: Ayrı ayrı şoka ve tınıya maruz kalmış fare yeni bir ortamdayken söz konusu tınıyı duyduğunda, savunmacı davranmayı bıraktı. Sanki oranın mülk sahibiymiş gibi açık alanın merkezine yürüdü, hiç korku emaresi göstermedi (Resim 25.5). Güvenlik duygusu alıştırmamasından geçmiş farelerin yan çekirdeğine baktığımızda, uzun süreli pekişmenin zıddına rastladık: İsmi koymak gerekirse, tınıya verilen sinirsel tepkide uzun süreli bir zayıflama vardı; bu

⁵ Türkçesi için bkz. *Anna Karenina*, çev. Ayşe Hacıhasanoğlu, İş Bankası Kültür Yayınları, İstanbul, 2013.

Açık alan testi

Etkisiz uyarıcı



Kontrol



Alıştırmalardan önce fare, açık alanı kenarlarını katederek ve ara sıra merkeze gelerek keşfeder. Farenin tınıya verdiği elektrofizyolojik tepki çok küçüktür ve kontrol faresinin verdiği tepkiden farklı değildir.

Tehlike sinyali



Kontrol



Öğrenilmiş korku alıştırmalarından geçen fare, açık alanın bir köşesinde donakalır. Etkisiz tınıya verdiği elektrofizyolojik tepki, kontrol faresinin verdiği tepkiden çok daha büyüktür, ki kontrol faresi bu sinyalden korkmak üzere eğitilmemiştir.

Güvenlik sinyali



Kontrol



Güvenlik alıştırmalarından sonra fare, açık alanda hiç olmadığı kadar serbestçe dolanır. Etkisiz tınıya verdiği elektrofizyolojik tepki, kontrol faresinin tepkisinden cılızdır.

25.5 Öğrenilmiş korku ve öğrenilmiş güvenlik sinyallerinin etkileri.

da amigdalaya gönderilen sinyalde epey kesinti yapıldığını gösteriyor (Resim 25.4).

Ardından, acaba güvenlik duygusu alıştırmaları, gerçek bir güvenlik hissi, gerçek bir özgüven hissi mi uyandırıyor yoksa hepimizin içinde her daim mevcut olan korkunun temel düzeyini aşağıya mı çekiyor diye sorduk. İki olasılığı birbirinden ayırt etmek için, çizgili çekirdekten kayıt aldık; beynin bu bölgesi normalde olumlu pekiştirmeye ve esenlik duygusuyla ilgilidir. (Kokainin ve bağımlılık yapan öbür uyuşturucuların etkinleştirdiği bölge budur; uyuşturucular olumlu pekiştirmeye ilgili sinir sistemine sızar ve kişinin daha sık uyuşturucu kullanmayı istemesini sağlar.) Verilen tınının ardından çizgili çekirdekteki sinirsel etkinliğin, hayvan korku öğrendiğinde değişmediğini bulduk; yani, tınıyı şokla bağdaştırmayı

öğrendiğinde bu etkinlik değişmez. Fakat hayvan tınıyı güvenlikle bağdaştırmayı öğrendiğinde, çizgili çekirdekteki tepkinin ölçüsü epey artar; bu durum, güvenlik duygusunun verdiği olumlu hisle tutarlıdır.

Öğrenilmiş güvenlik duygusuyla ilgili araştırmalarımız, hem mutluluk ve güven gibi olumlu hisler için hem de endişe ve korku gibi olumsuz hisler için yeni bir bakış açısı yaratmıştı. Bu araştırmalar, beynin derinlerinde bulunan ve olumlu duygularla ilgilenen ikinci bir sistemin varlığına işaret ediyor. Aslında, hem tınıya tepki veren talamus nöronları hem de amigdalanın yan çekirdeğindeki nöronlar, memnuniyet ve güvenlik hakkında bilgi iletmek için çizgili çekirdeğe bağlantılar uzatır. Çizgili çekirdek pek çok alanla bağlantı kurar; bunlar arasında amigdalaya ket vuran ön alın korteksi de var. Dolayısıyla, çizgili çekirdekteki sinyali yükselten öğrenilmiş güvenlik duygusunun, sadece güven ve huzur hislerini artırmadığını, aynı zamanda amigdalaya ket vurarak korkuları da azalttığını düşünmek akla yatkın.

Bu araştırmaların ima ettiği gibi, belki öyle bir çağa giriyoruz ki bilişsel yetilerin ve duyguların moleküler biyolojisi, kişinin güvenlik ya da özdeğer anlayışını güçlendirmenin yollarını açabilir. Örneğin belirli endişe bozuklukları, normalde güvenlik hissini nakleden sinir sinyallerinde bir kusuru mu temsil ediyor? 1960'lardan itibaren, belirli endişe bozukluklarını gideren ilaçlarımız var; fakat bu ilaçlar tüm endişe bozuklukları için faydalı değil, üstelik Librium ve Valium gibi bazıları, bağımlılık yapıyor, dolayısıyla son derece özenle takip edilmeleri gerekiyor. Güvenlik ve esenlik duygularının sinirsel devrelerinin etkinliğini artıran tedaviler, endişe bozukluklarını tedavi etmek için daha verimli bir yaklaşım sağlayabilir.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Cowan, W. M. ve E. R. Kandel, "Prospects for neurology and psychiatry", *JAMA* 285, 2001:594-600. Y. Y. Huang, K. C. Martin ve E. R. Kandel, "Both protein kinase A and amitogen-activated protein kinase are required in the amygdala for the macromolecular synthesis-dependent late phase of long-term potentiation", *J. Neurosci.* 20, 2000:6317-6325.
- Kandel, E. R., *Principles of Neural Science* içinde, "Disorders of mood: Depression, mania and anxiety disorders", E. R. Kandel, J. H. Schwartz ve T. M. Jessell (ed.), 4. baskı, New York: McGraw-Hill, 2000, s. 1209-1226.
- Rogan, M. T., M. G. Weisskopf, Y. Y. Huang, E. R. Kandel ve J. E. LeDoux, *Neuronal Mechanisms of Memory Formation: Concepts of Long-Term Potentiation and Beyond 2*. Bölüm içinde, "Long-term potentiation in the amygdala: Implications for memory", C. Hölscher (ed.), Cambridge: Cambridge University Press, 2001, s. 58-76.
- Rogan, M. T., K. S. Leon, D. L. Perez ve E. R. Kandel, "Distinct neural signatures for safety and danger in the amygdala and the striatum of the mouse", *Neuron* 46 (2005):309-320.
- Shumyatsky, G. P., E. Tsvetkov, G. Mallaret, S. Vronskaya, M. Hatton, L. Hampton, J. F. Battey, C. Dulac, E. R. Kandel ve V. Y. Bolshakov, "Identification of a signalling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear", *Cell* 111 (2002):905-918.
- Snyder, S. H., *Drugs and the Brain*, New York: Scientific American Books, 1986.
- Tsvetkov, E., W. A. Carlezon, Jr., F. M. Benes, E. R. Kandel ve V. Y. Bolshakov, "Fear conditioning occludes LTP-induced presynaptic enhancement of synaptic transmission in the cortical pathway to the lateral amygdala", *Neuron* 34 (2002): 289-300.

26

AKIL HASTALIĞI TEDAVİSİNDE YENİ BİR YOL

Fare modelleri, endişe bozukluklarından daha karmaşık, daha ciddi ve daha zayıf düşüren hastalıkları araştırmak için kullanılabilir mi? İnsanoğluna musallat olmuş en inatçı ve yıkıcı ve yeni tedavileri en çok gerektiren akıl hastalığı şizofreniyi araştırmak için bu modellerden faydalanılabilir mi?

Şaşırtıcı ama şizofreni oldukça yaygın bir hastalıktır. Dünya çapında nüfusun yaklaşık yüzde birini vurur ve erkekleri kadınlardan bir nebze fazla etkilediği görünüyor. Genel nüfusun ayrıca yüzde iki ila üçlük payı, şizotip kişilik bozukluğundan mustarıptır; bu bozukluk, çoğunlukla hastalığın daha hafif bir biçimi olarak kabul edilir, çünkü hastalar, psikoz davranışları sergilemez.

Şizofreni, üç çeşit belirtiyile tanımlanır: artı, eksi, bilişsel. En az altı ay süren artı belirtiler, sıra dışı hatta tuhaf davranışlar ve zihinsel işlevlerdeki bozukluklardır. Psikoz nöbetleri sırasında bu belirtiler iyice belirginleşir; hastalığın bu safhasında hastalar, gerçekliği doğru bir şekilde yorumlayamaz. Nöbet esnasında hastalar, inançlarını ya da algılarını gerçekçi bir biçimde gözden geçiremez ya da çevrelerindeki dünyada gerçekten olup bitenlerle bunları kıyaslayamaz. Gerçekliği yorumlamada bu yetersizliğin alametifarikası, kuruntular (olgulara ters düşen abartılı inançlar; bu inançların mantıksız olduğunu gösteren bulgular ortaya konsa bile inançlarını değiştirmezler), sanrılar

(dış bir uyarıcı olmaksızın meydana gelen algılar; örneğin kişinin eylemleri hakkında yorum yapan sesler duymak) ve mantıksız düşüncelerdir (fikirler arasındaki normal bağlantıların ve çağrışımların yitilmesi, bağdaşım kaybı ya da raydan çıkma olarak bilinir; ağırlaştığı zaman, tutarsız düşüncelere ve tutarsız konuşmaya yol açar).

Şizofreninin eksi belirtileri, kişide belirli normal sosyal ve bireyler arası davranışların eksikliğidir; buna, toplumdaki kendini çekmek, konuşma yoksulluğu ve duyguları hissetme ve dışavurma yetersizliği eşlik eder; bu duruma, duygulanımın yerle bir olması denir. Bilişsel belirtiler arasında dikkat eksikliği bulunur, ayrıca kişinin günlük hayatını düzenlemesi, hadiseleri planlayıp uygulamaya koyması gibi icraî işlevler için önemli olan ve işler bellek diye bilinen kısa süreli açık bellek biçiminde kusurlar da ortaya çıkar. Bilişsel belirtiler kroniktir, psikozsuz dönemlerde bile devam eder ve hastalığın en zor tarafıdır.

Psikoz nöbetleri arasında hastalar, öncelikle eksi ve bilişsel belirtileri sergiler: Tuhaf davranırlar, kendilerini toplumdaki yalıtırlar, duygularıyla hareket etmezler, sosyal dürtülerden yoksundurlar, konuşma içerikleri yoksuldu, dikkatleri çabuk dağılır ve isteksizlik sergilerler.

Şizofreni üzerinde çalışan çoğu insan bir süre, belirtilerin bütün yelpazesinin farelerde modellenemeyeceğini düşünüyordu. Artı belirtiler kolaylıkla modellenemez, çünkü farelerde kuruntuların ya da sanrıların nasıl tespit edileceğini bilmiyoruz. Eksi belirtileri modellemek bir bu kadar zor; fakat, Yale Üniversitesi'nden Patricia Goldman-Rakic'in maymunlarla gerçekleştirdiği öncü araştırmanın ardından çalışma arkadaşlarım Eleanor Simpson, Christoph Kellendonk ve Jonathan Polan, bilişsel şizofreni belirtilerinin kimi yanlarının moleküler altyapısını araştırmak için fare modellerini kullanmak mümkün mü görmek istediler. Bilişsel belirtilerin kilit bir bileşenini modelleyebileceğimizi düşündük; özellikle, işler bellekteki bir kusuru. İşler bellek pekâlâ betimlenmişti ve ön alın korteksine dayandığı malumdu; bu korteks, alın lobunun

bir parçasıdır ve karmaşık çoğu zihinsel süreci hayata geçirir. Aynı zamanda, bilişsel kusurları anlamanın, normal zihinsel hallerde ön alın korteksinin nasıl işlediğine dair anlayışımızı da geliştireceğine inanıyorduk.

Ön alın korteksi araştırmalarının mazisi 1848'e uzanır; o zaman John Harlow, demiryolu ustabaşısı Phineas Gage'in günümüzde meşhur olmuş vakasını betimlemiştir. Kaza eseri gerçekleşen bir patlama sonucunda Gage'in ön alın korteksine demir çivi girmişti. Kazayı, genel zekâsına, algısına ve uzun süreli belleğine hiçbir zarar gelmeden sağ salim atlattı, fakat kişiliği değişmişti. Kazadan önce, vicdanlı ve sıkı çalışan biriydi; kazanın ardından, aşırı içki içmeye başlamış ve güvenilmez bir aylak olup çıkmıştı. Ön alın korteksi hasar görmüş insanlarla yapılan müteakip araştırmalar, bu beyin bölgesinin, muhakemede ve uzun süreli planlamada önemli bir rol oynadığını doğruluyor.

1930'larda Yale Üniversitesi psikologlarından Carlyle Jacobsen, maymunlarda ön alın korteksi işlevini araştırmaya başladı ve kısa süreli bellekte yer aldığını gösteren ilk bulguları ortaya koydu. Kırk yıl sonra, Britanyalı bilişsel psikolog Alan Baddeley, işler bellek dediği kısa süreli bellek biçimini betimledi; bu bellek, nispeten kısa bir süre içinde anlık algıları iç içe geçirir ve bu anıları, geçmiş deneyimlerle ilgili yerleşik anılarla ilintilendirir; bu, planlamada ve karmaşık davranışların icrasında önemli bir vasıftır. Bundan kısa süre sonra, Los Angeles California Üniversitesi'nden Joaquin Fuster ve Goldman-Rakic, Jacobsen'in ön alın korteksi araştırması ile Baddeley'in işler bellek araştırmaları arasında köprü kurdular. Maymunların ön alın korteksini çıkarıp almanın, kısa süreli bellekte genel bir yetersizliğe yol açmadığını, fakat Baddeley'in işler bellek olarak betimlediği işlevlerde tahribat yarattığını buldular.

Karmaşık davranışların tasarlanmasında ve icrasında, ki bunlar şizofrenide bozulan işlevlerdir, ön alın

korteksinin yer aldığı bulgusu, araştırmacıları, şizofreni hastalarının ön alın korteksini keşfetmeye itti. Beyin görüntüleme teknikleri, ön alın korteksinin metabolizma etkinliğinin bu hastalarda, herhangi özgül bir zihinsel etkinlikte bulunmadıklarında bile normalin altında kaldığını açığa çıkardı. Normal bireyler, işler bellek gerektiren bir görevle karşı karşıya geldikleri zaman, ön alın bölgelerinde metabolizma işlevi çarpıcı biçimde artış gösterir. Bu artış, şizofrenlerde çok daha dardır.

Şizofreninin genetik bir bileşeni olduğu düşünülürse, şizofreni hastalarının birinci dereceden akrabalarının (anne baba, çocuklar, kardeşler) yüzde kırk ila ellisinde, hastalığın klinik belirtileri bu akrabalarda ortaya çıkmasa da işler belleğin kısmen hasar görmesi belki de şaşırtıcı değil. Dahası, aynı akrabalarda ön alın korteksi anormal çalışır; bu durum, şizofreninin genetik tezahüründe bu bölgenin önemini vurguluyor.

Bilişsel şizofreni belirtilerinin, deney hayvanlarında alın loplarnın beynin geri kalanından cerrahiyle çıkarılması sonucu ortaya çıkan davranışsal kusurlara benzerliği, bizi şunu sormaya itti: Ön alın korteksinde gerçekleşen işler bellek kusurunun moleküler temelleri nelerdir?

Şizofreni biyolojisi hakkındaki bilgimizin büyük kısmı, bu hastalığın seyrini hafifleten ilaçlarla yapılmış araştırmalardan geliyor. 1950'lerde Fransız sinir cerrahı Henri Laborit, ameliyattan önce pek çok hastanın yaşadığı anksiyetenin belki de vücutta aşırı miktarda histamin salgılanmasından ileri geldiği fikrini taşıyordu. Histamin, hormon benzeri bir maddedir, strese tepki olarak üretilir; kan damarlarının genişlemesini ve kan basıncının düşmesini sağlar. Laborit, histamin fazlasının, çarpınma, şok, ani ölüm gibi anestezinin yan etkilerinden bazılarında katkıda bulunabileceğini ileri sürmüştü. Histaminin etkinliğine ket vurup hastaları sakinleştirecek ilaç arayışı sırasında klorpromazine rast geldi. Fransız ilaç şirketi Rhône-

Poulence bu ilacı kısa süre önce geliştirmişti. Laborit, klorpromazinin yatıştırıcı işlevinden öyle etkilenmişti ki psikiyatrik bozukluğu olan gergin hastaları da yatıştırabilir mi diye merak etmeye başladı. İki Fransız psikiyatr, Jean Delay ve Pierre Deniker, bu fikrin peşini bırakmadılar ve yüksek doz klorpromazinin, şizofreni belirtileri sergileyen gergin ve saldırgan hastaları gerçekten de sakinleştirdiğini buldular.

Zamanla, klorpromazinin ve benzeri ilaçların, hastaları ölçülü bir şekilde sakinleştiren yatıştırıcılar olmakla kalmadığı, aynı zamanda psikoz-karşıtı etkenler de oldukları anlaşıldı; şizofreninin psikoz belirtilerini çarpıcı ölçüde azaltıyorlardı. Bu ilaçlar, başlıca bir zihinsel bozukluğa karşı etkili olan ilk ilaçlardı ve psikiyatride devrim yaratmışlardır. Aynı zamanda, psikiyatri camiasının ilgisini, psikoz-karşıtı etkenlerin etkisinin nasıl ortaya çıktığı meselesine odaklamışlardı.

Klorpromazinin eylem mekanizmasına dair ilk ipucu, yan etkilerinden birinin, Parkinson hastalığına benzer bir sendromun çözümlenmesinden geldi. İsveç'te Göteborg Üniversitesi farmakoloji profesörlerinden Arvid Carlsson, ki daha sonra Nobel Ödülü'nü paylaşacaktık, 1960 yılında üç çarpıcı keşifte bulundu ve bu keşifler, hem Parkinson hastalığı hem de şizofreni için önemli içgörüler kazandırdı. Birincisi, dopamini keşfetmiş ve dopaminin beyinde bir nörotransmitter olduğunu göstermişti. Ardından, deney hayvanlarının beyinde dopamin derişimini belirli bir miktarın altına düşürdüğünde, Parkinson hastalığının bir modelini oluşturabildiğini buldu. Bu bulgusundan yola çıkarak, Parkinsonun, devinim denetiminde yer alan beyin bölgelerinde dopamin derişiminin azalmasından kaynaklanabileceğini ileri sürdü. Carlsson ve başka bilimciler bu fikri sınadılar ve hastalara ilave dopamin vererek Parkinson hastalığının belirtilerini giderebileceklerini buldular.

Bu araştırmalar sırasında Carlsson, hastalara aşırı doz dopamin verildiği zaman, şizofrenide görülenlere benzer psikoz belirtileri ortaya çıktığını fark etti. Bu gözlem

sayesinde, şizofreninin temel sebebinin aşırı dopamin iletimi olduğu fikrini ileri sürdü. Carlsson'un mantığı uyarınca psikoz karşıtı etken maddeler, dopamin reseptörlerine ket vurarak tedavi etkilerini gösterir. Bu etki, bazı önemli sinirsel patikalar boyunca dopamin iletimini azaltır, böylece aşırı dopamin üretiminin sonuçlarını hafifletir. Carlsson'un savı daha sonra deneylerle doğrulanmıştır. Carlsson'un fikrine destek, hastaların tedavisinde psikoz karşıtı ilaçların yan etki olarak çoğunlukla Parkinsonvari belirtiler ürettiği bulgusundan geldi; bu da söz konusu ilaçların, beyinde dopaminin etkisine ket vurduğunu başka bir açıdan gösteriyor.

Carlsson'un görüşü uyarınca, dopamin üreten nöronların aşırı etkinliği, şizofreninin artı, eksi, bilişsel tüm belirtilerinden sorumludur. Hipokampus, amigdalaya ve benzer yapılara uzanan patikalarda aşırı dopaminin, artı belirtileri doğurabileceğini, oysa kortekse varan patikada ve özellikle o patikanın ön alın korteksiyle bol bol kurduğu sinaps bağlantılarında dopamin fazlasının eksi ve bilişsel belirtilere yol açabileceğini ileri sürdü. Zamanla anlaşıldı ki şizofreni belirtilerini gideren tüm ilaçlar, öncelikle belirli bir dopamin reseptörünü, D2 reseptörünü hedef alıyor. Hem Johns Hopkins Üniversitesi'nden Solomon Snyder hem de Toronto Üniversitesi'nden Philip Serman, psikoz karşıtı ilaçların etkinliği ile bu ilaçların D2 reseptörlerine ket vurma yetisi arasında güçlü bir bağıntı bulmuştu. Hastalığın eksi ya da bilişsel belirtilerini belirgin biçimde etkilemeksizin kuruntuları, sanrıları ve kimi düzensiz düşünce türlerini hafifletir, hatta ortadan kaldırırlar. Bu çelişkiyi açıklamak zordu.

2004 yılında pek çok araştırmacı, şizofreniye genetik bir yatkınlığın ya da hassasiyetin, çizgili çekirdekte normalden fazla D2 reseptörü mevcudiyeti sonucu ortaya çıktığını keşfetti; daha önce gördüğümüz gibi, beyin bu bölgesi, insanın kendini iyi hissetmesiyle ilgilidir. Dopamin

bağlayabilecek durumda olağandışı sayıda D2 reseptörünün olması, dopamin iletiminin artışı getirir. Simpson, Kellendonk, Polan ve ben, şizofreninin bilişsel kusurlarının üretilmesinde bu genetik yatkınlığın rolünü keşfetmek istiyorduk; genetik mühendisliğinden faydalanarak, çizgili çekirdekte D2 reseptörlerini bol miktarda imal eden bir genin bulunduğu fareler yarattık. Bu farelerin, Carlsson'un hipoteziyle tutarlı olarak, işler belleklerinde kusurlar olduğunu bulduk.

D2 reseptörlerine ket vuran ilaçların, bilişsel şizofreni belirtilerini neden iyileştiremediğini bilmek istiyorduk, dolayısıyla, on sene önce geliştirdiğimiz genetik araçlardan faydalanarak başka bir deney yaptık. Fare yetişkinliğe ulaşınca, aşırı dopamin reseptörü üretiminden sorumlu olan transgenin faaliyetini durdurduk ve işler bellekteki kusurun giderilmediğini gördük. Başka bir deyişle, yetişkin beyninde moleküler kusuru düzeltmek, bilişsel kusurun düzelmesini getirmemişti.

Bu sonuç, gelişim sırasında D2 reseptörü fazlalığının, fare beyninde yetişkinliğe kadar kalıcılığını sürdüren değişikliklere yol açtığını gösteriyor. Bu değişiklikler, psikoz karşıtı ilaçların bilişsel şizofreni belirtileri karşısında işe yaramamasının sebebi olabilir. Çizgili çekirdekte D2 reseptörlerinin aşırı üretimi, etkisini gelişimin erken safhalarında, hastalık tezahür etmeden çok önce gösterir, belki de beynin başka bir kısmındaki dopamin sisteminde sabit ve onarılamaz değişiklikler yaratır. Bu gerçekleşince, çizgili çekirdekte bilişsel belirtilerle ilgili yapı olan ön alın korteksinin işlevindeki kusurlar, D2 reseptörü sayısı normale dönse bile onarılamaz.

D2 reseptörlerinin aşırı üretimi sonucunda ön alın korteksinde meydana gelen en az bir değişikliğin izini artık bulmuş durumdayız: Başka bir dopamin reseptörünün, D1'in etkinleştirilmesinde bir düşüş gerçekleşir. Goldman-Rakic'in daha önce yaptığı deneyler, D1 reseptörü etkinliğinin azalmasının aynı zamanda dairesel AMP'yi de azalttığını, böylece işler bellekte kusur ortaya çıktığını

göstermişti.

Bu deneyler, genetik mühendisliğine maruz kalmış farelerin, karmaşık psikiyatrik hastalıkların araştırılmasında değerli modeller olarak hizmet edebileceğini gözler önüne seriyor, zira bu modeller sayesinde hastalığı daha sade ve tahlili daha kolay molekül bileşenlerine ayırabiliriz. Mutant farelerde, şizofreninin genetik bileşenlerini keşfetmekle kalmayız, rahimde ve gelişimin erken safhalarında farenin ortamında ayarlamalar yaparak hastalığın başlangıcını hangi gen-çevre etkileşiminin tetiklediğini araştırabiliriz.

Depresyon da ruh esenliğine zarar veren yaygın bir hastalıktır; ilk kez MÖ 5. yüzyılda Yunan hekim Hipokrat tarafından betimlenmiştir; Hipokrat'a göre ruh hali, dört vücut salgısının dengesine bağlıydı: kan, balgam, sarı safra ve kara safra. Aşırı kara safranın depresyona yol açtığına inanılırdı. Aslında, antik Yunanda depresyon için kullanılan melankoli terimi, "kara safra" anlamına gelir. Her ne kadar Hipokrat'ın depresyona getirdiği açıklama günümüzde tuhaf görünse de, bu açıklamanın temelinde yatan "ruhsal bozukluklar fizyolojik süreçleri yansıtır" görüşü halihazırda genel kabul görüyor.

Depresyonun klinik özelliklerini özetlemek kolay. Hamlet'in sözleriyle söylemek gerekirse, "bu dünyanın işleri bana amma sıkıcı, bayat, yavan, boş görünüyor!" Müdahale edilmeyen bir depresyon nöbeti, normalde dört ay ila bir yıl sürer. Kişiye çoğu zaman gün be gün nahoş bir ruh hali musallat olur, ayrıca yoğun bir zihinsel elem, hiçbir şeyden haz alamamak, çevrede olup bitenlere ilgi kaybı söz konusudur. Depresyon sık sık, uyku bozukluğuyla, iştahın azalmasıyla, kilo kaybıyla, zindeliğin yitilmesiyle, cinsel isteğin azalmasıyla ve düşüncelerin yavaşlamasıyla ilişkilendirilir.

Depresyon, dünya nüfusunun yaklaşık yüzde beşini ömürlerinin bir diliminde etkiler. Amerika Birleşik

Devletleri'nde her dönemde sekiz milyon kişi depresyondan mustarıptır. Bazı depresyonlar insanı takatten kesebilir: Aşırı uç vakalarda hastalar beslenmeyi bırakır ve kişisel temizliklerine hiç dikkat etmezler. Her ne kadar kimi insanlar sadece tek nöbet geçirse de, hastalık çoğunlukla nükseder. Büyük bir depresyon nöbeti geçirmiş insanların yaklaşık yüzde yetmiş, en az bir nöbet daha geçirecektir. Ortalama başlangıç yaşı aşağı yukarı yirmi sekizdir, fakat ilk nöbet neredeyse her yaşta ortaya çıkabilir. Aslında depresyon, küçük çocukları da etkileyebilir, ama bunların depresyonu genelde fark edilmez. Depresyon, yaşı ilerlemiş kişilerde de görülebilir; depresyona giren yaşlı insanlar çoğunlukla daha önce nöbet geçirmemiştir ve bunların depresyonu tedaviye daha dirençlidir. Erkeklere kıyasla kadınlar iki ila üç kat fazla etkilenir.

Depresyonla mücadele etmek üzere birtakım etkin ilaçlar geliştirilmiştir. İlki, monoamin oksidaz ketleyici (MAOI), aslında çok farklı bir hastalığa, tüberküloza karşı geliştirilmişti. MAOI'nın etkisi, serotonin ve norepinefrin yıkımını azaltmaktır, böylece sinapslarda bu nörotransmitterler daha bol salgılanabilir. Kısa süre içinde hekimler, MAOI kullanan hastaların morallerinin inanılmaz yükseldiğini fark ettiler, hele de yaşadıkları hastalığın ciddiyeti düşünüldüğünde. Çok geçmeden hekimler, MAOI ilacının, tüberkülozdan ziyade depresyona iyi geldiğini anladılar. Bu içgörü sayesinde, ağır depresyon geçiren hastaların yüzde yetmişinde işe yarayan bir grup ilaç geliştirilmiştir.

Psikoz karşıtı etkenlerin keşfinin ardından, antidepresanların da keşfedilmesi, psikiyatride bir çığır açmıştır. Ciddi hastalık geçirenler için etkin tedavisi bulunmayan bir saha olmaktan çıkan psikiyatri, tıbbın öteki alanlarıyla kıyaslanabilecek ölçüde etkin bir tedavi cephaneliğine sahiptir artık.

Depresyona karşı etkili olan ilaçlar, beyinde iki ayaracı iletim sistemi üzerine etki eder; bunlardan biri serotonin,

öbürü norepinefrindir. Serotoninle ilgili bulgular özellikle net; serotonin, insanların ruh haliyle güçlü bir bağıntı sergiler: Yüksek serotonin derişimi, esenlik hissiyle ilintilidir, oysa düşük derişim, depresyon belirtileriyle ilişkilidir. Aslında, intihara kalkışan insanlarda serotonin derişimi son derece düşüktür.

En etkin antidepresan ilaçlar, seçici serotonin geri alımı ketleyicileri olarak bilinen maddelerdir. Bu ilaçlar, sinaps önü nöronların sinaps yarığına salgıladığı serotoninini buradan uzaklaştırmaya yarayan molekül taşıma sistemine ket vurarak beyinde serotonin derişimini yükseltir. Bu bulgu temel alınarak, bir hipotez geliştirildi; buna göre depresyon, beyinde serotonin, epinefrin ya da ikisinin birden miktarının azalmasını temsil eder.

Her ne kadar bu hipotez, hastanın antidepresan ilaçlara verdiği tepkinin kimi yönlerini açıklasa da, pek çok önemli görüngüye açıklama getiremez. Özellikle, antidepresan ilaçların nöronlarda serotonin geri alımını neden sadece saatler boyunca engellediğini, yine de insanlarda depresyon belirtilerinin en az üç hafta sonra hafiflediğini izah edemez. Eğer antidepresan ilaçların bütün etkisi, geri alımı önlemekten ve böylece sinapslarda serotonin birikmesini teşvikten geçiyorsa, verilen tepkide bu gecikmenin sebebi ne? Belki artan serotoninin, bütün beyinde kilit sinir devrelerini etkilemesi, beynin tekrar mutlu olmayı "öğrenmesi" en az üç hafta sürüyor. Buna ilaveten, serotonin geri alımı ve birikmesi dışında antidepresanların başka süreçleri nasıl etkilediğini artık biliyoruz.

Depresyonla ilgili önemli ipuçlarından biri, Yale'den Ronald Duman ile Columbia'dan Rene Hen'in çalışmalarından geldi. Antidepresan ilaçların aynı zamanda, beyinde dişsel kıvrım denen küçük bir hipokampus bölgesinin sinir hücreleri üretme yetisini artırdığını buldular. Her ne kadar sinir hücrelerinin büyük çoğunluğu bölünmese de, kök hücrelerin bu küçük yuvası bölünür ve farklılaşmış sinir hücreleri doğurur. Antidepresan ilaçların işe yaramaya başladığı, iki ila üç haftayı aşan bir dönemde dişsel

kıvrımın sinir ağlarına bu hücrelerden çok azı yerleşir. Bu kök hücrelerin işlevi net değil. Bunu keşfetmek isteyen Hen, stres kaynaklı depresyon için oluşturulmuş bir fare modelinde dişsel kıvrımı yok etmek için ışınımdan faydalandı. Antidepresanların, kök hücresi olmayan farelerde depresyon benzeri davranışları artık gideremediğini buldu.

Bu çarpıcı yeni bulgular, antidepresanların davranışlar üzerindeki etkisini kısmen hipokampusta nöronların üretilmesini tetikleyerek gösterdiği ihtimalini gözler önüne seriyor. Bu görüş, depresyonun genelde belleğe ciddi zarar verdiği bulgusuyla tutarlı. Belki de depresyonun beyne verdiği hasar, hipokampusun yeni hücre üretme yetisi onarılarak giderilebilir. Olağanüstü bir fikir bu! Önümüzdeki on yıl boyunca yeni psikiyatri araştırmacıları neslinin hem hayal gücü hem de yetenekleri bu fikre yoğunlaşacak.

Açıkçası moleküler biyoloji, zaten nöroloji için yapmaya başladığı işi psikiyatri için de başarmaya hazırlanıyor. Bu yüzden başlıca akıl hastalıklarının farelerdeki genetik modelleri en az iki bakımdan faydalı olabilir. Birincisi, insan hastalarla yapılan araştırmalar, insanları akıl hastalıklarına yatkın hale getiren çeşitli genlerin keşfedilmesini sağladıkça (örneğin D2 reseptör geninin bir değişkesi şizofreni için risk etmenidir), bu genler farelere yerleştirilebilir ve belirli hastalıkların kökeni ve gelişimi hakkındaki özgül hipotezleri sınamak için kullanılabilir. İkincisi, farelerde gerçekleştirilen genetik araştırmalar sayesinde, hastalığın altyapısını oluşturan karmaşık molekül patikalarını, insan hastalarda ulaşamayacağımız bir ayrıntı ve kesinlik seviyesinde keşfedebiliriz. Bu tür temel sinir biyolojisi araştırmaları, zihinsel bozuklukları teşhis etme ve sınıflandırma yetimizi artırır ve yeni molekül tedavilerinin geliştirilmesi için gerçekçi bir zemin hazırlar.

Daha geniş bir bağlamda bakarsak, beyin işlevinin gizemlerini deşmeyi dert edinmiş bir on yıldan çıkıp, beyin

işlevsizliklerinin tedavilerini arayan bir on yıla giriyoruz. Tıp alanına girdiğimden beri geçen elli yıl içinde, temel bilim ile klinik bilimi ayrı dünyalar olmaktan çıktı. Günümüzde sinir biliminin en ilginç sorularından bazıları, nörolojideki ve psikiyatrideki zorlu meselelerle doğrudan ilişkilidir. Sonuç olarak, uygulama alanlarında kendine yer bulan araştırmalar artık, beyaz önlüklü birkaç kişinin yürüttüğü sınırlı bir girişim değildir. Bunun yerine, tedavi amaçlı kullanım potansiyeli, sinirbilimde gerçekleştirilen araştırmaların çoğuna rehberlik eder.

Beynin on yılı olarak bilinen 1990'lar boyunca hepimiz, çalışmalarını uygulama alanlarına dönüşen araştırmacılar olduk. 21. yüzyılın ilk on yılında, ilerlememiz, Beyin Tedavilerinin On Yılına dönüştü. Sonuçta, psikiyatri ve nöroloji disiplinleri fikren birbirlerine yaklaştırıldılar. Yakın gelecekte bir gün, iki disiplindeki stajyer hekimlerin bir sene ortak eğitim alacağını öngörebiliriz, tıpkı kalp hastalığı ya da sindirim bozuklukları gibi çok farklı alanlarda uzmanlaşacak hekimlerin bir yıl dahiliye ihtisası yapması gibi.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

Abi-Dargham, A., D. R. Hwang, Y. Huang, Y. Zea-Ponce, D. Martinez, I. Lombardo, A. Broft, T. Hashimoto, M. Slifstein, O. Mawlawi, R. VanHeertum ve M. Laruelle, "Quantitative analysis of striatal and extrastriatal D2 receptors in humans with [18F]fallypride: Validation and reproducibility", Hazırlık aşamasında.

Ansorge, M. S., M. Zhou, A. Lira, R. Hen ve J. A. Gingrich. "Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice", *Science* 306, 2004:879-881.

Baddeley, A. D., *Working Memory*, Oxford: Clarendon Press, 1986.

Carlsson, M. L., A. Carlsson ve M. Nilsson, "Schizophrenia: From dopamine to glutamate and back", *Curr. Med. Chem.* 11, no. 3, 2004:267-277.

- Fuster, J. M., "The prefrontal cortex –an update: Time is of the essence", *Neuron* 30, no. 2, 2001:319-333.
- Goldman-Rakic, P., "The 'psychic' neuron of the cerebral cortex", *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 868, 1999:13-26.
- Huang, Y. Y., E. Simpson, C. Kellendook ve E. R. Kandel, "Genetic evidence for the bi-directional modulation of synaptic plasticity in the prefrontal cortex by D1 receptors", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 2004:3236-3241.
- Jacobsen, J. F., *Studies of Cerebral Function in Primates*, Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1936.
- Kandel, E. R., *Principles of Neural Science* içinde, "Disorders of thought: Schizophrenia", E. R. Kandel, J. H. Schwartz ve T. M. Jessell (ed.), 3. baskı, New York: Elsevier, 1991, s. 853-68.
- Lawford, B. R., R. M. Young, E. P. Noble, B. Kann, L. Arnold, J. Rowell ve T. L. Ritchie, "D2 dopamine receptor gene polymorphism: Paroxetine and social functioning in posttraumatic stress disorder", *Euro. Neuropsychopharm.* 13, no. 5, 2003:313-320.
- Santarelli, L., M. Saxe, C. Gross, A. Surget, F. Battaglia, S. Dulawa, N. Weisstaub, J. Lee, R. Duman, O. Arancio, C. Belzung ve R. Hen. "Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants", *Science* 301 (2003):805-809.
- Seeman, P., T. Lee, M. Chau-Wong ve K. Wong, "Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors", *Nature* 261, 1976:717-719.
- Snyder, S. H., *Drugs and the Brain*, New York: Scientific American Books, 1986.
- Schwartz, J. M., P. W. Stoessel, L. R. Baxter, K. M. Martin ve M. E. Phelps, "Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorders", *Arch Gen Psychiatry* 53, 1996:109-113.

27

BİYOLOJİ VE PSİKANALİZ DÜŞÜNÇESİNİN YENİDEN UYANIŞI

Yirminci yüzyılın başlarında psikanaliz Viyana'da doğduğunda, zihin ve zihinsel bozukluklar hakkında fikir yürütmenin devrimci bir yolu olarak kabul görmüştü. Bilinçdışı zihinsel süreçler kuramının yarattığı büyük heyecan, yüzyılın ortası yaklaştıkça arttı ve nihayetinde psikanalizi Amerika Birleşik Devletleri'ne Alman ve Avusturyalı göçmenler getirdi.¹

Harvard Üniversitesi'nde bir lisans öğrencisi olarak bu heyecanı paylaşıyordum; bunun tek sebebi, psikanalizin zihinle ilgili yüksek açıklama gücü bulunan bir görüş sunması değildi, ayrıca 20. yüzyıl başı Viyanasının fikrî ortamını da anımsatıyordu; bu, takdir ettiğim ve mahrum kaldığım bir ortamdı. Aslında, Anna Kris'i ve anne babasını kuşatan fikrî yaşamda hoşuma giden şey, 1930'lar Viyanasının yaşamı hakkında bana kazandırdığı içgörüler ve bakış açılarıydı. Viyana'nın en önemli gazetesi *Die Neue Freie Presse* [Yeni Özgür Basın] konu edilirdi; Krisler'e göre bu gazete, ne sonuna kadar yeni ne de sonuna kadar özgürdü. Krisler, Karl Kraus'un çoşkulu, hatta tiyatral seminerlerini de hatırlıyordu; Kraus, çok takdir ettiğim bir kültür eleştirmeni ve dil araştırmacısıydı. Kraus,

¹ Psikanalizle ilgili bir sunuş için bkz. C. Brenner, *An Elementary Textbook of Psychoanalysis*, gözden geçirilmiş baskısı, New York: International University Press, 1973.

Viyana'nın ikiyüzlülüğünü kıyasıya eleştiriyordu ve *İnsanoğlunun Son Günleri* başlıklı harika oyunu, şu olacakları öngörmüştü: İkinci Dünya Savaşı ve Yahudi soykırımı.

Ancak, 1960'a geldiğinde, psikiyatride klinik eğitimi almaya başladığım zaman, heyecanım duruldu. Deneyci bir sosyolog olan Denise'le evliliğim ve önce Columbia Üniversitesi'nde Harry Grundfest'in laboratuvarındaki, sonra Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü'nde Wade Marshall'ın laboratuvarındaki araştırma deneyimlerim, psikanaliz için duyduğum heyecanı törpülemişti. Psikanalizin getirdiği zengin, ayrıntılı zihin görüşünü hâlâ takdir etsem de, psikanalizin deneyci bir bilim olma ve kendi fikirlerini sınama konusunda ne kadar az yol aldığını klinik eğitimim sırasında görüp hayal kırıklığına uğramıştım. Harvard'daki pek çok öğretmenim de bende hüsrân duygusu yaratmıştı; bu hekimler, tıpkı benim gibi insancıl tasalarla hareket ederek psikiyatri alanına girmeye istekliydiler; fakat bilime çok az ilgi duyuyorlardı. Psikanalizin geriye gittiğini ve bilimsel olmayan bir aşamaya girdiğini, bu esnada yanında psikiyatryi de götürdüğünü seziyordum.

