

2015

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA

ZAKLJUČNA NALOGA
MOŽNOSTI FARMAKOLOŠKEGA URAVNAVANJA
ČLOVEŠKEGA SPOMINA

MAJCEN

MIHA MAJCEN

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

Možnosti farmakološkega uravnavanja človeškega spomina

(Potential pharmacological modulation of human memory)

Ime in priimek: Miha Majcen

Študijski program: Biopsihologija

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Somentor: doc. dr. Tina Mele

Koper, julij 2015

Ime in PRIIMEK: Miha MAJCEN

Naslov zaključne naloge:

Možnosti farmakološkega uravnavanja človeškega spomina

Kraj: Koper

Leto: 2015

Število listov: 29 Število slik: 8 Število tabel: 1

Število referenc: 69

Mentor: izr. prof. dr. Gorazd Drevenšek

Somentor: doc. dr. Tina Mele

Ključne besede: spomin, uravnava spomina, kognitivni ojačevalci, strah, PTSM, neurodegenerativne bolezni.

Izvleček:

S spominom povezane duševne motnje so zelo pogoste in hkrati zelo odporne proti obstoječim oblikam zdravljenja. Čeprav smo priča velikemu napredku v nevroznanosti, je področje spomina še sorazmerno neraziskano. Kljub temu se pojavljajo podatki o genetskih, epigenetskih in drugih molekularnih mehanizmih, udeleženih pri tvorbi spominov, ki omogočajo testiranje potencialnih učinkovin – tako za zdravljenje kognitivnega deficita pri demencah kot za zatiranje škodljivih spominov pri travmatskih motnjah. Testiranje teh učinkovin v večini primerov še vedno poteka na živalih, rezultati so pogosto obetavni. Po drugi strani pa se kažejo možnosti uporabe že znanih zdravil iz skupine nootropikov pa tudi neutraceutikov za uravnavanje človeške kognicije in spomina.

Name and SURNAME: Miha MAJCEN

Title of the final project paper:

Potential pharmacological modulation of human memory

Place: Koper

Date: 2015

Number of pages: 29

Number of figures: 8

Number of tables: 1

Number of references: 69

Mentor: Assoc. Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Co-mentor: Assist. Prof. Tina Mele

Keywords: memory, modulation, cognitive enhancers, fear memory, PTSD, neurodegenerative diseases

Abstract:

Memory related mental illnesses are among the most common whilst being extremely resistant to current treatments. In the age of great advances in neuroscience research the field of memory does not get enough attention. Nonetheless we may encounter emergence of genetic, epigenetic and other molecular mechanisms underlying memory formation data, which allow us to study agents to be potentially used for cognitive deficit treatment in dementias and those for treating maladaptive memories causing traumas in affective disorders. Most of those experiments are still carried out on animal subjects and in many cases yield promising results. On the other hand off-label use among registered nootropics and nutraceuticals can be seen with more and more studies supporting their efficiency in human cognition and memory manipulation.

KAZALO

KAZALO SLIK.....	VI
1 UVOD.....	1
2 NEVROBIOLOGIJA SPOMINA	3
2.1 Anatomija spomina	3
2.1.1 Eksplicitni spomin	3
2.1.2 Implicitni spomin	5
2.2 Endogeni molekularni mehanizmi nastajanja spominov	5
2.2.1 Dolgoročna potenciacija	6
2.2.2 Sinteza beljakovin.....	6
2.2.3 Epigenetski mehanizem	9
2.2.4 Mehanizem CREB	10
2.2.5 Rekonsolidacija	10
2.2.6 Transkripcijski dejavniki dolgoročne potenciacije in nevroplastičnosti	11
2.2.7 Nevrotrofini in živčno remodeliranje	12
2.2.8 Izkoreninjenje strahu	13
3 TARČNI MEHANIZMI VNOSA EKSOGENIH učinkovin.....	14
3.1 Ojačevanje upadanja s strahom povezanih spominov	14
3.1.1 Delovanje na endokanabinoidni mehanizem	14
3.1.2 Delovanje na glukokortikoidni mehanizem	14
3.2 Delovanje na gensko izražanje	14
3.3 Delovanje na sinaptično remodeliranje	15
3.4 Delovanje na nevromodulatorne mehanizme	15
3.4.1 Dopaminski sistem	15
3.4.2 Stresni hormoni	15
3.5 Delovanje na rekonsolidacijo	16
3.6 Preventivno blokiranje konsolidacije	16
3.7 Tabela zdravil in učinkovin z mehanizmom delovanja	17

4	OPIS DUŠEVNIH MOTENJ Z DOSEDANJIM ZDRAVLJENJEM IN MOŽNIMI NOVIMI PRISTOPI.....	21
4.1	Tesnobnost	21
4.2	Depresija	21
4.3	Nespečnost	21
4.4	Fobije.....	22
4.5	Alzheimerjeva bolezen.....	22
4.6	Parkinsonova bolezen	22
4.7	HIV	22
4.8	PTSM	23
4.10	Ali lahko z modulacijo spomina zdravimo PTSM?.....	23
4.9	Ali lahko z modulacijo spomina zdravimo odvisnost?	24
5	SKLEP	25
6	LITERATURA	26