Psikanalizin etkisi altında kalan psikiyatri, İkinci Dünya Savaşı'nı izleyen yıllar içinde, nörolojiyle yakından ilişkili deneysel bir tıp disiplini olmaktan çıkıp, psikoterapi sanatına odaklanmış ve deneyci olmayan bir uzmanlığa dönüşmüştü. 1950'lerde akademik psikiyatri, biyolojiye ve deneysel tıba uzanan bazı köklerinden koşturdu ve yavaş yavaş, psikanaliz kuramlarını temel alan bir tedavi disiplinine dönüştü. Öyle ki, tuhaf ama, deneyci bulgularla ya da zihinsel etkinlik organı olarak beyinle alakasız bir dal haline geldi. Bunun aksine, aynı dönemde tıp, bir tedavi sanatından bir tedavi bilimine evrimleşti; bu bilim, önce biyokimyadan sonra moleküler biyolojiden türemiş indirgemeci bir yaklaşımı temel almıştı. Tıp fakültesinde okurken, bu evrime tanık olup bundan etkilenmiştim. Dolayısıyla, tıp bünyesi içinde psikiyatrinin tuhaf konumunu

fark etmemek elimde değildi.

Psikanaliz, hastaların zihin dünyasını incelemek için yeni bir yöntem getirmişti; bu yöntem, serbest çağrışıma ve yoruma dayanıyordu. Freud, psikanalistlere, hastalarını dikkatli bir şekilde dinlemelerini ve bunu yeni usullerle yapmalarını vaaz etmişti. Hastanın anlattıklarının hem saklı hem de açık anlamına karşı duyarlı olmayı vurguluyordu. Aynı zamanda, normalde ilintisiz ve tutarsız bildirimler olarak görülebilecek şeylerin yorumlanması için koşullu bir şema yaratmıştı.

Bu yaklaşım öyle yeni ve güçlüydü ki sırf Freud değil, zeki ve yaratıcı pek çok psikanalist de, hasta ile analist arasındaki psikoterapi karşılaşmalarının, zihinle ilgili bilimsel sorgulama için, özellikle bilinçdışı zihinsel süreçler için en iyi bağlamı sağladığını ileri sürmüştür. Aslında, ilk senelerde psikanalistler, birçok faydalı ve özgün gözlemlerde bulundu; bu gözlemler, salt hastalara özenle kulak kabartarak ve normal çocuk gelişimiyle ilgili çocukluk cinselliği gibi gözlemsel çalışmalarda psikanalizden doğan fikirleri sınavarak zihin anlayışımıza katkıda bulunmuştur. Başka özgün katkılar arasında bilinçdışı ve önbilinçli zihinsel süreçlerin farklı türlerinin keşfi, güdülenme zorlukları, duygu aktarımı (geçmiş ilişkilerin hastanın şimdiki yaşamında tezahür etmesi) ve direnç (tedavicinin, hasta davranışında değişiklik yaratmak için sarf ettiği çabalarına karşı koymaya yönelik bilinçdışı eğilim) vardır.

Ancak, psikanaliz, ilk sahneye çıkışının altmış yıl ardından, yenilikçi araştırma gücünü büyük oranda tüketmişti. 1960'a gelindiğinde, hastaları tek tek gözlemleyerek ya da dikkatle dinleyerek öğrenilecek yeni bilginin ya da içgörünün pek kalmadığını ben bile fark etmiştim. Her ne kadar psikanalizin tarihinde her zaman bilimsel hırsları söz konusu olmuşsa da, ki her zaman deneyci, sınanabilir bir zihin bilimi oluşturmayı hedeflemişti, yöntemleri pek de bilimsel değildi. Yıllar içinde, varsayımlarını tekrarlanabilir deneylerle doğrulayamamıştı. Aslında, geleneksel olarak, fikir sınamaktan ziyade fikir üretme konusunda

iyiydi. Sonuçta, psikanaliz, psikolojinin ve tıbbın başka alanlarıyla aynı ölçüde ilerleme kaydedemedi. Doğrusu bana kalırsa, psikanaliz yolunu kaybetmişti. Deneylerle sınanabilecek alanlara odaklanmak yerine, kapsamını genişletmiş, tedavi etmeye pek de uygun olmadığı zihinsel ve fiziksel bozuklukları ele alır olmuştur.

En başta psikanalizden, nevrotik denen hastalıkları tedavi etmek için yararlanılmıştı: fobiler, takıntı bozuklukları, histeri ve endişe bozuklukları; fakat, psikanalize dayalı tedavi, menziline tedricen genişletti ve şizofreni ile depresyon dahil tüm akıl hastalıklarını kapsadı. 1940'ların ikinci yarısına gelindiğinde pek çok psikiyatr, savaşlarda psikiyatrik sorunlar yaşamaya başlamış askerleri başarıyla tedavi etmelerinden kısmen etkilenerek, ilaçlara kolay kolay tepki vermeyen tıbbi hastalıkların tedavisinde psikanalitik içgörülerin faydalı olabileceğine inanır olmuştur. Yüksek tansiyon, astım, gastrit ülser ve ülseratif kolit gibi hastalıkların psikosomatik olduğu, yani bilinçdışı çatışmalardan kaynaklandıkları düşünülüyordu. Dolayısıyla, 1960'a gelindiğinde, psikanaliz kuramı pek çok psikiyatr için, özellikle de Amerika Birleşik Devletleri'nin doğu ve batı kıyılarındakiler için, tüm akıl hastalıklarını ve bazı fiziksel hastalıkları anlama konusunda önde gelen model olmuştur.

Tedavinin bu genişleyen kapsamı, yüzeyde psikanalizin açıklama gücünü ve klinik öngörüsünü pekiştiriyor gibi görünüyordu; fakat gerçekte psikiyatrinin etkinliğini azaltıp, biyolojiyle aynı hızda ilerleyen deneyci bir disiplin olma girişiminin önünü kesmiştir. Freud, bilinçdışı zihinsel süreçlerin davranışlardaki rolünü ilk kez 1894'te keşfettiğinde, aynı zamanda deneyci bir psikoloji geliştirmeye de çaba sarf etmişti. Davranışlar için bir sinir modeli oluşturmaya uğraştı, fakat o zamanın beyin bilimi henüz olgunlaşmadığı için, biyolojik modeli terk edip, öznel deneyimlere dair sözlü bildirimleri temel alan modele kaydı. Harvard'a psikiyatri eğitimi almaya geldiğimde, biyoloji, yüksek zihinsel süreçleri anlama yolunda önemli mesafe-

ler katetmişti. Bu ilerlemelere rağmen, sayısız psikanalist çok daha köktenci bir duruş benimsemişti; onlara göre biyolojinin, psikanalizle bir alakası yoktu.

Biyolojiye horgörüyle değilse de kayıtsızlıkla yaklaşılması, ihtisas eğitimimde karşılaştığım iki sorundan biriydi. Daha ciddi bir sorun ise psikanalistlerin nesnel araştırmalar yürütmeyi, hatta araştırmacının önyargılarını hesaba katmayı dert etmemesiydi. Tıbbın başka dalları, bu önyargıları körlemesine deneylerle denetler; körlemesine deneyde araştırmacı, sınanan tedavinin hangi hastaya uygulandığını hangisine uygulanmadığını bilmez. Fakat, psikanaliz seanslarında toplanan veriler, neredeyse daima mahreme girer. Hastanın yorumları, çağrışımları, sessizlikleri, vücudunun duruş şekli, hareketleri ve öteki davranışları öncelikli addedilir. Elbette hastanın mahremiyeti, psikanalizin kazanması gereken güvenin esasını oluşturur; asıl sıkıntı da burada. Neredeyse her vakada tek kayıt, psikanalizin, neler olup bittiğine inanıyorsa onunla ilgili öznel açıklamalarıdır. Araştırmacı bir psikanalist olarak Hartvig Dahl, çoğu bilimsel bağlamda bu tarz bir yorumun bulgu diye kabul edilmediğini uzun süre boyunca belirtti. Fakat psikanalistler, tedavi seanslarıyla ilgili açıklamaların ister istemez öznel olduğu gerçeğini pek dert etmez.

Psikiyatri ihtisasıma başladığımda, biyolojiyle güçbirliği yapsa psikanalizin inanılmaz zenginleşeceğini sezdim. Aynı zamanda, eğer 20. yüzyıl biyolojisi, insan zihni hakkındaki daimi sorulardan bazılarına yanıt verecekse ve bu yanıtlara psikanalizle işbirliği yaparak ulaşırsa, o yanıtların daha zengin ve anlamlı olacağını da düşünüyordum. Böylesi bir işbirliği ayrıca psikanaliz için daha sağlam bir zemin sağlayabilirdi. Psikanalizin kalbinde yatan kimi zihinsel süreçlerin fiziksel temelini biyolojinin tasvir edebileceğine o zamanlar inanıyordum ve buna şimdi daha güçlü bir biçimde inanıyorum; ismini koymak gerekirse, bilinçdışı zihinsel süreçler, ruhsal determinizm (hiçbir edimin ya da davranışın, hiçbir dil sürçmesinin bütünüyle gelişigüzel ya da keyfi olmadığı olgusu), psikopatolojide

bilinçdışının rolü (yani, bilinçdışındaki ruhsal hadiseler, hatta alakasız olanlar arasında bağlantı kurulması) ve psikanalizin tedavi etkisi gibi. Bellek biyolojisine duyduğum ilgiden ötürü beni özellikle büyüleyen şey, çalışma mekanizması kısmen, insanların değişmeyi öğrendiği bir ortam yaratmak olan ruh tedavisinin, beyinde yapısal değişiklikler üretme ihtimali ve belki de bu değişiklikleri doğrudan değerlendirecek konumda olmamızdı.

Çok şükür, psikanaliz camiasında herkes, deneyci araştırmaların bu disiplinin geleceğiyle alakasız olduğunu düşünmüyordu. İhtisas eğitimimi tamamlamamdan bu yana geçen kırk senede, iki eğilim hız kazanmıştır; bu eğilimler, psikanaliz düşüncesini belirgin bir şekilde etkilemeye başlıyor. Bir tanesi, bulgu temelli bir psikoterapide ısrarcı olmaktır. İkinci eğilim ise daha zorlu; psikanaliz ile yeni yeni ortaya çıkan zihin biyolojisini aynı hizaya getirme çabasıdır bu.

İlk eğilimin başını çeken en önemli gücün Pennsylvania Üniversitesi'nden psikanalist Aaron Beck olduğu söylenebilir. Çağdaş bilişsel psikolojiden etkilenen Beck, hastanın başlıca bilişsel tarzının, yani kişinin dünyayı algılama, sunma ve dünya hakkında kafa yorma şeklinin, depresyon, endişe bozuklukları, takıntılı-zorlanımlı rahatsızlıklar gibi sayısız bozuklukta kilit unsur olduğunu buldu. Bilişsel tarzı ve egonun işlevini vurgulayan Beck, Heinz Hartmann'ın, Ernst Kris'in ve Rudolph Lowenstein'in başlattıkları bir düşünce çizgisini sürdürüyordu.

Beck'in, zihinsel bozukluklarda bilinçli düşünce süreçlerinin rolüne vurgu yapması yeni bir yaklaşımdı. Geleneksel olarak psikanaliz, zihinsel sorunların bilinçdışı süreçlerden kaynaklandığını söyler. Örneğin, Beck, 1950'lerin ikinci yarısında araştırmalarına başladığı zaman depresyon genelde "içe dönük öfke" olarak biliniyordu. Freud, depresyon hastalarının, sevdikleri kişilere karşı düşmanlık ve öfke hissettiklerini ileri sürmüştü.

Hastalar, önemli, gerekli ve değerli saydıkları kişilerle ilgili olumsuz hislerle başa çıkamadıkları için, bu hisleri bastırıyor ve bilinçdışı bir şekilde kendilerine yöneltiyorlardı. Özsaygının yitirilmesine ve kişinin kendini değersiz hissetmesine yol açan şey, kişinin kendi benliğine yönelmiş bu nefret ve öfkedir.

Beck, depresyondaki hastaların rüyaları ile depresyonda olmayan hastaların rüyalarını kıyaslayarak Freud'un fikirlerini sınıadı. Depresyon hastalarının, öteki hastalara kıyasla daha çok değil daha az düşmanlık sergilediğini buldu. Beck, bu araştırmayı yürütürken ve hastalarını pürdikkat dinlerken, düşmanca duygularını dışavurmak yerine, depresyonlu insanların yaşamla ilgili kendi düşünce tarzları hakkında sistemli bir olumsuz önyargı ifade ettiklerini gördü. Neredeyse hepsinin, kendisinden, gerçek olamayacak kadar yüksek beklentileri bulunur, herhangi bir hayal kırıklığı karşısında aşırı tepki verirler, mümkün merteye kendilerini horgörürler ve gelecekleri hakkında karamsardırlar. Beck, bu çarpık düşünme şablonunun, basit bir belirti, ruhun derinlerinde yatan bir çatışmanın yansıması olmadığını, fakat depresyon bozukluğunun gelişiminde ve sürmesinde kilit bir etken olduğunu fark etti. Beck, olumsuz inançları, düşünce süreçlerini ve davranışları ele alarak, hastaların bunlar yerine sağlıklı, olumlu inançlar koymasına yardım edilebileceği gibi köklü bir öneri getirmişti. Dahası bu iş, kişilik etkenlerinden ve bunun altında yatan bilinçdışı çatışmalardan bağımsız olarak başarılabilirdi.

Beck, bu fikri klinik ortamında sınamak için, hastaların kendi deneyimlerinden, eylemlerinden ve başarılarından yola çıkarak hastaların olumsuz görüşlerine ters düşen, meydan okuyan, düzelten bulgular sundu. Çoğunlukla birkaç seanstan sonra, çarpıcı bir hızla gelişme gösterdiklerini, hislerinin ve işlevlerinin düzeldiğini gördü. Bu olumlu sonuç, Beck'i, depresyon için sistemli ve kısa vadeli bir psikolojik tedavi geliştirmeye itti; bu tedavi, hastanın bilinçdışı çatışmasına değil, bilinçli bilişsel tar-

zına ve çarpık düşünce biçimine odaklanır.

Beck ve yardımcıları, bu tedavi kipinin verimliliğini değerlendirebilmek için tedaviyi plasebo ve antidepresan ilaçlarla kıyasladıkları denetimli klinik denemeleri başlattılar. Bilişsel davranış terapisinin, hafif ve orta derece depresyonu olan insanların tedavisinde antidepresan ilaçlar kadar etkili olduğunu buldular; kimi araştırmalarda, depresyonun nüksetmesini engelleme konusunda bu tedavinin üstün olduğu anlaşıldı. Daha sonra gerçekleştirilen denetimli klinik denemelerinde, bilişsel davranış tedavisinin kapsamı genişletildi ve endişe bozukluklarını başarıyla tedavi ettiği görüldü, özellikle panik atakları, travma sonrası stres bozukluklarını, sosyal fobileri, yeme bozukluklarını ve saplantılı zorlanımlı rahatsızlıkları.

Beck, yeni bir psikoterapi biçimini devreye sokmanın ve bunu deneylerle sınamanın ötesine geçmişti. Aynı zamanda belirtileri ve depresyon ile başka psikiyatrik bozuklukların derecesini değerlendirmek için cetveller ve envanterler geliştirmişti; bu ölçüler, psikoterapi temelli araştırmalara yeni bir bilimsel somutluk katmıştı. Buna ilaveten, o ve meslektaşları, tedavilerin nasıl yürütülmesi gerektiğine dair rehber kitapçıklar yazmışlardı. Dolayısıyla Beck, psikanalizle zihin tedavisine önemli bir tutum, deneyci veri arayışı ve mevcut tedavi işe yarıyor mu diye görme arzusu kazandırmıştı.²

Beck'in yaklaşımından etkilenen Gerald Klerman ve Myrna Weissman, kısa vadeli psikoterapinin, bilimsel açıdan geçerli ikinci bir biçimini yarattılar; bu, bireylerarası psikoterapi olarak bilinir. Söz konusu tedavi, hastanın yanlış inançlarını düzeltmeye ve başkalarıyla kurduğu çeşitli ilişkilerdeki iletişiminin doğasını değiştirmeye odaklanır. Tıpkı bilişsel davranış tedavisi gibi, hafif ve orta dereceli depresyonlar için denetimli denemelerde etkin olduğu görüldü ve eğitim kılavuzlarına dahil edildi. Bireylerarası

² Aaron Beck'in çalışmasıyla ilgili bkz. J. S. Beck, *Cognitive Therapy: Basics and Beyond*, New York: Guilford, 1995.

tedavi, özellikle duruma bağlı depresyonlarda etkili oluyormuş gibi görünüyor, örneğin hayat arkadaşını ya da evladını yitirmek gibi; buna karşılık bilişsel tedavi özellikle kronik bozuklukları tedavi etmekte etkili. Keza, şimdiye kadar kapsamlı bir şekilde araştırılmamışsa da, Peter Sifneous ve Habib Davanloo, üçüncü bir kısa vadeli tedavi oluşturdular: Kısa dinamik tedavi, hastanın savunma ve direnç mekanizmalarına odaklanır; Otto Kernberg ise, duygu aktarımına odaklanan bir psikoterapi geliştirmiştir.

Geleneksel psikanalizin aksine, dört kısa vadeli psikoterapi türünün dördü de, deneysel veri toplamaya ve tedavinin etkinliğini belirlemede bu verilerden faydalanmaya gayret eder. Sonuç olarak, kısa vadeli (hatta uzun vadeli) tedavinin yürütülme şeklinde büyük bir değişiklik yaratmış ve bu disiplini, bulgulara dayanan bir sürece ve sonuçlara dayalı araştırmalara dönüştürmeye başlamışlardır.

Ancak, yeni psikoterapilerin uzun soluklu etkileri henüz kesin bilinmiyor. Her ne kadar bu tedavilerden beş ila on beş seansta, hem tedavi hem de temel anlayış bakımından çoğunlukla sonuç alınsa da, iyileşme her zaman kalıcı olmuyor. Aslında, bazı hastalarda sürekli bir iyileşme sağlanması için tedavinin bir ila iki yıl sürdürülmesi gerektiği görülecektir; belki de bunun sebebi, altta yatan ihtilafları ele almaksızın bozukluğun belirtilerini tedavi etmenin her zaman yararlı olmamasıdır. Bilimsel bir bakış açısından bakıldığında daha da önemlisi, Beck'in ve bulguya dayalı tedavilerin çoğu yandaşının, deneye dayalı bir biyoloji geleneğinden değil, gözleme dayalı bir psikanaliz geleneğinden gelmesidir. Nadir istisnalar dışında, psikanalizdeki bu eğilimin önderleri, gözlenen davranışın temeli anlama çabasıyla henüz biyolojiye başvurmuş değil.

Gerekli olan şey, psikoterapi için biyolojik bir yaklaşımdır. Kısa süre öncesine dek, psikodinamik yaklaşımın fikirlerini sınamaya ya da farklı tedavi yaklaşımlarının etkinliği-

ni kıyaslamaya yönelik biyoloji yöntemleri hem azdı hem de zorluydu. Etkin kısa vadeli psikoterapi ile beyin görüntülemenin birleşimi, bize, hem zihinsel dinamikleri hem de canlı beynin işleyişini açığa çıkarma yolunu sunabilir. Aslında, eğer psikoterapi kaynaklı değişiklikler zamanla kaybolmuyorsa, farklı psikoterapi biçimlerinin, tıpkı farklı öğrenme biçimleri gibi, beyinde farklı yapısal değişikliklere yol açtığı hükmüne varmak makuldür.

Farklı psikoterapi biçimlerinin sonuçlarını değerlendirmek üzere beyin görüntülemeyi faydalanmak, imkânsız bir düşünüş değil; saplantılı zorlanımlı rahatsızlıklar üzerine yapılmış araştırmalar bunu gösterdi. Uzun süredir bu rahatsızlığın, bazal gangliyonlarda bir bozulmayı yansıttığı düşünülüyordu; bu yapılar, beynin derinlerinde bulunur ve davranışları ayarlamakta kilit bir rol oynar. Bazal gangliyonlar içindeki kuyruklu çekirdek denilen yapı, beyin korteksinden ve beynin öbür bölgelerinden gelen bilginin birincil alıcısıdır. Beyin görüntüleme teknikleri, saplantılı zorlanımlı rahatsızlığın, kuyruklu çekirdekte metabolizmanın hızlanmasıyla ilintili olduğunu buldu. Lewis R. Baxter ve Los Angeles California Üniversitesi'nden çalışma arkadaşları, takıntılı-zorlanımlı rahatsızlığın, bilişsel davranış psikoterapisiyle giderilebileceğini gördüler. Aynı zamanda, serotonin geri alımı önlenerek ilaçlarla da giderilebilir. Hem ilaçlar hem de psikoterapi, kuyruklu çekirdeğin hızlanan metabolizmasını yavaşlatır.

Depresyon hastalarının beynini görüntüleme araştırmaları, ön alın korteksinin sırt tarafında bir etkinlik düşüşü, fakat karın tarafında bir etkinlik artışı gösteriyor. Yine, hem psikoterapi hem de ilaçlar, bu anormallikleri giderir. Beyin görüntüleme 1895'te, Freud "Bilimsel Psikoloji Üstüne"yi yazarken mevcut olsaydı, psikanalize çok farklı bir yön verebilir, bu makalesinde belirttiği gibi psikanalizi biyolojiyle yakın ilişki içinde tutabilirdi. Bu bağlamda, beyin görüntülemeyi psikoterapiyle birleştirmek, zihni yukarıdan aşağıya incelemeyi temsil eder ve aslen Freud'un öngördüğü bir bilimsel tasarının devamıdır.

Daha önce gördüğümüz gibi, kısa vadeli psikoterapi en az dört biçimden ileri geliyor; beyin görüntüleme, bunlar arasında ayırım yapmanın bilimsel araçlarını sağlar. Eğer öyleyse, etkin tüm psikoterapilerin aynı anatomik ve molekül düzeyindeki mekanizmalardan faydalanarak işe yaradığını açığa çıkarabilir. Seçenek olarak ve daha muhtemeli, beyin görüntüleme, psikoterapilerin amaçlarına beyinde tamamen farklı mekanizmalar aracılığıyla eriştiğini gösterebilir. İlaçlar gibi psikoterapilerin de olumsuz yan etkileri olması muhtemel. Psikoterapileri deneyci bir yaklaşımla sınamak, bu önemli tedavilerin güvenliğini ve verimini azamiye çıkarmamıza yardımcı olabilir, tıpkı ilaçlar için yaptığımız gibi. Ayrıca, belirli psikoterapi türlerinin sonuçlarını öngörmemizi ve hastaları kendilerine en uygun psikoterapilere yönlendirmemizi de kolaylaştırabilir.³

Kısa vadeli psikoterapi ile beyin görüntüleme tekniklerinin birleşimi, en sonunda psikanalistlerin yeni zihin bilimine kendi özgün katkılarını yapmalarını sağlayabilir. Üstelik bu an hiç uzak değil. Hafif ve orta ciddiyet taşıyan çeşitli akıl hastalıklarında etkin tedaviler bulunması için kamu sağlığı bakımından ihtiyaç var. Harvard Üniversitesi'nden Ronald Kessler'in gerçekleştirdiği araştırmalar, genel nüfusun neredeyse yüzde ellisinin hayatlarının bir noktasında psikiyatrik sorun yaşadığını gösteriyor. Geçmişte bu insanların pek çoğu ilaçlarla tedavi edilirdi. İlaçlar psikiyatriye müthiş katkıda bulunmuştur, fakat bunların yan etkileri de olabilir. Dahası, çoğunlukla ilaçlar tek başına etkili değildir. Pek çok hasta, ilaçlarla birlikte bir nevi psikoterapi sunulduğu zaman daha büyük düzelme gösteriyor; salt psikoterapiyle epey düzelen

³ Deneylerle desteklenmiş psikoterapilere dair yapıcı bir eleştiri için bkz. D. Westen, C. M. Novotny ve H. Thompson Brenner, "The empirical status of empirically supported psychotherapies: Assumptions, findings, and reporting in controlled clinical trials", *Psychol. Bull.* 130, 2004:631-663.

hastaların sayısı ise şaşırtıcı oranda yüksek.

Kay Jamison, *An Unquiet Mind*⁴ başlıklı kitabında, daha ciddi bir hastalık için bile iki tedavi kipinin faydalarını betimler; Jamison, bipolar bozukluğu ele almıştı. Lithium tedavisi, ciddi sorunların yaşandığı coşkunun ruh halinin önünü almış, hastaneye yatmasına mahal vermemiş, intihar etmesini engelleyerek hayatını kurtarmış ve uzun vadeli psikoterapiyi mümkün kılmış. “Fakat”, der Jamison, “tarifi yok ama psikoterapi iyileştiriyor. Kafa karışıklığını nihayete erdiriyor, korkunç düşünceleri ve hisleri dizginliyor, bir denetim, bir umut ve bütün bu olan bitenlerden bir şeyler öğrenme ihtimali türetiyor. Haplar, kişiyi gerçekliğe kolayca döndüremez, döndürmez.”

Bana kalırsa Jamison’ın içgörüsünün büyüleyici tarafı, psikoterapiyi, deneyimlerini, yani yaşamöyküsünü bir potada toplamasını mümkün kılan bir öğrenme deneyimi olarak görmesidir. Elbette kişinin yaşamını tutarlı bir bütüne dönüştüren şey bellektir. Psikoterapi, verimiyle ilgili daha somut testlere ve etkileriyle ilgili daha fazla biyolojik araştırmaya açıldıkça, belleğin ve zihnin işleyişini irdeleyebileceğiz. Örneğin, farklı düşünce tarzlarını inceleyip dünya hakkında hissettiklerimizi ve davranış biçimlerimizi nasıl etkilediklerini görebileceğiz.

Psikanalize yönelik indirgemeci yaklaşım aynı zamanda insan davranışlarıyla ilgili daha derin bir kavrayışa ulaşmamızı da mümkün kılacaktır. Bu doğrultuda atılmış en önemli adımlar, çocuk gelişimi araştırmalarından geliyor; bu alan, Ernst Kris’in de hayal gücünü coşturmuştu. Freud’un yetenekli kızı Anna, İkinci Dünya Savaşı sırasında ailelerin dağılmasının yarattığı travmanın etkilerini araştırmıştı; bunlar sonucunda sıkıntılı zamanlarda anne baba ile evlatları arasındaki bağlayıcı ilişkinin önemine

⁴ Türkçesi için bkz. *Durulmayan Bir Kafa. Bir Delilik ve Duygu Durumları Güncesi*, çev. Pınar Kür, 2009.

dair ilk güçlü bulgulara ulaştı. Ailenin dağılmasının etkilerini, New Yorklu psikanalist René Spitz de çalıştı; annelerinden ayrılmış iki çocuk kümesini kıyaslamıştı. Kümelerden bir tanesi, kimsesiz çocuklar yurdunda büyümüşü ve hemşireler tarafından yetiştirilmişti; her hemşire yedi çocuktan sorumluydu. Öbür küme, kadınlar hapisanesine bağlı bir bakım evinde yetişmişti; çocuklara her gün kısa süreliğine anneleri bakmıştı. İlk yılın sonunda kimsesizler yurdundaki çocukların motor ve düşünsel performansı, hapisane bakım evinde kalan çocuklarınkinin epey altına düşmüştü: Kimsesizler yurdundaki çocuklar çekingendi, merak duygusundan ve neşeden neredeyse yoksundular. Bu klasik araştırmalar, *The Psychoanalytic Study of the Child* [Psikanalitik Çocuk Araştırmaları] başlıklı eserde neşredildi; birçok ciltten oluşan bu kitabı hazırlayan üçlü, çocuklarla ilgili gözlemsel araştırmaları başlatan isimlerdi: Anna Freud, Heinz Hartmann ve Ernst Kris.

Wisconsin Üniversitesi'nden Harry Harlow, indirgemeci yaklaşımın, ruhsal süreçlerle ilgili anlayışımızı artırması paradigması içinde, anne yokluğu çeken bir hayvan modeli geliştirerek bu çalışmanın kapsamını genişletti. Yeni doğan maymunlar altı ay ila bir yıl tecrit edilip, sonra öteki maymunların yanına bırakıldıklarında, fiziken sağlıklı olduklarını fakat davranışlarının felaket olduğunu gördü. Kafeslerinin bir köşesine sinip ileri geri sallanıyordu, tıpkı ciddi derecede rahatsız ya da otistik çocuklar gibi. Öbür maymunlarla ilişkiye girmiyorlardı ya da onlarla oynamıyor, onlara dalaşmıyor, cinsel ilgi göstermiyorlardı. Daha yaşlı bir hayvanı benzer sürelerle tecrit etmek ise zararlı değildi. Dolayısıyla, insanlarda olduğu gibi maymunlarda da, sosyal gelişim için önemli bir zaman aralığı olduğu anlaşıldı.

Ardından Harlow, tecrit edilmiş maymuna taklit bir anne, kumaşla kaplanmış ahşap bir kukla verildiğinde bu arazın kısmen giderilebileceğini buldu. Bu anne kuklası, tecrit edilmiş maymunda sımsıkı sarılma davranışını doğuruyordu; fakat tamamen normal sosyal davranış geli-

şimi için yeterli değildi. Normal sosyal gelişime erişmesi için, tecrit edilmiş maymunun, taklit anneye geçirdiği vakte ilaveten, gününün geri kalanını maymun kolonisiyle geçiren yavru bir maymunla her gün birkaç saat temas etmesi gerekiyordu.

Anna Freud'un, Spitz'in ve Harlow'un çalışmalarının kapsamını John Bowlby genişletti; Bowlby, savunmasız yavrunun, "bağlanma sistemi" diye adlandırdığı bir duygusal ve davranışsal tepki örüntüleri sistemi vasıtasıyla, bakıcısıyla yakınlık kurduğu görüşünü şekillendirdi. Bowlby'nin bağlanma sisteminden anladığı şey, açlık ya da susuzluk gibi doğuştan gelen içgüdüsel ya da dürtüsel bir sistemdi ve bu sistemin, çocukta bellek süreçlerini örgütleyip çocuğu annesine yakın olmaya ve onunla iletişim kurmaya yönlendirdiğini düşünüyordu. Evrimsel bakış açısıyla, bağlanma sistemi, yavrunun hayatta kalma şansını açıkça artırır, çünkü böylece yavrunun olgunlaşmamış beyni; kendi yaşam süreçlerini örgütlerken annenin olgunlaşmış işlevlerinden faydalanabilir. Yavrunun bağlanma mekanizması, yavrudan gelen sinyallere anne babanın verdiği duygusal hassasiyet taşıyan tepkilerde yansıtılır. Anne baba tepkileri, hem yavrunun olumlu duygularını güçlendirmeye ve pekiştirmeye, hem de yavrunun olumsuz duygularını hafifletmeye hizmet eder. Bu mükerer deneyimler, yordamsal belleğe, yavrunun kendini güvende hissetmesine yardım eden beklentiler olarak işlenir.

Çocuk gelişimi araştırmalarıyla ilgili bu yaklaşımlar artık genetiği değiştirilmiş farelerde deneniyor ve anne-baba-yavru etkileşiminin doğası hakkında daha derin bir içgörü kazanılacağı umuluyor.

Psikanalizde zihnin işlevine dair fikirleri irdelemek için günümüzde başka deney vasıtaları da mevcut. Örneğin, algısal ve motor yetilerimizle ilgili bellekte yansıtılan yordamsal (örtük) zihin süreçlerini, başka iki bilinçdışı zihinsel süreçten ayırt etmenin yolları var: çatışmalarımızı, cinsel uğraşlarımızı, baskılanmış düşüncelerimizi ve edimlerimizi temsil eden dinamik bilinçdışı ve örgütle-

meyle ve tasarlamayla ilgili olan ve bilince kolayca erişebilen önbilinçli bilinçdışı.

Psikanaliz kuramına yönelik biyoloji yaklaşımları, prensipte, bu üç bilinçdışı sürecin üçünü de keşfedebilir. Bunu başarmanın yollarından biri, bilinçdışı ve bilinçli algı durumlarının yarattığı beyin etkinliği görüntülerini kıyaslamak ve her birinin çalıştırdığı beyin bölgelerini teşhis etmektir; bunu bir sonraki bölümde açıklayacağım. Bilişsel süreçlerimizin çoğu hususu, bilinçdışı çıkarımları, yani biz farkında olmadan gerçekleşen süreçleri temel alır. Dünyayı hiç çaba sarf etmeksizin ve bir bütün olarak görürüz, ön planda manzarayı, bunun arkasında ufuk çizgisini görürüz; çünkü görsel imgenin çeşitli unsurlarının bir araya geldiği görsel algı, biz farkında olmaksızın meydana gelir. Sonuç olarak, Freud gibi çoğu beyin araştırmacısı, bilişsel süreçlerin çoğunluğunun bilincinde olmadığınıza, sadece o süreçlerin sonuçlarını fark ettiğimize inanır. Benzer bir ilke, bilinçli özgür irade hissimiz için de geçerli gibi görünüyor.

Psikanalizin ürettiği fikirlerle biyoloji arasında ilişki kurmak, çağdaş tıpta psikiyatrinin rolüne muhtemelen canlılık kazandıracaktır ve deneye dayalı psikanaliz düşüncesini, çağdaş zihin bilimini şekillendiren kuvvetlerle güçbirliği yapmaya teşvik edecektir. Bu birleşmenin amacı, temel biyolojinin itici gücü olan köklü indirgemeciliği, psikiyatrinin ve psikanalizin itici gücü olan insan zihnini anlamaya yönelik insancıl çabalarla kaynaştırmaktır. Sonuçta beyin biliminin nihai hedefi şudur: Doğal dünyayla ve bu dünyanın canlı sakinleriyle ilgili fiziksel ve biyolojik araştırmalar ile insan zihninin ve insan deneyiminin ayrıntılı dokusuna dair anlayış arasında köprü kurmak.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Etkin, A., K. C. Klemenhagen, J. T. Dudman, M. T. Rogan, R. Hen, E. R. Kandel ve J. Hirsch, "Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces", *Neuron* 44, 2004:1043-1055.
- Etkin, A., C. Pittenger, H. J. Polan ve E. R. Kandel, "Towards a neurobiology of psychotherapy: Basic science and clinical applications", *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 17, 2005:145-158.
- Jamison, K. R., *An Unquiet Mind*, New York: Alfred A. Knopf, 1995; alıntı s. 88-89.
- Kandel, E. R., "A new intellectual framework for psychiatry", *Am. J. Psych.* 155, no. 4, 1998:457-469.
- _____, "Biology and the future of psychoanalysis: A new intellectual framework for psychiatry revisited", *Am. J. Psych.* 156, no. 4, 1999:505-524 (özellikle bu makalede kaynak gösterilen eserlere bakınız).
- _____, *Psychiatry, Psychoanalysis and the New Biology of Mind*, Arlington, Va.: APA Publishing, 2005.

28

BİLİNÇ

Psikanaliz bizi bilinçdışının bazı biçimleriyle tanıştırdı. Günümüzde beyin üzerine çalışan pek çok bilimci gibi, beyinle ilgili en büyük mesele uzun süredir benim de merakımı cezbediyordu: Bilincin doğası ve çeşitli bilinçdışı ruhsal süreçler ile bilinçli düşünce arasında nasıl bir ilişki mevcut? Harry Grundfest'le Freud'un yapısal zihin kuramı hakkında, yani ego, id ve süperego hakkında ilk defa konuştuğumda, düşüncemin odağı şuydu: Bilinçli ve bilinçdışı süreçler, beyindeki temsillerinde nasıl bir farklılık sergiliyor? Fakat yeni zihin bilimi, bu meseleyi deneylerle irdeleyebilecek araçları daha yeni geliştirdi.

Bilinçlilikle ilgili verimli içgörüler oluşturmak için yeni zihin bilimi, bilinçliliğin kolay bir tanımı üzerinde karar kılmalıydı; bu tanıma göre bilinçlilik, bir algısal farkındalık ya da belirgin bir seçici dikkattir. İnsan bilinci, özünde, bir benlik farkındalığı, farkında olmanın farkındalığıdır. Dolayısıyla bilinçlilik, salt haz ve acı deneyimleme yetimize değil, aynı zamanda bu deneyimlerin farkında olma ve bu deneyimleri yansıtma yetimize, aynı zamanda hayatımız ve yaşamöykümüz bağlamında farkında olup yansıtma yetimize de atıfta bulunur. Bilinçli dikkat, dışarıdan gelen deneyimlere kendimizi kapamayı ve ister haz ister acı, ister gökyüzü mavisi, ister bir Vermeer tablosunun muhteşem kuzey ışığı, isterse de bir deniz kıyısında de-

neyimlediğimiz güzellik ve huzur olsun, karşımıza çıkan önemli bir hadiseye odaklanmamızı mümkün kılar.

Bilinçliliği anlamak, bilimin karşılaştığı açık ara en zorlu görevdir. Bu değerlendirmenin doğruluğu, 20. yüzyılın ikinci yarısının belki de en yaratıcı ve nüfuzlu biyoloğu Francis Crick'in meslek hayatında kendini belli eder. Crick, İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra biyoloji alanına ilk girdiğinde, iki büyük meseleyi yanıtlamanın, bilimin kabiliyetlerini aştığı düşünülüyordu: Canlılar dünyasını cansızlar dünyasından ayıran şey nedir? Bilinçliliğin biyolojik doğası nedir? Crick önce, daha kolay olan meseleyi, canlı maddeyi cansız maddeden ayırt etme meselesini ele aldı ve genin doğasını araştırmaya başladı. Sadece iki senelik bir işbirliğinin ardından 1953'te Crick ve Jim Watson, o gizemin çözülmesine yardımcı oldular. Daha sonra Watson'ın *The Double Helix* [İkili Sarmal] başlıklı kitabında tasvir ettiği gibi, “öğle yemeği vakti geldiğinde Francis, Eagle adlı bara daldı ve işitme mesafesinde olan herkese hayatın sırrını keşfettiğimizi söyledi”. Sonraki yirmi yıl içinde Crick, genetik şifrenin kırılmasına yardımcı oldu: DNA nasıl RNA yapar ve RNA nasıl protein yapar?

1976'da Crick altmışındayken dikkatini diğer bilimsel gizeme çevirdi: bilincin biyolojik doğasına. Ömrünün geri kalanında bu konu üzerinde genç bilişimsel sinirbilimci Christof Koch'la birlikte çalıştı. Crick, bu meseleyi ele alırken kendine özgü zekâsını ve iyimserliği de işe kattı; dahası, daha önce bilinç konusunu görmezden gelmiş bilim camiasının bu meseleye odaklanmasını da sağladı. Fakat, neredeyse otuz yıl süren kesintisiz uğraşa rağmen, Crick bu konuda ancak mütevazı bir mesafe katedebilmişti. Aslında zihin konusunda kafa yoran kimi bilimcilere ve felsefecilere göre bilinç hâlâ öyle anlaşılmazdır ki asla fiziki bağlamda açıklanamayacağından endişe duyarlar. Biyolojik bir sistem, biyolojik bir makine nasıl olur da hisseder diye sorarlar. Hatta daha tuhafı, kendi hakkında

nasıl düşünür?

Bu sorular yeni değil. Batı düşüncesinde ilk defa MÖ 5. yüzyılda Hipokrat ve Atina Akademisi'nin kurucusu Platon bu soruları sordular.¹ Hipokrat, batıl inançlardan kendini sıyıran, düşüncesini klinik gözlemlerine dayandıran ve tüm zihinsel süreçlerin beyinden kaynaklandığını ileri süren ilk hekimdi. Gözlemleri ve deneyleri reddeden Platon, kendimiz ve ölümlü bedenimiz hakkında düşünmemizin yegâne sebebinin, gayrimaddi ve ölümsüz bir ruh taşımamız olduğuna inanıyordu. Ölümsüz ruh düşüncesi daha sonra Hıristiyan düşüncesine de girmiş ve 13. yüzyılda Aquinolu Aziz Thomas tarafından şekillendirilmiştir. Aquinolu Aziz Thomas ve müteakip din düşünürleri, bilincin yaratıcısı ruhun, bedenden ayrı olmakla kalmayıp, aynı zamanda ilahi bir kökeni olduğunu da savunuyordu.