KAZALO SLIK

Slika 1. Povezave medialnega temporalnega režnja: nastajanje spominov.....	4
Slika 2. Dolgoročna potenciacija: Proces vnašanja novih receptorjev AMPA	8
Slika 3. Vpliv histonske acetilacije na konsolidacijo spominov: predlagan tarčni mehanizem za ojačevanje konsolidacije.....	9
Slika 4. Mehanizem CREB: nastajanje dolgoročnih spominov.....	10
Slika 5. Rekonsolidacija	11
Slika 6. Spekter dejavnikov vpliva na dolgoročno potenciacijo in nevroplastičnost.	11
Slika 7. Hipotetični model učenja, konsolidacije, rekonsolidacije in upadanje s strahom povezanih spominov.	13
Slika 8. Volumen hipokampusa v odvisnosti od trajanja nespečnosti	22

1 UVOD

Nevroznanost je po zaslugi še pred nekaj leti nedostopnih laboratorijskih tehnik z optogenetiko na čelu v zadnjem času ustvarila neverjeten napredek v bazi znanja o (človeških) možganih. Medtem ko se zdi, da bomo zelo kmalu sposobni ustvariti robote s človeško inteligenco, pa je spomin za nevroznanost velika uganka, kar se kaže predvsem na področju lokalizacije in modulacije spomina. Spomin delimo na kratkoročni in dolgoročni, eksplicitni in implicitni, deklarativni in nedeklarativni, semantični in faktografski. Kaj vse te delitve pomenijo? Ali so te delitve le modeli, s katerimi si lajšamo razvrščanje podatkov? Obstajajo njihovi fizični nevrološki korelati?

Odgovor na to je težak in dolg, deloma ga skušam oblikovati v tej nalogi. Spomin je namreč zelo širok pojem, ki zajema več funkcij centralnega živčnega sistema in tako rekoč vse neurotransmitterske sisteme. Dejstvo, ki je v 80. letih navdušilo znanstvenike, je, da tvorba spomina zahteva sintezo beljakovin, kar pomeni spremembo v morfologiji nevronov in njihovo rast, torej je spomin fizičen. Vendar to spoznanje do današnjega dne ni rešilo težav z upadom spomina pri nevrodegenerativnih boleznih. Nanj pa se vseeno opira večina raziskav še danes. S spominom je v veliki meri povezan hipokampus, ki je videti kot nevronska navitje in sprejema povezave iz mnogih predelov skorje, ter projicira svoje aksone vanje, kar spominja na nekakšen ojačevalec. Uničenje hipokampusa ima tako med poskusi kot v resničnem življenju pogosto mnoge katastrofalne posledice za zmožnost tvorjenja spominov, po drugi strani pa vseeno dopušča dostop do zelo starih spominov, kar pomeni, da se spomin v fazi razvoja osamosvoji od hipokampusa. Kam? Ni znano.

Znano pa je, da spomin, ki ni del zavesti in našega znanja, prav tako ni del hipokampalnega območja: to je motorični spomin ali nabor spretnosti.

Mnoge s spominom povezane motnje in bolezni so težko ozdravljive ali neozdravljive. Na eni strani so to afektivne motnje, kot so PTSM in fobije, ki so s spominom povezane na pozitiven način, na drugi strani pa nevrodegenerativne bolezni, kot so demence, ki so s spominom povezane na negativen način, torej spomin z razvojem bolezni upada. Pri demencah je mogoče spomin do neke mere ohranjati z ojačevalci spomina, vendar je njihov nabor in uspeh zelo majhen. Zdravil, ki bi zdravile pozitivne simptome spomina ali njegovo previsoko izraženost, pa ni. V nadaljevanju bom zato preletel nekatere teoretične možnosti zdravljenja afektivnih duševnih obolenj z uporabo učinkovin, ki zavirajo tvorbo spomina ali drugače vplivajo na njegovo konsolidacijo in komplemenatarnih psihoterapij, ki pozitivno učinkujejo na upad s strahom povezanih spominov.

Spomin je kompleksen in zahteven predmet nevroznanosti, poskus njegove lokalizacije se je mnogokrat končal manj uspešno, enotna anatomsko opredelitev pa še zmeraj ne obstaja.

Na področjih uporabnih znanosti ni nič drugače, saj patologij spomina ne znamo zdraviti. To dejstvo je izhodišče tega dela, namen pa je pregled možnosti, ki jih ima danes človeštvo za farmakološko manipulacijo s človeškim spominom, posledično pa tudi terapevtskih možnosti za uporabo teh metod pri patoloških stanjih, ki so povezana s spominom in odporna proti načinom zdravljenja, ki so trenutno na voljo. Del na to temo je malo, sploh takšnih, ki bi združevala različna polja modulacije spomina in različna polja s spominom povezanih bolezni, zato bo moje delo lahko tudi pregled dosedanjega raziskovanja in izobaževanja na tem področju. Nekaj pozornosti bom namenil tudi uporabi kognitivnih ojačevalcev, ki so jih v zadnjih letih zaradi principa samozdravljenja začeli zlorabljeni predvsem v ameriških kampusih. To so učinkovine, ki vplivajo na kognicijo in so običajno uporabljane za zdravljenje različnih duševnih bolezni, kot so hiperaktivnost (ADHD) in narkolepsija. So stimulativne narave, prav zaradi zlorabe pa se porajajo vprašanja o dejanski uporabnosti teh snovi za ojačevanje kognicije in spomina.

2 NEVROBIOLOGIJA SPOMINA

Že nekaj časa veljajo razdelitve spomina, ki imajo veljavo tudi v nevrobiologiji, saj so možgani sposobni generiranja ene vrste spomina ob odsotnosti druge, kar je odvisno od prisotnosti funkcije v določenih predelih možganov. Razdelitve se začnejo s strogo klasifikacijo na implicitni ali nezavedni, nedeklarativni spomin, ki obsega tudi proceduralni spomin, ter na eksplicitni ali zavedni, deklarativni spomin, s katerim povezujemo semantični spomin – posameznikovo grobo zbirko podatkov o svetu; epizodični spomin, kontekstualno povezane spomine prostorov z dogodki, podkrepljenimi s takratnimi čustvi, vonjavami in vizualno predstavo, ki nam omogoča kognitivno potovanje tako v preteklost kot v prihodnost (Maguire, 2014). V kategorijo eksplicitnega spomina spada tudi avtobiografski spomin, ki integrira zbirko epizodičnih in semantičnih spominov posameznika.

2.1 Anatomija spomina

Lokalizacija spomina je vprašanje, ki je gnalo raziskovalce že pred več kot sto leti, ko se je iskanja engrama, tako imenovane specifične nevronske mreže, ki je biološka preslikava določenega spomina, lotil ameriški nevrolog Karl Lashey in jo s publikacijo svojega življenjskega dela ne preveč uspešno končal leta 1950. On in sodobniki so bili omejeni s tehnologijo lezijskih študij, s tehnološkim napredkom, ki je privedel do funkcionalne magnetne resonance in mnogih drugih tehnik pa smo odkrili mnogo anatomskih osnov spomina, med drugim ključnega predstavnika, medialni temporalni reženj.

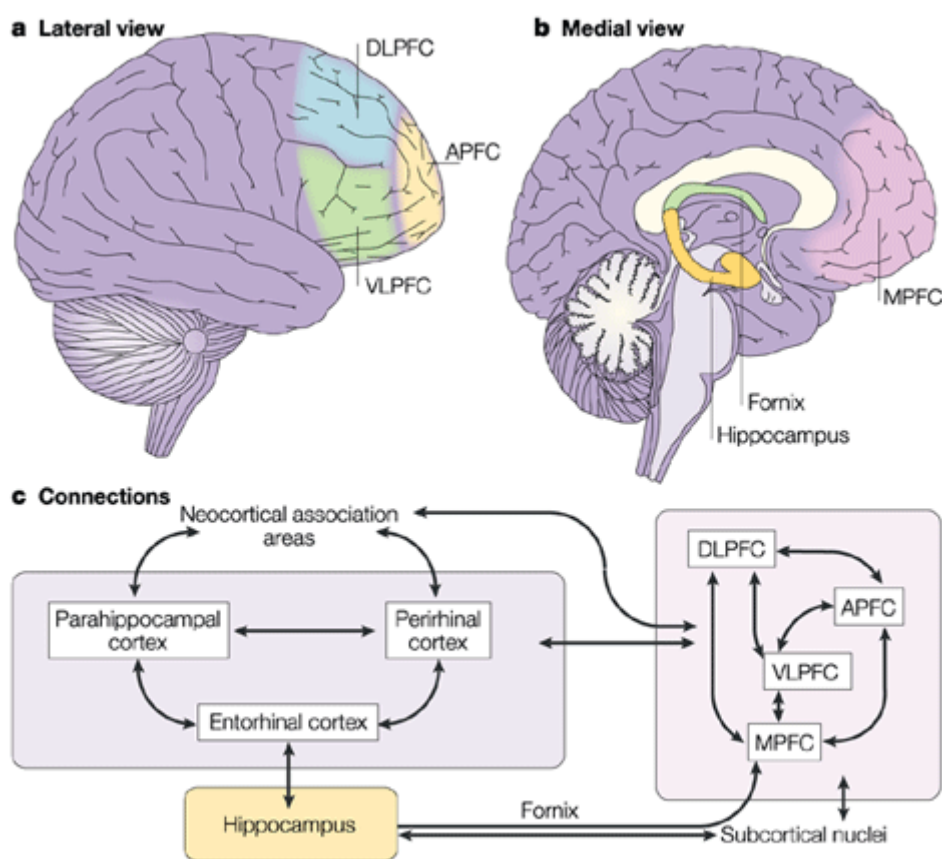
2.1.1 Eksplicitni spomin

Medialni temporalni reženj (MTL) je predel možganov, lociran pod površjem temporalnega korteksa, ki obdaja hipotalamus. Povezujemo ga z eksplicitnim spominom, ki se deli na semantični in epizodični spomin. Eksplicitni ali zavestni spomin predstavlja posameznikovo »zbirko podatkov« o svetu in razne informacije, ki jih lahko zavestno prikliče, kot so poznavanje prostorov, predmetov in obrazov. Evolucijsko spada med starejše možganske strukture. Sestavljajo ga hipokampus, parahipokampalno območje, amigdala, ter enorhinalni prostorski in perirhinalni predmetni reženj. V MTL svoje aksone projicirajo območja višjega vidnega procesiranja, kjer iz prispelih informacij nastajajo dolgoročni spomini (LTM).