17. yüzyılda René Descartes, insanoğlunun ikili doğası olduğu fikrini ortaya koydu: maddi tözden meydana gelen beden ve ruhun tinsel doğasından türeyen zihin. Ruh, bedenden sinyaller alır ve bedenin edimlerini etkileyebilir; fakat kendisi gayrimaddi tözden yapılmıştır ve sadece insana mahsustur. Descartes düşüncesi, yemek ve yürümek gibi edimlerin, ayrıca duyusal algının, heveslerin, tutkuların, hatta basit öğrenme biçimlerinin hep beyin tarafından gerçekleştirildiği ve bu unsurların bilimsel olarak araştırılabileceği görüşüne can verdi; fakat zihin kutsaldır ve bilime malzeme olması münasip değildir, diyordu.

17. yüzyıla ait bu görüşlerin 1980'lerde hâlâ geçerli olması çarpıcı. Viyana doğumlu bilim felsefecisi Karl Popper ve Nobel ödüllü sinir biyoloğu John Eccles, ömürleri boyunca dualizme bağlı kaldılar. Ruhun ölümsüz ve beyinden bağımsız olduğu konusunda Aquinolu Aziz Thomas'la hemfikirdiler. Britanyalı bilim felsefecisi Gilbert Ryle, ruh

¹ Platon'un Atina'da kurduğu Akademi günümüzde hâlâ mevcut. 2005 yılında oranın yabancı üyeleri arasına seçildim!

kavramını “beyindeki hayalet” olarak nitelendirmiştir.²

Günümüzde çoğu zihin felsefecisi, bilinçlilik dediğimiz şeyin fiziksel beyinden türediğini kabul eder, fakat kimileri, zihnin bilim tarafından ele alınabileceğini söyleyen Crick’le hemfikir değildir. Colin McGinn gibi az sayıda insan, zihnin araştırılamayacağına, çünkü beyin mimarisinin, insanın bilişsel yetilerini sınırladığına inanır. McGinn’in görüşü uyarınca, insan zihni, belirli sorunları çözmekten acizdir. Öteki uçta ise Daniel Dennett gibi felsefeciler, hiç de böyle bir sorun olmadığını söyler. Dennett, tıpkı yüz yıl önce nörolog John Hughlings Jackson’ın dediği gibi, bilinçliliğin, beyin ayrı bir işlemi olmadığını ileri sürer: Bilakis bilinç, beyinde bilgi işlemin ileri aşamalarıyla ilgilenen üst düzey bölgelerin bilişsel uğraşlarının bileşik bir sonucudur.

Son olarak, John Searle ve Thomas Nagel gibi felsefeciler orta bir yol tutmuştur; bilinçliliğin, ayrı bir biyolojik süreçler kümesi olduğunu savunurlar. Bu süreçler çözülemeye açıktır, fakat bunları anlama yolunda az mesafe kaydedebildik, çünkü çok karmaşıktırlar ve parçaların toplamından daha fazlasını temsil ederler. Dolayısıyla, bilinçliliğin anlaşılması beyin anladığımız herhangi bir değerine kıyasla çok daha güçtür.

Searle ve Nagel, bilinçli hale iki özellik atfeder: tekillik ve öznellik. Bilincin tekil doğası, deneyimlerimizin bize bir-

² Zihin-beyin ikiliği bahsi için bkz. P. S. Churchland, *Brain Wise Studies in Neurophilosophy*, Cambridge, Mass.: MIT Press, 2002; A. R. Damasio, *Descartes’ Error, Emotion, Reason and the Human Brain*, New York: Putnam, 1994; R. Descartes, *The Philosophical Writings of Descartes*, İngilizceye çevirenler: E. S. Haldane ve G. R. T. Ross, c. 1, New York: Cambridge University Press, 1972; J. C. Eccles, *Evolution of the Brain: Creation of the Self*, Londra/New York: Routledge, 1989; ve M. S. Gazzaniga ve M. S. Steven, *Neuroscience and the Law* içinde, “Free will in the twenty-first century: A discussion of neuroscience and the law”, B. Garland (ed.), New York: Dana Press, 2004, s. 57, alıntı V. Ramachandran.

leşik bir bütün olarak geldiği olgusuna gönderme yapar. Onca çeşitli duyu kipleri birleşir ve tek, tutarlı, bilinçli bir deneyim oluşturur. Dolayısıyla, Riverdale'deki evimin yakınlarında bulunan Wave Hill botanik bahçesinin gül çalılarında yaklaştığımda, o güzelim kırmızı rengi görür görmez çiçeklerin mis gibi rayihasını duyumsarım; manzaranın arka planında Hudson nehri ve bunun ötesinde Palisade sıradağlarının falezleri olmak üzere bu gül bahçesini algılarım. Algım, bunu yaşadığım an boyunca kendi bütünlüğünü korumakla kalmaz, ayrıca iki hafta sonra o ânı tekrar anımsamak için zihinsel yolculuğa çıktığımda da bütünlüğünü yitirmez. Koklama ve görme için farklı organlar bulunsa da ve her biri kendi patikalarını kullanırsa da, beyinde birbirlerine öyle yaklaşırlar ki algılarım tek birim haline gelir.

Bilincin tekil doğası çözülmesi zor bir sorudur, fakat belki de anlaşılamayacak bir soru değildir. Bu tekil doğa, ayrıştırılabilir. Beyinlerinin iki yarımküresi arasındaki bağlantının koptuğu görülen cerrahi hastalarında, iki bilinçli zihin vardır ve her iki bilincin de kendi birleşik algısı bulunur.

Bilinçli farkındalığın ikinci özelliği olan öznellik, daha zorlu bir bilimsel sorun ortaya çıkarır. Her birimiz, kişisel ve eşsiz hislerden oluşan bir dünya deneyimleriz; bu dünya, bize göre başkalarının deneyimlerinden çok daha gerçektir. Kendi fikirlerimizi, ruh hallerimizi, hislerimizi doğrudan tecrübe ederiz, oysa başka bir insanın tecrübesini ancak dolaylı olarak, bu deneyimi gözleyerek ya da hakkında bir şeyler işiterek değerlendirebiliriz. Dolayısıyla, karşımızdaki insana şunu sorabiliriz: Gördüğün maviye ve kokladığın yasemine verdiği tepki ve bunların senin için anlamı, gördüğüm maviye ve kokladığım yasemine benim verdiğim tepkiyle ve bunların benim için anlamıyla özdeş mi?

Doğrusu bu mesele bir algı meselesi değil. Acaba aynı mavinin çok benzer bir gölgesini mi görüyoruz konusu değil bu. Farklı bireylerin görsel sistemindeki tekil

sinir hücrelerinden kayıt alıp bu işi çözüme ulaştırmak nispeten kolay. Beyin, bir nesneyle ilgili algımızı yeniden yapılandırır, fakat algılanan nesne, mesela mavi renk ya da piyanoda do notası, yansıtılan ışığın dalgaboyunun ya da çıkarılan sesin frekansının fiziksel özelliklerine uyuyor gibi görünüyor. Bunun yerine esas mesele, her birimiz için o mavinin ve notanın manasıdır. Anlamadığımız şey şu: Nasıl oluyor da nöronlardaki elektriksel etkinlik, o renge ya da o ses dalgaboyuna atfettiğimiz önemi doğuruyor. Bilinçli deneyimin her insan için biricik olduğu gerçeği, acaba bilincin herkeste ortak özelliklerinden herhangi birini nesnel bir şekilde belirlemek mümkün müdür sorusunu doğuruyor. Eğer duyular, nihayetinde tamamen ve şahsen öznel deneyimler yaratıyorsa, bu düşünce çizgisine göre, kişisel deneyime dayalı genel bir bilinç tanımını elde edemeyiz demektir.

Nagel ve Searle, fiziki şartlarda bilinçliliğin öznel doğasını açıklamanın zorluğunu şöyle gösteriyorlar: Diyelim ki bilinç için önemli olduğu bilinen bir beyin bölgesindeki nöronların elektriksel etkinliğini, incelenen kişi bilinçli dikkat gerektiren bir iş yaparken kaydetmeyi başardık. Örneğin, Wave Hill gül bahçesinde çiçeklerin kırmızı görüntüsüne bakıp farkına vardığım anda sinyal gönderen hücreleri tespit ettiğimizi farz edelim. Artık bilinç araştırmalarında ilk adımı attık sayılır; yani, bu tek algı için, Crick ile Koch'un bilincin sinirsel eşleniği dediği şeyi bulduk. Çoğumuz için bu, büyük bir ilerleme sayılırdı, çünkü bilinçli algının maddi bir tezahürünün yeri belirlenmiş olurdu. Bu noktadan yola çıkarak, acaba bu eşlenikler bir araya gelip tutarlı bir bütün oluşturuyor mu, yani arka planda Hudson nehri ve Palisade dağları manzarasını meydana getiriyorlar mı belirlemek için deneyler yürütebilirdik; fakat Nagel ve Searle'e göre bu, bilinçlilikle ilgili kolay bir sorundur. Bilinçliliğin zorlu sorunu, ikinci gizemdir, yani öznel deneyim gizemi.

Bir gülün kırmızı görüntüsüne, nasıl oluyor da bana mahsus bir hisle tepki veriyorum? Başka bir örnekten

faydalanmak gerekirse, bir anne çocuğuna baktığı zaman, annenin hissettiği duyguların ve bu duygularla ilgili anılar ile çocuğunun görüntüsünü anımsama yetisinin sebebinin, çehre tanımadan sorumlu korteks bölgesindeki hücrelerin sinyal göndermesi olduğuna inanmak için elimizde ne gibi bulgular var?

Şimdilik, belirli nöronların sinyal göndermesinin, bilinçli algıda öznel bileşeni nasıl doğurduğunu en basit vakada bile bilmiyoruz. Aslında, Searle ve Nagel'a göre, beyindeki elektriksel sinyaller gibi nesnel bir görüngünün, ağır gibi öznel bir deneyime nasıl yol açtığıyla ilgili yeterli bir kuramdan mahrumuz. Bilinçlilik indirgenemeyecek şekilde nesnelken, şu an için uyguladığımız bilim, karmaşık hadiselerle ilgili indirgemeci, çözümleyici bir görüş olduğu için, böylesi bir kuram şimdilik erişimimizin ötesindedir.

Nagel'a göre bilim, yöntemlerinde önemli bir değişiklik olmaksızın bilinç meselesini ele alamaz ve bu değişiklik sayesinde bilimciler, öznel deneyimin unsurlarını tespit ve tahlil edilebilir. O unsurlar muhtemelen, beyin işlevinin temel bileşenleridir, tıpkı atomların ve moleküllerin, maddenin temel bileşenleri olması gibi; fakat henüz hayal edemediğimiz bir biçimde var olurlar. Nagel, bilimde düzenli bir şekilde uygulanan indirgemelerin sorunlu olmadığını savunur. Biyoloji bilimi, belirli bir madde türünün özelliklerinin, o maddeyi meydana getiren moleküllerin nesnel özelliklerinden nasıl doğduğunu kolaylıkla açıklayabilir. Bilimin yoksun olduğu şey, nesnelere (birbiriyle bağlantılı sinir hücreleri) özelliklerinden öznel vasıfların (bilinçlilik) nasıl doğduğunu açıklayacak kurallardır.

Nagel, öznel deneyim unsurlarıyla ilgili bir içgörüden tamamen yoksun olmamızın, bilinçliliğin sinirsel eşleniklerini ve beyindeki hücresel süreçleri bilinçli görüngülerle ilişkilendiren kuralları keşfetmekten bizi men etmemesi gerektiğini ileri sürer. Aslında, sadece bu tarz bilgi toplayarak, öznel bir şeyi fiziksel ve nesnel bir şeye indirgemek hakkında kafa yoracak konuma gelebileceğiz. Fakat bu tarz indirgemeyi destekleyen bir kurama ulaşmak için,

önce öznel bilincin unsurlarını keşfetmemiz gerekecek. Nagele, bu keşfin, boyutu ve getirileri bakımından muazzam olacağını, biyolojide bir devrim gerektirdiğini ve muhtemelen bilimsel düşünceyi bütünüyle dönüştüreceğini söyler.

Bilinç üzerine çalışan çoğu sinirbilimcinin hedefi, bu görkemli bakış açısının ima ettiğinden çok daha mütevazıdır. Bilimsel düşüncede bile isteye bir devrim yaratmaya çalışmazlar ya da böyle bir devrimi öngörmezler. Her ne kadar bilinçli görüngüleri deneylerle tanımlama zorluklarıyla mücadele etmek zorunda olsalar da, o zorlukların, mevcut paradigmalar altında hiçbir deney araştırmasına meydan vermeyeceğini düşünmezler. Sinirbilimciler, bireysel deneyimi hesaba katmaksızın, algının ve belleğin sinir biyolojisini anlama konusunda hatırı sayılır bir ilerleme kaydedebildiklerine inanır ve Searle bu konuda onlarla hemfikir. Örneğin, bilişsel sinirbilimciler, her birimiz aynı mavi renge nasıl tepki veriyoruz meselesini ele almaksızın, mavi renk algısının sinirsel temelini anlamak konusunda ilerleme göstermiştir.

Anlamadığımız şey, zorlu bilinç sorunu; sinirsel etkinliğin öznel deneyimleri nasıl doğurduğunun gizemini çözemedik. Crick ve Koch, bilinçle ilgili kolay sorunu, yani bilincin tekilliği meselesini çözdükten sonra zorlu sorunu çözmek üzere o sinirsel sistemleri kurcalama yeteneğine kavuşacağımızı ileri sürüyorlar.

Bilincin tekilliği meselesi, ilk kez görsel algı araştırmalarında tanımlanmış bağlanma sorununun bir değişkesidir. Wave Hill'de geçirdiğim öznel haz anı deneyimimin özel bir parçası, o bahçedeki güllerin görüntüsünün ve kokusunun nasıl bir araya getirildiği ve Hudson'la, Palisade dağlarıyla ve algının öteki imge bileşenleriyle nasıl birleştirdiği konusudur. Öznel deneyimimin bu bileşenlerinden her biri, görsel, koku ve duygu sistemlerimin kapsamındaki farklı beyin bölgeleri tarafından gerçekleştirilir. Bilinçli deneyimimin tekilliği, bağlanma sürecinin, beyin-

deki bu farklı alanların hepsi arasında bir şekilde köprü kurup bunları bütünleştirmesi gerektiğini gösteriyor.

Bilincin kolay sorununu çözmeye yönelik ilk adım olarak, acaba bilincin tekilliğinin, ki bu tekilliğe, seçici dikkati hayata geçiren sinir sistemleri sayesinde erişildiği düşünülür, tek yerde mi yoksa birkaç yerde mi konuşlandığını sormalıyız ki bu bölgeleri biyoloji yöntemleriyle kurcalamak mümkün olsun. Bu sorunun yanıtı hiç de net değil. Beyin ve bilinç konularında önde gelen kuramcılardan Gerald Edelman, bilincin tekilliğini sağlayan sinirsel mekanizmanın, muhtemelen bütün kortekse ve talamusa dağıldığını etkili bir biçimde ileri sürmüştür. Sonuç olarak, Edelman, bilinci bir dizi basit sinirsel eşlenik aracılığıyla bulmamızın pek muhtemel olmadığını söyler. Öte yandan Kris ve Koch, bilincin tekilliğinin dolaysız sinirsel eşleniklerinin bulunacağına, çünkü büyük ihtimalle bu eşleniklerin, özgül moleküler ya da sinir anatomisi nitelikli imzalar taşıyan özgül birtakım nöronlar içerdiğine inanırlar. Sinirsel eşleniklerin, ışıldak olarak görev alan, muhtemelen sadece küçük bir nöron takımı gerektireceğini öne sürerler: dikkat ışıldağı. Onlara göre ilk görev, etkinliği, bilinçli deneyimin tekilliğiyle en büyük bağıntıyı gösteren küçük nöron kümesinin beyin içindeki konumu belirlemek, sonra da bu nöronların ait olduğu sinirsel devreleri ortaya çıkarmaktır.

Bilincin tekilliğini hayata geçiren bu küçük sinir hücresi kümesini nasıl bulacağız? Hangi ölçütleri karşılaması gerekiyor? Crick ve Koch son makalelerinde (Crick, 28 Temmuz 2004 tarihinde ölmeden birkaç saat önce hastaneye götürülürken hâlâ bu makalenin düzeltileriyle uğraşıyordu), klaustruma odaklanmışlardı; beyin dokusunun bu tabakası, beyin korteksinin altında, deneyimin tekilliğini hayata geçiren mevki olarak konumlanmıştı. Korteksin tüm duyuşsal ve motor bölgeleriyle, ayrıca duygularda önemli rol oynayan amigdalayla bağlantı kurup bilgi alışverişi yapması haricinde klaustrum hakkında çok az şey biliniyor. Crick ve Koch, klaustrumu orkestra

şefine benzetirler. Doğrusu, klaustrumun kurduğu sinir anatomisi bağlantıları orkestra şefi olmanın gereklerini karşılıyor; zira bilinçli farkındalığın tekilliği için gerekli olan çeşitli beyin bölgelerini birbirine bağlayıp eşgüdümlelerini sağlayabiliyor.

Ömrünün sonuna doğru Crick'in kafasını taktığı fikir, yani klaustrumun, dikkat ışıldağı olup herhangi bir algının çeşitli bileşenlerini birbirine bağlayan mevki olduğunu söyleyen görüş, öne sürdüğü bir dizi önemli fikrin sonuncusudur. Crick'in biyoloji bilimine yaptığı muazzam katkılar (DNA'nın çift sarmal yapısı, genetik şifrenin doğası, haberci RNA'nın keşfedilmesi, haberci RNA'yı proteinin amino asit dizisine çeviren mekanizmalar ve bilinç biyolojisini meşrulaştırmak), onu Kopernik'le, Newton'la, Darwin'le ve Einstein'la aynı sınıfa yerleştiriyor. Bilime, zihinsel yaşama yoğun şekilde ömür boyu odaklanması, bilim camiasında pek çok kişinin de sergilediği tutumdur ve bu takıntı, nitelikli bilimin simgesidir. Bilişsel psikolog Vilayanur Ramachandran, Crick'in dostu ve meslektaşydı; Crick'in son haftalarında klaustruma nasıl odaklandığını şöyle betimliyor:

Vefatından üç hafta önce onu La Jolla'daki evinde ziyaret ettim. Seksen sekiz yaşındaydı, ölümcül kanser hastasıydı, acı çekiyor, kemoterapi alıyordu; yine de son projesi üzerinde aralıksız çalıştığı belliydi. Odanın yarısını kaplayan kocaman masası, makalelerle, yazışmalarıyla, zarflarla, *Nature*'in son sayılarıyla, dizüstü bilgisayarla (bilgisayarlardan haz etmemesine rağmen), sinir anatomisi konulu son kitaplarla kaplıydı. Orada geçirdiğim iki saat boyunca, hastalığından hiç bahsedilmedi; sadece bilincin sinir sistemindeki altyapısıyla ilgili fikirler havada uçuştular. Özellikle klaustrum adlı minik bir yapıya ilgi gösteriyordu; ana akım bilginlerin bunu çoğu kez gözden kaçırdığını düşünüyordu. Tam yanından ayrılmaktaydım ki şunu dedi: "Rama, bana kalırsa bilincin sırrı klaustrumda saklı; sen ne dersin? Başka neden bu ufak tefek yapı beyinde onca yere bağlansın ki?" Sonra bana kafasında tilkiler dolanıyormuş gibi göz

kırttı. Bu, onu son görüşümdü.

Klastrum hakkında çok az şey bilindiği için, Crick, bunun işlevine odaklanan bir enstitü kurmak istemişti. Özellikle, belirli bir uyarıcının bilinçdışı ve bilinçaltı algısı kişinin duyu organları tarafından bilinçli idrake dönüştürüldüğü zaman, acaba klastrum şalteri kaldırıp faal hale geliyor mu bilmek istiyordu.

Crick'in ve Koch'un ilgisini çekmiş böylesi bir şalter indirip kaldırma örneği, çift görüş rekabetidir. Bu vakada iki farklı görüntü, diyelim ki dikey çizgiler ve yatay çizgiler kişiye aynı anda öyle sunulur ki her göz ancak bir çizgi takımını görür. Kişi bu iki görüntüyü birleştirip ekose şekil gördüğünü söylebilir, fakat çoğunlukla görüntülerden önce biri, sonra öbürü görülür, yatay ve dikey çizgiler aynı anda bir görünüp bir kaybolacaktır.

Eric Lumer ve University College London'daki çalışma arkadaşları, MRI kullanarak, korteksin alın ve yan kısımlarını, kişinin bilinçli dikkati bir görüntüden ötekine kayarken faal hale geçen beyin bölgeleri olarak tespit ettiler. Bu iki bölge, uzamda nesnelere bilinçli dikkatin odaklanmasında özel bir rol oynuyor. Ardından, korteksin ön alın ve art yan bölgeleri, hangi görüntünün görsel sisteme yükseltileceğiyle ilgili kararı aktarıyor ve görsel sistem de görüntüyü bilince taşıyor. Aslında, ön alın korteksi hasar görmüş kimseler, çift görüş rekabeti durumunda bir imgeden öbürüne geçişte zorluk yaşar. Crick ve Koch, alın ve yan korteks alanlarının klastrum tarafından göreve çağrıldığını, klastrumun, dikkati bir gözden ötekine kaydırıp iki göz tarafından da bilinçli farkındalığa sunulan imgeyi birleştirdiğini iddia edebilirlerdi.

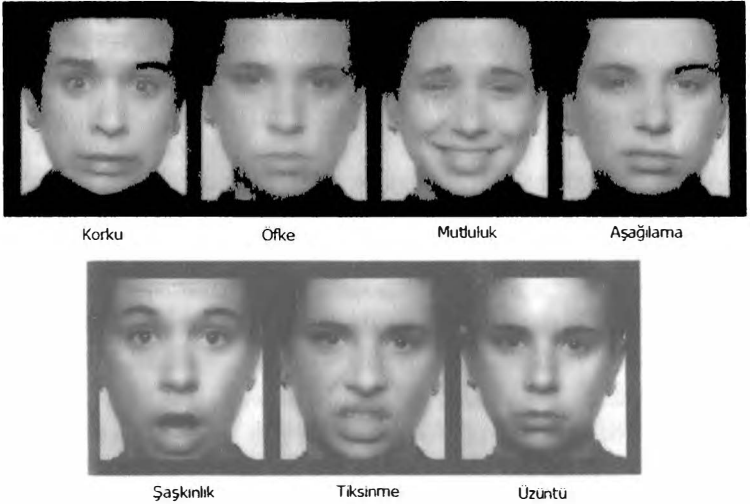
Bu savların da gösterdiği gibi, bilinç zorlu bir sorun olmayı sürdürüyor; fakat bir yanda Edelman'ın ve öte yanda Crick ile Koch'un çabaları sayesinde, irdelenmeye değer iki özgül ve sınanabilir kuramımız var artık.

Psikanalize ilgi duyan biri olarak, bir sonraki adımda aynı uyarıcının bilinçdışı ve bilinçli algılarını kıyaslamak için Crick-Koch paradigmasını ele almak istiyordum: Görsel algı duygularla nasıl donanıyor belirlemek istiyordum. Yalın görsel alginın aksine, duygu yüklü görsel algı muhtemelen kişiden kişiye değişir. Dolayısıyla, sonraki soru şudur: Bilinçdışı duygusal algılar nasıl ve nerede işlem- den geçirilir?³

Cesur ve yaratıcı bir tıp doktora öğrencisi olan Amit Etkin'le birlikte, Columbia Üniversitesi'nde beyin görüntüleme üzerine çalışan Joy Hirsch'le işbirliği yaparak bir araştırmaya kalkıştık; bu araştırmada, duygusal uyarıcıların bilinçli ve bilinçdışı algılarını tetikledik. Yaklaşımımız, Crick ve Koch'un bilişsel alan meselesindeki yaklaşımına koşuttu. Normal insanların, suratlarında açıkça boş bir ifade ya da korku ifadesi olan kişilerin fotoğraflarına bilinçli ve bilinçsiz nasıl tepki verdiklerini inceledik. Fotoğrafları, San Francisco California Üniversitesi'nden Peter Ekman temin etmişti.

İnsanlarda 100.000'den fazla beden dili ifadesi sınıflandırmış olan Ekman, tıpkı ondan önce Charles Darwin'in yaptığı gibi, cinsiyetten ya da kültürden bağımsız olarak, yedi surat ifadesinin, yani mutluluğun, korkunun, tiksindenin, aşağılamanın, öfkenin, şaşkınlığın ve üzüntünün bilinçli algısının fiilen herkes için aynı anlama geldiğini gösterebilmişti (Resim 28.1). Dolayısıyla, savımıza göre korku ifadesi taşıyan yüzler, çalışmamıza gönüllü katılan genç tıp ve yüksek lisans öğrencilerinde, uyarıcıyı ister bilinçli ister bilinçsiz algılamış olsunlar, benzer bir tepki oluşturacaktı. Korkmuş surat fotoğraflarını uzun süre göstererek bilinçli algı ürettik; çünkü insanların fotoğraf üzerine düşünecek süresi oluyordu. Korkunun bilinçsiz

³ Algıda bilinçdışı süreçler bahsi için bkz. C. Frith, *Principles of Neural Science* içinde, "Disorders of cognition and existence of unconscious mental processes: An introduction", E. R. Kandel ve diğ., 5. baskı, New York: McGraw-Hill, 2012.



28.1 Ekman'ın bahsettiği yedi evrensel surat ifadesi. (Paul Ekman'ın izmiyle.)

bir şekilde algılanmasını sağlamak için aynı yüzleri öyle hızlı gösterip çekiyorduk ki gönüllüler hangi surat ifadesini gördüklerini bildiremiyordu. Aslında bir surat gördüklerinden bile emin değillerdi!

Bir tehdidin karşısında normal insanların bile duyarlılığı farklılık sergilediği için, tüm gönüllülere, zemin endişelerini ölçmek için tasarlanmış bir anket verdik. Yeni bir durumda çoğu insanın hissettiği anlık tedirginliğin aksine zemin endişesi, kalıcı bir temel özelliği yansıtır.

Gönüllülere korku ifadesi taşıyan yüz fotoğrafları gösterdiğimizde, amigdalarında belirgin bir etkinlik görmemiz şaşırtıcı değildi; çünkü beynin derinlerindeki bu yapı korku duygusuna hayat verir. Şaşırtıcı olan şey, bilinçli ve bilinçdışı uyarıcıların amigdalada farklı bölgeleri etkilemiş olmasıydı ve bu bölgeleri, zemin endişesi düzeylerine bağlı olarak farklı insanlarda farklı ölçülerde etkilemişlerdi.

Korkmuş yüzleri bilinçdışı algılamak, yan taban çekirdeğini etkinleştirmişti. Farelerde olduğu gibi insanlarda da amigdalanın bu bölgesi gelen duyu bilgisinin çoğunu

alır ve amigdalanın korteksle iletişim kurmasını sağlayan birincil vasıtaadır. Korkmuş yüzlerin bilinçdışı algılanması sonucu yan taban çekirdeğinin etkinleştirilmesi, kişinin zemin endişesiyle doğru orantılı olarak gerçekleşmişti: Zemin endişesi ölçüsü ne kadar yüksekse, kişinin tepkisi o ölçüde büyüktür. Zemin endişesi düşük insanlar tepki bile vermiyordu. Bunun aksine, korkmuş yüzleri bilinçli algılamak, amigdalanın, merkez çekirdeği de içeren sırt bölgesini etkinleştirir, hem de kişinin zemin endişesi düzeyinden bağımsız olarak etkinleştirir. Amigdalanın merkez çekirdeği, beyinde otonom sinir sisteminin parçasıdır; teyakkuz haliyle ve savunma tepkileriyle ilgilenen bölgelere bilgi gönderir. Özetlemek gerekirse, bilinçdışı algılanan tehditler, yüksek zemin endişesi olan insanları orantısız etkilerken, bilinçli algılanan tehditler tüm gönüllülerde dövüş-ya da-kaç tepkisini etkinleştirir.

Ayrıca, korkmuş yüzleri bilinçdışı ve bilinçli algılamanın, amigdala dışında farklı sinir ağlarını etkinleştirdiğini de bulduk. Burada yine, bilinçdışı algılanan tehditlerin etkinleştirdiği ağlar, sadece endişeli gönüllülerde devreye giriyordu. Şaşırtıcı olanı, bilinçdışı algının bile beyin korteksi içindeki bölgelerin katılımını sağlamasıydı.

Dolayısıyla, korkutucu uyarıcılar görmek iki farklı beyin sistemini etkinleştirir; bir tanesi bilinçli, muhtemelen yukarıdan aşağıya işleyen dikkati içerir, öbürü ise bilinçdışı, aşağıdan yukarı işleyen dikkati ya da ihtiyatı devreye sokar, tıpkı *Aplysia* ve fare modellerinde, dikkat çekme sinyalinin açık ve örtük bellekte yaptığı gibi.

Bunlar büyüleyici sonuçlar. Birincisi, algı âleminde olduğu gibi duygu âleminde de uyarıcıların hem bilinçdışı hem de bilinçli algılanabileceğini gösteriyorlar. Aynı zamanda, Crick ve Koch'un, algı söz konusu olduğunda, bilinçli ve bilinçdışı uyarıcı farkındalığıyla beyinde ayrı bölgelerin ilintili olduğunu söyleyen fikirlerini destekliyorlar. İkincisi, bu araştırmalar, psikanalizin bilinçdışı duygu fikrinin önemini biyoloji açısından doğruluyor. Beyinde endişenin etkilerinin en fazla, uyarıcı bilinçli algılandığı zaman

değil, hayal gücüne bırakıldığı zaman kendini gösterdiğini belirtiyorlar. Korkmuş yüz imgesiyle bilinçli bir şekilde karşılaşıldığında, endişeli insanlar bile, bunun gerçekten tehdit oluşturup oluşturmadığını değerlendirebilir.

Freud'un, bilinçdışı düzeyde meydana gelen çatışma sonucu psikopatolojilerin doğduğunu ve eğer çatışmanın kaynağıyla bilinçli bir şekilde yüzleşilirse bu patolojinin dizginlenebileceğini söylemesinden yüzyıl sonra, beyin görüntüleme araştırmalarımız, bu gibi çatışma süreçlerinin beyinde nasıl meydana geldiğine dair ipuçları veriyor. Dahası, gönüllülerin zemin endişesi ile bilinçdışı sinirsel süreçleri arasındaki bağıntının keşfedilmesi, bilinçdışı zihinsel süreçlerin, beyinde bilgi işlem sistemlerinin bir parçası olduğunu söyleyen Freudcu fikri biyoloji açısından doğruluyor. Freud'un fikirleri yüzyılı aşkın süredir mevcut olsa da, daha önce hiçbir beyin görüntüleme araştırması, insanların davranış ve dünyayı yorumlama farklılıklarının duyguları bilinçdışı işleme farklılıklarından nasıl türediğini açıklamaya çalışmadı. Korkunun bilinçdışı bir şekilde algılanmasının, amigdalada yan taban çekirdeğini, kişinin zemin endişesi düzeyiyle doğru orantılı bir biçimde ateşlediği bulgusu, anksiyetenin teşhisi ve çeşitli ilaçlar ile psikoterapi biçimlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi için bize biyolojik bir belirteç kazandırır.

Bir sinir devresinin etkinliği ile bir tehdidin bilinçdışı ve bilinçli algısı arasındaki bağıntıyı fark etmiş olmakla, bir duygunun, yani korkunun sinirsel bağıntısını resmetmeye başlıyoruz. Bu tanım bizi, bilinçli algılanan korkunun bilimsel açıklamasına götürebilir. Farkındalığımıza giren zihinsel bir hadiseyi sinirsel hadiselerin nasıl doğurduğuna dair bize bir kestirim sunabilir. Dolayısıyla, psikanalizi bırakıp zihin biyolojisine dalmamdan yarım yüzyıl sonra, yeni zihin biyolojisi, psikanalizin ve bilinçliliğin esasını oluşturan bazı meselelerle boğuşmaya hazırlanıyor.

Bu meselelerden biri özgür iradenin doğasıdır. Freud'un ruhsal determinizmi keşfi, yani bilişsel ve duygusal hayatımızın çoğu kez bilinçdışı olduğu gerçeğini keşfi dü-

şünülürse, kişisel tercih için, eylem özgürlüğü için elde ne kalır?

Bu meseleyle ilgili bir dizi önemli deneyi, 1983'te San Francisco California Üniversitesi'nden Benjamin Libet yürüttü. Libet, başlangıç noktası olarak, Alman sinirbilimci Hans Kornhuber'in yaptığı bir keşiften faydalandı. Kornhuber, araştırmasında gönüllülerden, sağ işaret parmaklarını hareket ettirmelerini istemişti. Daha sonra bu istemli hareketi bir gerilim ölçerle ölçmüş ve aynı zamanda kafatasına yerleştirdiği elektrotlar vasıtasıyla beynin elektriksel etkinliğini kaydetmişti. Yüzlerce denemeden sonra Kornhuber, beyinden alınan elektriksel kayıta, istisnasız her hareketten önce küçük bir sinyal geldiğini görmüştü; bir özgür irade kıvılcımı! Beyindeki bu potansiyele "teyakkuz potansiyeli" demiş ve istemli hareketten bir saniye önce ortaya çıktığını bulmuştu.

Kornhuber'in bulgusunun izinden giden Libet, yaptığı deneyde gönüllülerden, ne zaman içlerinden parmaklarını kaldırmak yönünde bir dürtü gelirse parmaklarını kaldırmalarını istedi. Gönüllünün kafatasına elektrotlar yerleştirdi ve kişinin parmağını kaldırmasından yaklaşık bir saniye önce gelen teyakkuz potansiyelini doğruladı. Ardından, kişinin harekete niyet etmesi için geçen zamanla teyakkuz potansiyelinin zamanını kıyasladı. İnanılmaz ama Libet, teyakkuz potansiyelinin, kişinin parmağını hareket ettirme dürtüsünü hissetmesinden sonra değil 200 milisaniye önce ortaya çıktığını buldu! Dolayısıyla Libet, sırf beynin elektriksel etkinliğini gözlemleyerek, daha kişi ne yapacağına gerçekten karar verdiğini fark etmeden, onun ne yapacağını öngörebilirdi.

Bu bulgu üzerine zihin felsefecileri şunu sordu: Eğer biz harekete geçmeye karar vermeden önce tercih beyinde belirleniyorsa, özgür irade nerede? Hareketlerimizi irademizle gerçekleştirdiğimiz hissi sadece bir yanılsama mıdır, her şey olup bittikten sonra olaya kılıf uydurmak mıdır? Yoksa tercih özgürce ama bilinçsizce mi yapılıyor? Eğer öyleyse, algıda olduğu gibi, eylem tercihi, bilinçdışı çıkar-

samanın önemini yansıtır. Libet, istemli eylem başlatma sürecinin, beyinde bilinçdışı bir kısımda, eylem başlamadan hemen önce gerçekleştiğini, bilincin de devreye o eylemi onaylamak ya da geri çevirmek için girdiğini ileri sürüyor. Parmağın kaldırılmasından önceki 200 milisaniye içinde, bilinç, parmağı hareket ettirip ettirmemeye karar verir.⁴

Karar ile farkındalık arasındaki zaman farkının sebepleri ne olursa olsun, Libet'nin bulguları aynı zamanda şu ahlaki soruyu da doğuruyor: Bilinçli farkındalık olmaksızın alınan kararlardan kişiyi nasıl sorumlu tutabiliriz? Psikologlar Richard Gregory ve Vilayanur Ramachandran bu sava katı sınırlamalar getirmiştir. "Belki bilinçli zihnimizin özgür iradesi yok ama reddetme özgürlüğü var" derler. Bilişsel sinirbilimin gelişiminde öncülerden biri ve Amerikan Biyoetik Konseyi üyesi olan Michael Gazzaniga, "Beyinler otomatik olsa bile insanlar özgürdür" diye ekler. Sinirsel etkinliğin toplam yekûnunu, salt beyindeki birkaç sinir devresine bakarak çıkarsayamayız.

⁴ Özgür irade bahsi için bkz. *A.g.e.*; S. Blackmore, *Consciousness: An Introduction*, Oxford/New York: Oxford University Press, 2004; L. Deecke, B. Grozinger ve H. H. Kornhuber, "Voluntary finger movement in man: Cerebral potential and theory", *Biol. Cyber.* 23, 1976:99-119; B. Libet, *History of Neuroscience in Autobiography* içinde, "Autobiography", L. R. Squire (ed.), c. 1, Washington, D.C.: Society for Neuroscience, 1996, s. 414-453; B. Libet, C. A. Gleason, E. W. Wright ve D. K. Pearl, "Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness-potential): The unconscious initiation of a freely voluntary act", *Brain* 106 (1983):623-642; ve M. Wegner, *The Illusion of Conscious Will*, Cambridge, Mass.: MIT Press, 2002.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- Bloom, P., “Dissecting the right brain”, M. Gazzaniga’nın yazdığı Ethical Brain’in kitap incelemesi, *Nature* 436, 2005:178-179; alıntı s. 178.
- Crick F. C. ve C. Koch, “What is the function of the claustrum?”, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 30 Haziran, 2005:1271-1279.
- Durnwald, M., “The psychology of facial expression”, *Discover* 26, 2005:16-18.
- Edelman, G., *Wider than the Sky: The Phenomenal Gift of Consciousness*, New Haven: Yale University Press, 2004.
- Etkin, A., K. C. Klemenhagen, J. T. Dudman, M. T. Rogan, R. Hen, E. R. Kandel ve J. Hirsch, “Individual differences in trait anxiety predict the response of the basolateral amygdala to unconsciously processed fearful faces”, *Neuron* 44, 2004:1043-1055.
- Kandel, E. R., *Principles of Neural Science* içinde, “From nerve cells to cognition: The internal cellular representation required for perception and action”, E. R. Kandel, J. H. Schwartz ve T. M. Jessell (ed.), 4. baskı, New York: McGraw-Hill, 2000, s. 381-403.
- Koch, C., *The Quest for Consciousness: A Neurobiological Approach*, Denver, Col.: Roberts, 2004.
- Lumer, E. D., K. J. Friston ve G. Rees, “Neural correlates of perceptual rivalry in the human brain”, *Science*, 280, 1998:1930-1934.
- Miller, K., “Francis Crick, 1916-2004”, *Discover* 26, 2005:62.
- Nagel, T., *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness* içinde, “What is the mind-body problem?”, CIBA Foundation Symposium Series 174. New York: John Wiley & Sons, 1993, s. 1-13.
- Polonsky, A., R. Blake, J. Braun ve D. J. Heeger, “Neuronal activity in human primary visual cortex correlates with perception during binocular rivalry”, *Nature Neuroscience* 3, 2000:1153-1159.
- Ramachandran, V., “The astonishing Francis Crick”, *Perception* 33, 2004:1151-1154; alıntı s. 1154.
- Searle, J. R., *Mind: A Brief Introduction*, Oxford: Oxford University Press, 2004.

- _____, “Consciousness: What we still don’t know”, Christof Koch’un yazdığı *The Quest for Consciousness* kitabının incelemesi. *New York Review of Books* 52, 2005:36-39.
- Stevens, C. F., “Crick and the claustrum”, *Nature* 435, 2005: 1040-1041.
- Watson, J. D., *The Double Helix*, 1968. Tekrar baskısı, New York: Touchstone, 2001, alıntı s. 115. [Türkçesi: *İkili Sarmal*, çev. Alev Serin.]
- Zimmer, C., *Soul Made Flesh: The Discovery of the Brain and How It Changed the World*, New York: Free Press, 2004.

ALTI

Gerçek Viyana aşığı, ödünç anılarla yaşar. Geçmişe duyulan özlemin acı tatlı sızısıyla birlikte, asla bilmediği şeyleri anımsar ... asla var olmamış bir Viyana, gelmiş geçmiş en ihtişamlı şehirdir.