Hipokampus je največkrat omenjena struktura, saj je neposredno povezana s tvorbo spomina. Študije ljudi in živali brez hipokampusa in tudi študije fMRI so pokazale, da je hipokampus nujno potrebna struktura za tvorbo in priklic spomina (Siegel, 2011). Ena izmed prvih posledic alzheimerjeve bolezni je okvara hipokampusa, izguba spomina in dezorientiranost pa sta zgodnejša znaka te bolezni (Hampel, 2008). Kar kaže na drugo, pomembnejšo funkcijo hipokampusa.

Hipokampus vsebuje tudi prostorske celice, ki se odzivajo na določen položaj telesa v prostoru, za njihovo odkritje pa je bila podeljena Nobelova nagrada za medicino leta 2014. Navigacijski sistem je tesno povezan s prostorskim spominom. Neka študija je ugotovila hipertrofijo hipokampusa pri londonskih taksistih, ki morajo za pridobitev licence za opravljanje tega poklica poznati vse londonske ulice (Maguire, 2000).

Center za čustveni odziv pa je amigdala. Ključna funkcija amigdale je shranjevanje emocionalnega faktorja spominov. Raziskave na področju učenja strahu kažejo, da v primeru ogroženosti senzorični dražljaji dosežejo amigdalno, kjer se tvorijo asociacije z ogrožajočim dražljajem. Ljudje z nefunkcionalnima amigdalama manj učinkovito shranjujejo spomine, povezane s čustvi (Robbins, 2008).



Nature Reviews | Neuroscience

Slika 1. Povezave medialnega temporalnega režnja: nastajanje spominov; a,b: Prefrontalni korteks (PFC) se deli na dorzolateralni (DLPFC), anteriorni (APFC), ventrolateralni (VLPFC) in medialni (MPFC) del. Medialni temporalni režen (MTL) pa delimo na hipokampus, amigdalno ter parahipokampalno, perirhinalno in entorhinalno neokortično območje; c: Skozi korpus kalozum poteka veliko število recipročnih povezav med MTL in PFC ter enosmerna povezava med CA1 regijo hipokampusa in MPFC (Simmons, 2003).

2.1.2 Implicitni spomin

Mali možgani, bazalni gangliji, neostratium in motorna območja frontalnega korteksa so nevroanatomske strukture, povezane z implicitnim spominom ali sposobnostjo živčnega sistema za nezavedno učenje in s tem napredovanje pri različnih motoričnih in kognitivnih dejavnostih, kot so igranje na glasbilo, šport, reševanje nalog (Siegel, 2011). Potrebo po razvrstitvi spomina v dve zavedno-nezavedni kategoriji je najlažje pojasniti s primerom poučevanja amnestičnih ljudi, ki so iz poskusa v poskus napredovali pri reševanju nevrološkega testa, čeprav so na vsaki preizkušnji znova trdili, da tega preizkusa niso še nikoli opravljali (Cohen, 1985).

Prepričanje o povezavi med proceduralnim spominom je nastalo že pred časom, in sicer z eksperimentalnim testiranjem mežikanja, ki so med drugim pokazali tudi zmožnost učenja sesalcev ob nezmožnosti izvedbe samega dejanja zaradi farmakološkega zaviranja motorike malih možganov (Siegel, 2011). V sedanjosti pa raziskujemo sistem plezajočih vlaken, ki naj bi s svojim močnim ekscitatornim inputom vzbudila dolgoročno potenciacijo v določenih nevronskih motoričnih mrežah (Marr, 1969) in s tem poskrbela za učenje posameznih gibov.

Okvara malih možganov ima sicer vrsto uničujočih vplivov na sposobnost izvajanja naučenih gibov.

Raziskave bolnikov s Parkinsonovo demenco ugotavljajo povezavo med bazalnimi gangliji ter integracijo prostorskih spominov in nezmožnostjo taktične uporabe spominov pri reševanju nalog (Solari, 2013).

Nedavne »knock-out« genske raziskave glodalcev z nadzorovanjem izražanja N-metilnih-D-aspartatnih (NMDA) receptorjev v primarni motorični skorji ugotavljajo, da je njihova prisotnost pomembna za učenje gibov, najverjetneje z dolgoročno potenciacijo.

Frontalni korteks je zelo pomemben pri izbiranju primernih odločitev oz. najboljše taktike glede na razmere v okviru družbenih norm. Tako nam omogoča uspešno vsakodnevno načrtovanje, sporazumevanje, pisanje, izbiranje najprimernejše poti, za kar pa potrebuje bazo različnih spominov, na podlagi katerih nato oblikuje ustrezen vedenjski odgovor. Frontalni korteks integrira različne dele informacij in spominov v koherentno in smiselno spominsko sled (Frankland, 2005). Študije frontotemporalnih demenc pa so pokazale zmanjšanje zmogljivosti avtobiografskega spomina (Mckinnon, 2008).

2.2 Endogeni molekularni mehanizmi nastajanja spominov

V moderni nevrofiziologiji spomina sta najbolj razširjeni dve teoriji: »teorija dveh spominskih sledi« in »teorija konsolidacije spomina«. Teoriji si ne nasprotujeta, temveč sta tesno povezani. Prva namreč govori o obstoju spomina v dveh oblikah, kratkoročnem, nekaj sekund trajajočem, in dolgoročnem, ki je odporen proti amnestičnim vplivom.

Druga teorija pa se ukvarja prav s prehodom iz kratkoročnega spomina v dolgoročno obliko, ko naj bi potekal proces, ki s fizično spremembo nekega spomina v obliki senzoričnih informacij več vrst, povezanih v razumljivo celoto, ki jo zavestno dojemamo, modificira nevronske mreže in tako omogoči doživljenjski dostop. Teorija dolgoročne potenciacije, ki stoji za tem procesom, je na prelomu 21. stoletja vedno bolj raziskana, saj ponazarja koncept sinaptične plastičnosti na molekularnem nivoju.

Pri načrtovanju zdravljenja s spominom povezanih patologij moramo poznati molekularne mehanizme, ki so endogeni in potekajo med psihološkimi procesi, povezani s spominom, kakršno je učenje. V zadnjih letih smo z napredkom v tehnologiji uspeli zbrati veliko količino podatkov o različnih mehanizmih, ki potekajo na ravni nevronske komunikacije, genskega izražanja in epigenetskih procesov.

2.2.1 Dolgoročna potenciacija

Odkritje tega procesa je že staro, saj sega v leto 1973, ko sta norveška fiziologa Terje Lomø in Timothy Bliss v *Journal of Neuroscience* objavila rezultate poskusov na zajcih, ki so pokazali dolgo trajajočo povišano zmožnost sprožitve sinapse po uporabi tetaničnega dražljaja, kratkotrajne visokofrekvenčne umetne stimulacije nevrona z elektrodo. Še starejša pa je ideja, izvirajoča iz del »očeta nevronske mreže« Donalda Hebba iz polovice prejšnjega stoletja.

Pri tem procesu gre za sposobnost kemičnih sinaps, da postanejo bolj prevodne, kar se zgodi kot odziv na zaporedno aktivacijo. Dolgoročna potenciacija (LTP) že od samega odkritja povezujemo s spominom in velja za molekularno osnovo konsolidacije spominov, zaradi česar je v iskanju novih učinkovin za zdravljenje s spominom povezanih bolezni tarča mnogih raziskav. Eden izmed najnovejših eksperimentov na tem področju, ki se opira na najmodernejšo tehniko raziskovanja možganov, optogenetiko, je z umetno indukcijo LTP in dolgoročne depresije (LTD, ang. »long term depression«) prek od svetlobe odvisne beljakovine, uspel večkrat zaporedoma »vključiti« in »izključiti« določen spomin v obliki strahu, pogojenega z avditornim dražljajem (Nabavi, 2014). Kljub slabi raziskanosti pojava je LTP širok pojem in obsega repertoar sinaptičnega spreminjanja prevodnosti. Najbolj raziskan je primer LTP, odvisnega od prisotnosti receptorja NMDA v hipokampusu.

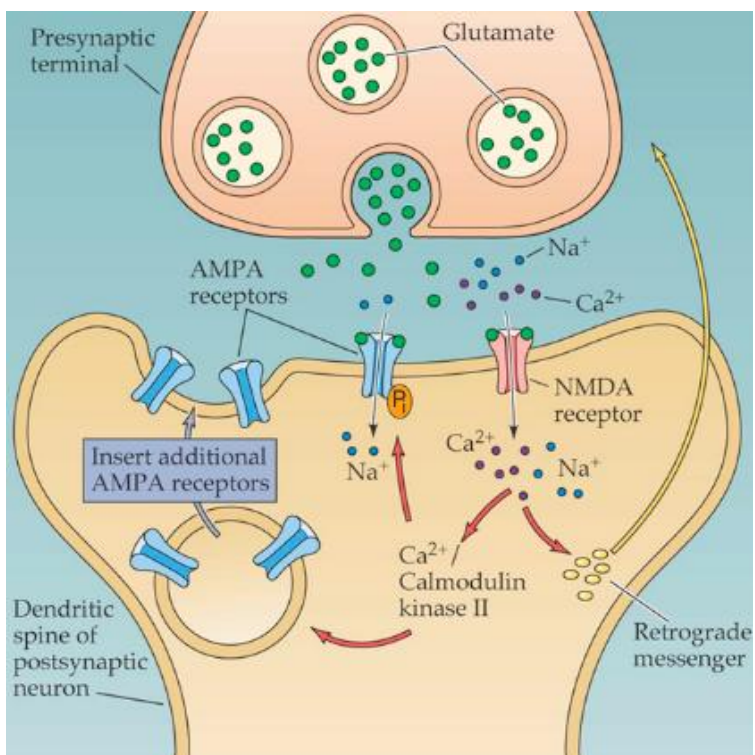
2.2.2 Sinteza beljakovin

V povezavi z dolgoročno potenciacijo se mnogokrat omenja tudi nujno potrebna sinteza beljakovin za konsolidacijo spominov, kar je že široko sprejeto načelo nevrobiologije tvorbe spominov in hkrati molekularna razlaga dolgoročne potenciacije. Farmakološka blokada sinteze beljakovin – v dovolj veliki večini eksperimentov za kavzalno sklepanje – privede do slabih rezultatov na testiranih spomina tako v živalskih eksperimentih kot v tudi kliničnih študijah (Siegel, 2011). Sinteza beljakovin poteka v vseh sinapsah, najbolj preučen pa je proces v glutaminičnih sinapsah z NMDA in α -amino-3-hidroksi-5-metil-