— Orson Welles, "Viyana 1968"

29

VİYANA'YI STOKHOLM ÜZERİNDEN YENİDEN KEŞFETMEK

Tarih 9 Ekim 2000, Yom Kippur günü;¹ sabaha karşı beşi çeyrek geçe çalan telefonla uyandım. Telefon Denise'in yattığı tarafta durur; telefona baktı, sonra kaburgalarımı dürterek ahizeyi bana uzattı.

“Eric, Stokholm'den arıyorlar. Sana olmalı, bana olamaz!” Ahizenin öbür ucunda Nobel Vakfı genel sekreteri Hans Jörnvall vardı. Sinir sisteminde sinyal iletimi konusunda yaptığım çalışmalardan ötürü Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülü'nü kazandığımı ve ödülü Arvid Carlsson'la ve uzun süredir dostum olan Paul Greengard'la paylaşacağımı anlatırken sessizce dinledim. Sohbet gerçek dışı gibi geldi. Stokholm müzakereleri, dünyada en sıkı tutulan sırlar arasında olmalı. Fiilen hiç sızıntı olmaz. Sonuç olarak, ödülü kimin alacağını daha Ekim ayında bilmek neredeyse imkânsızdır. Ancak Nobel Ödülü'nü almış çok az kişi, kazandıkları için mutlak bir şaşkınlık yaşamıştır. Ödüle layık görülen çoğu insan, değerlendirmeye alındığını hisseder; çünkü meslektaşları bu ihtimalden bahseder durur. Dahası, Karolinska Enstitüsü dönem dönem sem-

¹ Yom Kipur (kefaret) günü, Yahudiler için yılın en kutsal ve dini ağırlığa sahip günüdür. Günün ana temaları kefarete ve tövbedir. Yahudiler genel olarak bu günü 25 saatlik oruç tutarak ve günün büyük kısmını dua ederek sinagogda geçirirler. Yom Kipur, Yahudilikteki On Pişmanlık gününü tamamlar. Gün boyunca insanlar toplu olarak tövbe eder ve Yom Kipur sonunda kişiler kendilerini arınmış hisseder — *ed. notu.*

pozyumlar düzenleyip dünyanın önde gelen biyologlarını Stokholm'a getirir, ki ben de birkaç hafta önce böyle bir sempozyuma katılmıştım. Bununla birlikte, bu telefonu beklemiyordum. Ödülü fazlasıyla hak ettiği konuşulan pek çok aday asla ödülü almamıştı ve ödül almamın pek olası olmadığını düşünüyordum.

Bu olana hâlâ inanamazken, şükranlarımı belirtmekten başka bir şey söyleyemedim. Jörnvall, basının haberdar edileceği saat sabahın altısına kadar hiçbir yere telefon açmamamı söyledi. O saatten sonra, istediğim yeri arayabileceğimi belirtti.

Denise endişelenmeye başlamıştı. Kulağımda ahize, sanki sonsuzluk kadar uzun bir süredir sessiz sedasız yatıyordum. Bu sessizliği benimle bağdaştıramamış, duyduğum haber karşısında duygularım alt üst oldu diye korkmuştu. Telefonu kapatıp henüz aldığım haberi ona da söyleyince, heyecanı iki katına çıktı; Nobel Ödülü'nü kazandığımı öğrenmekten memnun oldu, hâlâ sağ ve esen olduğum için de içi rahatladı. Ardından, "Bak, henüz vakit çok erken. Neden tekrar uyumuyorsun?" dedi.

"Şaka mı yapıyorsun?" dedim. "Nasıl uyuyabilirim ki?"

Önümdeki yarım saatin geçmesini sabırla bekledim ve sonra herkesi aramaya koyuldum. Çocuklarımız Paul ve Minouche'a telefon açtım; Batı Yakası'nda yaşayan Minouche'u gecenin bir yarısı uykusundan kaldırmış oldum. Sonra Paul Greengard'ı arayıp ortak talihimizden ötürü onu tebrik ettim. Columbia Üniversitesi'ndeki dostlarımı aradım; sırf haberi vermek için değil, öğleden sonra düzenlenmesi muhtemel olan basın konferansına onları hazırlamak için de. Her ne kadar bu telefonu Yom Kippur günü, yani Kefaret Günü'nde ve yılın en kutsal Yahudi bayramında almış olsam da, basın konferansının yapılacağı konusunda şüphem yoktu.

Daha ilk aramalarımı yapıyordum ki kapı zili çaldı; Rivedale'den komşumuz Tom Jessell, karısı Jane Dodd ve üç kızları ellerinde bir şişe şarapla kapımızda bitmişlerdi; buna hem çok şaşırdım hem de sevindim. Her ne kadar

vakit, şarap açmak için fazlasıyla erken olsa da, onları çok iyi ağırladık; Nobel'in baş döndüren harikalar dünyasında gerçeklikten bir parçaydı bu misafirlik. Denise, sofraya oturup hep birlikte kahvaltı yapmayı önerdi; telefon hiç susmamacasına çalsa da bir şeyler atıştırdık.

Herkes arıyordu; radyo, televizyon, gazeteler, dostlarımız. Viyana'dan gelen telefonları çok ilginç bulduğumu belirtmeliyim; çünkü bir Avusturyalının daha Nobel kazanmasından Avusturya'nın ne kadar hoşnut olduğunu söylemek için arıyorlardı. Onlara bunun bir Amerikan Nobel Ödülü olduğunu hatırlatmak zorunda kalıyordum. Ardından Columbia Üniversitesi'nin basın bürosundan telefon geldi; öğleden sonra 1:30'da mezunlar toplantı salonunda düzenlenecek basın toplantısına katılmamı istediler.

Basın toplantısına giderken sinagogumuzda kısa bir mola verdim; hem kefarete hem de kutlama için. Sonra laboratuvara gittim ve orada coşkulu bir sevinçle karşılandım. Adeta aklım başımdan gitmişti! Herkese çabaları için ne kadar müteşekkir olduğumu ve Nobel'i ortaklaşa kazanılmış bir ödül saydığımı söyledim.

Basın toplantısına öğretim üyelerinin pek çoğu katılmıştı; hepsi zarafet örneği gösterip beni ayakta alkışladılar. Üniversitenin akademik liderleri de oradaydı. Tıp fakültesi dekanı David Hirsch, beni kısaca basına tanıttı ve ben, üniversite ile aileme duyduğum şükranı ifade ettiğim birtakım yorumlarda bulundum. Ardından araştırmamın özünü kısaca açıkladım. Sonraki birkaç gün içinde bini aşkın e-posta mesajı, mektup ve telefon yağdı. Onlarca yıldır görmediğim insanlar benimle temasa geçmişti; lisede çıktığım kızlar birdenbire beni yine ilginç bulmaya başlamıştı. Bütün bu harala gürelenin ortasında, daha önce verdiğim bir sözün beklenmedik şekilde talihli bir karar olduğu anlaşıldı. 17 Ekim'de İtalya'da, Padua Üniversitesi'nin saygın profesörü Massimiliano Aloisi'nin onuruna bir seminer vermeyi aylar önce kabul etmiştim. Bu durum, hem Denise hem de benim için bu velveden

sıyrılmak için harika bir fırsat oldu. Padua gezimiz şahane geçti; muhteşem Giotto fresklerine ev sahipliği yapan Srovegna Şapeli'ni ziyaret etme olanağı da yakaladık. Padua ziyaretimi Torino Üniversitesi'nde vereceğim açılış semineriyle birleştirmiştik; Torino'dan fahri doktora alcaktım.

Padua'da ve ardından kısa süreliğine uğradığımız Venedik'te, Denise'in Stockholm'deki Nobel töreninde giyebileceği tarz gece elbisesi aradık. Aradığımızı sonunda Torino'da bulduk; burada Denise'e, terzi Adrienne Pastrone tavsiye edilmişti. Denise, Pastrone'nin tasarımlarına bayıldı ve birkaç elbise birden satın aldı. Denise'e duyduğum derin aşka ilaveten, ortak yaşamımızda bana ve çalışmalarına verdiği destekten ötürü ona büyük minnet de besliyorum. Columbia Üniversitesi'nde harika bir epidemiyoloji kariyeri vardı, fakat bilim takıntım yüzünden dizginleri gevşetmek zorunda kaldığı için işinden ödün verdiği su götürmez, hatta boş vaktinden daha fazla feragat etmiştir.

29 Kasım günü, Stockholm'e doğru yola çıkmadan hemen önce, İsveç'in Amerika Birleşik Devletleri büyükelçisi, ödülü alanlar ve eşleri birbirlerini daha iyi tanıyabilsin diye ödül kazanan yedi Amerikalıyı Washington'a davet etti. Bu ziyaret, Başkan Clinton'ın Oval Ofis'te ev sahipliği yaptığı bir resepsiyonla taçlandı; başkan, varlığıyla odayı dolduruyordu. O alanda ödülle layık görülenlerle makroiktisat tartıştı ve nezaket gösterip Denise ve benimle, ayrıca ödül kazananların hepsiyle ve eşleriyle birlikte fotoğraf çektirdi. Clinton'ın başkanlık süresi dolmak üzereydi ve işinden ne kadar keyif aldığını anlattı, insanlarla fotoğraf çektirirken poz vermek konusunda ne kadar ustalaştığını ve Beyaz Saray fotoğrafçısıyla ortak iş kurabileceklerini vurguladı. Oval Ofis'e yaptığımız ziyaretin ardından İsveç elçiliğinde akşam yemeğine geçtik; orada Denise ve ben, öbür alanlarda ödül kazananlarla çene çaldık.

Nobel Ödülü, varlığını Alfred Nobel'in müthiş önsezisine borçludur. 1833'te Stokholm'de doğan Nobel, dokuz yaşındayken ülkesinden ayrıldı ve ondan sonra ancak kısa süreli ziyaretler için döndü. İsveççe, Almanca, İngilizce, Fransızca, Rusça ve İtalyancayı akıcı konuşurdu, fakat gerçek bir anavatanı yoktu. Harika bir mucit olan Nobel'in üç yüzü aşkın patenti bulunur ve hayatı boyunca bilime derin bir ilgi beslemiştir.²

Servet kazanmasını sağlayan icat dinamit olmuştu. Sıvı nitrogliserinin, *kieselguhr* denen bir nevi taşlaşmış toprak tarafından soğurulduğunda kararsız halini sürdürmediğini 1866'da keşfetti. Nitrogliserin bu haliyle çubuk şekline getirilebilir ve güvenle kullanılabilirdi, çünkü patlamak için bir tetikleyici gerektiriyordu. Dinamit lokumları, 19. yüzyılda bayındırlık işlerinin daha önce görülmemiş bir şekilde genişlemesinin ve maden çıkarma çalışmalarının önünü açtı. Dinamitin devasa miktarlarda toprağı oyma gücü sayesinde demiryolları, kanallar (Süveyş kanalı dahil), limanlar, yollar, köprüler nispeten kolaylıkla inşa edildi.

Nobel asla evlenmedi ve 10 Aralık 1896'da öldüğünde, ardında 31 milyon İsveç kronu değerinde mülk bırakmıştı; o zamanlar bu para 9 milyon dolara denk geliyordu ve o gün için çok büyük paraydı. Mirasında şunu bildiriyordu: "Bıraktığım gayrimenkulun hepsiyle ... bir ödenek oluşturulmalı ve bunun faizi her sene, bir önceki yıl insanlığa en büyük katkıyı sağlayanlara ödül biçiminde dağıtılmalı." Nobel, bu ödüllerin verileceği beş alan sıralamıştı: fizik, kimya, fizyoloji-tıp, edebiyat ve "uluslar arasında kardeşliğin kurulması yolunda en fazla ya da en iyi işi çıkaran kişi için", yani Nobel Barış Ödülü.

² Alfred Nobel'le ilgili birkaç sağlam biyografi mevcut. Örneğin bkz. T. Frängsmyr, *Alfred Nobel*, İngilizceye çeviren: J. Black, Stokholm: Swedish Institute, 1996; ve Nobel'in vesayet işlerini yürüten Ragnar Sohlman'ın kitabı, *The Legacy of Alfred Nobel: The Story Behind the Nobel Prize*, İngilizceye çeviren: E. Schubert, Londra: Bodley Head, 1983.

Mirasın olağanüstü netliğine ve bakış açısına rağmen, bu miras yüzünden birtakım sorunlar çıktı ve birkaç yıl boyunca miras meselesi rayına oturtulamadı. Öncelikle, mirasa konmak isteyen taraflar mevcuttu: Nobel'in akrabaları, bazı İsveç akademileri, İsveç hükümeti ve en önemlisi Fransız hükümeti. Fransızlar, Nobel'in meşru ikametinin Fransa olduğunu iddia ediyordu. Dokuz yaşından sonra, anavatanı İsveç'e nadiren gitmişti, orada asla vergi ödememişti (bir ülkede vergi ödemek çoğunlukla o ülkenin vatandaşı olduğuna dair bir kanıt olarak görülür) ve neredeyse otuz yıl Fransa'da yaşamıştı; fakat Nobel, Fransız yurttaşı olmak için asla başvuruda bulunmamıştı.

İlk adım olarak, Nobel'in idari yardımcısı ve vasiyet işlerini yürüten vekili Ragnar Sohlman (ileride Nobel Vakfı'nın etkin ve ileri görüşlü idari müdürü olacaktı), Nobel'in İsveçli olduğunu kanıtlamak için İsveç'le güçbirliği yaptı. Nobel vasiyetini İsveççe yazdığı, miras işlerine bakması için İsveçli bir vekil atadığı ve mirasın gereklerini yerine getirmesi için çeşitli İsveç akademilerini tayin ettiği için, hukuken İsveçli kabul edilmesi gerektiğini ileri sürdüler. 1897 yılında İsveç hükümeti, mirası İsveç'in nüfuzuna geçirmesi için ülkenin adalet bakanını resmen görevlendirdi.

Bu hamle, sorunu sadece kısmen çözmüştü: İsveç akademilerinin tereddütleri sona ermemişti. Ödülleri belirleyebilmek için konularına hâkim aday seçiciler, tercümanlar, danışmanlar ve değerlendiriciler bulmaları gerekeceği, fakat Nobel'in mirasında bu harcamalara pay ayrılmadığı uyarısını yaptılar. Sonuçta Sohlman, her komiteye ödül parasından pay veren, komite üyelerinin ve danışmanların harcamalarını karşılamayı öngören bir yasanın geçmesini teşvik etti. Komite üyelerinin alacağı mükâfat, bir profesörün yıllık maaşının yaklaşık üçte biri kadar olacaktı.

İlk Nobel Ödülleri 10 Aralık 1901'de, Nobel'in ölümün beşinci yılında dağıtıldı. Sohlman, Nobel'in mal varlığıyla

akıllıca yatırımlar yapmıştı ve vakfın parası o kısa sürede 3,9 milyar İsveç kronuna, yani bir milyar doları biraz aşan bir rakama yükselmişti. Her ödüle verilen meblağ 9 milyon İsveç kronuydu. Bilim ve edebiyat ödülleri Stokholm'de düzenlenen bir merasimle verilir ve bu merasim, Birinci ve İkinci Dünya Savaşları hariç her yıl aynı tarihte tekrarlanmıştır.³

Denise'le birlikte 2 Aralık günü İskandinav Havayolları'nın yolcu kayıt masasına geldiğimizde, krallar gibi muamele gördük. Stokholm'e vardığımızda da bu muamele devam etti. Profesör Jörnvall'la tanıştırdık ve kalışımız boyunca hizmetimize bir limuzin ve şöför tayin edildi. İsveç Dışişleri Bakanlığı görevlilerinden Irene Katzman, idari işlerimize yardımcı oldu. Stokholm'un başta gelen oteli Grand Hotel'de bize tahsis edilen güzel suit, limana bakıyordu. O ilk akşam Irene, kocası ve çocuklarıyla yemek yedik. Ertesi gün ricamız üzerine Irene, Yahudi Müzesi'ne bizim için gezinti düzenledi; bu müzede, İsveç'in Yahudi cemaatinin, Hitler dönemi sırasında Danimarkalı Yahudilerin önemli bir kısmının kurtarılmasına nasıl yardımcı olduğu anlatılıyor.

Ardından bir dizi etkinliğe katıldık; her birinin kendine has bir etkisi ve cazibesi vardı. 7 Aralık günü Arvid Carlsson, Paul Greengard'la birlikte bir basın toplantısı düzenledik. O akşam Nobel Fizyoloji-Tıp Komitesi'yle, yani bizi seçen insanlarla yemek yedik. Komite üyeleri, bizi en az eşlerimiz kadar iyi tanıdıklarını, çünkü on yılı aşkın süredir bizleri etraflıca incelediklerini söylediler.

Stokholm'de Denise'le bana çocuklarımız Minouche ve kocası Rick Sheinfeld ve Paul ile karısı Emily, ayrıca ilk torunlarımız katıldı: Paul ile Emily'nin kızları Alison, ki o zaman sekizindeydi ve beş yaşındaki Libby. (Mino-

³ Nobel'in ve vasiyetinin kısa tarihçesi de dahil Nobel Ödülü bahsi için bkz. B. Feldman, *The Nobel Prize*, New York: Arcad, 2000); ve I. Hargittai, *Nobel Prizes, Science, and Scientists*, Oxford: Oxford University Press, 2002.



29.1 Ailem Stokholm'de. Ayaktakiler soldan sağa: Alex ve Annie Bystry (yeğenlerim), Jean Claude Bystry (babaları, Denise'in kardeşi), Ruth ve Gerry Fischbach (Ruth, Denise'in kuzenidir), Marcia Bystry (Jean Claude'un karısı). Oturanlar, soldan sağa: Libby, Emily ve Paul Kandel, Denise, ben, Minouche ve kocası Rick, Allison. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

uche Stokholm'e geldiğinde Maya'ya hamileydi, henüz iki yaşındaki oğlu Izzy ise Rick'in anne babasıyla kalmıştı.)

Denise'le birlikte ayrıca Columbia Üniversitesi'nden kıdemli meslektaşlarımızı davet etmiştik: Jimmy ve Cathy Schwartz, Steve Siegelbaum ve Amy Bedik, Richard Axel, Tom Jessell ve Jane Dodd, John Koester ve Kathy Hüten. Uzun süredir dostum olan bu insanlara gönül borcum büyük. Bu iki grup arasında köprü kuranlar, Ruth ve Gerry Fischbach çiftiydi. Ruth, Denise'in ikinci dereceden kuzeni ve Columbia Biyoetik Merkezi'nin yöneticisidir. Gerry, muhteşem bir sinirbilimci ve Amerika Birleşik Devletleri bilim camiasının önderlerinden biridir. Stokholm'e geliştikten kısa süre önce Gerry'ye Hekimler ve Cerrahlar Koleji'nin dekanlık makamı ve Columbia Üniversitesi sağlık bilimlerinin başkan yardımcılığı teklif edilmişti. Stokholm'e geldiğinde teklifi çoktan kabul etmiş ve haliyle

benim yeni patronum olmuştu.

Bu fırsatı kaçırmak olmazdı. Stokholm'de kalışımız sırasında serbest olduğumuz akşamlardan birinde Denise'le birlikte, Grand Hotel'in güzel yemek salonunda, İsveç'e davet ettiğimiz tüm misafirlerimiz ve akrabalarımız için bir akşam yemeği verdik. İsveç'e gelip bizimle bu harika olayı kutlayan herkese teşekkür etmek istemiştik. Bunun ötesinde, Gerry'nin Columbia'da dekan ve başkan yardımcısı oluşunu kutlamak istemiştik. Hep birlikte eğlenceli bir akşam geçirdik (Resim 29.1).

8 Aralık günü öğleden sonra Arvid, Paul ve ben, Karolinska Enstitüsü'nde, enstitünün öğretim üyeleri ve öğrencileri ve misafirlerimiz ile akrabalarımız önünde Nobel seminerlerimizi verdik. Kendi çalışmam hakkında konuştum; *Aplysia*'yı tanıtırken, bunun güzel bir hayvan olmakla kalmayıp aynı zamanda çok da yetkin bir canlı olduğunu söylemekten kendimi alamadım. Sonra ekrana, ilk yüksek lisans öğrencilerimden biri olan Jack Byrne'nin bana yolladığı, boynuna Nobel Ödülü madalyası asılmış bir *Aplysia*'yı gösteren harika resmi yansıttım (Resim 29.2). İzleyici kahkahaya boğuldu.

Her sene ödül yemeğine en yakın Cumartesi günü, Stokholm'un yaklaşık yedi bin kişilik Yahudi cemaati, ödül kazanan Yahudileri Büyük Stokholm Sinagogu'na, haham tarafından bizzat kutsanmak ve özel bir hediye almak üzere davet eder. 9 Aralık günü meslektaşlarımdan ve ailemden oluşan kalabalık kafiyle birlikte sinagoga gittim. İbadet sırasında kısa bir yorum yapmam istendi ve bana sinagogun camdan güzel bir minyatürünü verdiler; cemaatten bir kadın Denise'e kırmızı gül hediye etti; savaş sırasında o kadın da Fransa'da saklanmış.

Ertesi gün, 10 Aralık'ta Kral XVI. Carl Gustaf'dan Nobel Ödülü'nü aldık. Stokholm Konser Salonu'ndaki merasim, harika ve hatırlamaya değer bir tören oldu. Her ayrıntı, yüzyıllık deneyim sayesinde mükemmelliğe



29.2 *Aplysia*, Nobel Ödülüyle. (Jack Byrne'nin izniyle)

erişmişti. Alfred Nobel'in ölümünü anmak üzere Konser Salonu, Nobel'in son yıllarını geçirdiği İtalya'nın San Remo kentinden gelen çiçeklerle bezenmişti. Herkes beyaz papyon ve smokinden oluşan resmî kıyafet içindeydi ve havada muhteşem bir bayram ruhu vardı. Sahnenin arkasında bir balkona yerleşmiş olan Stokholm Filarmoni Orkestrası, merasim sırasında zaman zaman müzik çaldı.

Tören akşam üzeri saat dörtte başladı. Ödül kazananlar ve Nobel şurası sahnede toplandıktan sonra Kral, Kraliçe Silvia'yla, üç çocuklarıyla ve halası Prenses Lilian'la birlikte görüldü. Kraliyet ailesi yerini alınca, mevki makam sahibi iki bin kişiden oluşan topluluk ayağa kalkıp hep birlikte kraliyet marşını okudular. Alfred Nobel'in büyük bir tablosu yukarıya asılmıştı.

Resmî tören, Nobel Vakfı yönetim kurulu başkanı Bengt Samuelsson'un İsveççe yorumlarıyla açıldı. Ardın-

dan beş ödül komitesinin temsilcileri konuştu, ödüllendirilen keşifleri ve başarıları tanıttılar. Fizyoloji-tıp ödülümüzü, kıdemli sinir fizyoloğu ve Karolinska Enstitüsü Nobel Komitesi üyesi Urban Ungerstadt tanıttı. Katkılarımızı sırayla İsveççe sıraladıktan sonra, bize İngilizce hitap etti:

Sevgili Arvid Carlsson, Paul Greengard ve Eric Kandel. “Sinir sisteminde sinyal iletimi” alanındaki keşifleriniz, beynin işlevine dair anlayışımızı gerçekten değiştirmiştir.

Arvid Carlsson’un araştırmalarından artık biliyoruz ki Parkinson hastalığı, sinapsta dopamin salgılanması kusurundan kaynaklanıyor. Kaybedilmiş bu işlevi basit bir molekülle, L-DOPA’yla telafi edebiliriz; boşalan dopamin stoklarını bu molekül tazeler ve milyonlarca insanın hayatını güzelleştirebilir.

Paul Greengard’ın araştırması bize bu işin mekanizmasını gösterdi. İkinci haberciler, protein kinazları nasıl etkinleştiriyor ve bu proteinler, hücresel tepkimelerde nasıl değişiklikler yaratıyor. Sinir hücrelerine gelen farklı transmitter molekülü girdilerinin yönetilmesinde fosforlama ediminin oynadığı merkezi rolü anlamaya başladık.

Son olarak Eric Kandel’in çalışmaları bize gösterdi ki bu transmitter molekülleri, ikinci transmitterler ve protein fosforlanması aracılığıyla, uzun ve kısa süreli belleği oluşturuyor, var olma ve dünyamızda anlamlı bir şekilde ilişki kurma yetimizin temelini atıyorlar.

Karolinska Enstitüsü Nobel Şûrası adına, en içten tebriklerimizi iletiyorum ve Majesteleri Kral’ın ellerinden Nobel Ödülü’nü almak için bir adım ileri çıkmanızı rica ediyorum.

Arvid, Paul ve ben tek tek ileri çıktık. Hepimiz Kral’la el sıkıştık ve ondan, altın bir madalyanın bulunduğu deri bir kutu içinde süslü birer sertifika aldık. Madalyanın bir yüzünde Alfred Nobel’in sureti var (Resim 29.3), öteki yüzünde ise iki kadın; kadınlardan biri tıp erbabını temsil ederken, öteki hasta bir kızı temsil ediyor. Kucağında açık bir kitap tutan tıp erbabı, bir kayadan damlayan suyu topluyor ki hasta kızın susuzluğunu giderebilsin. Trom-



29.3 Nobel Ödülü töreninin sona erişinin ardından torunlarım Libby ve Allison sahnede benimle. Nobel madalyasını tutuyoruz. (Eric Kandel'in kişisel koleksiyonundan)

petler gürlerken, önceden belirtildiği gibi üç kere eğilerek selam verdim: bir kez Kral'a, bir kez Nobel şûrasına ve son olarak Denise, Paul, Emily, Minouche, Rick ve seçkin izleyicilere. Yerime oturduğumda, Stockholm Filarmoni Orkestrası, Mozart'ın eşsiz klarnet konçertosunun üçüncü ölçüsünü çaldı. Benim gibi Viyanalıların mizacına uyan bu ezgiler, böyle anlarda her zamankinden daha da sevimli geliyor kulağa.

Ödül töreninden hemen sonra, belediye binasında verilen resmî ziyafete katıldık. 1923'te tamamlanmış bu muhteşem bina, İsveçli büyük mimar Ragnar Ostberg tarafından Kuzey İtalya meydanları çizgisinde tasarlanmış. Büyük salonun ortasına yerleştirilmiş seksen kişilik masada ödül sahipleri, kraliyet ailesi, başbakan ve çeşitli üst düzey konuklar ağırlandı. Ödül sahiplerinin misafirleri, ödül veren kurumların üyeleri, büyük üniversitelerin temsilcileri, hükümetten ve sanayiden yüksek düzey temsilciler, ortada duran masanın etrafına yerleştirilmiş yirmi

altı masaya oturtuldu. Her İsveç üniversitesinden ve bazı kolejlerden gelmiş öğrenciler duvar kenarında oturmuştu.

Yemekten sonra her ödül sahibi ya da ödül kazanan her ekipten bir sözcü, birkaç kelam etmek üzere podiyuma çıktı. Ekibimiz adına sözü ben aldım:

Delfi'de Apollon tapınağının kapısı üzerine, "Kendini Bil", sözü kazanmıştır. İnsan zihninin doğası hakkında kafa yormuş ilk kişiler olan Sokrates ve Platon'dan beri çağlar boyunca Aristoteles'ten Descartes'a, Strindberg'e, Ingmar Bergman'a kadar ciddi düşünürler, kişinin kendini ve davranışlarını anlamasının bilgelik olduğunu düşünmüştür...

Bu gece burada onurlandırdığımız Arvid Carlsson, Paul Greengard ve ben ve bizim neslimizin bilimcileri, zihinle ilgili soyut felsefi soruları, biyolojinin deneyci diline çevirmeye çalıştık. Çalışmalarımıza rehberlik eden kilit ilke şudur: Zihin, beynin yürüttüğü bir dizi işlemde meydana gelir ve beyin, dış dünyayla ilgili algımızı inşa eden, dikkatimizi sabitleyen ve edimlerimizi denetleyen acayip karmaşık bir hesap cihazıdır.

Üçümüz, sinir hücreleri içindeki ve arasındaki sinyalleşmenin biyokimyasının, zihinsel süreçlerle ve zihinsel bozukluklarla nasıl bir ilişkisi olduğunu belirleyerek, zihni moleküllerle ilintilendirme yolunda ilk adımları attık. Beyinde sinir ağlarının sabit olmadığını bulduk; bilakis, sinir hücreleri arasındaki iletişim, İsveç'teki harika molekül farmakolojisi fakültenizde keşfedilen nörotransmitter molekülleriyle düzenlenir.

Geleceğe doğru baktığımızda, bizim neslimizin bilimcileri, zihin biyolojisinin bu yüzyıl için bilimsel öneminin, gen biyolojisinin 20. yüzyıl için taşıdığı önem kadar büyük olacağına inanıyor. Daha geniş bir bağlamda bakarsak, zihne yönelik bilimsel araştırmalar, umut vadeden bir bilimsel meraktan fazlası demektir; aynı zamanda insana dair önemli bir serüvendir. Zihin biyolojisi, doğal dünyayla ilgilenen müspet bilimler ile insan deneyimlerinin anlamını ele alan beşeri bilimler arasında köprü kurar. Bu yeni sentezden gelen içgörüler, psikiyatrik ve nörolojik bozukluklara dair anlayışımızı geliştirmekle kalmayacak, aynı zamanda kendimizi daha derinden kavramamızı da sağlayacak.

Aslında, bizim neslimizde bile, benliğin daha derinden anlaşılmasına yönelik başlangıç düzeyinde birtakım biyolojik içgörüler kazandık. Her ne kadar o deyişin kelimelerinin artık Delfi'deki taşa kazılı olmadığını bilsek de, bu kelimeler beynimizde şifrelenmiştir. Yüzyıllar boyunca o deyiş insan belleğinde, bugün cömertçe ödüllendirdiğiniz ve yeni yeni anlamaya başladığımız, beynin moleküler süreçleri tarafından muhafaza edilmiştir.

Resmî ziyafetin ardından dansa geçildi. Sınırlı ve nadiren icra ettiğimiz vals becerilerimizi cilalamak için Denise'le birlikte dans dersleri almıştık; ancak Denise sonsuz hüsranı uğrasa da, dans etme şansımız pek olmadı. Yemek biter bitmez arkadaşlarımız yanımıza geldiler ve onlarla çene çalmak öyle hoşuma gitmişti ki sıvışıp dans etmeyi canım hiç istemedi.

Kral ve Kraliçe bizi Kraliyet Sarayı'nda 11 Aralık'ta düzenleyecekleri yemeğe davet etmişlerdi. 13 Aralık, Santa Lucia günüdür ve İsveç'in bir ay süren Noel kutlamalarının başlangıcıdır; o sabah Paul'u, Arvid'i ve beni, mum taşıyan ve onurumuza Noel şarkıları söyleyen çoğunluğu kadın genç kolej öğrencileri uyandırdı. Ardından, başkentten ayrılıp Uppsala Üniversitesi'nde bir dizi seminer verdik ve Stokholm'de tıp fakültesi öğrencilerinin düzenlediği çok eğlenceli Santa Lucia yemeği için alelacele geri döndük. Ertesi gün New York'a gitmek üzere yola çıktık.

Dört yıl sonra, 4 Ekim 2004 tarihinde Denise'le birlikte Viyana'dan New York'a Lufthansa'yla uçuyorduk ki hostes, dostum ve meslektaşım Richard Axel ile eski doktora sonrası öğrencisi Linda Buck'ın, Columbia Üniversitesi'nde koku duyası üzerine yaptıkları çığır açıcı çalışmalardan ötürü Fizyoloji-Tıp Nobel'i'ni kazandıkları mesajını ilettiler. Aralık 2004'te hepimiz Richard'ı ve Linda'yı kutlamak için tekrar Stokholm'e gittik. Hayat gerçekten de bir döngüymüş!⁴

⁴ Amerikalı ödül sahiplerinin akademik çalışmalarına ilişkin sosyolojik bir inceleme için bkz. H. Zuckerman, *Scientific Elite: Nobel Laureates in*

Nobel Ödülü'nü kazandığım haberini Stokholm'den aldıktan birkaç hafta sonra, Avusturya Cumhurbaşkanı Thomas Klestil beni tebrik etmek için bir mektup yazdı. Viyana kökenli olup Nobel Ödülü kazandığım için beni onurlandırmayı arzuladığını ifade etti. Fırsattan yararlanıp, "Avusturya'nın Nasyonal Sosyalizme Tepkisi: Bilim ve Beşeri Bilim Akademisyenliği Üzerindeki Etkileri" başlıklı bir sempozyum düzenlemeyi teklif ettim. Amacım, Hitler dönemine Avusturya'nın verdiği tepki ile Almanya'nın tepkisini kıyaslamaktı; Avusturya, günahlarını inkâr ederken, Almanya geçmişiyile dürüstçe yüzleşmeye çalışıyor.

Cumhurbaşkanı Klestil teklifi heyecanla kabul etti ve günümüz Viyanasında Yahudilerin sıkıntılı durumu hakkında yaptığı bazı konuşmaları gönderdi. Ardından, sempozyumu düzenlememe yardım etmesi için Eğitim Bakanı Elisabeth Gehrler'le temas kurmamı sağladı. Gehrler'e, sempozyumun üç işleve hizmet etmesini umduğumu söyledim: Birincisi, İkinci Dünya Savaşı sırasında Nazilerin Yahudileri yok etme çabasında Avusturya'nın rolünün kabul edilmesine yardımcı olmak; ikincisi, Nazi dönemi sırasında üstlendiği rolü Avusturya'nın üstü kapalı bir şekilde inkâr etmesiyle uğraşmak; üçüncüsü, Viyana'nın Yahudi cemaatinin ortadan kaybolmasının akademi için önemini değerlendirmek.

İlk iki meselede Avusturya'nın sicili oldukça net. Avusturya Almanya'ya katılmadan önce on sene boyunca Avusturya nüfusunun önemli bir kısmı Nazi partisine üyeydi. İlhakın ardından, Avusturyalılar büyük Alman Reich'ının nüfusunun yüzde sekizini oluşturuyordu; fakat Yahudileri yeryüzünden silmek için çalışan görevlilerin yüzde otuzdan fazlası Avusturyalıydı. Polonya'daki ölüm kamplarından dördünü Avusturyalılar yönetiyordu ve Reich içinde başka yönetim kademelerini de ellerinde tutuyorlardı: Hitler'e ilaveten, Gestapo'nun başı Ernst Kaltenbrunner ve yok etme programından sorumlu Adolf

Eichmann da Avusturyalıydı. Yahudi soykırımını esnasında hayatını kaybetmiş altı milyon Yahudiden yaklaşık yarısının, Eichmann'ın emrindeki Avusturyalı görevliler tarafından öldürüldüğü tahmin ediliyor.

Ancak, Yahudi soykırımına faal katılımlarına rağmen Avusturyalılar, Hitler'in saldırganlığının kurbanı olduklarını iddia eder; Avusturya tahtının talibi Otto von Habsburg, Hitler'in savaşına kurban giden ilk özgür ulusun Avusturya olduğuna müttefikleri ikna etmeyi başarmıştı. 1943'te henüz savaş sona ermemişken hem Amerika Birleşik Devletleri hem de Sovyetler Birliği bu savı kabul etmeye istekliydi; çünkü von Habsburg bu sav sayesinde, Avusturya'nın Nazilere göstereceği direncin hareketleneceğini ve Avusturyalıların savaşmaya ayak direyeceğini düşünmüştü. İleriki yıllarda iki müttefik bu efsaneyi sürdürdü ki Soğuk Savaş sırasında Avusturya tarafsız kalsın. 1938 ile 1945 arasında yaptıklarından sorumlu tutulmadığı için, Avusturya, savaştan sonra Almanya'nın kalkıştığı ruhunu sorgulama ve temizleme işleminden asla geçmedi.

Avusturya bu 'incinmiş masum' etiketini hemen kabullendi. Bu tutum, Avusturya'nın savaştan sonra yaptığı pek çok işte görülebilir; Yahudilerin mali iddialarıyla ilgili muamelesi dahil. Ülkenin Yahudilere tazminat ödemeye en başta kesin bir biçimde karşı çıkışı, Avusturya'nın da saldırıya kurban gittiği önermesine dayanıyordu. Bu şekilde, Avrupa'nın en eski, büyük ve en seçkin Yahudi cemaatlerinden birinin hayatta kalan üyeleri, savaştan sonra ikinci kez, hem mali hem de manevi haklarından mahrum edilmiş oldu.

Müttefikler, Avusturya'yı tazminat ödemekten muaf tutarak bu sözde masumiyeti en başta onaylamış oldu. Müttefik işgal kuvvetleri, 1945'te savaş suçluları yasasını geçirmesi için Avusturya parlamentosuna baskı yapmıştı, fakat 1963'e kadar bu önlemleri fiiliyata geçirecek savcılık makamı kurulmadı. Sonuçta çok az kişi yargılandı ve bunların çoğu aklandı.

Avusturya'nın fikrî kaybı eşit ölçüde net ve büyüktür. Hitler'in gelmesiyle günler içinde Viyana'nın entelektüel dünyası karman çorman oldu. Üniversitenin tıp fakültesinin yaklaşık yüzde ellisi Yahudi olduğu gerekçesiyle kurumdan atıldı; oysa bu tıp fakültesi, Avrupa'nın en büyüklerinden ve seçkinlerinden biriydi. Viyana tıbbı, bu "temizleme" harekâtından sonra asla kendine gelemedi. Üçüncü Reich'in çöküşünden sonra, Yahudi akademisyenlere yapılmış haksızlığı gidermek ya da o öğretim üyelerini yeniden toplamak üzere çok az şeyin yapılması özellikle can sıkıcıdır. Viyana'ya geri gelmesi için ancak birkaç Yahudi akademisyen davet edildi, kaybettikleri mülkleri ya da gelirleri için tazminat alanlar daha da azdı. Dönenlerden bazıları üniversitedeki konumlarına tekrar getirilmediler ve neredeyse hepsi, zamanında ellerinden alınmış olan evlerini ve yurttaşlıklarını geri kazanmakta büyük zorluklar yaşadı.⁵

Savaş sırasında Viyana'da kalmış, Yahudi olmayan pek çok öğretim üyesinin Nazi olması, fakat savaş sonrasında akademik mevkilerini korumaları aynı ölçüde can sıkıcıdır. Dahası, insanlığa karşı suç işledikleri için zamanında öğretim üyeliğini bırakmaya zorlanmış kimileri daha sonra yeniden üniversiteye alınmıştır.

Örnek vermek gerekirse Eduard Pernkopf'tan bahsedebiliriz; 1938'den 1943'e kadar tıp fakültesi dekanlığı ve 1943'ten 1945'e kadar Viyana Üniversitesi'nin rektörlüğünü yapan Pernkopf, Hitler Avusturya'ya girmeden önce de Naziydi. 1932'den Nasyonal Sosyalist Parti'nin "destekçi" üyesi, 1933'ten itibaren ise resmî üyesiydi. Avusturya'nın Almanya'ya katılmasından üç hafta sonra dekan olarak

⁵ Yahudi hekim akademisyenlerin kaderinden *Weiner Klinische Wucheschrift*'in [Viyana Haftalık Klinik Dergisi] özel sayısında (27 Şubat, 1998) bahsediliyor; Viyana'nın en önemli tıp dergisidir ve özel sayının başlığı, "Viyana Tıp Fakültesi'nde Yahudi Öğretim Üyelerinin Atılmasının Altmışınıncı Yılı" idi. Bu meseleyi Peter Malina, Eduard Pernkopf'u örnek göstererek anlatır; s. 193-201. Ayrıca bkz. G. Weisman, "Springtime for Pernkopf", *Hospital Practice* 30, 1985:142-168.



29.4 Viyana Üniversitesi tıp fakültesi dekanı Eduard Pernkopf, Hitler'in Viyana'ya girişinden birkaç hafta sonra, Nisan 1938'de öğretim üyeleriyle buluşuyor. Dekan ve disiplin içindeki öğretim üyeleri birbirlerini "Heil Hitler!" diye selamlıyor. (Viyana, Österreichische Gesellschaft Zeitgeschichte'nin izniyle)

atandı; kadrosunun tüm Yahudi üyelerini kovduğu tıp fakültesi kadrosunun karşısına Nazi üniformasıyla çıktı ve "Heil Hitler!" diye selam verdi (Resim 29.4). Savaştan sonra Müttefik Kuvvetler Pernkopf'u Salzburg'da hapsedti, fakat birkaç sene sonra salıverildi ve statüsü, savaş suçlusundan daha alt bir düzeye indirildi. Belki de en sarsıcı olan şey, *Atlas of Anatomy* [Anatomi Atlası] başlıklı kitabını bitirmesine izin verilmesiydi; bu kitabın, Avusturya toplama kamplarında öldürülmüş insanların teşrihini temel aldığı düşünülüyor.