4-izokazolpropionično kislinskimi (AMPA) receptorji, ki delujejo sinergistično. V posamezni sinapsi sta prisotna oba receptorja, NMDA in AMPA. Oba imata vezivno mesto za nevrottransmitter glutamin in delujeta kot kanalčka za natrijeve ione, vendar se med seboj bistveno razlikujeta. Kot je razvidno s slike 2, je receptor NMDA prepusten tudi za kalcijeve ione, blokira pa ga magnezijev ion, zato se ob nizkofrekvenčnih proženjih akcijskih potencialov v presinaptičnem nevronu ne odpre. Z zviševanjem frekvence proženja presinaptičnih nevronov pa se kot posledica višje koncentracije glutamata in s tem daljšega odprtja receptorjev AMPA, zvišuje tudi koncentracija natrijevih ionov v postsinaptični celici. Ko dosežejo določene mejne koncentracije, natrijevi ioni z odbojem magnezijevega iona odblokirajo receptor NMDA, kar povzroči vdor kalcijevih ionov v celico. LTP se takrat razdeli na dve fazi, zgodnjo in pozno. Kalcijevi ioni imajo poleg depolarizirajočega učinka tudi vlogo sekundarnega prenašalca in v prvi ali zgodnji fazi aktivirajo CAMP, ki ojača delovanje sinaptičnih receptorjev AMPA in povzroči integracijo razpoložljivih nesinaptičnih receptorjev AMPA v postsinaptično membrano (Siegel, 2011). V drugi veliko bolj kompleksni in manj razumljeni fazi pa pride do sinteze beljakovin in genskega izražanja.

Določene molekule na nadaljnji kaskadni poti z delovanjem beljakovinske kinaze M (PKM) in vdorom kalcija, dosežejo aktivacijo različnih transkripcijskih faktorjev, kot je CREB, ki v jedru celice vplivajo na gensko izražanje in s tem na sintezo beljakovin. Kljub temu pa predvidevamo, da sta za povzročene fizične spremembe v nevronski celici, ključna rast dendritičnih izrastkov in povečanje površine sinaps. Zanimivo pa je dejstvo, da sega sinteza beljakovin tudi v presinaptični nevron, kjer je prepoznana beljakovina synaptogmin, ki vpliva na količino veziklov v celici, kar je privedlo do hipotez o retrogradnih prenašalcih (Lynch, 2004).

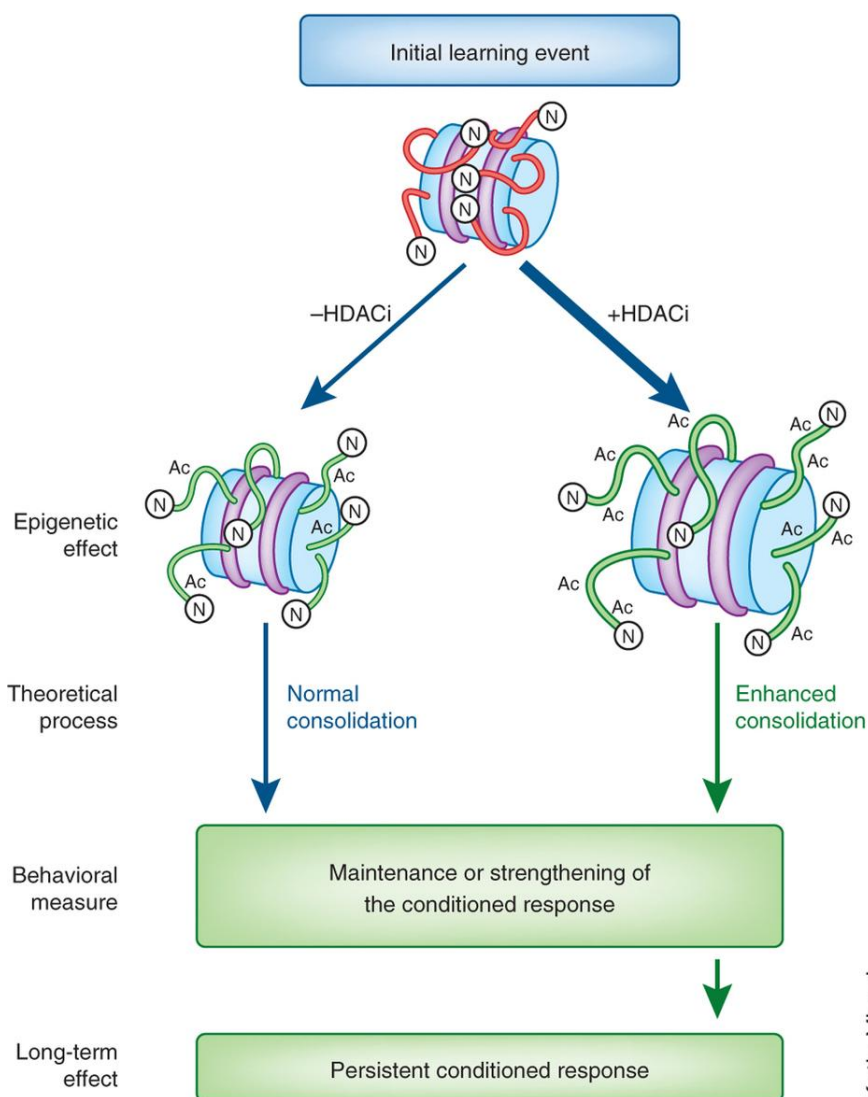
Potrebno je torej visokofrekvenčno proženje presinaptičnega nevrone, ki je, kot je bilo ugotovljeno v študijah in vitro na tkivu živalskega hipokampusa, ključno za indukcijo LTP in med drugim poteka med eksploratornim vedenjem glodavcev (Lynch, 2004).



Slika 2. Dolgoročna potenciacija: Proces vnašanja novih receptorjev AMPA v membrano, kot posledica aktivacije receptorjev NMDA. Ko se glutamat iz veziklov sprosti v sinaptično špranjo in stimulira receptorje AMPA, ti omogočijo vstop natrijevih ionov v posinaptično celico. Natrijevi ioni odblokirajo receptor NMDA in omogočijo vstop kalcijevih ionov. Ti sprožijo kalmodulin kinazo, ki stimulira integracijo prostih receptorjev AMPA v posinaptično membrano in povišanje števila veziklov v presinaptični celici prek retrogradnega prenašalca (Siegel, 2011).

2.2.3 Epigenetski mehanizem

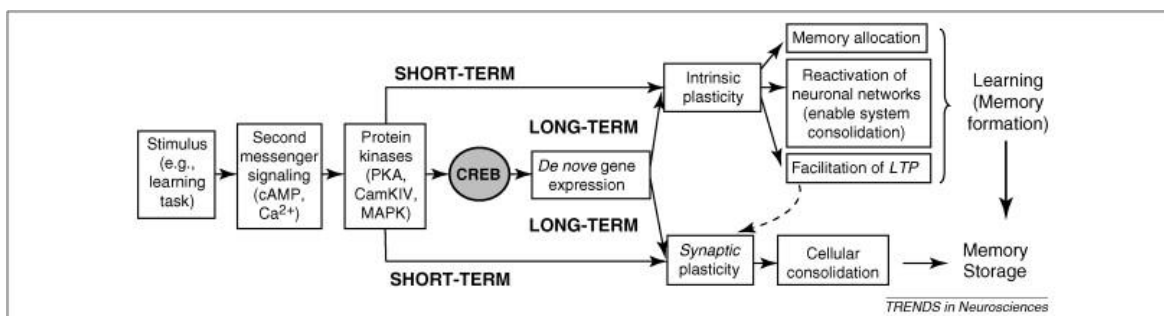
Nevroznanost je v zadnjih letih priča eksploziji raziskav, ki se ukvarjajo z vplivi epigenetske modifikacije, kot so metilacija DNA ter fosforizacija in acetilacija histonskih beljakovin. Ti procesi vplivajo na izražanje genov in imajo širok spekter vplivov na možganske procese, kot sta učenje in spomin. Metilacija in acetilacija histonov stimulirata ali zavirata izražanje genov in tako med konsolidacijo vplivata na spomin in učenje. Histonske deacetilaze (HDAC) so encimi, ki odstranjujejo acetilno skupino iz N konca histonov. Obstaja več inhibitorjev histonske deacetilaze (HDACi), ki so odobreni za zdravljenje limfoma Ugotovljeno je bilo, da HDACi izboljšujejo tudi kognicijo, posledično pa je več laboratorijev dokazalo, da lahko z uporabo HDACi zaustavimo model Alzheimerjeve bolezni na miših (Rumbaugh, 2011).



Slika 3. Vpliv histonske acetilacije na konsolidacijo spominov: predlagan tarčni mehanizem za ojačevanje konsolidacije. Če je po učenju v celici prisoten HDACi, N konci histonov ostanejo acetilirani, kar stimulira prepisovanje genov in posledično konsolidacijo spomina. Dolgročno to vodi v obstojen pogojni odziv (Maddox, 2013).

2.2.4 Mehanizem CREB

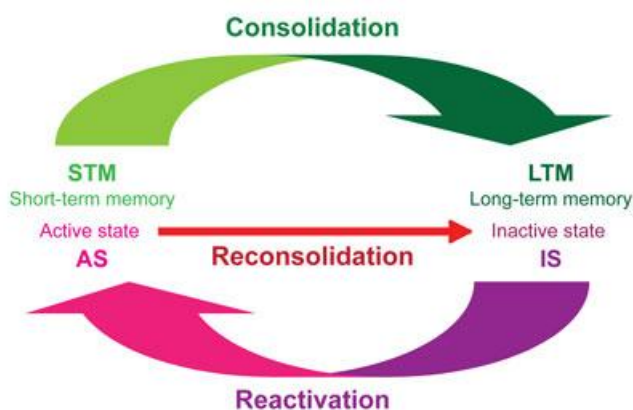
Na ciklični adenozin monofosfat (cAMP) vezavna beljakovina (CREB) je regulacijska beljakovina, ki vpliva na prepisovanje genov. Veže se na odzivni element cAMP in stimulira ali zavira izražanje genov. Iz živalskih študij je razvidno, da je CREB pomemben dejavnik pri celičnih mehanizmih, ki so podlaga za dolgoročno potenciacijo. Uporabo ojačevalcev kognicije, osnovanih na CREB, je mogoče pričakovati pri osebah, ki trpijo za upodom spomina, povezanim s starostjo (Tully, 2003).