Pernkopf, savaş sonrası dönemde "ıslah edilmiş" pek çok Avusturyalıdan sadece biriydi. O insanların bu şekilde ıslahı, Avusturya'nın Nazi dönemi olaylarını unutmama, bastırma ve inkâr etme eğilimini vurgular. Avusturya'nın tarih kitapları, ülkenin işlediği insanlık suçlarını geçiştirirken, arsız Naziler savaştan sonra Avusturya'nın yeni nesilleri-

ni eğitmeyi sürdürdü. Avusturya'nın önde gelen siyaset tarihçilerinden Anton Pelinka, bu olayı "büyük Avusturya tabusu" diye adlandırmıştır. Simon Wiesenthal'in, Nazi savaş suçları için kurduğu belgesel merkezini Almanya'da değil Avusturya'da açmasının sebebi tam da bu ahlaki boşluktur.

Ben dahil Avusturyalı Yahudilerin çekingenliği bir bakıma bu tabuya katkıda bulunmuştur. 1960'da Viyana'yı ilk ziyaretimde yanıma gelen adam Hermann Kandel'in oğlu olduğumu fark ettiğinde, ikimiz de aradan geçen yılları konu etmemiştik. Yirmi yıl sonra Stephen Kuffler ve ben Avusturya Fizyoloji Derneği'ne onur üyeleri olarak tanıtıldığımızda, bizi tanıtan akademi kodamanı, Viyana'dan kaçışımızı sanki hiç olmamış gibi geçiştirdiğinde, ikimiz de itiraz etmedik.

Ancak, 1989'a gelindiğinde artık sessiz kalmak istemiyordum. Harika bir molekül biyoloğu olan İsviçreli Max Birnstiel, Moleküler Patoloji Enstitüsü'nün açılış sempozyumuna katılmam için o bahar beni Viyana'ya davet etmişti. Max'ın Viyana bilimine zindelik katacağı açıktı. Sempozyum Nisan ayında düzenlendi; Viyana'yı terk ettiğim günün üzerinden neredeyse elli yıl geçmişti ve bu zamana denk gelmesi beni heyecanlandırıyordu.

Seminere, Viyana'yı terk etme sebebime ve şehre yeniden döndüğümde nasıl çelişik duygular hissettiğime dair bazı yorumlarla başladım. Viyana'ya duyduğum sevgiyi betimledim; onca sevdiğim müziği ve sanatı burada öğrenmiştim, ayrıca maruz kaldığım aşağılanmadan dolayı müthiş öfkeyi, hüsranı, acıyı da burada öğrenmiştim. Amerika Birleşik Devletleri'ne gidebildiğim için ne kadar talihli olduğumu da ekledim.

Bu sözlerimi bitirdikten sonra ne alkışlayan ne de takdir eden oldu. Kimse tek kelime etmedi. Daha sonra, ufak tefek yaşlı bir kadın bana yaklaştı ve tipik Viyanalı edasıyla "Canım, tüm Viyanalılar da kötü değildi ki!" dedi.

Cumhurbaşkanı Klestil'e önerdiğim sempozyum Haziran 2003'te düzenlendi. Columbia Üniversitesi'nden meslektaşım ve iyi dostum olan Fritz Stern, bu sempozyumu düzenlememe yardımcı oldu; sempozyuma, o ve sempozyumun ele aldığı konularda uzman olan harika tarihçiler katıldı. Konuşmalarda, geçmişleriyle yüzleşmek bakımından Almanya, İsviçre ve Avusturya arasındaki farklar belirtildi, ayrıca onca harika akademisyenin yitirilmesinin, Viyana'nın entelektüel yaşamındaki yıkıcı sonuçlarından bahsedildi. Bu listede Popper, Wittgenstein ve Viyana çevresinin kilit felsefecileri; psikanalizin dünyadaki önderi Freud; Viyana'nın muhteşem tıp ve matematik kürsülerinin önderleri yer alır. Sempozyumun son gününde üç Viyanalı göçmen, Amerikan akademi dünyasının özgürleştirici etkisinden bahsetti; Santa Barbara California Üniversitesi'nden Nobel kimya ödüllü, Viyana göçmeni Walter Kohn ve ben, Viyana'daki deneyimlerimizi anlattık.

Bu sempozyum sayesinde, Yahudi cemaatiyle temas kurup, o kentte Yahudi olarak yaşamamanın neden bu kadar özel olduğu hakkında düşünme fırsatı yakaladım. Yahudi Müzesi'nde bir konuşma yaptım ve dinleyiciler arasından bazılarını, yakınlardaki bir restoranda akşam yemeğine davet ettim; yemekte geçmiş ve gelecek hakkında çene çaldık.

Birlikte akşam yemeği yediğim Viyana Yahudi cemaatinin üyeleri, bana kaybedilen bir şeyi anımsattı. Modern çağda Avusturya kültürünün ve akademisyenliğinin tarihi, Avusturyalı Yahudilerin tarihiyle koşuttur. 1860'tan 1916'ya dek süren geç Habsburg döneminde ve on yıl sonrasında Viyana'da Yahudi cemaatinin ulaştığı üretkenliği ve yaratıcılığı Avrupa'da ancak 15. yüzyıl İspanya'sındaki Yahudi cemaati aşmıştır. Hans Tietze 1937'de şu sözleri kaleme almıştı: "Yahudiler olmasaydı, Viyana bu konuma gelemezdi ve Viyana'sız Yahudiler, son yüzyıllardaki mevcudiyetlerinin en parlak çağını yitirmiş olurdu."⁶

⁶ George Berkley, *Vienna and Its Jews: The Tragedy of Success, 1880s-1980s*, Cambridge, Mass.: Abt Books, 1988; söz konusu kitap,

Viyana kültürü için Yahudilerin öneminden bahseden Robert Wistrich şöyle yazar:

20. yüzyıl kültürünü Freud'un, Wittgenstein'in, Mahler'in, Schönberg'in, Karl Kraus'un, Theodore Herzl'in katkıları olmaksızın kavrayabilir miyiz? ... Sekülerleşmiş bu Yahudi aydınları Viyana'nın ve aslında çağdaş dünyanın yüzünü değiştirdi. Avrupa'nın fikri ya da sanatsal yaratıcılığının (müzik hariç) ön saflarında olmayan bir kentin, çağdaş dünyanın yaratıcı zaferlerinin ve travmalarının deney laboratuvarına dönüşmesine yardımcı oldular.

Sempozyumun ardından, daha önce akşam yemeği yediğim kimi Viyanalı Yahudilerle yine buluştum ve onlarla sempozyumun bir işe yaradığını düşünüp düşünmediklerini konuştum. Viyanalı genç akademisyenlerin, Yahudi Soykırımını sırasında Avusturya'nın Alman Nazilerle isteyerek işbirliği yaptığını fark etmelerine sempozyumun yardımcı olduğunu belirttiler. Aynı zamanda gazeteler, televizyon, radyo ve dergiler aracılığıyla sempozyum, Hitler döneminde Avusturya'nın oynadığı role uluslararası camianın bir kesitinin odaklanmaya başladığına dikkat çekmişti. Bu durum, kademeli bir değişim yaşanabileceği konusunda bana umut verdi.

Ancak, Avusturya'nın Yahudi cemaatine olan ağır borcuyla ve sorumluluğuyla başa çıkmakta zorlandığını gösteren bir hadise yaşanmadı değil. Haziran 2003'te Viyana'dayken Walter Kohn ve ben, Viyana *Kultusgemeinde*'sinin, yani sinagoglardan, Yahudi okullarından ve hastanelerinden ve Viyana Yahudi mezarlığından sorumlu Yahudi sosyal hizmetler kurumunun, süregiden tahripkâr hareketlere karşı bu varlıkları koruma çabaları yüzünden iflas etmek üzere olduğunu öğrendik. Çoğunlukla Avrupa hükümetleri Yahudi kuruluşlarının bu tarz masraflarını üstlenir; fakat Avusturya hükümetinin ayır-

dığı ödenek yeterli değildi. Sonuç olarak, *Kultusgemeinde* kendi kasasını boşaltmak ve bütün malvarlığını harcamak zorunda kalmıştı. Hükümet, bu kurumun başkanı Ariel Muzicant'ın, sübvansiyonların yükseltilmesi taleplerine kulaklarını tıkamıştı.

Amerika Birleşik Devletleri'ne döndüğümüzde Walter Kohn'la birlikte bu sorunu giderebilir miyiz diye araştırdık. Walter, Avusturya'nın Los Angeles konsolosu Peter Launsky-Tieffenthal'ı tanıyordu; Launsky-Tieffenthal, kendisinin, Muzicant'ın, Wolfgang Schüssel'in (Avusturya şansölyesi), Walter'ın ve benim katılacağımız bir telefon konferansı ayarladı.

Telefon konferansı için her şeyin kararlaştırıldığını sanıyorduk, ama Schüssel son anda katılmaktan caydı. Bunun iki sebebi vardı. Birincisi, konferansa katılırsa Avusturya hükümeti Yahudi cemaati için yeterli çabayı sarf etmiyormuş izlenimi uyanır diye endişeleniyordu, ki bu durumu zaten inkâr ediyordu. İkincisi, Walter Kohn'la konuşmaya razıydı, ama benimle konuşmak istemiyordu; çünkü ben Avusturya'yı eleştiriyordum.

Bereket, sempozyum için Walter'la birlikte Viyana'dayken, Viyana şehrinin belediye başkanı ve Viyana eyaletinin valisi Michael Häupl'la da tanışmıştık. Eski bir biyolog olan Häupl'dan ikimiz de çok etkilenmiş, onunla güzel bir akşam geçirmiştik. Yahudi kuruluşunun yeterli parayı almadığını o da kabul ediyordu. Schüssel bizimle konuşmayı reddedince, Walter, Häupl'a mektup yazdı, o da federasyon düzeyine çıkmadan alt kademelerden harekete geçti. Häupl'un, Avusturya valilerini mali destek vermeleri konusunda ikna etmesi Walter'ı da beni de hoşnut etti. Haziran 2004'te eyaletler, en azından o zaman için *Kultusgemeinde*'yi iflas durumundan kurtardı.

Bu görüşmeler sırasında *Kultusgemeinde*'ye prensip gereği destek vermemiz gerektiğini düşünüyordum, yani tamamen manevi temellere dayanarak. Bildiğim kadarıyla bu kuruluşla kişisel bir bağım yoktu. Birkaç hafta sonra yanıldığımı öğrendim. İlkelere ilaveten, *Kultusgemeinde*'yi

desteklemek benim için meğer kişisel bir yükümlülükmüş.

Temmuz 2004'te, Washington D.C.'deki Soykırım Müzesi aracılığıyla babamın *Kultusgemeinde*'deki dosyalarına ulaştım. Bu dosyalarda babamın, önce benim ve ağabeyimin Amerika Birleşik Devletleri'ne yolculuk masraflarını, sonra da kendisinin ve annemin yolculuk masraflarını üstlenmesi için *Kultusgemeinde*'ye yolladığı başvuru dilekçeleri mevcuttu. Basitçe söylemek gerekirse: Amerika Birleşik Devletleri'ndeki mevcudiyetimi Viyana'daki *Kultusgemeinde*'nin cömertliğine borçluyum.

Belediye başkanı Häupl'un başansına rağmen bazı Viyanalı Yahudiler, Avusturya'da ne kendileri ne de çocukları için bir gelecek görüyor. Viyana'da Yahudi sayısı az. Şu an için sadece 9.000 civarında Viyanalı *Kultusgemeinde*'de Yahudi olarak kayıtlı, kayıtlı olmayan Yahudilerinin sayısının ise 8.000 olduğu düşünülüyor. Bu küçük rakam, asıl cemaatin savaşı sağ salim atlatmış ve savaştan sonra geri dönmüş küçük bir kesittir ya da Doğu Avrupa'dan Viyana'ya göç eden Yahudilerdir. Aynı zamanda bu durum, Yahudilerin göçünü tersine döndüremeyen ve Almanya'nın aksine, Doğu Avrupalı Yahudilerin Avusturya'ya göçünü teşvik edemeyen hükümetin başarısızlığını da ortaya koyuyor.

Viyana'nın bugünkü durumu bana Hugo Bettauer'in 1922'de kaleme aldığı taşlama romanı *The City Without Jews: A Novel About the Day After Tomorrow*'u [Yahudisiz Şehir: Yarından Sonrası Hakkında Bir Roman] anımsatıyor. Bettauer, yarının Viyanasını, Yahudi düşmanı yönetimin, onlara bile güvenemeyeceği için Hıristiyanlığa dönmüş Yahudiler dahil tüm Yahudi yurttaşları sınır dışı etmiş bir şehir olarak betimler. Yahudiler olmaksızın Viyana'nın fikrî ve sosyal yaşamı, tıpkı iktisadı gibi kötüye gider. Artık Yahudisi kalmamış olan şehir hakkında karakterlerden biri şu yorumu yapar:

Gözlerimi, kulaklarımı her zaman açık tutuyorum; sabahları alışverişimi yaparken, konserlerde, operada, tramvayda. İnsanların geçmişi daha bir özlemle andığımı işitiyorum; o

günleri hep güzellikle yadediyorlar... “Eski günlerde, henüz Yahudiler buradayken”; bu sözü, hayal edebileceğiniz her türlü ses tonuyla dile getiriyorlar ama nefret hariç [:] işte, bana kalırsa insanlar Yahudilerin ıssızlığını duyumsuyor artık.

Bettauer’in kitabında şehrin ileri gelenleri, Yahudilere Viyana’ya dönsünler diye yalvarmak zorunda kalır. Maalesef günümüzde bu son, en az seksen yıl önceki kadar gerçekçilikten uzak.

2004 yılının Eylül ayında Viyana’ya döndüm; amacım, sempozyum kitabının yayımlanmasını kutlamak ve *Orden pour le Merité*’in [liyakatlılar tabakası] güz toplantısına katılmaktı.⁷ Aslen 1748’de Prusya Kralı Büyük Friedrich tarafından kurulmuş olan *Orden*, önde gelen akademisyenlerden, bilimcilerden ve sanatçılardan oluşur; bunların yarısı Almandır yarısı da Almanca konuşan yabancılardır. Buna ilaveten Denise’le birlikte, çocuklarımızın da zorlamasıyla, Yom Kippur’u Viyana baş sinagogunda izlemeyi kararlaştırmıştık.

Sinagoga vardığımızda, binanın güvenlik görevlileriyle çevrili olduğunu gördük; Yahudi düşmanı Avusturyalıların ve Arapların şiddete başvurmasından kaygılanıyorlardı. Girmemize izin verdiklerinde, toplantıda her birimize erkekler ve kadınlar kısımlarının birinci sırasından koltuk ayrıldığını gördük. İbadetin bir noktasında haham Paul Claim Eisenberg, beni onurlandırmak istedi ve sahneye gelip Tevrat parşömenlerinin durduğu dolabın örtüsünü kaldırmamı rica etti. Gözlerim yaşla doldu; dondum kaldım ve bunu yapacak gücü kendimde bulamadım.

Ertesi gün *Orden* toplantısına katıldım. Avusturyalı onursal topluluk *Ehrenzeichen für Wissenschaft und Kunst*’la

⁷ 2003 Yazında düzenlenen sempozyumdan çıkan kitap: F. Stadler, E. R. Kandel, W. Kohn, F. Stern ve A. Zeilinger (ed.), *Österreichs Umgang mit dem Nationalsozialismus Springer Wien*, Viyana: Springer Verlag, 2004.

[Bilim ve Sanat Nişanı] bir araya geldik ve seksen yaşında dinç ve meşhur kent coğrafyacısı Elisabeth Lichtenberger'i dinledik; Viyana Ringstrasse'nin sosyal ve iktisadi yapısını araştıran Lichtenberger, Avrupa'nın geleceği konusunda Amerikan karşıtı bir seminer verdi. Öğle yemeği için ara verdiğimizde, Lichtenberger benden, Avusturya'daki yaşam ile Amerika Birleşik Devletleri'ndeki yaşam arasındaki farklılıklar hususunda düşüncelerimi öğrenmek istedi. Yanlış kişiye sorduğunu söyledim: 1939'da Viyana'dan kaçarak hayatımı zar zor kurtarmıştım; oysa Amerika Birleşik Devletleri'nde ayrıcalıklı bir yaşamım olmuştu.

O zaman Lichtenberger bana doğru eğildi ve şunu söyledi: "1938 ve 1939'da neler olduğunu açıklayayım. 1938'e dek Viyana'da korkunç bir işsizlik vardı. Ben bunu ailemden biliyorum; insanlar yoksuldu, baskı altındaydı. Her şeyin denetimi Yahudilerin elindeydi; bankalar, gazeteler. Çoğu hekim Yahudiydi ve yoksul düşmüş bu halkın parasını son kuruşuna kadar almak için insanları limon gibi sıkıyorlardı. Korkunçtu. Olan bitenlerin sebebi bu."

En başta şaka yaptığımı sandım, fakat şaka yapmadığımı anladığımda, ona döndüm ve resmen haykırdım: "*Ich glaube nicht was Sie mir sagen!*" "Benimle bu şekilde konuştuğunuza inanamıyorum! Sizin gibi bir akademisyen, Yahudi düşmanı bir Nazi propagandasını körü körüne dile getiriyor!"

Onu haşlamayı sürdürürken birkaç dakika içinde masamızın etrafındaki herkes şaşkın bakışlarla bize döndü. Sonunda, baktım ki üzerinde hiç etkim olmuyor, kadına sırtımı döndüm ve öbür yanımda duran kişiyle sohbetে başladım.⁸

⁸ Elisabeth Lichtenberger'in "Was war und was ist Europa?" [Avrupa neydi, ne oldu?] başlıklı seminerinin yayımlandığı kitap: *Reden und Gedenkworte* 32, 2004:145-156, Göttingen, Wallstein Verlag. Bu kitap neşredildikten birkaç ay sonra 25 Temmuz 2006 tarihinde Elisabeth Lichtenberger, Ekim 2004'te yaptığımız sohbet sırasında bana söylediği yorumların, kendi hissiyatını değil, içinde yaşadığı ortamın duygularını yansıttığını yazdı.

Lichtenberger'le girdiğim tartışma, Eylül 2004'te yaptığım ziyaret sırasında farklı yaşlardan Avusturyalılarla yaptığım, gerçek durumu açığa vuran üç sohbetten birincisiydi. İkinci sohbetim, elli yaşlarında bir kadınla gerçekleşti; *Orden*'de Avusturyalı bir meslektaşımın, kuantum fizikçisi Anton Zeilinger'in Viyana doğumlu sekreteri olan bu kadın bana şunu söyledi: "Geçen sene sempozyumda sarf ettiğiniz sözleri okumaktan memnun oldum. O zamana dek *Kristallnacht* hakkında hiçbir şey bilmiyordum!" Son olarak, otelin giriş salonunda Avusturyalı genç bir işadamı beni tanıdı ve şunu dedi: "Tekrar Viyana'ya gelmeniz sizin için ne harika. Bunu yapmak size çok zor gelmiş olmalı!"

Bu kanaatler, muhtemelen Avusturyalıların Yahudilere karşı tutumunun bir yelpazesini yansıtıyor; bu yelpaze çoğu kez yaşa bağlıdır. Üç neslin tavırlarındaki farklılaşmanın, Avusturya'da Yahudi düşmanlığının hafiflemesi için sinyal olduğunu umut ediyorum. Viyana'daki kimi Yahudiler bile buna şahit oluyor.

Bundan da teşvik edici iki hadise daha yaşadım. Birincisi, kitap konferansında Viyana Üniversitesi dekanı Georg Winkler'le tanıştırılmamdı. Winkler, üniversitenin Nazilerle işbirliği yaptığını kabul edip özür dilemek için yolunu değiştirip yanıma gelmişti. "Viyana Üniversitesi, kendini tahlil etmek ve Nasyonal Sosyalizmle ilgisini şeffaf kılmak için fazlasıyla uzun bir süre bekledi" dedi.

İkinci hadise, eskiden Habsburgların mesken tuttuğu kraliyet sarayı Hofburg'da *Orden*'le katıldığım bir cemiyet toplantısında gerçekleşti. Viyana'dayken, dört sene önce sempozyumu düzenlemem için beni davet eden Cumhurbaşkanı Klestil'in yakın zamanda öldüğünü öğrenmiştim. Bu toplantıda, yeni seçilen Avusturya cumhurbaşkanı Heinz Fischer'le tanıştım. Adımı hemen tanıdı ve Denise'le beni, Sacher otelinde özel bir akşam yemeğinde karısıyla kendisine katılmamız için davet etti. Cumhurbaşkanı bize, kayınpederinin 1938'de Nazilerce toplama kampına gönderildiğini, ancak İsveç vizesi alınca salıverildiğini an-

lattı. Hem Cumhurbaşkanı Fischer hem de karısı, Karl Popper'ı ve öbür Yahudi göçmenleri Viyana'ya dönüp yerleşmeye teşvik etmek için büyük çaba sarf etmişlerdi.

Yeni cumhurbaşkanı, Viyana'daki Yahudi yaşamıyla eski cumhurbaşkanından da çok ilgileniyordu. Buna ilaveten, Viyana'yı terk etmek zorunda kalmamdan altmış beş yıl sonra, Avusturya cumhurbaşkanının beni, şarap, akşam yemeği ve Sacher turtası eşliğinde, Sacher otelinde Viyana'nın Yahudi yaşamı hakkında özel ve dürüst bir sohbeteye davet etmesi koltuklarımı kabartmıştı.

Viyana'daki son günümüzde, 4 Ekim'de Denise'le birlikte havalimanına gitmeden önce Severingasse 8 numaranın önünde durduk. Daireye girmeye ya da altmış beş yıl önce bıraktığım küçük odaları dolaşmaya yeltenmedik. Dışarıda durup, güneş ışınlarının, artık soyulmaya başlamış ahşap kapıyı okşayışını izledik. Kendimi son derece huzurlu hissettim: Bu binadan ve Yahudi soykırımından sağ salim çıkıp nispeten zarar görmeden kurtulmuş olduğuna öyle memnundum ki.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

Bettauer, H., *The City Without Jews: A Novel of Our Time*, İngilizceye çeviren: S. N. Brainin, New York: Bloch, 1926; alıntı s. 130.

Sachar, H. M., *Diaspora: An Inquiry into the Cotemporary Jewish World*, New York: Harper&Row, 1985.

Wistrich, R., *The Jews of Vienna in the Age of Franz Joseph*, Oxford: Oxford University Press, 1989; alıntı s. viii.

Young, J. E., *The Texture of Memory: Holocaust Memorials and Meaning*, New Haven: Yale University Press, 1993.

30

BELLEKTEN ÖĞRENMEK: BEKLENTİLER

Bir şeyler öğretmekle ve araştırmalarla geçen elli yılın ardından, üniversitede, yani benim durumumda, Columbia Üniversitesi'nde bilim yapmayı hâlâ son derece ilginç buluyorum. Belleğin nasıl işlediği konusuna kafa yormaktan, nasıl kalıcı hale geldiği hakkında fikir yürütmekten, öğrencilerle ve meslektaşlarımla yaptığım tartışmalar aracılığıyla o fikirlere şekil vermekten, deney sonuçlarına göre bu fikirlerin düzeltildiğini görmekten büyük keyif alıyorum. Bilimde yol almaya devam ediyorum; bu işi yaparken sanki bir çocuk gibi naifçe eğleniyorum, merak duyuyorum, şaşırıyorum. Zihin biyolojisi alanında çalıştığım için kendimi ayrıcalıklı hissediyorum; bu alan, ilk aşkım psikanalizin aksine, son elli yılda muazzam gelişti.

O yılları gözden geçiriyorum ve başlanıçta biyolojinin, meslek hayatımın tutkusu haline geleceğini gösteren pek bir emarenin olmamasından etkileniyorum. Harry Grundfest'in laboratuvarında gerçekten araştırma yapmanın, yeni bir şey keşfetmek için deney yürütmenin heyecanını tatmış olmasaydım, çok farklı bir meslek hayatım ve çok farklı bir hayatım olabilirdi diye varsayıyorum. Tıp fakültesinin ilk iki senesinde zorunlu temel bilim derslerine girmiştik, fakat gerçekten araştırma yapana dek, bilim eğitimini, gerçekten umursadığım işi yapmam için bir önkoşuldan ibaret saymıştım: O zamanlar tıp icra etmek, hastalara bakmak, hastalıklarını anlamak, psi-

kanalist olmaya hazırlanmak istiyordum. Laboratuvarda çalışmanın, ilginç ve yaratıcı insanlarla işbirliği içinde bilim yapmanın, derslere girmekten ve bilim hakkında bir şeyler okumaktan epey farklı olduğunu gördüğümde şaşırmıştım.

Aslında, bana kalırsa bilim yapma süreci, gün be gün biyolojinin gizemlerini çözmek, sadece düşünsel açıdan değil, duygusal ve sosyal bakımdan da insanı ödüllendirir. Deney yapmak bana, dünyanın harikalarını baştan keşfetme heyecanını tattırıyor. Dahası, bilim, yoğun ve insanı düşünmeye iten bir sosyal bağlamda icra edilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bir bilimcinin hayatı, fikir alışverişiyle ve tartışmalarla geçer; Talmud geleneği de bu ilke üzerine kuruludur. Fakat dinî bir metni şerh etmek yerine, yüz milyonlarca yıldır iş başında olan evrim süreçlerinin yazdığı metinleri izah ediyoruz. Genç ve yaşlı meslektaşlarla, öğrencilerle ve yol göstericilerle yoldaşlık kurarak birlikte ilginç keşifler yapmanın verdiği harika hissi, insanların kalkıştığı çok az iş verebilir.

Amerikan biliminin eşitlikçi sosyal yapısı, bu yoldaşlığı teşvik eder. Çağdaş biyoloji laboratuvarında işbirliği dinamiktir ve sadece tavandan tabana inmez, aynı zamanda daha önemlisi, tabandan tavana seyrederek. Amerikan üniversitesinde yaşam, hem yaş hem de statü uçurumlarını, her zaman ilham verici bulduğum yöntemlerle kapatır. Çalışmalarıyla fikirlerimi epey etkilemiş olan Fransız molekül genetikçisi François Jacob bana, ilk ziyaretinde kendisini Amerika Birleşik Devletleri'nde en çok etkileyen şeyin, yüksek lisans öğrencilerinin, dünyaca ünlü DNA biyokimyacı Arthur Kornberg'e ilk ismiyle hitap etmesi olduğunu söylemişti. Bu benim için hiç şaşırtıcı değildi. Grundfest, Purpura ve Kuffler, bana ve tüm öğrencilerine her zaman eşitleri gibi muamele etmişlerdi. Bu tutum, 1955'in Avusturyasında, Almanyasında, Fransasında, hatta belki İngilteresinde mevcut değildi, mevcut olamazdı. Amerika Birleşik Devletleri'nde genç insanlar, eğer söyleyecek ilginç bir şeyleri varsa yüksek sesle ko-

nuşurlar ve onlara kulak kabartılır. Dolayısıyla, sadece yol göstericilerimden değil, olağanüstü yüksek lisans öğrencileriyle ve doktora sonrası araştırmacılarıyla günlük ilişkilerimden de bir şeyler öğrendim.

Laboratuvarımda işbirliği yaptığım öğrencileri ve doktora sonrası araştırmacılarını düşündüğümde, aklıma Rönesans sanatçısı Andrea del Verrocchio'nun resim atölyesi geliyor. 1470'den 1475'e uzanan dönemde bu atölye, art arda yetenekli genç sanatçılarla dolmuştu; bunlar arasında Leonardo da Vinci de vardı ve orada çalışırken Verrocchio'nun boyadığı tuvallere büyük katkıda bulunmuştu. Hâlâ bugün insanlar, Verrocchio'nun Floransa'da Uffizi Galerisi'nde asılı *İsa'nın Vaftizi* adlı tablosunu gösterip, "sol tarafta diz çökmüş o güzel meleği 1472'de Leonardo resmetmiş" diyor.¹ Keza, *Aplysia* nöronları ve sinapları hakkında konuşma yaparken ve bunlarla ilgili devasa çizimleri toplantı salonundaki ekrana yansıtırken, dinleyicilerime şunu derim: "Bu yeni kültür sistemini Kelsey Martin geliştirdi, bu CREB etkinleştiricisini ve baskılayıcısını Dusan Bartsch buldu, sinapstaki prion benzeri bu harika molekülleri Kausik Si keşfetti!"

En iyi haliyle bilim camiasına, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde değil bütün dünyada harika bir meslektaşlık ve ortak amaç hissi aşılanmıştır. Beyinde bellek depolanmasıyla ilgili ortaya çıkmakta olan tabloya çalışma arkadaşlarımla birlikte katkı yaptığım için ne kadar hoşnutsam, yeni zihin bilimine can veren uluslararası bilimciler camiasının başarılarının bir parçası olmaktan da o ölçüde gururluyum.

Meslek hayatımın kapladığı dönemde biyoloji camiası, genin ve genetik şifrenin moleküler doğasını anlamaktan bütün insan genomunun şifresini okumaya ve pek

¹ Leonardo da Vinci'nin Andrea del Verrocchio'nun resim atölyesindeki eğitimi için bkz. E. T. DeWald, *History of Italian Painting, 1200-1600*, New York: Holt Rinehart & Winston, 1961, özellikle s. 356-357.

çok insan hastalığının genetik temelini ifşa etmeye emin adımlarla ilerledi. Şimdi, zihinsel bozukluklar da dahil zihinsel işlevlerin pek çok yönünü anlamanın eşiğinde duruyoruz. Belki bir gün bilincin biyolojik zeminini bile anlayabiliriz. Son elli yılda biyoloji bilimlerinde olup bitenlerin sentezi olan bu topyekûn başarı olağanüstüdür. Söz konusu başarı, bir zamanlar betimlemelere dayalı bir bilim olan biyolojinin kavrayışını somut, mekanik bir düzeye çekti ve fizik ile kimyaninkine benzer bir bilimsel heyecan yarattı. Tıp fakültesine girdiğim dönemde çoğu fizikçi ve kimyacı, biyolojiyi “yumuşak bilim” addediyordu; bugün fizikçiler ve kimyacılar, bilgisayar bilimcileriyle, matematikçilerle, mühendislerle birlikte biyoloji alanlarında çalışmaya can atıyor.

Biyoloji bilimlerindeki bu sentezle ilgili bir örnek vereyim. Nöronlarla beyin işlevi ve *Aplysia* davranışları arasında ilinti kurmakta hücre biyolojisinden faydalanmaya başlamamdan kısa süre sonra Sydey Brenner ve Seymour Benzer, iki basit hayvanda daha nöronlar ile beyin işlevi ve davranış arasında ilinti kurmak için genetik yaklaşımlar aramaya koyuldu. Brenner, minik solucan *C. elegans*'ın davranışları üzerinde çalışıyordu; bu hayvanın merkezî sinir şeridi sadece 302 hücreden meydana gelir. Benzer, meyve sineği *Drosophila*'nın davranışlarını araştırıyordu. Her deney sisteminin kendine has üstünlükleri ve zaafı bulunur. *Aplysia*'nın büyük, erişimi kolay sinir hücreleri var, fakat geleneksel genetik çalışmaları için çok uygun değildir; *C. elegans* ve *Drosophila*, genetik deneyler için son derece uygunlar, fakat sinir hücreleri küçüktür ve hücre biyolojisi araştırmalarına pek uymaz.

Yirmi yıl boyunca bu deney sistemleri farklı gelenekler içinde, ayrı çizgilerde gelişti. Bu sistemlerin içsel koşutlukları göz önünde değildi; fakat çağdaş biyolojinin gücü bunları gitgide yakınlaştırdı. *Aplysia*'da, önce rekombinant DNA teknikleri şimdi de DNA'sının ve genomunun eksiksiz haritası sayesinde, tek tek hücrelerde genleri taşıma ve yönlendirme gücüne sahibiz. Bunu ta-

mamlayacak biçimde, hücre biyolojisindeki yeni ilerlemeler ve daha karmaşık davranış çözümlerinin devreye girmesi, meyve sineği ve solucanın davranışlarına yönelik hücresel yaklaşımları mümkün kılıyor. Sonuç olarak, gen ve protein biyolojisinin çerçevesini güçlü şekilde belirlemiş olan evrimde moleküllerin muhafaza edilmesi olgusu, artık hücrelerin, sinir devrelerinin, davranışların ve öğrenmenin biyolojisinde de görülüyor.

Her ne kadar insanı derinden tatmin etse de, bilimde meslek hayatını sürdürmek hiç kolay değil. Yoğun haz aldığım anlar oldu; bilimin günlük etkinlikleri fikrî açıdan insana zindelik katar. Fakat bilim yapmanın eğlencesi, bilginin nispeten bilinmeyen alanlarında dolaşmaktır. Bilinmeye atılan herkes gibi, yalnızlık, belirsizlik hissettiğim, gidecek yol bulamadığım zamanlarım oldu. Yeni bir macraya girdiğim her seferinde, hem arkadaşlarımdan hem de bilim meslektaşlarımdan iyi niyetli insanlar bu yola sapmamam yönünde tavsiyede bulundu. Güvensizlik hissinin hoş karşılamayı ve kilit meselelerde kendi hükmüme güvenmeyi erkenden öğrenmek zorunda kaldım.

Benim yaşadıklarım eşsiz sayılmaz. Araştırmalarında azıcık da olsa yeni bir doğrultuya girmeye çabalamış çoğu bilimci, bu patikaların gerektirdiği tüm zorluklarla ve hüsrarla birlikte, tehlikeye atılmasın diye kendilerini ihtiyatla uyarılara dair benzer öyküler anlatır; fakat çoğumuz için, ilerleme karşıtı uyarılar, ancak macera ruhunu tutuşturur.

Meslek hayatımla ilgili verdiğim en zor karar, psikiyatri işinin olası güvencesini bırakıp güvencesiz araştırma alanına girmektir. İyi eğitilmiş bir psikiyatrist olmama ve hastalarla çalışmaktan zevk almama rağmen, Denise'in de yüreklendirmesiyle, 1965'te kendimi tam zamanlı araştırmaya adanmıştım. Bu kararı arkada bıraktıktan sonra, hazır neşeli bir ruh halindeyken Denise'le birlikte kısa bir tatile çıkmıştık. İyi arkadaşım Henry Nunberg'in davetini ka-

bul edip, anne babasının New York, Yorktown Heights'taki yazlık evinde birkaç gün geçirdik. O zamanlar Henry benim hastanem Massachusetts Akıl Sağlığı Merkezi'nde psikiyatri ihtisası yapıyordu. Denise ve ben, Henry'nin anne babasını az çok tanıyorduk.

Henry'nin babası Herman Nunberg, olağanüstü bir psikanalist ve etkili bir öğretmendi; yazdığı ders kitabına, berraklığından ötürü hayrandım. Psikiyatrinin pek çok yönüne, kapsamlı fakat dogmacı bir ilgi duyardı. Birlikte yediğimiz ilk akşam yemeğinde, *Aplysia*'da öğrenme edimiyle ilgili kariyer planlarımı heyecanla sıraladım. Herman Nunberg bana şaşkınlık içinde baktı ve ağzından şu sözler döküldü: "Bana kalırsa sizin psikanaliziniz tam başarılı olmamış; duygu aktarımınızı çözmüş gibi görünmüyorsunuz."

Bence bu yorum hem alaycı hem de durumla alakasızdı; 1960'larda pek çok Amerikalı psikanalist için tipik bir tutum; beyin araştırmalarına ilgi duymanın mutlaka psikanalizin inkârını gerektirmediğini anlayamıyorlardı. Eğer Herman Nunberg bugün hâlâ hayatta olsaydı, beyin bilimine kayan psikanaliz yönelimli bir psikiyatr için aynı hükme varmak aklının köşesinden dahi geçmezdi.

Aynı konu, meslek hayatımın ilk yirmi yılı boyunca nüksetti durdu. 1986'da, Morton Reiser Yale Üniversitesi Psikiyatri Bölümü'nün başkanıyken emekli olduğunda, ben dahil birkaç meslektaşını, onuruna düzenlenen sempozyumda konuşma yapmak üzere davet etti. Davet edilenlerden biri, Reiser'ın yakın iş arkadaşı Marshall Edelson'dı; meşhur bir psikiyatri profesörü ve Yale Üniversitesi Psikiyatri Bölümü'nün eğitim ve tıp araştırmaları şubesinin yöneticisiydi. Edelson konuşmasında, psikanaliz kuramını sinir biyolojisi temeline dayandırma çabalarını ya da farklı zihinsel süreçleri beyinde farklı sistemlerin icra ettiğine dair fikir geliştirme uğraşlarını, derin bir mantık hatasının tezahürü diye niteledi. Zihnin ve bedenin ayrı ayrı ele alınması gerektiğini söyledi. Aralarında nedensel bağlantılar arayamazmışız. Ona göre bilimciler,

nihayetinde, zihin ile beden arasındaki ayrımın, mevcut düşünce yöntemlerimizin yetersizliğinden kaynaklanan geçici bir yöntemsel aksaklık olmadığı, bunun yerine gelecekteki gelişmelerin aşamayacağı mutlak, mantıksal ve kavramsal bir bariyer olduğu sonucuna varacakmış.

Benim sıram geldiğinde, salyangozda öğrenme ve bellekle ilgili bir makale sundum. En sıkıcısından en görkemlisine kadar tüm zihinsel süreçlerin, beyinde doğduğuna işaret ettim. Dahası, belirtilerden bağımsız olarak tüm zihin hastalıkları, beyinde belirli değişikliklerle ilişkili olmak zorundadır, dedim. Soru yanıt kısmında Edelson doğruldu, psikoz hastalıklarının beyin işlevindeki bozukluklardan doğduğunu kabul ettiğini, ancak takıntılı-zorlanımlı nevroz ve endişe bozuklukları gibi Freud'un betimlediği ve psikanalistlerin muhatap olduğu bozuklukların beyin işlevi temelinde açıklanamayacağını söyledi.

Edelson'ın görüşleri ve Nunberg'in şahsi yargıları, onlara mahsus aşırı uç kanaatlerdir, fakat sayısı hiç de az olmayan birtakım psikanalistlerin daha kısa süre öncesine kadar korudukları düşünce biçimini temsil ediyorlar. Bu fikirlerin dar görüşlülüğü, özellikle de psikanalizi daha geniş sinirbilim bağlamında düşünme konusunda sergilenen isteksizlik, biyolojinin yeni altın çağında psikanalizin büyümesini engellemiştir. Geriye dönüp bakıldığında, Nunberg, hatta belki Edelson, zihnin ve beynin gerçekten ayrı olduğunu muhtemelen düşünmüyorlardı; herhalde, bu ikisini nasıl birleştireceklerini bilmiyorlardı.

1980'lerden bu yana, zihnin ve beynin nasıl birleştirileceği konusu netlik kazandı. Bunun sonucunda, psikiyatri yeni bir rol üstlendi. Çağdaş biyoloji düşüncesinin hem tetikleyicisi oldu hem de ondan faydalandı. Son birkaç yılda, psikanaliz camiası içinde zihin biyolojisine büyük ilgi duyulduğunu görüyorum. Her zihinsel durumun, bir beyin hali olduğunu ve her zihin bozukluğunun, beyin işlevinde bir bozukluk olduğunu artık anlıyoruz. Tedaviler, beyin yapısının ve işlevinin değiştirilmesi vasıtasıyla işliyor.

Memeli beyinde hipokampusu araştırmayı bırakıp deniz salyangozunda basit öğrenme biçimlerini araştırmaya geçtiğim zaman, farklı türde bir olumsuz tepkiyle karşılaştığım da oldu. O zamanlar memeli beyninde çalışan bilimciler arasında, memeli beyninin, balık ve kurbağa gibi alt kademe omurgalıların beyninden kökten farklı olduğu ve omurgasız beynden kıyaslanamayacak ölçüde karmaşık olduğu gibi güçlü bir anlayış mevcuttu. Hodgkin'in, Huxley'in ve Katz'ın mürekkep balığının devasa aksonunu ve kurbağanın sinir-kas sinapsını incelemek suretiyle sinir sistemi araştırmaları için bir temel atmış olması, bu memeli şovenlerine göre bir istisnaydı. Elbette tüm sinir hücreleri birbirine benzer, fakat sinir devreleri ve davranışlar, omurgalılarda ve omurgasızlarda çok farklıdır diyorlardı. Moleküler biyoloji, evrim boyunca genlerin ve proteinlerin inanılmaz biçimde muhafaza edildiğini açığa çıkarana dek bu hizip varlığını sürdürdü.

Son olarak, basit hayvanlarla yapılan araştırmaların ortaya çıkardığı molekül ve hücre düzeyindeki öğrenme ve bellek mekanizmalarının, daha karmaşık hayvanlar için genelleştirilip genelleştirilemeyeceği üzerine süregiden tartışmalar mevcuttu. Özellikle, duyarlılaştırma ve alışma acaba araştırmak için faydalı bellek biçimleri midir diye münakaşa ediliyordu. Hayvanların davranışlarını doğal ortamlarında araştıran etologlar, bu iki basit bellek biçiminin önemini ve yaygınlığını vurguluyordu. Fakat davranışçılar öncelikle, klasik ve işlemsel koşullama gibi çağrışimli öğrenme biçimlerinin altını çiziyordu; çünkü bunlar açıkça daha girift öğrenme biçimleriydi.

Nihayetinde tartışmalar iki şekilde çözüme kavuşturuldu. Birincisi, Benzer, *Aplysia*'da kısa süreli duyarlılaştırmada önemli rolü olduğunu bulduğumuz dairesel AMP'nin, daha girift bir hayvanda daha girift bir öğrenme biçimi için gerekli olduğunu kanıtladı; ismini koymak gerekirse, *Drosophila*'da klasik koşullama. İkincisi ve çok daha çarpıcısı, ilk kez *Aplysia*'da tespit edilen düzenleyici CREB proteininin, salyangozlardan sineklere, farelere, in-

sanlara varana dek çeşitli organizmaların pek çok öğrenme biçiminde kısa süreli bellekten uzun süreli belleğe geçişin önemli bir bileşeni olduğu bulundu. Aynı zamanda, sinaps ve nöron esnekliği gibi, öğrenmenin ve belleğin de, ortak bir mantığı ve kimi kilit bileşenleri paylaşan fakat molekül mekanizmalarının ayrıntılarında farklılık gösteren bir süreçler ailesini temsil ettiği anlaşıldı.

Kalkan toz dağıldıkça, çoğu vakada bu tartışmaların bilim için faydalı olduğu görülmüştür: Soruları geliştirmiş ve bilimi ileri taşımıştır. Doğru yolda ilerliyor olma hissi, benim için önemliydi.

Önümüzdeki yıllarda yeni zihin bilimi hangi doğrultuda ilerleyecek? Bellek depolanması araştırmalarında, ulu bir dağın henüz eteklerinde sayılırız. Bellek depolanmasının hücre ve molekül mekanizmalarına dair bir anlayışımız var, fakat bu mekanizmalardan yola çıkıp belleğin sistem özelliklerine varmalıyız: Farklı bellek türleri için hangi sinir devreleri önemli? Bir yüzün, sahnenin, ezginin ya da deneyimin iç temsili beyinde nasıl işleniyor?

Olduğumuz yer ile olmak istediğimiz yer arasındaki eşiği aşmak için, beyni araştırma yöntemlerimizde esaslı kavramsal değişiklikler gerçekleştirmeliyiz. Tekil proteinler, tekil genler ve tekil hücreler gibi temel süreçleri araştırmaktan sistem özelliklerini incelemeye geçmek, bu değişikliklerden biri olacaktır; pek çok proteinden meydana gelen mekanizmalar, karmaşık sinir hücresi sistemleri, tam organizmanın işlev görmesi, organizma grupları arasındaki etkileşim araştırılmalı. Hücre ve molekül yaklaşımları gelecekte de önemli bilgiler sağlamaya kesinlikle devam edecek; fakat sinir devrelerindeki iç temsillerin ya da devrelerin arasındaki ilişkinin sırlarını kendi başlarına ifşa edemezler; bunlar, hücre ve molekül sinirbilimini bilişsel sinirbilime bağlayan kilit adımlardır.

Sinir hücresi sistemlerini karmaşık bilişsel işlevlerle ilintilendiren bir yaklaşım geliştirmek için, sinir devresi

düzeyine çıkmamız ve farklı sinirsel devrelerdeki etkinlik örüntülerinin, tutarlı bir temsil oluşturmak üzere nasıl bir araya getirildiğini belirlememiz gerekecek. Girift deneyimleri nasıl algılayıp anımsadığımızı araştırmak için, sinir ağlarının nasıl örgütlendiğini, dikkatin ve bilinçli farkındalığın bu ağlardaki nöronların edimlerini nasıl düzenleyip biçimlendirdiğini öğrenmemiz lazım. Dolayısıyla biyoloji, model sistemleri tercih ederken, insan harici primatlara ve insanlara daha fazla odaklanmak zorunda kalacak. Bu iş için, tekil nöronların ve nöron ağlarının etkinliğini yansıtabilen görüntüleme tekniklerine gereksinim duyacağız.

Bu düşünceler beni, işe yeni başlıyor olsam hangi soruların peşinden giderim diye merak etmeye itti. Bilimsel bir sorunu ele alacaksam iki şartım var. Birincisi, beni uzun süre meşgul edecek yeni bir alan açmama izin vermeli. Uzun süreli ilişkileri seviyorum, kısa kaçamakları değil. İkincisi, en az iki disiplinin sınırlarına değen sorunlarla boğuşmaktan hoşlanırım. Aklımda bu tercihlerle birlikte, bana cazip gelen üç soru buldum.

Birincisi, duyu bilgisinin bilinçdışı işleminden geçmesinin nasıl gerçekleştiğini ve bilinçli dikkatin, beyinde belleği kararlı hale getiren mekanizmalara nasıl rehberlik ettiğini anlamak isterdim. İlk kez Freud'un 1900'de öne sürdüğü, bilinçli ve bilinçdışı çatışmalar ve bellek hakkındaki kuramları ancak o zaman biyolojik açıdan anlamlı bir bağlamda ele alabiliriz. Bilinç yolunda seçici dikkatin esas oluşturmakla kalmayıp ana yollardan biri olduğunu söyleyen Crick'in ve Koch'un bu savına ben de katılıyorum. Hipokampustaki mevki hücrelerinin, ancak organizma etrafında olup bitenlere dikkat ederken kalıcı bir uzamsal haritayı nasıl oluşturduğuna odaklanarak, dikkat meselesi için indirgemeci bir yaklaşım geliştirmek isterdim. Dikkat ışıldığının doğası nedir? Uzamsal bellekle ilgili sinir devresinin bütününde anıların ilk işlenme-

sini nasıl mümkün kılıyor? Hayvan dikkat sarf ettiğinde, dopamin haricinde beyinde başka hangi ayarlı sistemler nasıl devreye giriyor? Mevki hücrelerini ve uzun süreli belleği sabit hale getirmek için prion benzeri mekanizmalardan faydalanıyorlar mı? Bu gibi araştırmaları insanlara vardırmaq açıkçası güzel olacaktır. Nasıl oluyor da dikkat, Viyana'daki küçük dairemize yaptığım zihinsel zaman yolculuğuna çıkmamı mümkün kılıyor?

Beni büyüleyen, bununla ilintili ikinci mesele, insanlarda bilinçdışı ve bilinçli zihinsel işlemlerin ilişkisidir. İlk defa Hermann Helmholtz'un geliştirdiği, zihin dünyamızın büyük kısmından haberdar olmadığımız fikri, psikanaliz için esastır. Freud buna şu ilginç fikri ekledi: Her ne kadar zihinsel süreçlerin çoğu aşamasından haberdar olmasak da, dikkat sarf ederek bunların pek çoğuna bilinçimizle erişebiliriz. Çoğu sinirbilimcinin artık altına imza atacağı bu bakış açısına göre, zihin dünyamız çoğu kez bilinçdışıdır; sadece kelimeler ve imgeler şeklinde bilinçli hale gelir. Bu bilinçdışı süreçlerin hastalık hallerinde nasıl değiştiğini ve psikoterapiyle nasıl şekillendiklerini belirleyerek, psikanaliz ile beyin anatomisi ve sinirsel işlev arasında bağlantı kurmak için beyin görüntüleme teknikleri kullanılabilir. Bilinçdışı ruhsal süreçlerin önemi düşünüldüğünde, biyolojinin bunlar hakkında bize epey şey öğretebileceğini düşünmek iç rahatlatıcı.

Son olarak, benim alanım olan zihnin moleküler biyolojisi ile Denise'in alanı sosyoloji arasında köprü kurmak için moleküler biyolojiye başvurmak ve böylece gerçekçi bir moleküler sosyobiyojoloji alanı yaratmak fikri hoşuma gidiyor. Bazı araştırmacılar bu minvalde sağlam bir başlangıç yaptı. Rockefeller Üniversitesi'nden genetikçi Cori Bargmann, beslenme şablonları farklılık sergileyen iki *C. elegans* soyunu incelemiştir. Soylardan biri yalnız takılır ve tek başına gıda arar. Öteki soy ise sosyaldır ve ekip-ler halinde yiyecek arar. Bunların arasındaki tek fark, normalde ortak olan bir reseptör proteininde tek amino asittir. O reseptörü sosyal solucandan yalnız solucana ak-

tarmak, yalnız solucanı sosyal kılıyor.

Drosophila erkeklerinin kurları, içgüdüsel davranışlardır ve *fruitless* [kısır] denen önemli bir proteini gerektirir. *Fruitless*'ın, birbirinden bir az farklı iki biçimi sentezlenir: bir tanesi erkek sineklerde, öteki dişi sineklerde. Ebru Demir ve Barry Dickson, yaptıkları çarpıcı keşifle, proteinin erkeklerdeki biçimi dişilerde sentezlendiğinde, dişilerin öteki dişilere ya da belirli bir dişi kokusunu, yani dişi feromonunu üretsün diye genetiğiyle oynanmış erkeklerle kur yaptığını buldular. Dickson, kur davranışlarına ve cinsel tercihe yarayan sinir devrelerinin döşenmesi için, gelişim çağında *fruitless* geninin gerekli olduğunu keşfetti.

İtalyan sinirbilimci Giacomo Rizzolatti, maymunlar elleriyle belirli bir hareketi yaptığında, mesela ağızlarına fındık attıklarında, premotor kortekste belirli nöronların etkinleştiğini keşfetmiştir. Olağanüstü olan şu ki, maymun, ağızına yiyecek tıktırarak başka bir maymunu (ya da insanı) izlediğinde de aynı nöronlar etkinleşir. Rizzolatti bunlara “ayna nöronu” der; taklit, kimlik benimseme, duygudaşlık ve muhtemelen sesleri taklit etme yetisi için ilk içgörüyü bu nöronların sağladığını söyler; söz konusu zihin işlemleri, insan etkileşiminin doğasında vardır. Vilayanur Ramachandran, insanların premotor korteksinde benzer nöronlara rastlamıştır.

Sırf bu araştırma mecralarına bakmak bile, koskoca bir yeni biyoloji alanının açıldığını görmeye yetiyor; bu alan, bizi iletişim kuran sosyal varlıklar kılan şeyin ne olduğunu anlatabilir. Böylesi iddialı bir görev, birbirine bağlı bir grubun üyelerinin birbirlerini tanımalarını sağlayan etkenleri ortaya çıkarmakla kalmaz, aynı zamanda kabileciliği doğuran etkenleri de gözlerimizin önüne serer, ki kabilecilik çoğunlukla yabancılardan korkmakla, nefret etmekle, onlara tahammül etmemekle bağdaştırılır.

Bana sık sık, “Psikiyatri eğitiminizden ne kazandınız?” diye sorulur. Sinirbilimci olarak meslek hayatınıza bir

faydası dokundu mu?

Bu sorular beni daima şaşırtıyor, çünkü psikiyatri eğitiminin ve psikanalize duyduğum ilginin, bilimsel düşünme tarzımın çekirdeğinde yer aldığı benim için öyle bariz ki. Bu eğitimim ve ilgim sayesinde, davranışlara dair bir bakış açısı kazandım ve bu bakış açısı, çalışmalarımı neredeyse her yönüyle etkiledi. İhtisas eğitimimi es geçip, Fransa'ya moleküler biyoloji laboratuvarında vakit geçirmek için daha erken gitmiş olsaydım, beyinde gen etkinliği düzenlenmesinin moleküler biyolojisini meslek hayatımın biraz daha erken bir noktasında çalışmaya başlayabilirdim. Fakat çalışmamı etkileyip, bilinçli ve bilinçdışı belleğe duyduğum ilgiyi körükleyen kapsamlı fikirler, psikiyatrinin ve psikanalizin bana kazandırdığı, zihinle ilgili bakış açısından türemiştir. Dolayısıyla hevesli bir psikanalist olarak meslek hayatımın başlangıç aşamaları, pek yoldan sapma sayılmaz; bilakis, o zamandan beri tüm başarılarımlarımın eğitimsel tabanını oluşturur.

Tıptan yeni mezun olmuş ve araştırma yapmak isteyen öğrenciler bana sık sık, acaba daha fazla temel ders mi alalım yoksa hemen araştırma işine mi girelim diye sorar. Onları her zaman laboratuvara girmeye zorluyorum. Dersler elbette mühim; Ulusal Akıl Sağlığı Kurumu'nda geçen yıllarım boyunca ders almayı sürdürmüştüm, bugün de seminerler ve toplantılar aracılığıyla meslektaşlarımdan ve öğrencilerimden hâlâ bir şeyler öğreniyorum. Fakat, bilim hakkında soyut bir şeyler okumaktansa, ilginiz olan deneyler hakkındaki bilimsel yazını okumak çok daha anlamlı ve eğlenceli.

Neredeyse hiçbir şey, ne kadar mütevazı olursa olsun yeni bir buluş yapmak kadar insanın hayal gücünü heyecanlandırıp tetikleyemez. Yeni bir buluş sayesinde, doğanın bir yüzünü ilk kez görürsünüz; bir şeyin nasıl işlediğine dair bulmacanın küçük bir kısmına şahit olursunuz. Bir sorunu ele alacağım zaman, bilimcilerin daha önce bu konu hakkında ne düşündüğünü öğrenmeyi ve eksiksiz bir bakış açısı kazanmayı son derece yararlı bu-

lurum. Hangi düşünce çizgisinin verimli olduğunu görmek isterim, evet, fakat buna ilaveten başka doğrultuların neden verimli olmadığını öğrenmek isterim. Dolayısıyla, Freud'un ve öğrenme ile bellek alanında benden önce emek sarf etmiş James, Thorndike, Pavlov, Skinner ve Ulrich Neisser gibi kişilerin ortaya koyduğu psikolojiden epey etkilenmişimdir. Bu insanların düşünceleri, hatta hataları, ileriki çalışmalarım için gayet zengin bir kültürel altyapı sağlamıştır.

Ayrıca, cüretli davranmanın, zorlu sorunlarla, özellikle de en başta karman çorman ve dağınık görünen sorunlarla boğuşmanın önemli olduğunu düşünüyorum. İnsan, yeni şeyleri denemekten korkmamalı, örneğin bir alandan başka bir alana geçmekten ya da farklı disiplinlerin sınırında çalışmaktan çekinmemeli; çünkü en ilginç sorunlardan bazıları sınırları mesken tutar. Faal bilimciler sürekli yeni şeyler öğrenir ve sırf aşına değiller diye yeni bir alana girmekten sakınmazlar. İlgi alanlarının peşinden içgüdüleriyle giderler ve yolda kendilerine gerekli olan bilimi öğrenirler. İnsanın kendini eğitmesi söz konusuysa, hiçbir şey yeni bir alanda çalışmaktan daha tetikleyici değildir. Grundfest'le ve Purpura'yla çalışmaya başlamadan önce, o konularda faydalı bir ön hazırlığım yoktu; Jimmy Schwartz'la güç birliği yaptığımda, çok az biyokimya biliyordum; Richard Axel'le işbirliğimizi başlattığımızda, molekül genetiği hakkında hiç bilgim yoktu. Hepsinde de, yeni şeyler denemek kaygı vericiydi, fakat aynı zamanda insanı canlandırıyordu. Herkesin –sizden iyi olmasa da– yaptığı ve yapabileceği rutin deneyler yürütmektense, yeni ve temel bir şeyleri denerken yıllar harcamak yeğdir.

Hepsinden de öte, bana kalırsa, uzun ömürlü bir sorun ya da birbiriyle ilintisiz sorunlar kümesi belirlemek önemli. Hipokampus ve bellekle ilgili çalışmamın başında ilginç bir soruna denk geldiğim ve ardından basit bir hayvanda öğrenme araştırmalarına kararlı bir şekilde geçtiğim için çok talihliydim. İki çalışmanın da fikrî kapsamı

ve ölçeği, pek çok deney hatasının ve hüsrânının altından kalkmamı sağlayacak kadar sağlamdı.

Sonuç olarak, kimi meslektaşlarının betimlediği, orta yaşlarına geldikten sonra bilimden bıkip başka işlere merak salmalarına yol açan o can sıkıntısını hiç tatmadım. Araştırmaya dayalı olmayan çeşitli akademik etkinliklere bulaştığım oldu, örneğin ders kitapları yazmak, Columbia Üniversitesi'nde ve ülke çapında akademi komitelerinde hizmet vermek ve bir biyoteknoloji şirketinin kurulmasına yardımcı olmak gibi; fakat bu işlere girmemim sebebi, bilim yapmaktan sıkılmam değildi. Richard Axel, verilerin çığır açıcı değerinin, yani kişinin kafasında yeni ve ilginç bulgularla ilgili ışık yakmasının bağımlılık yarattığını söyler. Richard, yeni verileri ufukta görmedikçe, umutsuzluğa kapılır; pek çoğumuz bu duyguyu paylaşıyor.

Bilimsel çalışmalarımı büyük oranda zenginleştiren bir unsur da, Denise'le paylaştığımız müzik ve sanat tutkum olmuştur. Aralık 1964'te Boston'dan New York'a taşındığımızda, Bronx'un Riverdale tarafında, Hudson nehrine ve Palisade dağlarına bakan harika manzaralı yüzyıllık bir ev satın aldık. Geçen onlarca yıl içinde o evi, 20. yüzyılın başından kalma dekoratif sanatın örneği olan gravürlerle, resimlerle, tablolarla doldurduk; bu tutumumuzun hem Viyana'ya hem de Fransa'ya uzanan güçlü kökleri var. Louis Majorelle'in, Emile Gallé'nin, Daum kardeşlerin Fransız yeni sanat akımına uygun mobilyalarını, vazolarını, lambalarını topladık; bu ilgimiz Denise vesilesiyle doğmuştu. Annesi bize düğün hediyesi olarak, Gallé'nin ilk sergisi için yaptığı bir çay sehпасı hediye edince, bu yola girmemizi sağladı.

New York'ta Avusturyalı ve Alman dışavurumcuların grafik sanatlarıyla ilgilenmeye başladık: Avusturyalılardan Klimt, Kokoschka ve Schiele, Almanlardan Max Beckmann, Emil Nolde ve Ernst Kirschner. Bu ilgi alanı ise benimle doğdu. Neredeyse her doğumgününde ve bazen

sabredemeyip aralarda, Denise'le birbirimize, berikinin hoşlanacağını düşündüğümüz şeyler alırız. Çoğu zaman parçaları birlikte seçeriz. Bu satırları kaleme alırken, belki de koleksiyonculuğumuzun, artık bir daha geri gelmeyecek olan kayıp gençliğimizi yeniden yakalama çabası olduğundan şüphelenmeye başladım.

Geçmişe dönüp baktığımda, Viyana'dan Stokholm'e giden yol çok uzun görünüyor. Viyana'dan zamanında ayrılışım, Amerika Birleşik Devletleri'nde talihli bir hayat sürmemi sağladı. Amerika'da ve akademik kurumlarında tattığım özgürlük, Nobel Ödülü'nü kazanmamı mümkün kıldı; Amerika pek çok insana bu fırsatı tanır. En başta tarih ve beşeri bilimler eğitimi almıştım, ki bunlar insana hayatın ne kadar iç karartıcı olabileceğini erkenden öğretiyor, dolayısıyla sonunda biyolojiye geçtiğim için mutluyum; bu alanda hayalci bir iyimserlik hâlâ bol bol mevcut.

Uzun, yorucu ve çoğunlukla heyecanlı bir günün sonunda pencereimin dışında karanlık basmaya başlarken, ara sıra, Hudson nehrine bakar, bilimle haşır neşir geçen yıllarımı düşünür, yaptığım işi yapıyor olmama hayret ederim. Tarihçi olmak için Harvard'a girdim, psikanalist olacağım diye oradan ayrıldım, ardından zihni gerçekten anlamanın yolu beynin hücre patikalarından geçiyor olmalı diyen içgüdüümü izleyerek iki mesleği de terk ettim. İçgüdülerimin, yani bilinçdışı düşünce süreçlerimin ardından giderek ve erişilmez gibi görünen bir karara kulak vererek, yoğun keyif aldığım bir ömür yaşadım.

Bu Bölümle İlgili İlave Kaynaklar

- De Bono, M. ve C. I. Bargmann, "Natural variation in a neuropeptide Y receptor homolog modifies social behavior and food responses in *C. elegans*", *Cell* 94, 1998:679-689.
- Demir, E. ve B. J. Dickson, "Fruitless splicing specifies male courtship behavior in *Drosophila*", *Cell* 121, 2005:785-794.

- Insel, T. R. ve L. J. Young, "The neurobiology of attachment", *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 2001:129-136.
- Kandel, E. R., *Psychiatry, Psychoanalysis and the New Biology of Mind*, Arlington, Va.: APA Publishing, 2005.
- Rizzolatti, G., L. Fadiga, V. Gallese ve L. Fogassi, "Premotor cortex and the recognition of motor actions", *Cogn. Brain Res.* 3, 1996:131-141.
- Stockinger, P., D. Kvitsiani, S. Rotkopf, L. Tirian ve B. J. Dickson, "Neural circuitry that governs *Drosophila* mala courtship behavior", *Cell* 121, 2005:795-807.

SÖZLÜKÇE

açık bellek: İnsanlar, yerler, nesnelere hakkında bilgi depolama; bu bilgiyi anımsamak için bilinçli dikkat gerekir. Bu gibi anılar kelimelerle betimlenebilir. Bellek deyince çoğu insanın aklına gelen şey açık bellektir. Aynı zamanda "ifade edilebilir bellek" de denir. (Kırş. örtük bellek)

açık öğrenme: Bilinçli katılımı gerektiren ve insanlar, yerler, nesnelere hakkında bilgi edinmekle ilgili olan öğrenme cinsi. Aynı zamanda bildirimsel öğrenme olarak da bilinir. (Kırş. gizli öğrenme.)

afazi: Beyinde özel yapıların tahrip olmasıyla ortaya çıkan dil yetisi bozuklukları kategorisi. Bu gibi bozukluklar, dili anlama yetisini (Wernicke afazisi), dilsel ifade yetisini (Brocka afazisi) ya da ikisini birden felce uğrattır.

agnozi: Bilgi kaybı; normalde doğru düzgün işleyen duyu patikalarıyla tanınabilecek nesnelere bilinçli bir şekilde tanıyamamak; örneğin derinlik agnozisi, hareket agnozisi, renk agnozisi, yüz körlüğü (suratları tanıyamamak).

aksiyon potansiyeli: Genliği bir voltun onda biri kadar, süresi bir ila iki milisaniye olan büyük ve geçici elektrik sinyali; sinir hücresinin sinapsını oluşturan gövdesi boyunca aksamadan ya da sönmeden ilerler. Sinaps önü terminaline ulaşan aksiyon potansiyeli, hedef sinir hücresini etkileyecek nörotransmitterlerin salgılanmasını tetikler.

akson: Sinir hücresinin gövdesinden çıkan uzun lif; ucunda sinaps önü terminali bulunur ve öteki hücrelere sinyal gönderir.

algı alanı: Toplam duyu âleminin, belirli bir duyu nöronunu etkinleştiren kısmı. Örneğin, retinada bir duyu nöronunun algı alanı, görsel alanın üst sol kısmına düşen ışığa tepki verebilir.

alın lobu: Beyin korteksinin dört lobundan bir tanesi. Alın lobu, esasen icra işleviyle, işler bellekle, mantık yürütmeye, planlamayla, konuşmayla ve devinimle ilgilidir. Alın loblara, şizofrenide düzensizleşir. (Kırş. artkafa lobu; yan lop; şakak lobu.)

alışma: Basit, çağrışımsız bir öğrenme biçimi. Özne, tekil ve zararsız bir uyarıcının özelliklerini öğrenir. Özne, uyarıcıyı göz ardı etmeyi öğrenir, buna verdiği sinirsel tepkinin şiddeti azalır.

amigdala: Beyinde özellikle korku gibi duygularla ilgilenen bölge. Otonom ve endokrin sistemlerinin tepkileri ile duygusal haller arasında eşgüdüm sağlar, ayrıca duygusal belleği pekiştirir. Amigdalanın kendisi, beyin yarım kürelerinin şakak loblarının derinlerinde yatan birkaç çekirdeğin bir araya toplanmasıyla oluşmuştur.

AMPA reseptörü (A-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionik asit): İki glutamat sinaps arkası reseptörü türünden bir tanesi. Normal sinaps iletimine cevaben faal hale geçer. (Krş. **NMDA reseptörü**)

anlatım: Bkz. **gen anlatımı**.

ara nöronlar: Başlıca üç işlevsel nöron tipinden biri. Bunlar, başka nöronlara bağlanır ya da onların etkinliğini düzenler. Pek çok ara nöron ketleyici niteliklidir. (Krş. **motor nöron; duyu nöronu**)

araçsal koşullama: Bkz. **işlemsel koşullama**.

artkafa lobu: Beyin korteksinin dört lobundan biri. Korteksin arka tarafında bulunan artkafa lobu, görüş yetisi için önemlidir. (Krş. **alın lobu; yan lop; şakak lobu**)

asetilkolin: Kimyasal transmitterler; motor nöronlar ile kas hücreleri arasındaki sinapslara, ayrıca nöronlar arasındaki sinapslara salgılanır.

aşırı-kutuplaşma: Sinir hücresinin zar potansiyelinde, eksi değere doğru gerçekleşen değişiklik. Aşırı-kutuplaşma, nöronun aksiyon potansiyeli üretme ihtimalini düşürür, dolayısıyla ketleyici niteliklidir. (Krş. **kutupsuzlaşma**)

ayarcı devre: Düzenleyici (refleks dışı) işlemlere yönelik devre, örneğin duyarlılaştırma ve klasik koşullama gibi; davranışla ilişkili birincil bir devrenin işlevini değiştirir. (Krş. **icracı devre**)

bağlanma özgüllüğü: Cajal'ın belirlediği ilke; buna göre sinir hücreleri, özgül işlevsel bağlantılar kurar. Bu ilke üç anatomi gözlemini temel almıştır: (1) öteki hücreler gibi sinir hücreleri de birbirlerinden hücre zarıyla ayrılır; (2) sinir hücreleri birbirleriyle ayırım gözetmeden bağlanmaz ya da gelişigüzel ağlar kurmazlar; (3) her sinir hücresi ancak özgül sinaps arkası hücreleriyle, ancak uzmanlaşmış noktalarda (sinapslarda) iletişim kurar.

baskılayıcı: Düzenleyici bir protein; başlatıcı bölgesine bağlanır ve genin açık konuma gelmesinin önüne geçer.

başlatıcı: Her gende, DNA üzerinde özgül bir mevki; buraya düzenleyici proteinler bağlanır ve genleri açık kaparlar.

bazal gangliyonlar: İki beyin yarımküresinin de derinlerinde yatan bir beyin yapısı kümesi; motor etkinliğin ve bilişsel yetilerin düzenlenmesini kolaylaştırırlar. Bazal gangliyonlar arasında, putamen, kuyruklu çekirdek, globus pallidus ve siyah cisim bulunur. Putamene ve kuyruklu çekirdeğe birlikte **çizgili çekirdek** denir.

beden-duyusal korteks: Beyin korteksinin, yan lobu içindeki kısmı; bu kısım, dokunma, titreşim, bası ve uzuv konumunu hissetmek dahil duyuları işlemekten geçirir. (Bkz. **yan lop**)

beden-duyusal sistem: Beden yüzeyinde deriden gelen duyularla (dokunma, titreşme, bası, ağrı) ve uzuv konumu hissiyle ilgilenen duyusal sistem. Sinyaller, çevresel sinir sisteminden beyne taşınır.

bellek: Öğrenilmiş bilginin depolanması. Bellek en az iki aşamalıdır: kısa süreli (dakikalardan saatlere) ve uzun süreli (günlerden haftalara). İki biçimi bulunur: açık ve örtük. (Bkz. **açık bellek; örtük bellek**)

benzodiazepinler: Anksiyete giderici ve kas gevşetici ilaç sınıfı; bunlar arasında diazepam (Valium) ve lorazepam (Ativan) vardır. Benzodiazepinler, ketleyici nörotransmitter **GABA** reseptörlerine bağlanarak ve sinir hücreleri üzerinde GABA'nın etkilerini artırarak, sinaps iletimini köreltir.

beyin: Tüm zihinsel işlevlere ve davranışlara vücut veren organ. Geleneksel olarak birkaç ana parçaya ayrılır: beyin sapı, hipotalamus ve talamus, beyincik ve iki beyin yarımküresi.

beyin korteksi: Beyin yarımkürelerinin dış kabuğu. Dört loba bölünmüştür (alın, çeper, şakak, artkafa).

beyin sapı: Omuriliğin üzerinde, beynin tabanında konumlanmış üç anatomi yapısının toplu terimi: medulla, varoli köprüsü, orta beyin. Beyin sapı, kafadaki, boyundaki ve yüzdeki deriden ve eklemlerden gelen duyuuları, ayrıca işitme, tat ve denge gibi özelleşmiş duyuuları işleyip değerlendirir. Buna ilaveten, soluk alma, nabız atışı ve sindirim gibi yaşam destek işlevlerine aracılık eder. Beyin sapının duyu girdisi ve motor çıktısı, kafatası sınırları tarafından taşınır. (Bkz. **beyin**)

beyin yarımküresi: Beyin yarımküreleri beynin iki tarafında bulunur; bu küreler, *corpus callosum* denen, büyük bir akson demetiyle birbirine bağlıdır; *corpus callosum*, bilinç deneyiminin tekil olmasını sağlar. Beyin yarımküreleri, beyin korteksini ve derinlerde yatan üç yapıyı içerir: bazal gangliyonlar, hipokampus ve amigdala. (Bkz. **beyin**)

beyincik: Beyinde, devinim denetimiyle ilgili başlıca parçalardan biri. Devinimin kuvvetini ve menzili ayarlar, ayrıca hareket eşgüdümü sağlamada ve motor becerilerin öğrenilmesinde rol alır. (Bkz. **beyin**)

bilincin sinirsel eşleniği: Kişi, bilinçli dikkat gerektiren bir etkinlikte meşgulken nöronlarda gerçekleşen süreç.

bişsel harita: Belirli bir dış fiziki mekânın, beyindeki temsili. Hipokampusta belirgin olan **uzamsal harita** buna örnektir.

bişsel sinirbilim: Bişsel psikoloji kavramı ile yöntemlerinin birleşimi; beyni inceleyen sinirbilimle birlikte, zihinsel süreçleri araştırmak amacıyla tasarlanmıştır. Bu birleşik disiplinden faydalanan yöntemler arasında, sinir sistemi bilimi, bişsel psikoloji, davranışsal nöroloji ve bilgisayar bilimi bulunur.

birinci haberci: Hücre yüzeyindeki reseptöre bağlanıp hücre içinde bir kimyasalı (**ikinci haberci**) faaliyete geçiren nörotrans-

mitter ya da hormon.

biyokimya: Canlı organizmalarda meydana gelen tepkimeleri ve çeşitli kimyasal patikaları, özellikle de proteinlerin oynadığı rolü inceleyerek yaşam süreçlerini anlamaya çalışan biyoloji dalı.

Broca alanı: Sol alın korteksinin arka kısmında bir bölge. Dilsel dışavurumda önemli rol oynar. (Krş.: **Wernicke alanı**)

bütünleştirme: Nöronun, gelen tüm tetikleyici ve ketleyici sinyalleri toplayıp, aksiyon potansiyeli yaratılıp yaratılmamasını belirlediği süreç.

CPEB (hücre plazmasında çoklu adenilleşme unsuruna bağlanan protein): Sinapsta translasyonun düzenleyicisi. CPEB'in, uzun süreli belleğe dayanıklılık kazandırılmasında katkısı olduğu düşünülüyor.

CREB (dairesel AMP tepki unsuruna bağlanan protein): Gen faaliyetini düzenleyici protein; dairese AMP ve protein kinaz A patikası tarafından etkin hale getirilir. CREB, uzun süreli bellekten sorumlu olan genleri faaliyete geçirir. (Bkz. **dairesel AMP, protein kinazA**)

çağrışimli öğrenme: Deney öznesinin (kişi ya da deney hayvanı), iki uyarıcı arasındaki ya da bir uyarıcı ile davranışsal tepki arasındaki ilişkiyi öğrendiği süreç.

çekirdek: (1) Hücrenin işlem merkezi. Bütün genetik malzeme buradadır. Çekirdeğin etrafını, onu hücre plazmasından ayıran bir zar sarar. (2) Merkezî sinir sisteminde, ilintili işlemlere sahip nöron hücre gövdelerinin oluşturduğu yığın. Çevresel sinir sisteminde ya da omurgasız hayvanların merkezî sinir sisteminde, nöron kümeleri gangliyon halinde örgütlenir. (Bkz. **hücre gövdesi**; Krş. **hücre plazması**)

çevresel sinir sistemi: Otonom sinir sistemi dahil, devinim ya da otonom etkinliklerinin omurilik ve beyin sapı dışında bulunan nöronlar tarafından gerçekleştirildiği sinir sistemi kesiti. Çevresel sinir sistemi ile merkezî sinir sistemi arasında işlevsel bir bağlantı bulunur. (Krş. **merkezî sinir sistemi**)

çıkıntılar: Nöronda, sinapsların filizlendiği tomurcuklar. (Bkz. **akson; dendrit**)

çizgili çekirdek: Devinimde ve bilişimde rol oynayan bazal gangliyon kısmı. Çizgili çekirdek, putamenden, kuyruklu çekirdekten ve *accumbes* çekirdeğinden meydana gelir. Parkinson hastası kişilerde anormal işlev gösterir. Haz duyularının aracısıdır ve şizofrenide anormalliğin görüldüğü yerdir. (Kırş. **bazal gangliyonlar**)

dairesel AMP (dairesel adenozin - 3', 5' - monofosfat): Hücre içinde ikinci haberci gibi davranan, protein yapısında ve işlevinde değişiklikler başlatan molekül. Dairesel AMP, dairesel AMP'ye bağlı protein kinaz denen bir enzimi etkinleştirir. Bu enzim, pek çok protein üzerinde etki edip bunların işlevini değiştirir; bunlar arasında iyon kanalları ve DNA'nın RNA'ya transkripsiyonunu düzenleyen proteinler vardır. (Bkz. **fosforlama; protein kinaz A; ikinci haberci; transkripsiyon**)

davranışçılık: 20. yüzyılın başında geliştirilmiş bir kuram; buna göre, davranış araştırmalarıyla ilgili en uygun yaklaşım, bir öznenin eylemlerini doğrudan gözlemlemeyi içerir. "Zihinsel işlev", gözlemlenemez addedilir. Davranışçılık, son yıllarda psikoloji araştırmaları sahasında egemenlik kurmuş bilişsel davranış araştırmaları yaklaşımlarına ters düşer.

dendrit: Çoğu sinir hücresinde bulunan dallı budaklı yapılar; sinir hücreleri bu yapılar aracılığıyla başka sinir hücrelerinden sinyal alır.

deneme yanılma yöntemiyle öğrenme: Bkz. **işlemsel koşullama**.

dinamik kutuplaşma: Nöron içinde bilginin, öngörülebilir ve tutarlı bir istikamette aktığını söyleyen ilke.

dişsel kıvrım: Bkz. **kıvrım**.

DNA (deoksiribonükleik asit): Genlerin üretildiği malzeme. Nükleotit denen dört altbirimden meydana gelen DNA, protein sentezi için gerekli olan talimatları barındırır. Öteki organlara kıyasla beyinde, DNA'da şifrelenmiş toplam genetik bilginin daha büyük bir kısmı hayata geçirilir. (Bkz. **kromozom**)

dopamin: Beyinde bir nörotransmitter. Uzun süreli potansiyel artışında, dikkat denetiminde, istemli devinimde, istemli idrakte ve pek çok uyarıcının (mesela kokainin) ediminde büyük rol oynar. Dopamin eksikliği, Parkinson hastalığına yol açar; dopamin fazlası, şizofreninin olumlu belirtilerine katkıda bulunur.

durağan zar potansiyeli: Sinir hücresi zarının iç yüzeyi ile dış yüzeyi arasındaki elektrik yükü farkı; sodyum, potasyum ve klorit iyonlarının eşitsiz dağılımından doğar. Çoğu memeli sinir hücresinde durağan zar potansiyeli yaklaşık eksi altmış ila eksi yetmiş milivolt civarındadır.

duyarlılaştırma: Bir tür çağrışımsız öğrenme; zararlı bir uyarıcıya maruz kalmak, başka uyarıcılara, hatta zararsız uyarıcılara karşı güçlü bir refleks tepkisi doğurur. (Bkz. **heterosinaps pekişmesi**)

duyu: Dokunma, acı, görme, işitme, koku, tat.

duyu nöronu: Başlıca üç işlevsel nöron türünden biri. Duyu nöronları, duyu reseptörlerinden gelen çevresel uyarıcıları duyu patikasındanki öteki nöronlara aktarır. (Kırş. **ara nöron; motor nöron; duyu reseptörü**)

elektriksel sinaps: Nöronun, başka nörona bağlandığı ve iki nöron arasındaki kesişim noktasından elektrik akımı geçirerek sinyal ileten yer. (Kıyaslayınız **kimyasal sinaps**)

elektrot: Camdan ya da metalden imal edilmiş, iğne şekilli, duyu aygıtı. Cam elektrotlar nöron içine sokulur, böylece yüzey zarı üzerindeki elektriksel faaliyetler kaydedilir. Metal elektrotlar, hücre dışından kayıt yapmak için kullanılır.

endokrin: Hormon denenen kimyasalları doğrudan kan damarlarına salgılayan bir salgı bezi sınıfı. Sonrasında hormonlar hedef dokulara gidip, etkilerini gösterirler.

esneklik: Beyinde sinapsların, nöronların ya da bölgelerin, kullanımla ya da farklı uyarıcı örüntüleriyle kendi özelliklerini değiştirme becerisi. Esnek değişiklik olarak da bilinir.

etoloji: Hayvanların doğal çevrelerindeki davranışlarını inceleyen bilim dalı.

fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI): Müdahaleci olmayan biyotıbbi görüntüleme tekniği; kan akışındaki ve beyin oksijen tüketimindeki değişiklikleri tespit etmek için büyük bir miktarı içerir. Nöronların daha faal olduğu bölgelerde kan akışı ve oksijen tüketimi artar, örneğin bilişsel bir işin icra edilmesi sırasında.

forniks: Hipokampusu bilgi getirip götüren akson demeti.

fosforlama: Proteine bir fosfor grubu ilave edilmesi; böylece proteinin yapısı, yükü ya da etkinliği değişir. Fosforlamayı, protein kinaz denen özel bir enzim sınıfı gerçekleştirir.

frenoloji: 19. yüzyılda rağbet görmüş bu kurama göre kişilik özellikleri ile kafatası şekli arasında bir bağıntı bulunur. Beyindeki yapıların sık kullanımının, bu yapıların üzerine gelen kafatası bölgesinin büyümesine yol açtığı, bunun da kafatasındaki şişliklerde yansıdığı düşünülürdü.

GABA (gama aminobütrik asit): Beyindeki başlıca ketleyici nörotransmitter; birtakım etkilerinin yanı sıra, uykuya, kasların gevşemesine, duygusal etkinliğin azalmasına yol açar.

gangliyon: Omurgalıların çevresel sinir sisteminde ve *Aplysia* ile başka omurgasızların merkezi sinir sisteminde yer alan, işlevleri birbirleriyle ilintili sinir hücresi gövdelerinden oluşmuş yığınlar.

gen: Özgül bir DNA dizisi; kromozomun belirli bir noktasında konumlanır, belirli bir proteinin sentezi için talimatlar barındırır.

gen anlatımı: Organizmanın DNA'sında şifrelenmiş özgül genetik bilgiyi temel alarak proteinlerin üretilmesi.

Gestalt psikolojisi: Bir psikoloji ekolü; özellikle görsel algıya odaklanır; algının, beyinde duyusal bilginin yeniden inşa edilmesini ve bu inşa sürecinin bir nesne ile çevresindekiler arasındaki ilişkinin tahlilini temel aldığı vurgular.

glutamat: Beyinde ve omurilikte başlıca tetikleyici nörotransmitter olarak işlev gören yaygın bir amino asit.

görsel sistem: Retinadan kortekse uzanan duyu patikası; ortamda uyarıcıyı tespit eder ve dış dünyanın bir görüntüsünü oluşturur.

haberci RNA: Bir ribonükleik asit (RNA) cinsi. Hücre çekirdeğindeki DNA'dan hücre plazmasındaki protein sentez mekanizmasına belirli bir proteinin üretimi için talimatlar taşır. Haberci RNA üretme sürecine transkripsiyon denir. (Bkz. **translasyon, transkripsiyon**)

heterosinaps esnekliği: İki hücre arasındaki sinaps bağlantısının kuvvetinde herhangi bir değişiklik (kuvvetlenmesi ya da zayıflaması); bu değişiklik, üçüncü bir hücredeki ya da hücre grubundaki etkinlikle ortaya çıkar.

heterosinaps pekişmesi: Duyarlılaştırmanın meydana geldiği sinirsel bir mekanizma. Heterosinaps pekişmesinde, iki sinir hücresi arasında sinaps bağlantılarının güçlenmesi, başka bir hücrenin ya da hücre grubunun etkinliğiyle söz konusu olur.

hipokampus: Hipokampus, açık belleğin depolanması için gereklidir. Beyin yarımkürelerinin şakak lobunun derinlerinde yatan bir yapıdır. Hipokampus oluşumu, hipokampus, dişsel kıvrım ve altlıktan müteşekkildir.

hipotalamus: Hemen talamus altında bulunan beyin bölgesi; otonom, endokrin ve iç organ işlevlerini düzenler. (Bkz. **beyin**)

homosinaps çöküşü: Aışmanın gerçekleştiği sinirsel mekanizma. Homosinaps çöküşünde, iki hücre arasında sinaps bağlantısının kuvveti, bunlardan birinin ya da ötekinin ya da ikisinin birden etkinliği sonucu düşer. Gücünü yitirmiş bu tepki, tekrar tekrar tetiklenen aynı patika içinde gerçekleşir.

homosinaps esnekliği: İki hücre arasındaki sinaps bağlantısının kuvvetindeki değişiklik (azalması ya da artması olabilir); bu değişiklik, hücrelerden birinin, ötekinin ya da ikisinin birden faaliyetiyle gerçekleşir.

hormon: Bedendeki endokrin bezlerinde üretilen ve haberci olarak hizmet eden kimyasal; endokrin bezleri çoğunlukla hormonları doğrudan kana salgılar; kan aracılığıyla hormonlar hedeflerine varır. (Bkz. **endokrin**)

hücre biyolojisi: Büyüme, gelişim, adaptasyon ve üreme gibi yaşam süreçlerini, hücre, hücresel yapılar ve hücrenin fizyolojik süreçleri bağlamında anlamaya çalışan biyoloji dalı.

hücre gövdesi: Sinir hücrelerinin metabolizma merkezi. Kromozomlarıyla birlikte çekirdeği içerir. Buradan iki tür çıkıntı uzanır: Dendritler ve aksonlar; ikisi de elektrik sinyali iletir.

hücre kuramı: 1830'larda anatomiciler Jakob Schleiden ile Theodore Schwann'ın önerdiği görüş; bu görüş uyarınca tüm hayvanların bedenlerindeki tüm canlı dokularda ve organlarda, ortak bir yapısal ve işlevsel birim, yani hücre vardır ve her hücre, yine hücreden türer.

hücre kültürü: Bir hayvandan alınıp, laboratuvarın denetimli koşullarında petri kabına yerleştirilen hücrelerin çoğalması.

hücre plazması: Çekirdek dışında, hücre içindeki maddelerin tümü. Protein imalatı mekanizması burada yer alır.

İcracı devre: Refleks ediminde görev alan başlıca devre; doğrudan refleksle ilgili motor nöronları, duyu nöronlarını, ara nöronları oluşturur. (Krş. **ayarcı devre**)

İkinci haberci: Bir nörotransmitter, hücre yüzeyindeki belirli bir reseptör sınıfına bağlandığında, hücre içinde üretilen kimyasal. Nöronlarda, dairesel AMP yaygın bir ikinci habercidir. (Krş. **birinci haberci**; bkz. **dairesel AMP**; **metabolizma yönelimli reseptör**)

İleri genetik: Bir genetik tekniği; tek gende gelişigüzel mutasyonlar yaratmak için kimyasallardan faydalanmayı içerir. Ardından bu mutantlar arasından, özgül bir fenotip oluşturanlar seçilir.

transmitter: Bkz. **nörotransmitter**.

transmitter kapılı kanal: Açılıp kapanması, nörotransmitter gibi bir kimyasalın bağlanmasıyla düzenlenen iyon kanalı. Trans-

mitter molekülünün bağlanması, iyonların hareketini doğrudan etkileyebilir ya da ikinci bir habercinin etkinleşmesini sağlayabilir. Transmitter kapılı iyon kanalları tetikleyici ya da ketleyici olabilir. Nöronlar arası iletişimde görev alırlar, oysa voltaj kapılı iyon kanalları tek nöron içinde aksiyon potansiyeli yaratmakla ilgilidir. (Kırş. **voltaj kapılı kanallar**)

İndirgemeci çözümlene; indirgemecilik: İncelenen sürecin, işlevi için elzem olmayan özelliklerini göz ardı eden, böylece en önemli özellikleri yalıtan bilimsel yaklaşım. Bu yaklaşım, anlaşılması güç bir süreç için basit bir model oluşturmayı içerebilir, çünkü güç anlaşılan süreç, etkin bir şekilde araştırılmayacak kadar karmaşık olabilir.

İstemli dikkat: Kişinin kendi yatkınlığına uygun olarak, ister iç ister dış uyarıcıya odaklanan dikkat; kişinin beyin süreçleri tarafından içeride belirlenir. (Kırş. **refleks**)

İstemsiz dikkat: İster içerden gelsin ister dışardan, belirli bir uyarıcıya odaklanan dikkat; uyarıcının bazı özelliklerine cevaben refleks tepkisi olarak doğar; normalde bu uyarıcı güçlü, zararlı ya da son derece yeni olur.

İşlemsel koşullama: Örtük çağrışımlı öğrenme biçimi; bu koşullama aracılığıyla denek, önceden tepki vermediği bir uyarıcıya cevaben, bir eylemi icra etmeyi ya da etmemeyi ödüllendirme ve cezalandırma aracılığıyla öğrenir (bu eylem, önceden mevcut olan bir refleks değildir). Ayrıca araçsal koşullanma ya da işlemsel koşullama da denir.

İşler bellek: Ayrı bir kısa süreli bellek türü; ön alın korteksi buna kısmen hizmet eder; nispeten kısa bir sürede anlık algıları bütünleştirir ve bunları, geçmiş deneyimlerin anısıyla birleştirir. İşler bellek, gündelik hayatın basit yönleri için gereklidir, örneğin bir sohbeti yürütmek, bir sıra rakamı toplamak ya da araba sürmek gibi. Şizofreni hastalarında bu bellek kusurludur.

İyon: Net artı ya da eksi yükü olan atom ya da molekül. Sinir hücresi zarının içinde ya da dışında bulunan başlıca iyonlar şunlardır: potasyum, sodyum, klorit, kalsiyum, magnezyum ve belirli amino asitler gibi organik iyonlar.

iyon hipotezi: Hodgkin ve Huxley'in geliştirdiği kuram. Bu kurama göre, sodyum ve potasyum iyonlarının sinir hücresi zarından geçişleri birbirlerinden bağımsız şekilde düzenlenir ve bu geçişler sayesinde aksiyon potansiyeli ve durağan zar potansiyeli oluşur.

iyon kanalı: Bkz. kanal.

iyon yönelimli reseptör: Hücre zarına yerleşmiş bir protein; trans-mitter molekülünün bağlandığı bir bölgesi ve iyonların geçtiği bir kanalı bulunur. Uygun transmitter molekülünün bağlanmasıyla birlikte bu kanal, iyon geçişine açılır ya da kapanır. (Bkz. **transmitter kapılı kanal**; krş. **metabolizma yönelimli reseptör**)

kalsiyum (Ca²⁺): Artı yüklü kalsiyum iyonu, nörotransmitter salgılanmasında önemli rol oynar. Sinir hücresi zarındaki, voltaja tepki veren kalsiyum kanallarıyla denetim altında tutulan kalsiyum iyonu akışı, nörotransmitterin salgılanmasını tetikler.

kanal: İyonların hücreye girişini ve çıkışını düzenleyen, zarın içine yerleşmiş protein. Sinir hücrelerinde bazı kanallar, durağan zar potansiyelinden sorumludur, başka kanallar ise **aksiyon potansiyeli** yaratan zar potansiyeli değişikliklerini tetikler, daha başka kanallar da sinir hücrelerinin uyarılma had-dini değiştirir. İyon kanalları, zar potansiyelindeki değişikliklerle (voltaj kapılı) ya da kimyasal mesajların bağlanmasıyla (transmitter kapılı) açılıp kapanır veya edilgen bir biçimde iyon geçirirler (kapısız ya da dingin). (Krş. **kapısız kanal**; **transmitter kapılı kanal**; **voltaj kapılı kanal**)

kapılı kanal: Belirli bir sinyalle açılan kapanan iyon kanalı. (Bkz. **transmitter kapılı kanal**; **voltaj kapılı kanal**)

kapısız kanal: Sinir hücreleri zarında bir kanal; hücre zarından iyonları edilgen bir şekilde geçirir (çoğunlukla potasyum iyonlarını). Bu kanallardan iyonların akışı, hücrenin durağan zar potansiyelinden sorumludur. Durağan kanal olarak da bilinir. (Krş. **kapılı kanal**.)

ketleme: Zar potansiyelinin, eksi değere doğru değişmesi; o hücrede aksiyon potansiyeli oluşma ihtimalini önler ya da düşürür.

ketleyici: Hedefini aşırı-kutuplaştıran, nöronların aksiyon potansiyeli ateşleme ihtimalini düşüren bir nöron ya da sinaps için kullanılan sıfat. (Krş. **tetikleyici**)

ketleyici geribildirim: Bu sinir devresinde bir nöron, ketleyici bir ara nöronu tetikler, ara nöron da ilk nörona bağlanır ve yaptığı işi engeller. Bu devre türü, bir nevi iç düzenleme işlevine sahiptir.

kıvrım: Beyin korteksinin dış tarafında bir kıvrım sırtı. Pek çok kıvrımın yeri değişmez ve korteks bölgelerinin tanımlanmasını kolaylaştırırlar. İki kıvrım arasındaki çentiğe oluk denir. Dişsel kıvrım, hipokampus oluşumunun bir parçasıdır ve hipokampusa bilgi gönderir.

kimyasal sinaps: Nöronun, kimyasal sinyal (nörotransmitter) salgıladığı yer. Bu kimyasallar, bitişik nöronun reseptörlerine bağlanır, böylece sinyali alan hücreyi tetikler ya da ketler. (Krş.: **elektriksel sinaps**)

klasik koşullama: İvan Pavlov'un keşfettiği, örtük öğrenme biçimi. Denek, önceden hiçbir şey için koşullanmadığı bir uyarıcıyı, genelde bir refleks edimi doğuran koşullanmamış bir uyarıcıyla bağdaştırmayı öğrenir. Örneğin köpeklerle yapılan deneylerde, hayvana yem vermek (koşullanmamış uyarıcı), normalde köpeğin tükürük salgılamasını doğurur. Pavlov, eğer bir çan sesi (önceden etkisi olmayan uyarıcı) ısrarla yemle birlikte çıkartılırsa, hayvanın, çan sesini yemle bağdaştırdığını ve böylece çanı duyar duymaz, yem ister verilsin ister verilmesin, tükürük salgılamaya başladığını buldu. Öte taraftan, eğer çan sesi, köpeğin bacağına havaya kaldırmasına sebep olan bir şokla eşleştirilirse, kısa süre içinde köpek, tek başına çan sesine tepki olarak bacağına kaldırmayı öğrenir.

klorit (Cl⁻): Eksi yüklü klor iyonu, nöronların **GABA** tarafından ketlenmesine aracılık eder.

kopyalama: İki iplikli DNA kopyalarının oluşturulması. İki DNA ipliği birbirinden ayrılır ve her biri kalıp, yani anne iplik olarak hizmet eder ve kopyalanır. Yeni iplikler, yani yavru iplikler, anne ipliği bütünlüğüdür.

koşullanmamış uyarıcı: Her zaman aşırı tepki oluşturan ödüllendirici ya da ters uyarıcı.

koşullanmış tepki: Klasik koşullamanın ardından, koşullanmış uyarıcıyla doğan tepki. Bu tepki, aslen koşullanmamış uyarıcının doğurduğu tepkiye benzer. (Bkz. **klasik koşullama**.)

koşullanmış uyarıcı: Eğitimden önce aşırı tepki doğurmayan, etkisiz uyarıcı; klasik koşullama sayesinde, koşullanmamış bir uyarıcıyla bağdaştırılabilir. (Bkz. **klasik koşullama**.)

kromozom: Organizmaların genetik malzemesini içeren yapı; bu yapı çoğunlukla iyice sıkıştırılmış, araya proteinler girmiş, iki iplikli DNA biçimindedir. Kromozomlar kendilerini kopyalar, böylece hücrelerin üreyip, genetik malzemelerini sonraki nesillere aktarmalarını mümkün kılarlar. (Bkz. **DNA**.)

kuantum: Yaklaşık 5.000 nörotransmitter molekülü içeren küçük paket; aksonun sinaps önü terminalinden salgılanır. Kuantumlar sinaps keseciklerinde paketlenmiştir. (Bkz. **sinaps iletimi; sinaps kesesi**)

kutupsuzlaşma: Hücrenin zar potansiyelinde, artı değerlere, dolayısıyla aksiyon potansiyeli ateşlenmesi eşğine doğru gerçekleşen değişiklik. Kutupsuzlaşma, sinir hücresinin aksiyon potansiyeli üretme olasılığını artırır, dolayısıyla tetikle-yicidir. (Krş. **aşırı-kutuplaşma**)

kütle etkinliği: 20. yüzyılın ilk yarısında Jean Pierre Flourens ile Karl Lashley'in savunduğu bu görüş, beyin işlevinin bütünsel olduğunu, özelleşmiş ve yerelleşmiş altbirimlere ayrıldığını söyler. Bu kuramcılarının inanışına göre, beyin hasarıyla ortaya çıkan işlevsellik kaybı, hasarın yerinden ziyade hasar gören doku miktarıyla doğrudan alakalıdır. Ayrıca tam saha kuramı diye bilinir. (Krş. **yerelleşme**)

lif: Akson.

manyetik rezonans görüntüleme (MRI): Müdahaleci olmayan bir teknik; canlı varlıkları görüntülemek için büyük bir mıknatıstan faydalanılır; beyindeki yapıları görüntülemek için kullanılır.

MAP kinaz (Mitojenle Etkinleşen Protein): Uzun süreli belleği başlatmak için protein kinaz A proteiniyle birlikte faaliyete geçen kinaz proteini. *Aplysia*'da, CREB-2 (CREB aracılığıyla gerçekleşen transkripsiyonun ketleyicisi) üzerine etki ettiği düşünüyor. (Bkz. **CREB; protein kinazA**)

medulla: Beyin sapının parçalarından biri; omuriliğin doğrudan üzerinde bulunur. Medulla, sindirim, solunum ve kalp atışının denetimi gibi yaşamsal otonom işlevlerden sorumlu bazı merkezleri kapsar.

merkezî sinir sistemi: Sinir sisteminin iki bölümünden biri; öteki **çevresel sinir sistemidir**. Merkezî sinir sistemi, beyni ve omuriliği kapsar. Bu iki sinir sistemi anatomik bakımdan ayrı olsalar da, işlevleri birbirleriyle bağlantılıdır.

metabolizma yönelimli reseptör: Hücre yüzeyinde bir protein; transmitter ya da hormon molekülünü (birinci haberci) yakalar ve hücre içinde bir kimyasal (ikinci haberci) faaliyete geçirir, böylece bütün hücrede bir etkinlik başlar. (Kırş. **iyon yönelimli reseptör**)

mevki hücreleri: Bu hipokampus nöronları, hayvan kendi ortamında belirli bir konumda olduğu zaman sinyal gönderir ve hep birlikte, o ortamın bilişsel bir haritasını oluştururlar. Hayvan farklı bir konuma hareket ettiğinde, farklı mevki hücreleri faal hale geçer.

moleküler biyoloji: Genetik ve biyokimya melezi disiplin; hücre makromolekülleri ve molekül yapısı ile işlevi düzeyinde yaşam süreçlerini anlamaya çalışır.

motor nöron: Nöronların başlıca üç işlevsel cinsinden biri. Motor nöronlar, kas hücreleriyle sinaps kurar; merkezî sinir sisteminden bilgi nakleder ve bu bilgiyi devinime dönüştürür. (Kırş. **ara nöron; duyu nöronu**)

motor sistem: Sinir sisteminde devinimi ve öbür faal işlevleri yürüten kısım; uyarıcıları alıp işleyen duyu sisteminin tersidir.

NMDA reseptörü (N-Metyl-D-aspartat): Bu kitapta bahsedilen iki

sinaps önü glutamat reseptöründen bir tanesi. NMDA reseptörü, uzun süreli potansiyel artışında kritik rol oynar. (Kırş. **AMPA reseptörü**)

nöroloji: Tıbbın klasik bir alanı; normal ve hastalıklı sinir sistemini ele alır. Klinik nöroloji, öncelikle zihinsel süreçleri etkilemeyen sinir sistemi hastalıklarının teşhisiyle ve tedavisiyle ilgilenir. İlgili hastalıklar arasında felç, inme, Huntington hastalığı, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı bulunur. Nöroloji, bilişsel sinir biliminin hitap etmeye giriştiği pek çok kritik soruna el atar. Bunun aksine psikiyatri, zihinsel süreçleri etkileyen beyin hastalıklarını ele alır.

nöron: Herhangi bir sinir sisteminin temel birimi. İnsan beyni yaklaşık yüz milyar nöron içerir ve bunların her biri yaklaşık 1.000 sinaps bağlantısı kurar. Nöronlar, hücresel işlev için öteki hücrelerle ortak molekül mekanizmaları barındırır; fakat birbirleriyle uzun mesafeleri aşacak şekilde ve yüksek bir doğruluk payıyla haberleşmeleri bakımından eşsizdirler.

nöron öğretisi: Tekil nöronların, sinir sisteminde temel sinyalleşme unsuru olduğunu söyleyen kuram.

nörotransmitter: Nöron tarafından salgılanan ve başka bir nöron üzerindeki reseptörlere bağlanıp, bu ikinci hücrede elektrik akımının akışını ya da hücre içi biyokimyasal hadiseleri değiştiren kimyasal madde. Nörotransmitterin özgül edimi, reseptörün özelliklerine bağlıdır. Tek nörotransmitter için pek çok farklı reseptör türü olabilir.

nükleotit bazı: DNA'nın ya da RNA'nın temel yapıtaşı. Dört baz tipi vardır ve birlikte gen şifresini oluştururlar. DNA'da dört baz timin, adenin, sitozin ve guanindir. RNA'da timinin yerini urasil alır.

omurilik: Merkezî sinir sisteminde uzuvların ve gövdenin devinimlerini denetleyen kısım; deriden, eklemlerden, uzuv ve gövde kaslarından gelen duyuşsal bilgileri işler ve otonom işlevleri denetler. (Bkz. **beyin**)

omurilik refleksi: Duyuşsal girdinin tetiklediği istemsiz devinim; omurilikle sınırlanmış sinir devresi tarafından üretilir.

organik lyonlar: Karbon atomları içeren ve elektrik yükü taşıyan, biyolojik süreçlerde yer alan moleküller (bazı amino asitleri ve proteinler içerir).

ortabeyin: Beyin sapının en üst kısmı; göz hareketleri ve görsel, işitsel reflekslerin eşgüdümü dahil pek çok duyuşsal ve motor işlevi denetler.

otonom sinir sistemi: Çevresel sinir sisteminin iki büyük altbölümünden biri. İç organları, düz kasları, dış salgı bezlerini denetler, ayrıca nabzın istemsiz denetimine, kan basıncına ve solunuma aracılık eder.

öğrenme edimlnln sinirsel analogları: Duyu uyarıcılarını taklit etme girişimi; yalıtılmış bir gangliyondaki hedef hücreye uzanan aksonların elektrikle uyarıldığı öğrenme deneylerinde kullanılır.

ön alın korteksi: Alın korteksinin en ön kısmı; planlamayla, karar vermeye, üst düzey bilişsel yetilerle, dikkatle ve birtakım devinim işlevleriyle ilişkilidir.

örtük bellek: Bilinçli anımsanmayı gerektirmeyen bilgi türünün depolanması; çoğunlukla alışkanlık, algısal ya da motor stratejiler ve çağrışımlı ya da çağrışımsız koşullanma biçiminde depolanır. Aynı zamanda yordamsal bellek de denir. (Kırş. **açık bellek**)

pekişme: İki hücre arasındaki sinaps bağlantısının kuvvetinin arttığı süreç.

piramit hücreleri: Belirli bir nöron cinsi; genelde tetikleyici niteliklidir ve beyin korteksinde bulunur, kabaca piramit şekillidir. Piramit hücreleri, hipokampusun ana nöron sınıfıdır ve orada konumu şifrelerler. (Bkz. **mevki hücreleri**)

potansiyel artışı: Bir nöronun etkinliğinin, hedef hücreyle sinaps bağlantısını kuvvetlendirdiği süreç. Uzun süreli potansiyel artışı, sinaps önü nöronun mükerrer uyarılmasının ardından sinaps arkası nöronun sinaps tepkisinde kalıcı bir artıştır (saatler ila günler sürer).

potasyum (K⁺): Sinir sisteminin işlevi için yaşamsal önem taşıyan artı yüklü iyon. Durağan haldeki nöronun içinde potasyum derişimi, hücre dışı potasyum derişiminden yüksektir.

pozitron-emisyon tomografisi (PET taraması): Canlı organizmalarda beyin işlevlerini görüntülemek için kullanılan bilgisayarlı tomografi tekniğı. Kavramsal olarak işlevsel rezonans görüntülemeye benzeyen bu teknik, kan akışı ve metabolizma gibi özgül beyin etkinliklerini izlemek için radyoaktif moleküllerden faydalanır. (Bkz. **fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme.**)

prion (proteinimsi bulaşıcı etken): Küçük bir bulaşıcı protein sınıfı; işlevsel bakımdan iki ayrı biçimi vardır. Çekinik biçim ya etkin değildir ya da yaygın, fizyolojik bir rolü bulunur. Baskın biçim kendi kendine yayılır ve sinir hücreleri için zehirlidir. Baskın biçimli prionlar, sinir sisteminde dejeneratif hastalıklara yol açabilir, örneğın deli dana hastalığı (sığırların süngerimsi beyin hastalığı) ve insanlarda Creutzfeldt-Jakob hastalığı gibi.

protein: Bir ya da daha fazla amino asit zincirinden meydana gelen büyük molekül; karmaşık bir üç boyutlu yapısı vardır. Canlı sistemlerde proteinler, düzenleyici, yapısal ve hızlandırıcı roller oynar.

protein kinaz: Başka proteinlerin fosforlanmasını gerçekleştiren, böylece onların işlevlerini değıştiren enzim.

protein kinaz A: Dairesel AMP'nin hedef molekülü; bu enzim, kendi hedef moleküllerini fosforlar. Dört altbirimden meydana gelir; iki düzenleyici altbirim, iki hızlandırıcı altbirimi ketler. Hızlandırıcı altbirim, başka enzimleri fosforlar.

psikiyatri: Normal ve anormal zihin işlevleriyle ilgilenen tıp alanı. Klinik psikiyatri, mesela şizofreni, depresyon, anksiyete ve madde bağımlılığı gibi hastalıklarla boğuşur.

refleks: Bir uyarıcıya verilen öğrenilmemiş ve istemsiz tepki. Omurilik reflekslerinde bu tepkileri omurilik hayata geçirir ve o mesajların beyne gönderilmesine gerek yoktur. (Krs. **istemli dikkat**)

rekombinant DNA: Aslen farklı DNA moleküllerinden gelen iki

zincirin birleşmesiyle oluşan DNA molekülü.

reseptör: Sinaps sonrası hücrede uzmanlaşmış bir protein; sinaps önü hücreden salgılanan nörotransmitteri tanır ve yakalar. Kimyasal transmitter reseptörlerinin iki işlevi bulunur: Transmitterleri tanırlar ve hücre içinde efektör işlevi yerine getirirler. Örneğin, iyon kanallarına kapı açmak ya da ikinci habercileri etkinleştirmek işini yaparlar. Bu kapı açma ya da etkinleştirme işlevleri bakımından reseptörlerin iki ana sınıfı vardır: iyon yönelimli ve metabolizma yönelimli. (Bkz. **iyon yönelimli reseptör; metabolizma yönelimli reseptör**)

reseptör hücre: Dokunma, ışık ya da sıcaklık gibi belirli bir fiziki özelliğe tepki vermek üzere uzmanlaşmış duyu hücresi.

RNA (ribonükleik asit): DNA'yla ilintili bir nükleotit; bu nükleik asit sınıfı, haberci RNA'yı da kapsar.

Schaffer tali patkısı: Hipokampusta bir patika; açık bellek depolanması için önemlidir, dolayısıyla, bellek için elzem olan sinaps değişikliğiyle ilgili önemli bir deney modeli olarak hizmet etmiştir.

serotonin: Beyinde ayarıcı bir nörotransmitter; depresyon, anksiyete, besin alımı ve dürtüsel şiddet dahil ruh hallerinin düzenlenmesi işine karışır.

sinaps: İki nöron arasında iletişim için uzmanlaşmış mevki. Sinaps üç bileşenden meydana gelir: sinaps önü terminali, sinaps arkası hücresi ve karşılaşma bölgesi, yani sinaps yarığı. Karşılaşma bölgesinin doğasına bağlı olarak, sinapslar ya elektriksel ya da kimyasal diye sınıflandırılabilir, ki her sınıf sinaps iletişimi için farklı bir mekanizmadan faydalanılır.

sinaps arkası reseptörü: Bkz. **reseptör**.

sinaps arkası hücre; sinaps arkası nöron: Sinapsta başka bir nörondan (elektriksel ya da kimyasal) sinyaller alan nöron. Bu sinyaller, sinaps arkası hücrenin uyarılma eşiğini etkiler.

sinaps esnekliği: Kısa ya da uzun süreliğine sinaps kuvvetinde artış ya da azalış; nöron etkinliğinin özgül örüntülerinin

ardından meydana gelir. Öğrenmede ve bellekte önemli yer tuttuğu gösterilmiştir.

sinaps iletimi: Bir nöronun, başka bir nöronun tetiklenme eşiğini etkilediği, elektriksel ya da kimyasal mekanizma. Kimyasal sinaps iletimi, sinaps önü hücreden nörotransmitter salgılanmasıyla gerçekleştirilir; bu nörotransmitter, sinaps arkası hücrelerin üzerindeki reseptörlere etki eder. Elektriksel sinaps iletimi, iki nöron arasındaki boşluktan akımın geçmesiyle gerçekleşir.

sinaps iletimiyle ilgili kimya kuramı: Nörotransmitter denen belirli kimyasalların, iki nöron arasındaki sinaps iletiminin aracısı olduğunu söyleyen kuram.

sinaps işaretlemesi: Sinapsların etiketlendiği süreç; uzun süreli pekişme için uygun hale gelirler.

sinaps keseciği: Zara bağlı kese; yaklaşık 5.000 nörotransmitter molekülü içerir; sinaps önü terminalden ya hep ya hiç mantığıyla salgılanır. (Bkz. **kuantum; sinaps iletimi**)

sinaps önü hücre: Sinapsta başka bir nörona (elektriksel ya da kimyasal) sinyaller gönderen nöron.

sinaps önü terminal: Sinaps önü nöronun aksonunun ucundaki terminal; nörotransmitter taşıyan kesecikler bu terminalde, sinaps arkası hücrenin (kimyasal sinapslar) üzerine doğru salgılanır ya da terminal, sinaps arkası hücreye elektriksel bir kavşak noktasıyla bağlanır (elektriksel sinapslar).

sinaps potansiyeli: Sinaps arkası nöronun zar potansiyelinde gerçekleşen aşamalı değişiklik; sinaps önü nörondan gelen, çoğunlukla da kimyasal olan bir sinyalle oluşur. Sinaps potansiyeli ya tetikleyici ya da ketleyici nitelikli olabilir; yeterince güçlü bir tetikleyici sinaps potansiyeli, sinaps arkası hücrede aksiyon potansiyeli doğurur. Dolayısıyla sinaps potansiyeli, sinaps önü terminaldeki aksiyon potansiyelini sinaps arkası hücrenin aksiyon potansiyeline bağlayan ara adımdır.

sinaps terminali: Bkz. **sinaps önü terminali**.

sinaps yanğı: Kimyasal sinapsta, iki nöron arasında boşluk.

sinir: Akson demeti.

sinir devresi: Birbirleriyle bağılı olup aralarında iletişim kuran nöronlar kümesi.

sinir hücresi: Bkz. nöron.

sinirsel harita: Merkezî sinir sisteminde nöronların topoğrafik düzende dizilmesi; birincil duyu organındaki nöronların uzamsal ilişkisini yansıtır. Beyinde devinim için benzer bir düzene sahip bir motor harita da bulunur.

sinyal: Sinaps önü nörondan gelen girdinin ya da bir duyu reseptörünün etkinleşmesinin sonucu olarak sinaps arkası nöronun zar potansiyelinde değişiklik. İki tür sinyal vardır. Yerel sinyaller sinaps potansiyelleridir. Bunlar mekânsal olarak kısıtlanmıştır ve etkin bir şekilde yayılmazlar. Bunun aksine, yayılan sinyaller aksiyon potansiyelleridir. Bunlar, bütün akson boyunca sinaps terminallerine kadar yayılır. Aksiyon potansiyeli sinyalleri bütün sinir sisteminde basmakalıptır; aksiyon potansiyeli tarafından iletilen “mesaj” tamamen, etkin nöronun yer aldığı patikaya bağılıdır.

sodyum (Na⁺): Sinir sistemi işlevi için elzem bir madde olan, artı yüklü bir iyon. Durağan haldeki nöronun içindeki sodyum derişimi, hücre dışındaki derişiminden düşüktür.

şakak lobu: Beyin korteksinin dört lobundan biri. Alın lobunun ve yan lobun altında konunlanan şakak lobu, öncelikle işitme ve görme yetileriyle ilgilidir, ayrıca öğrenme, bellek ve duyu yetilerinin kimi yönleriyle ilgilidir. (Krş. **alın lobu; artkafa lobu; yan lop**)

talamus: Beyinde ana röle noktası; beyin korteksine çeşitli duylardan gelen duysal bilgileri ve motor kortekslerden kaslara, hareket sağlaması için iletilen motor bilginin çoğunluğunu işler.

tepkisiz süre: Nöronun, bir aksiyon potansiyeli ateşlemesinden sonra, ilave aksiyon potansiyeli yaratma eşğinin yüksek sey-

rettiği ve yeni aksiyon potansiyeli üretmediği süre.

tersine genetik: Bu genetik tekniğinde, fare genomuna bir gen yerleştirilir ya da çıkarılır; genetik değişikliğin etkisi, belirli bir varsayımı değerlendirmek için sınıdır.

tetiklenme: Sinaps arkası hücrenin kutupsuzlaşması, böylece aksiyon potansiyeli yaratma ihtimalinin yükselmesi.

tetikleyici: Hedef hücreyi kutupsuzlaştırıp, aksiyon potansiyeli ateşleme şansını yükselten sinir hücresini ya da sinapsı nitelleyen sıfat. (Krş. **ketleyici**)

toplanma: Belirli biyokimyasal patikalar için gerekli çeşitli bileşenlerin bir araya toplandığı süreç; böylece gerekli kimyasal tepkimeler sırayla gerçekleşebilir.

transgen: Başka bir organizmanın genomuna yerleştirilen yabancı bir gen.

transgenels: Bir organizmanın genlerini, başka bir organizmanın genomuna yerleştirmek, öyle ki genler gelecek dölle aktarılabilir.

transkripsiyon: DNA kalıbından RNA imalatı.

translasyon: Genetik şifreye dayanarak, haberci RNA'dan protein imal etmek.

uyarılma eşiğinin değişmesi: Bir sinir hücresinin, etkin hale geçmek için gerek duyduğu eşiğin değişmesi.

uyarıcı: Bir tepki tetikleyen herhangi bir olay. Uyarıcının dört özelliği bulunur: kip (patika), yoğunluk, süre ve konum.

uzamsal bellek: Bir açık bellek biçimi; kişinin mekânda yolunu bulmasıyla ilişkilidir.

uzamsal harita: Dış çevrenin içsel temsili; pek çok mevki hücrelerinin karışımı olarak hipokampusta yer alır. Bir nevi bilişsel harita.

üst düzey korteks: Beyinde birincil duyuşsal ya da motor alandan gelen bilgiyi işleyen beyin korteksi bölgelerinden herhangi biri.

üst düzey zihinsel işlemler: Beynin birincil duyuşal ya da motor alanının ötesinde gerçekleşen sinirsel işlemler.

voltaj kapılı kanal: Hücrenin zar potansiyelindeki değişikliklere cevaben açılıp kapanan iyon kanalı. Nöronlarda voltaj kapılı kanallar sodyum, potasyum ya da kalsiyum için geçirgendir. Örneğın, voltaj kapılı kanallar, kanala ve hücredeki konumuna bağılı olarak, aksiyon potansiyeli yaratır ya da nörotransmitter salgılanmasını tetikleyecek kalsiyumu içeri bırakır. (Krş. **transmitter kapılı kanal**)

Wernicke alanı: Sol yan lobunun, dilin anlaşılmasıyla ilgili bölgesi. (Krş. **Broca alanı.**)

yan lop: Beyin korteksinin dört lobundan biri; alın lobu ile artkafa lobunun arasında yer alır. Yan lop, dokunma, bası ve acı gibi duyuşları işlemden geçirir ve çoklu duyuşları tek deneyim halinde birleştirme işinde önemli rol oynar. (Krş. **alın lobu; artkafa lobu; şakak lobu**)

yayılma: (1) Sinir atımlarının, nöronda ilerlediğı süreç. (2) Prionlarda, bir prion biçiminin kendini yaydığı süreç.

yerelleşme: Özgül işlevlerin, sinir sisteminde uzmanlaşmış kısımlar tarafından yürütüldüğünü söyleyen kuram. (Krş. **kütle etkinliğı**)

yordamsal bellek: Bkz. **örtük bellek.**

zar hipotezi: Durağan halde bile sinir hücresi zarında sabit bir voltaj farkı olduğunu söyleyen anlayış.

zar potansiyeli: Bkz. **durağan zar potansiyeli.**

Dizin

- açık bellek 174, 179, 277,
361, 363, 370, 377, 379,
381, 393, 394, 396, 400,
404, 405, 411, 423, 431,
436, 442, 454, 549, 551,
565
- adenil siklaz 295
- adenin 314, 315, 316, 564
- Adey, Ross 262
- Adler, Fred 417
- adrenalin 294
- Adrian, Edgar Douglas 108,
109, 110, 111, 112, 113,
116, 128, 130, 148
- agnozi 390, 549
- akılcılık 265
- akıl hastalıkları 162, 431,
432, 436, 438
- aksiyon potansiyelleri 109,
111, 135, 187, 263, 264,
267, 379
- aksonlar 71, 93, 108, 558
- Alden Spencer Okutmanlığı
Ödülü 286
- algı 69, 72, 82, 103, 108, 143,
145, 177, 260, 272, 273,
282, 383, 386, 387, 389,
391, 392, 480, 486, 487,
489, 493, 495, 549
- algı araştırmaları 272
- Algı Kapıları* (Huxley) 142
- alın lobu 549, 550, 569, 571
- alkolizm 432
- Almanya 21, 22, 33, 36, 37,
42, 47, 48, 49, 50, 53,
54, 62, 126, 129, 140,
163, 232, 282, 405, 517,
518, 519, 521, 522, 525
- Alzheimer hastalığı xiv, 29,
374, 416, 417, 421, 425,
426, 432, 433, 564
- amigdala 71, 72, 176, 246,
441, 442, 446, 495, 550,
552
- amino asitler 316, 317, 324,
325, 351, 412, 491, 557,
559, 566
- AMPA reseptörü 366, 367,
550, 564
- Andersen, Per 245, 365, 366,
371
- anksiyete 20, 29, 44, 54, 183,
362, 413, 432, 435, 437,
438, 449, 451, 453, 456,
469, 471, 473, 483, 496,
536, 566, 567
- antidepresan ilaçlar 418,
462, 473
- Aplysia 194, 195, 196, 197,
198, 199, 209, 211, 212,
213, 214, 219, 220, 221,
225, 227, 229, 230, 239,
241, 242, 243, 244, 246,
247, 248, 249, 250, 251,
252, 253, 254, 256, 257,
258, 261, 262, 263, 265,
267, 268, 270, 272, 277,
278, 280, 281, 283, 284,
288, 289, 290, 291, 292,
293, 298, 299, 303, 304,
311, 312, 317, 322, 324,
325, 328, 329, 335, 339,
340, 341, 342, 344, 349,
351, 354, 361, 363, 364,

- 365, 366, 371, 377, 378,
379, 381, 397, 400, 403,
404, 405, 421, 436, 442,
443, 445, 495, 511, 512,
532, 533, 535, 537, 556,
563
- a priori* bilgi 265, 266, 382,
398
- araçsal koşullama 550
- Arancio, Ottavio 426
- ara nöronlar 97, 257, 279,
290, 330, 345, 378, 447,
550
- Aristoteles 66, 368, 515
- artkafa lobu 549, 550, 569,
571
- Arvanitaki-Chalazonitis, An-
gelique 194, 195, 196,
197, 253, 254
- Ascaris 193, 253
- asetilkolin 127, 129, 132,
134, 135, 138, 550
- Atlas of Anatomy* 520
- Auerwald, Wilhelm 307
- Avery, Oswald 314
- Avusturya viii, 19, 21, 22, 32,
35, 36, 37, 38, 39, 40,
41, 42, 43, 46, 47, 48,
49, 50, 51, 53, 62, 126,
127, 132, 133, 140, 160,
307, 313, 505, 517, 518,
519, 520, 521, 522, 523,
524, 525, 527, 528, 529
- Avusturya Fizyoloji Derneği
307, 521
- Axel, Richard vii, 202, 321,
322, 323, 325, 326, 327,
376, 415, 416, 417, 419,
427, 510, 516, 543, 544
- ayarcı ara nöronlar 290, 330,
378
- ayarcı devreler 290, 291
- ayarcı nörotransmitterler
327, 403
- Aymard, Alfred ve Louise
230, 231
- Aβ peptidi 425
- Baddeley, Alan 455
- bağlanma özgülüğü 95, 111,
551
- bağlanma sorunu 397
- Bailey, Craig vii, 139, 278,
279, 335
- bal arıları 24
- Barad, Mark 424
- Bard, Philip 151, 155, 386
- Bargmann, Cori 540
- Barnes Labirenti 423
- Bartsch, Dusan viii, 340,
341, 532
- Baxter, Lewis R., Jr. 475
- bazal gangliyonlar 72, 552,
554, 569
- Beck, Aaron 471, 472, 473,
474
- Beckmann, Max 544
- beden-duyusal korteks 151,
152, 282, 387, 551
- Bedik, Amy 510
- bellek depolanması 169, 172,
178, 189, 192, 193, 209,
211, 268, 269, 276, 305,
316, 335, 337, 338, 341,
342, 353, 421, 442, 567
- Benzer, Seymour 205, 303,
370, 533
- Berg, Paul 63, 318
- Berkley, George 30, 36, 40,
48

- Berlin 30, 37, 50
 Berman, Ronald 50, 57, 60,
 61, 62
 Bernstein, Julius 113, 114,
 115, 116, 117, 119, 120,
 123
 beyincik 71, 552
 beyin görüntüleme 25, 154,
 393, 476, 493, 496, 540
 beyin hasarı 175
 beyin korteksi 142, 162, 168,
 170, 173, 261, 405, 495,
 552, 570
 beyin sapı 96, 552, 553
 beyin sarsıntısı 276
 Bibring, Grete 239
 “Bilimsel Bir Ruhbilim
 Tasarısı” (Freud) 103
 “Bilimsel Ruhbilim Üstüne”
 (Freud) 475
 bilinçli bellek 178
 bilinçlilik 81, 82, 482, 485,
 488
 bilişsel davranış tedavisi 473
 bilişsel psikoloji 24, 69, 211,
 272, 384, 385, 388, 392,
 552
 bilişsel sinirbilim 24, 25, 385,
 552
 Biogen 413, 417, 418
Biotechnology General 416,
 417, 420
 bireylerarası psikoterapi 473
 Birinci Dünya Savaşı 21, 37,
 38, 62, 184
 birincil bellek 275
 Birnstiel, Max 521
 biyoetik 428
 biyoteknoloji sanayisi 318,
 427
 Bliss, Tim 365, 366, 370,
 399, 445
 Boston 203, 205, 235, 239,
 240, 241, 248, 544
 botulizm toksini 98
 Bowlby, John 479
 Boyer, Herbert 318, 411, 412,
 413
 Brenner, Sydney 316, 317,
 337, 409, 533
 Brinley, Jack 183
 Broca alanı 165, 553, 571
 Broca, Pierre-Paul 163, 165,
 166, 169, 176, 393, 553,
 571
 Brunelli, Marcello 299
 Bruner, Jerome 175
 Buck, Linda 322, 325, 516
 Burns, B. Delisle viii, 261,
 269
 Byers, Duncan 303
 Byrne, Jack viii, 257, 511,
 512
 Bystry, Denise 73
 Bystry (Kandel), Denise 74,
 75, 76, 77, 78, 185,
 197, 198, 200, 201, 206,
 207, 209, 215, 219, 229,
 230, 231, 234, 239, 240,
 241, 274, 308, 321, 418,
 419, 467, 503, 504, 505,
 506, 509, 510, 511, 514,
 516, 526, 528, 529, 534,
 535, 540, 544, 545
 Bystry, Sara 308, 309
 Cajal, Santiago Ramón y 89,
 90, 91, 92, 93, 94, 95,
 96, 97, 98, 99, 100,
 101, 103, 111, 112, 147,

- 209, 211, 212, 255, 260,
261, 267, 293, 388, 551
- Campagna, John 60, 61, 62,
156
- Canetti, Elias 30
- Carew, Tom viii, 251, 252,
264, 277, 278
- Carlsson, Arvid 298, 457,
458, 459, 503, 509, 513,
515
- Carossa, Hans 62
- Castellucci, Vincent 257, 278
- Cellular Basis of Behavior*
(Kandel) 220, 250, 306,
329
- Chen, Mary 139, 278, 279
- cinsiyet farklılıkları 406
- Cohen, David 245
- Cohen, Gerson D. 336
- Cohen, Stanley 318
- Cold Spring Harbor Laboratu-
varı 376
- Collingridge, Graham 366
- Columbia Üniversitesi vii,
viii, ix, xiv, 73, 74, 76,
77, 81, 84, 85, 86, 142,
184, 245, 272, 286, 300,
302, 321, 322, 324, 337,
346, 349, 375, 415, 416,
418, 419, 420, 425, 426,
467, 493, 504, 505, 506,
510, 516, 522, 530, 544
- Cowan, Max vii, 432
- CPEB (hücre plazmasında
çoklu adenilleşme
unsuruna bağlanan
protein) 351, 352, 353,
354, 405, 553
- Crain, Stanley 146, 148, 156,
185
- CREB (dairesel AMP tepki
unsuruna bağlanan
protein) 340, 341, 342,
343, 344, 346, 349, 355,
378, 379, 445, 532, 537,
553, 563
- Crick, Francis xi, 314, 315,
316, 317, 483, 485, 487,
489, 490, 491, 492, 493,
495, 539
- Curtis, David 366
- çevresel etkenler 435
- çevresel sinir sistemi 71, 553
- çift görüş rekabeti 492
- çocuk felci 98, 434
- çocuk gelişimi 477
- çuval hücreleri 324
- Dahl, Hartvig 470
- dairesel AMP 294, 295, 296,
297, 298, 299, 300, 301,
302, 303, 304, 308, 317,
334, 338, 339, 340, 341,
345, 367, 378, 424, 425,
426, 445, 459, 537, 553,
554, 558
- Dale, Henry 126, 127, 129,
130, 135, 264, 414
- Damasio, Antonio 164, 440,
441
- DANA Vakfı viii
- Darvinci evrim 23
- Darwin, Charles 25, 26, 66,
99, 437, 438, 491, 493
- Dash, Pramod 340
- Davanloo, Habib 474
- Davis, Michael 443
- davranışçılar 67, 385, 537
- davranışçı psikoloji 24

- deli dana hastalığı (sığırların
süngerimsi beyin
hastalığı) 351, 566
- Demir, Ebru 541
- dendritler 93, 146, 558
- deneycilik 265
- deney hayvanları 422
- Deniker, Pierre 457
- deniz yosunu 328
- Dennett, Daniel 485
- depresyon 204, 206, 234,
314, 426, 431, 432, 434,
460, 461, 462, 463, 469,
471, 472, 473, 566, 567
- Descartes, René 159, 160,
181, 484, 515
- Dickson, Barry 541
- dikkat çekme 404, 405, 495
- dil 72
- dinamik kutuplaşma 96, 98,
554
- direnç 468, 474
- dirimsel kuvvetler 107
- DNA (deoksiribonükleik asit)
xi, 23, 26, 87, 123, 314,
315, 316, 317, 318, 319,
323, 325, 333, 334, 335,
370, 372, 373, 412, 413,
417, 483, 491, 531, 533,
551, 554, 556, 557, 561,
562, 564, 566, 567, 570
- Dodd, Jane vii, 504, 510
- doğal seçim 25
- dokunma reseptörleri 150
- Dollfuss, Engelbert 46, 49
- dopamin 298, 378, 402, 403,
404, 405, 419, 422, 424,
457, 458, 459, 513, 540,
555
- Doty, Robert 213
- Down sendromu 29
- Drosophila 302, 303, 304,
317, 327, 344, 370, 372,
377, 379, 397, 427, 533,
537, 541
- Dudai, Yadin viii, 303
- Duman, Ronald 462
- Duncan, C. P. 276, 303
- durağan zar potansiyeli 113,
115, 123, 555, 560, 571
- duyarlılaştırma 66, 67, 212,
220, 221, 224, 225, 245,
255, 257, 262, 263, 264,
266, 267, 268, 278, 280,
281, 289, 298, 337, 339,
340, 361, 365, 537, 550,
555
- duygu aktarımı 468
- “Duygu Nedir?” (James) 439
- duyular 119, 487
- duyu nöronları 96, 97, 263,
264, 269, 279, 330, 331,
366, 404, 443
- duyusal bilgi 82, 163
- duyusal uyarıcı 211, 273, 281
- Ebbinghaus, Hermann 272,
273, 274, 275, 280
- Ebert, Thomas 282, 284
- Eccles, John 126, 127, 128,
129, 130, 131, 132, 133,
134, 135, 137, 146, 182,
186, 188, 193, 198, 210,
236, 327, 379
- Edelman, Gerald 490, 492
- Edelson, Marshall 535, 536
- efektör genler 333
- Ehrenzeichen für
Wissenschaft und
Kunst* 526

- Eichmann, Adolf 518
 Eisenberg, Paul Chaim 526
 Ekman, Peter 493, 494
 ekşi geribildirim devresi 447
 elektriksel sinyaller 488
 elektrotlar 144, 227, 497, 555
 entorinal korteks 187
 enzimler 333
 Erasmus Hall Lisesi 56, 60
 Escherichia coli 292
 Etkin, Amit 493
 etoloji 556
 Evarts, Ed 392
 evrim xiii, 23, 28, 206, 305,
 344, 356, 531, 537
 Ewalt, Jack 202, 203
*Expression of the Emotions in
 Man and Animals, The*
 (Darwin) 437
- Fatt, Paul 137
 Fechner, Gustav 272
 felçler 168
 Feldberg, William 129, 140
 felsefe xii, 66, 265, 266
 Fischbach, Ruth ve Gerry vii,
 510
 Fischer, Heinz 528, 529
 flaş bellek 343
 Flatbush Yeşivası 56, 57
 Fleming, Jonathan 419
 Flexner, Louis 276, 292
 Flourens, Pierre 162, 163,
 168, 178, 562
 fMRI (fonksiyonel manyetik
 rezonans görüntüleme)
 25, 393, 556, 566
 fobiler 442, 449, 469
 Forbes, Alexander 261
 fosforlama 297, 300, 513,
 554, 556
- Franklin, Rosalind 314, 434
 Fransa 47, 75, 197, 219, 229,
 230, 231, 232, 233, 234,
 235, 236, 300, 508, 511,
 542, 544
 Frederickson, Donald vii, 326
 frengi 98
 frenoloji 162, 556
 Freud, Anna 69, 477, 478,
 479
 Freud, Sigmund 30, 31, 46,
 64, 65, 68, 69, 73, 79,
 81, 82, 83, 84, 89, 103,
 104, 106, 140, 147, 178,
 181, 206, 260, 390, 393,
 438, 468, 469, 471, 472,
 475, 477, 480, 482, 496,
 522, 523, 536, 539, 540,
 543
- Friedrich II, "Büyük", Prusya
 Kralı 526
 Fritsch, Gustav Theodor 165
 From Neuron to Brain (Kuffler
 ve Nicholls) 239, 306
 Furshpan, Edwin 238
 Fuster, Joaquin 455
- GABA (gama aminobütrik
 asit) 136, 447, 551,
 556, 561
 Gage, Phineas 455
 Gall, Franz Joseph 159, 160,
 161, 162, 163
 Galvani, Luigi 107, 116
 Gasser, Herbert 84, 118
 Gaucher hastalığı 98
 Gazzaniga, Michael 498
 Gehrler, Elisabeth 517
 Genentech 411, 412, 413,

- 415, 427
genetik mühendisliği 324,
411, 412
genetik yatkınlık 435, 438
Gestalt psikolojisi 556
Gilbert, Walter 177, 317, 413,
414, 417, 419, 484
glukoz 334
glutamat 136, 264, 289, 290,
292, 294, 296, 299, 300,
302, 311, 331, 367, 378,
550, 557, 564
Goelet, Philip 337, 338, 345
Goldberger, Robert 70, 74
Goldberg, Michael vii, 392,
402
Goldman-Rakic, Patricia 454,
455, 459
Goldschmidt, Richard 253,
254
Golgi, Camillo 91, 92, 98, 99,
112, 137
Gombrich, Ernst 68
Goodman, Corey 427
görsel algı 177, 391, 480,
489, 493
Grant, Seth 374, 375
Greengard, Paul 297, 298,
300, 418, 419, 503, 504,
509, 513, 515
Gregory, Richard 498
Grundfest, Harry 73, 81, 83,
84, 85, 86, 87, 88, 106,
118, 125, 126, 127, 142,
143, 145, 146, 147, 148,
149, 156, 170, 188, 198,
288, 321, 322, 467, 482,
530, 531, 543
Grynszpan, Herschel 49
guanin 314, 315, 316
gümüş boyama yöntemi 92,
98
güvenlik duygusu 450
haberci RNA (ribonükleik asit)
316, 333, 347, 349, 351,
352, 491, 557, 567, 570
Harlow, Harry 478
Harlow, John 455
Hartmann, Ernst 69, 82, 204,
205
Hartmann, Heinz 471, 478
Harvard Üniversitesi 56, 176,
317, 429, 466, 476
Hausman, Louis 70, 71, 73
Hawkins, Robert vii, 264
Haz İlkesinin Ötesinde (Fre-
ud) 73, 79
Hebb, D. O. 261, 367
Hekimler ve Cerrahlar Koleji
vii, 85, 321, 418, 510
Helmholtz, Hermann von
107, 108, 110, 113, 116,
177, 178, 273, 392, 540
Henneman, Elwood 203, 207
Hen, Rene 462, 463
Hermisenda 245
Hill, A. V. 118, 129, 164, 172,
227, 228, 486, 487, 489
hipokampus 72, 175, 182,
183, 186, 187, 188, 189,
190, 198, 202, 363, 364,
365, 377, 381, 394, 399,
403, 405, 406, 422, 425,
462, 552, 557, 561, 563
Hipokrat 460, 484
hipotalamus 71, 72, 189,
206, 552, 557
Hirsch, Joy 493
Hirsh, David 505

- histamin 456
 Historia Naturalis (Baba Plinius) 194
 Hitler, Adolf 32, 33, 34, 35, 37, 41, 46, 47, 48, 49, 50, 63, 75, 127, 129, 133, 140, 509, 517, 518, 519, 520, 523
 Hitzig, Edward 165
 Hochner, Benjamin 340
 Hodgkin, Alan 99, 106, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 130, 135, 147, 148, 191, 236, 537, 560
 Holton, Gerard 56
 Holt, Robert 104
 homosinaps çöküşü 223, 557
 hormonlar 555, 558
 Howard Hughes Tıp Enstitüsü vii, viii, 326, 327, 420, 427, 432
 Hubel, David 238, 307, 385, 387, 388, 397
 Hughes, Howard vii, viii, 326, 327, 340, 420, 427, 432
 Huntington hastalığı 374, 432, 435, 564
 Huxley, Aldous 106, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 130, 135, 142, 147, 148, 236, 537, 560
 hücre biyolojisi 86, 123, 243, 284, 345, 533, 558
 hücre kuramı 88, 558
 hücre plazması 87, 114, 119, 553, 558
 Hyman, Steven 429
Integrative Action of the Nervous System (Sherrington) 100, 102
 icracı devreler 290
 içe dönük öfke 471
 ikicilik 160
 İkinci Dünya Savaşı 49, 50, 85, 119, 130, 131, 132, 201, 467, 477, 483, 517
 ikinci haberci sinyalleri 334, 418
 ikincil bellek 275
 ilaç sanayisi 323
 indirgemecilik 559
İnsanoğlunun Son Günleri (Kraus) 467
 insülin 412
 istemli dikkat 403, 559, 566
 istemsiz dikkat 559
 işlemsel koşullama 257, 537, 550, 554, 559
 işler bellek 151, 172, 454, 455, 456, 559
 iyon gözeneği 122
 iyon hipotezi 116, 121, 123, 560
 Jackson, John Hughlings 154, 393, 485
 Jacob, François 217, 305, 311, 332, 333, 334, 337, 341, 412, 417, 531
 James, William vii, xi, xiv, 60, 70, 177, 242, 243, 275, 314, 401, 403, 404, 438, 439, 440, 444, 543
 Jamison, Kay 477
 Jessell, Tom vii, viii, 109, 139, 164, 172, 327, 418, 504, 510
Journal of General Physiology

- 147
Journal of Neurophysiology
 294
Journal of Physiology 226
*Journal of the American
 Medical Association*
 432
 Jünger, Ernst 62
- kafa travması 205
 Kafka, Franz 64
 Kallman, Franz 206
 kalsiyum iyonları 138
 Kaltenbrunner, Ernst 517
 kanalopati 123
 Kandel, Allison 208
 Kandel, Billy 233
 Kandel, Charlotte Zimels 38
 Kandel, Elise Wilker 232,
 233, 234, 235, 236
 Kandel, Emily 208, 509, 514
 Kandel, Hermann 38, 201,
 521
 Kandel, Lewis (Ludwig) 20,
 22, 31, 32, 46, 54, 56,
 59, 232, 233, 234, 236,
 241
 Kandel, Libby 208, 509
 Kandel, Minouche 208, 209,
 239, 240, 270, 271, 504,
 509, 514
 Kandel, Paul 207, 208, 209,
 215, 219, 231, 234, 239,
 286, 287, 404, 504, 509,
 514
 Kant, Immanuel 265, 389,
 396
 kapısız potasyum kanalları
 120
Karıncı Şapka Sanan Adam
 (Sacks) 391
 Karolinska Enstitüsü 503,
 511, 513
 karşılıklı denetim 103
 kas hücreleri 132, 135, 294,
 297, 550
 Katz, Bernard 119, 120, 129,
 130, 131, 132, 134, 135,
 137, 138, 139, 140, 146,
 147, 191, 227, 228, 295,
 302, 537
 Katzman, Irene 509
 Kellendonk, Christoph 454,
 459
 Kentros, Cliff 401
 kerevit 84, 131, 137, 147,
 149, 182, 193, 245
 Kernberg, Otto 474
 Kety, Seymour 205
 Khorana, Har Gobind 316
 kırılğan X sendromu 98
 kısa dinamik tedavi 474
 kısa süreli bellek 172, 173,
 252, 268, 269, 277, 288,
 300, 301, 312, 327, 335,
 337, 344, 377, 455, 559
 kimyasal sinyaller 140
 kinazlar 317, 340
 klasik koşullama 212, 213,
 220, 221, 225, 245, 246,
 252, 257, 264, 268, 281,
 303, 361, 365, 442, 537,
 550, 561, 562
 Klerman, Gerald 473
 Klestil, Thomas 517, 522, 528
 Klimt, Gustav 39, 200, 544
 Koch, Christof viii, 363, 483,
 487, 489, 490, 492, 493,
 495, 539
 Koester, John vii, 510

- Kohn, Walter 522, 523, 524
 Kokoschka, Oskar 39, 200,
 229, 544
 koku duyusu 322, 516
 korku 20, 21, 22, 176, 225,
 344, 437, 438, 439, 440,
 441, 442, 443, 444, 445,
 446, 447, 448, 449, 450,
 451, 493, 494, 550
 Kornhuber, Hans 497
 Kornorski, Jerzy 210
 Kraus, Karl 43, 466, 523
 Krebs, Ed 296, 297
 Krenek, Ernst 40, 41
 Kriegstein, Arnold 328
 Kris, Anna viii, 63, 466
 Kris, Ernst 66, 68, 69, 170,
 239, 471, 477, 478
 Kris, Marianne Rie 64, 68,
 69, 239
 Kristallnacht 21, 38, 49, 50,
 362, 528
 Kris, Tony 204
 kromozomlar 313
 Kubie, Lawrence 73, 83, 170
 Kuffler, Stephen 131, 132,
 140, 147, 156, 191, 193,
 198, 203, 238, 239, 243,
 244, 306, 307, 308, 387,
 521, 531
 Kupfermann, Irving 248, 252,
 255, 257, 324, 351, 413
 kuşak korteksi 441
 kuyruklu çekirdek 475, 551
 kültürel evrim 28
 kütle etkinliği kuramı 168,
 173, 178
 Laborit, Henri 456, 457
 Lange, Carl 439, 440, 444
 Larousse *Hayvan Yaşamı*
Ansiklopedisi 270
 Lashley, Karl 158, 167, 168,
 173, 174, 178, 181, 253,
 262, 266, 562
 Lasker Ödülü 335, 336
 Launsky-Tieffenthal, Peter
 524
 Laurencia pacifica 329
 L-DOPA 513
 LeDoux, Joseph 246, 443,
 446
 Lettvin, Jerry 203
 Libet, Benjamin 497, 498
 Lichtenberger, Elisabeth 527,
 528
 Lilian, Prenses 512
 lisan 151, 163, 549
 Locke, John 66, 265, 266
 Loewi, Otto 126, 127, 130,
 140
 Lømo, Terje 365, 366, 370,
 399, 445
 Lorenz, Konrad 192, 224
 Lowenstein, Rudolph 69, 82,
 471
 LSD (liserjik asit dietilamit)
 142, 143, 144, 145, 146,
 292
 Lueger, Karl 39, 47, 53
 Lumer, Eric 492
 Lynch, Gary 367
 MacKinnon, Roderick viii,
 123
 MacLeod, Colin 314
 madde bağımlılığı 566
 Mahler, Gustav 39, 523
 Mann, Thomas 64, 209
 MAOI (monamin oksidaz

- ketleyiciler) 461
- MAP kinaz 339, 341, 343, 563
- Margolin, Sidney 73
- Marks, Paul 418
- Marshall, Wade 149, 150,
151, 153, 155, 156, 158,
167, 178, 182, 183, 188,
198, 205, 282, 316, 385,
397, 467, 535
- Martin, Kelsey 62, 345, 348,
405, 532
- Massachusetts Akıl Sağlığı
Merkezi 202, 203, 207,
238, 431, 535
- Mayford, Mark 374
- Mayr, Ernst 206
- McCarthy, Joseph 85, 86
- McCarthy, Maclyn 314
- McGinn, Colin 485
- Memory Pharmaceuticals* 420,
425, 426, 427
- Mendel, Gregor 312
- merkezî sinir sistemi 71, 437,
553, 563
- Merzenich, Michael 282
- mevki hücreleri 398, 563, 565
- meyve sineği 302, 533, 534
- Milk Train Doesn't Stop
Here Anymore, The*
(Williams) 363
- Milner, Brenda 158, 168,
171, 172, 173, 174, 175,
176, 178, 181, 182, 211,
260, 277, 376
- Milstein, Cesare 416
- Mitzi (hizmetçi) 43, 44, 343,
351, 362
- molekül biyolojisi xvi, 24, 25,
27, 122, 308, 312, 315,
321, 322, 324, 325, 399,
431, 433, 441, 451, 463,
540, 542, 563
- moleküler genetik 312, 337,
372
- Moleküler Patoloji Enstitüsü
521
- moleküler sosyobiyojoloji 540
- Monod, Jacques 332, 333,
334, 337, 341, 417
- Montefiore Hastanesi 77, 148
- Montreal Nöroloji Enstitüsü
168, 169
- Morgan, Thomas Hunt 302,
313
- Morris, Richard 374
- motor nöronlar 97, 128, 135,
257, 263, 268, 269, 278,
279, 281, 289, 290, 298,
299, 300, 311, 330, 331,
366, 550
- Mountcastle, Vernon 335,
385, 386, 387, 388, 389,
397
- Movshon, Anthony viii, 392
- Mozart, Wolfgang Amadeus
39, 236, 284, 514
- Mullinex, Kathleen 419
- Murex 194
- Musil, Robert 30
- Muzicant, Ariel 524
- müziyenler 284
- Nachmansohn, David 85, 86
- Nagel, Thomas 485, 487, 488,
489
- "Narsisizm Üstüne" (Freud)
73
- Nasyonal Sosyalizm 62
- Nature* 314, 338, 345, 429,
491

- Nature Reviews Neuroscience* 429
- Naziler 46, 49, 520
- Nazi partisi 40, 41, 46, 47, 52
- Neisser, Ulric 543
- Newsome, William 392
- New York Üniversitesi Tıp Fakültesi 70, 127, 240
- Nicholls, John 239, 306
- Nicoll, Roger viii, 367, 371, 378
- Nirenberg, Marshall 316
- NMDA alıncı 366, 367, 550, 563, 564
- Nobel Barış Ödülü 507
- Nobel Ödülü xv, 58, 84, 98, 112, 118, 121, 123, 127, 227, 236, 298, 322, 325, 326, 353, 376, 409, 417, 457, 484, 503, 504, 505, 507, 508, 509, 511, 512, 513, 514, 517, 522, 545
- Nó, Rafael Lorente de 261
- norepinefrin 461
- nöroendokrin hücreleri 206
- nöroetik 429
- nörolojik bozukluklar xiv
- nöronlar 95, 96, 97, 102, 103, 110, 111, 125, 128, 135, 136, 137, 146, 182, 206, 209, 211, 254, 255, 257, 260, 261, 262, 263, 265, 268, 269, 272, 278, 279, 281, 289, 290, 298, 299, 300, 305, 311, 326, 330, 331, 345, 366, 378, 443, 447, 451, 490, 533, 541, 550, 553, 563, 569
- nöron öğretisi 564
- nörotransmitterler 89, 126, 127, 136, 138, 139, 140, 144, 279, 289, 290, 292, 295, 299, 301, 306, 327, 338, 403, 457, 461, 515, 550, 551, 552, 555, 556, 557, 558, 560, 561, 562, 564, 567, 568, 569, 571
- Nunberg, Henry 70, 534
- Nunberg, Herman 70, 535
- O'Keefe, John 364, 365, 396, 397, 398, 399, 400, 406
- omurilik 70, 71, 103, 135, 181, 186, 189, 191, 284, 374, 418, 433, 553, 564, 566
- omurilik yan duvar sertleşmesi (ALS) 98, 284, 285, 374, 418, 433
- Orden pour le Meritè* 526
- Organization of Behavior, The: A Neurophysiological Theory* (Hebb) 261
- Ostow, Mortimer 73, 83, 336
- otonom sinir sistemi 441, 565
- Oxford Partners 388, 419
- öğrenilmiş korku 438, 442, 444, 445, 446, 447
- ön alın korteksi 172, 403, 406, 451, 455, 456, 492, 559, 565
- örtük bellek 176, 177, 304, 361, 379, 404, 436, 442, 549, 551, 565, 571
- özduvar 490, 492
- özgür irade 29, 429, 480, 497
- Palade, George 99, 138
- Palay, Sanford 99, 138

- Parkinson hastalığı 98, 298,
314, 374, 433, 457, 513,
554, 555, 564
- Pasteur Enstitüsü 332, 414
- Pasteur, Louis 332, 414
- Pavlov, İvan 66, 67, 177, 210,
211, 212, 220, 225, 260,
381, 543, 561
- Pelinka, Anton 521
- Penfield, Wilder 152, 153,
168, 169, 170, 386
- Pernkopf, Eduard 519, 520
- Perutz, Max 215
- PET (pozitron emisyon
tomografisi) 25, 393,
566
- Picasso, Pablo 229
- piramit hücreleri 196, 364,
565
- Platon xiii, 484, 515
- Plinus, Baba 194
- Polan, Jonathan 454, 459
- Polonya 38, 49, 50, 75, 517
- Popper, Karl 30, 133, 134,
137, 484, 522, 529
- potasyum iyonları 120, 122
- Potter, David viii, 137, 238
- protein kinaz A 296, 298,
299, 300, 301, 302, 311,
338, 339, 340, 341, 343,
347, 349, 378, 399, 400,
404, 424, 425, 445, 553,
554, 563, 566
- Prusiner, Stanley 351, 353
- psikanaliz 68, 69, 73, 74, 75,
83, 104, 158, 177, 178,
191, 204, 240, 265, 266,
466, 467, 468, 469, 470,
471, 474, 480, 535, 536,
540
- psikiyatri 70, 149, 197, 202,
204, 205, 238, 239, 321,
416, 431, 433, 434, 435,
457, 460, 461, 463, 464,
467, 469, 534, 535, 536,
541, 542, 564, 566
- psikoloji 24, 65, 67, 69, 73,
89, 158, 211, 261, 272,
382, 384, 385, 388, 392,
469, 552, 554, 556
- psikoterapi 104, 158, 204,
467, 468, 473, 474, 475,
476, 477, 496
- psikoz 143, 144, 155, 205,
453, 457, 458, 459, 536
- Psychoanalytic Study of the
Child, The* 478
- Purpura, Dominick viii, 142,
143, 145, 146, 147, 156,
188, 292, 531, 543
- Quinn, Chip 197, 303
- R2 hücresi 227, 254
- Rall, Willifred 188
- Ramachandran, Vilayanur
491, 498, 541
- Rappaport, Judy Livant 149,
204
- Reiser, Morton 535
- reseptörler 126, 136, 154,
295, 296, 326, 447
- retina 387
- Rizzolatti, Giacomo 541
- Rockefeller Üniversitesi 84,
123, 242, 243, 292, 418,
540
- Rogan, Michael 446, 449
- Roland, Lewis 418
- Rolipram 424, 426

- ruh 44, 69, 81, 155, 156, 159,
160, 227, 429, 460, 462,
471, 477, 484, 486, 496,
534, 567
- ruhsal determinizm 470
- ruhsal savunma
mekanizmaları 65
- Rüyaların Yorumlanması*
(Freud) 177
- Ryle, Gilbert 177, 484
- Sacks, Oliver 391, 393
- Safire, William 429
- sahne korkusu 442
- Sanger, Frederick 317
- sara 154, 168, 169, 170, 190,
276, 374
- Schacher, Samuel vii, 329,
330, 339
- Schacter, Daniel 176
- Schaffer tali patikası 376,
567
- Scheller, Richard 324, 325
- Schiele, Egon 39, 200, 544
- Schildkraut, Joseph 204, 205
- Schleiden, Mattias Jakob 87,
558
- Schnitzler, Arthur 43, 64
- Schorske, Carl 30, 43
- Schönberg, Arnold 39, 523
- Schrödinger, Erwin 313, 314,
315
- Schuschnigg, Kurt von 46,
47, 48, 49
- Schüssel, Wolfgang 524
- Schwann, Theodor 87, 558
- Schwartz, James H. vii, viii,
xiv, 70, 109, 164, 172,
242, 243, 252, 292, 298,
312, 321, 326, 399, 510,
543
- Schweitzer, Frederick 53
- Science* 257, 262, 266
- Scoville, William 158, 171
- Searle, John 485, 487, 488,
489
- seçici dikkat 400
- Semrad, Elvin 204, 205
- serotonin 144, 290, 292, 293,
296, 298, 299, 300, 301,
302, 329, 330, 331, 339,
341, 345, 346, 351, 352,
353, 354, 378, 404, 405,
418, 419, 461, 462, 475,
567
- Sharp, Philip 413
- Shaw, E. N. 143, 144
- Sheinfield, Izzy 208, 510
- Sheinfield, Maya 208, 346,
510
- Sheinfield, Rick 208, 509,
514
- Shelanski, Michael 425
- Sherrington, Charles 90, 95,
100, 101, 102, 103, 112,
113, 128, 129, 135, 136,
168, 169, 181, 327, 341
- Shumyatsky, Gleb 447
- Siegelbaum, Steven vii, 300,
327, 379, 510
- Sifneous, Peter 474
- Si, Kausik 349, 405, 532
- Silva, Alcino 375, 377
- Silvia, İsveç Kraliçesi 512
- Simpson, Eleanor 454, 459
- sinaps arkası hücresi 567
- sinaps esnekliği 226, 245,
260, 268, 567
- sinaps iletimi 126, 135, 139,
146, 280, 562, 568

- sinaps kuvveti 224, 226, 300, 305, 370
- sinapslar 138, 214, 269, 281, 338, 347, 348, 350, 567, 568
- sinaps potansiyeli 128, 129, 135, 186, 197, 224, 263, 290, 296, 298, 367, 568
- sinaps yarığı 95, 127, 567, 569
- Sinir Biyolojisi ve Davranış Merkezi vii, 284, 286, 327
- sinir devreleri xii, xiii, 83, 98, 191, 257, 363, 434, 437, 537, 538
- sinir hücreleri xiii, 84, 87, 89, 92, 96, 100, 101, 106, 107, 108, 113, 125, 147, 182, 196, 226, 242, 250, 330, 462, 488, 515, 533, 537, 550, 551, 554, 566
- sinir hücresi öğretisi 84
- sinirler 71, 159
- sinir patikaları 111, 391
- sitozin 314, 316, 564
- S kanalı 302
- Skinner, B. F. 67, 68, 177, 181, 245, 543
- Snyder, Solomon 458
- sodyum iyonları 121
- Sohlman, Ragnat 507, 508
- somatostatin 412, 413
- soykırım 22, 525
- Spencer, Alden 183, 187, 209, 241, 245, 252, 284, 286, 308, 371, 379, 397, 399, 418
- Spitzer, Robert 70
- Spitz, Rene 478, 479
- Squire, Larry 176, 376
- Stern, Fritz 63, 522
- Steward, Oswald 347
- Stokholm 298, 503, 504, 506, 507, 509, 510, 511, 512, 514, 516, 517, 545
- stres 28, 431, 436, 442, 449, 463, 473
- Struhl, Gary 327
- Strumwasser, Felix 206
- Sturm Abteilung (SA) 58
- Sutherland, Earl 294, 295, 296, 297, 304
- sülük salyangozu 245
- süper-ego 83
- Swanson, Robert 411, 412, 413
- Synaptic Pharmaceuticals 417, 419, 420
- Şereşevski, S. V. 343
- şizofreni 145, 204, 206, 314, 431, 434, 453, 454, 456, 457, 458, 459, 463, 469, 566
- talamus 71, 72, 185, 451, 552, 557, 569
- Talmud hafızları 343
- Tanrının Katli Öğretisi 53
- tek yumurta ikizleri 284
- tepkisiz süre 210, 569
- tersine genetik 372, 570
- Tessier-Lavigne, Marc 427
- teyakkuz potansiyeli 497
- Theis, Martin 405
- Third Man, The* 40
- Thompson, Richard 191
- Thorndike, Edward 66, 67, 177, 272, 543

- Tıbbi Araştırma Konseyi
Laboratuvarı 337, 416
- Tietze, Hans 522, 523
- timin 314, 564
- Tinbergen, Niko 192
- Tonegava, Susumu 375, 376
- toplumsal fobiler 442
- transgenesis 570
- transkripsiyon 333, 334, 345,
554, 557, 570
- Tritonia 245
- Tsien, Roger 339, 340
- Tully, Tim 344
- Ulusal Akıl Sağlığı Kurumu
(UASK) 149, 150, 158,
184, 188, 207, 542
- Ulusal Bilimler Akademisi
326
- Ulusal Sağlık Kurumu (USK)
vii, 86, 149, 150, 155,
171, 181, 183, 188, 193,
197, 198, 202, 205, 206,
214, 215, 241, 266, 316,
371, 392, 402
- Ungerstadt, Urban 513
- University College London
119, 129, 134, 227, 364,
391, 492
- Unquiet Mind, An* (Jamison)
477
- Unterbeck, Axel 419
- urasil 316, 564
- uzamsal bellek 373, 374,
376, 377, 393, 400, 401,
404, 570
- uzamsal haritalar 399
- uzun süreli bellek 173, 251,
252, 269, 274, 276, 277,
280, 284, 288, 292, 312,
322, 325, 327, 331, 335,
337, 338, 342, 343, 344,
347, 349, 377, 405, 422
- uzun süreli pekişme 308,
346, 347, 366, 371, 446,
568
- Valliant, George 204
- Verrocchio, Andrea del 532
- Vietor, Karl 63, 64, 70
- Viyana viii, xv, xvi, 19, 21,
22, 23, 30, 31, 32, 33,
34, 35, 36, 37, 38, 39,
40, 41, 42, 43, 46, 47,
49, 50, 51, 53, 56, 58,
62, 63, 68, 74, 84, 131,
146, 159, 162, 200, 201,
202, 215, 232, 233, 235,
239, 307, 308, 309, 466,
467, 484, 501, 505, 516,
517, 519, 520, 521, 522,
523, 524, 525, 526, 527,
528, 529, 540, 544, 545
- von Frisch, Karl 192
- von Hapsburg, Otto 518
- Walzer, Tina 52
- Watkins, Geoffrey 366
- Watson, James xi, 215, 314,
315, 316, 318, 483
- Weinberg, Robert 322
- Weisbusch, Claude 229
- Weisman, Charles 413
- Weissman, Myrna 473
- Wender, Paul 204
- Wernicke, Carl 163, 165, 166,
169, 176, 393, 549, 553,
571
- Wiesel, Torsten 238, 385,
387, 388, 397

- Wiesenthal, Simon 49, 521
 Wilkins, Maurice 314
 Williams, Tennessee 363
 Winkler, Georg 528
 Wittgenstein, Ludwig 30,
 522, 523
 Woolf, Virginia 361, 362
 Woolley, D. W. 143, 144
 Woolsey, Clinton 386
 Wurtz, Robert viii, 392, 402

 Yahudi düşmanlığı 39, 40,
 52, 53, 235, 236
 Yahudi İlahiyat Fakültesi 335
 Yahudi Müzesi 509, 522
 Yale Üniversitesi 69, 297,
 345, 454, 455, 535
 yerel protein sentezi 349
 Yin, Jerry 344
 Young, J. Z. 118

 zar hipotezi 115, 571
 Zeilinger, Anton 528
 Zeki, Semir 391
 zihin xii, xiii, xiv, xv, 23, 24,
 25, 26, 27, 29, 64, 65,
 66, 73, 81, 83, 84, 88,
 116, 139, 158, 312, 326,
 381, 384, 392, 394, 427,
 429, 432, 466, 467, 468,
 471, 473, 476, 479, 480,
 482, 483, 484, 485, 486,
 496, 497, 515, 532, 536,
 538, 540, 541, 566
 Zimels, Berman 50
 Zimels, Charlotte 38
 Zimels, Hersch ve Dora 45,
 56
 Zuckmayer, Carl 37, 62

Zihin dünyamızı bir bütün kılan, belleğimizdir. Bizi biz yapan, öğrendiklerimiz ve hatırladıklarımızdır. Beyin anıları nasıl yaratır? Nobel ödüllü bilimci Eric R. Kandel *Belleğin Peşinde*'de, zihin biliminin tarihi ile belleği anlama konusundaki bireysel merakının öyküsünü birleştiriyor. Bilişsel psikolojiyi, sinirbilimi ve moleküler biyolojiyi bir araya getiren zihin bilimi, farklı ülkelerden bilimcilerin sordukları sorular ve attıkları adımlarla şekillenmiş yeni ve güçlü bir bilim dalı.

Belleğin beyindeki nöron devrelerine nasıl işlendiğini ortaya koyarak zihin bilimi alanında çığır açan Kandel, çalışmalarına ilham veren ve onu yönlendiren bilim insanlarının incelemelerini de anlatısına katarak, 20. yüzyılın zihin araştırmalarının geniş bir özetini sunuyor.

Anılar ile tarihi, modern biyoloji ile davranış araştırmalarını sürükleyici bir anlatımla işleyen *Belleğin Peşinde*, Kandel'in Nazi işgali altındaki Viyana'da geçen çocukluk günlerinden başlayıp, 20. yüzyılın önde gelen bilimcileriyle birlikte başardığı keşiflere yol alıyor. Kandel hem bireysel hem de bilimsel hayatında belleğin izinden giderken, okuru da bilimin renkli ve sürprizli dünyasıyla buluşturuyor.

Eric Richard Kandel 1929'da Viyana'da doğdu. 2000 yılında Fizyoloji-Tıp Nobel Ödülü'nü kazandı. Tıp fakültesinde psikanaliz ihtisası yaparken amacı belleğin nasıl çalıştığını anlamaktı. Laboratuvarında çalıştığı Harry Grundfest'in tavsiyesiyle sinir sistemini çalışmaya başladı. Büyük sinir hücrelerine sahip *Aplysia californica* üzerinde yaptığı deneylerle anıların beyinde nasıl şekillenip depolandığına ilişkin temel prensipleri ortaya koydu. Columbia Üniversitesi'nde biyokimya ve biyofizik profesörü olan Kandel, Howard Hughes Tıp Enstitüsü'nde araştırmalarını sürdürmektedir. Nörobiyoloji ve Davranış Merkezi'nin kurucuları arasındadır. Beyin ve Davranış Araştırma Vakfı'nın bilim konseyi üyesidir. *Belleğin Peşinde* ile 2006 *Los Angeles Times*'in bilim ve teknoloji alanında verdiği kitap ödülünü kazanmıştır.



ISBN 978-605-4787-11-1