Slika 4. Mehanizem CREB: nastajanje dolgoročnih spominov. Vstopni dražljaj prek sekundarnega sporočevalca in kinaze stimulira CREB, ki sproži izražanje genov. To privede do učenja in hrambe spomina (Benito, 2010).

2.2.5 Rekonsolidacija

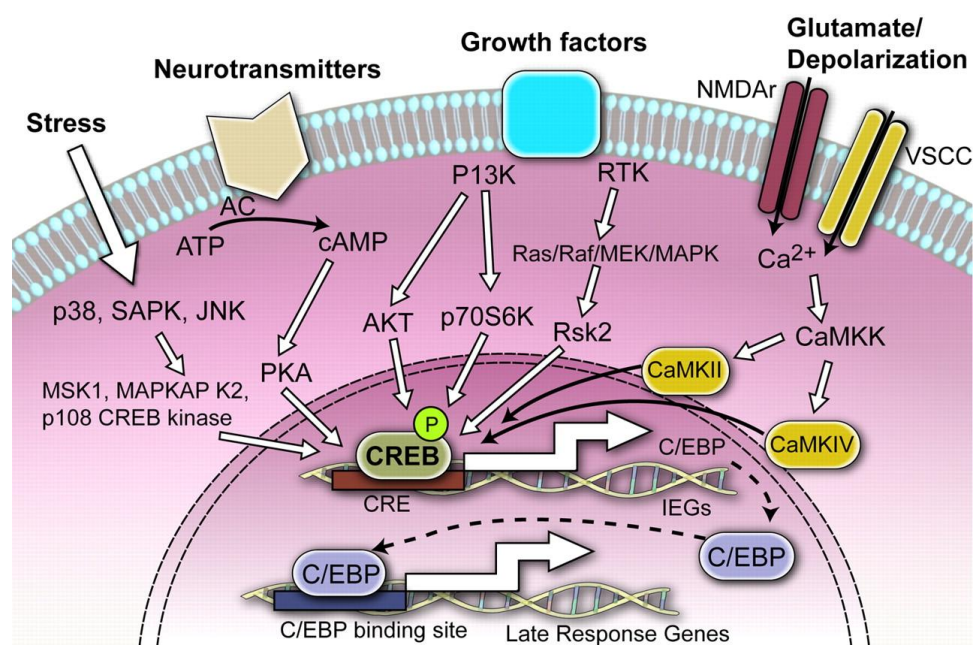
Konec 20. stoletja so na podlagi raziskav na živalih začeli nastajati dokazi za predpostavljeno razširjeno teorijo o konsolidaciji, ki uvaja novo stopnjo konsolidacije spomina – rekonsolidacijo. Ideja o rekonsolidaciji se je pojavila z ugotovitvijo, da pride do poslabšanja že konsolidiranega starega spomina med njegovim priklicom ob prisotnosti istih agentov, ki sicer vplivajo na konsolidacijo. To je privedlo do hipoteze o ponovnem labilnem stanju spomina, ki se pojavi s priklicem in za ponovno konsolidacijo potrebuje fizične spremembe, sintezo beljakovin. Z evolucijskega vidika bi lahko bila rekonsolidacija prilagoditveni mehanizem, s katerim se novi podatki vključijo v stare spomine.



Slika 5. Rekonsolidacija: Kratkoročni spomin (STM) se konsolidira v dolgoročni spomin (LTM). Ko obstoječi LTM preide iz neaktivnega stanja (IS) v aktivno (AS), se rekonsolidira. V tej fazi pa je labilen in občutljiv na amnestične vplive (Inda, 2011).

2.2.6 Transkripcijski dejavniki dolgoročne potenciacije in nevroplastičnosti

Potenciacija ali sinaptična plastičnost je lastnost sinaps, da se lahko med delovanjem okrepijo ali oslabijo, kar poteka na mnogo načinov. Ključni način je spreminjanje števila receptorjev v posinaptični celici in spreminjanje količine neurotransmitterja, izpuščenega v sinaptično špranjo. Da lahko do teh sprememb pride, je potrebna komunikacija med različnimi primarnimi in drugimi prenašalci, kot so neurotransmiterji in kalcijevi ioni, hormoni in rastni dejavniki. Komunikacija v končni fazi privede do aktivacije CREB, prepisovanja genov in posledično sinteze beljakovin (Gerrow, 2010). Prepisovanje genov se začne z vezavo polimeraze RNA na promotor gena, kar razpre dvojno vijačnico, omogoči vezavo komplementarnih nukleotidov in nastanek verige RNA. Novonastala veriga RNA je v fazi translacije predloga za sintezo beljakovine (Solomon, 2007). Nevroplastičnost nastopi, kadar se dva bližnja nevrona pogosto prožita istočasno, od koder tudi rek »neurons that fire together, wire together« (nevroni, ki se skupaj prožijo, se vežejo med seboj). Konceptualiziramo pa lahko, da je nevroplastičnost sposobnost možganov premagati omejitve genoma in se prilagajati na stalno spreminjajoče se okolje (Pascual-Leone, 2011).



Slika 6. Spekter dejavnikov vpliva na dolgoročno potenciacijo in nevroplastičnost (Albertini, 2009).

2.2.7 Nevrotrofini in živčno remodeliranje

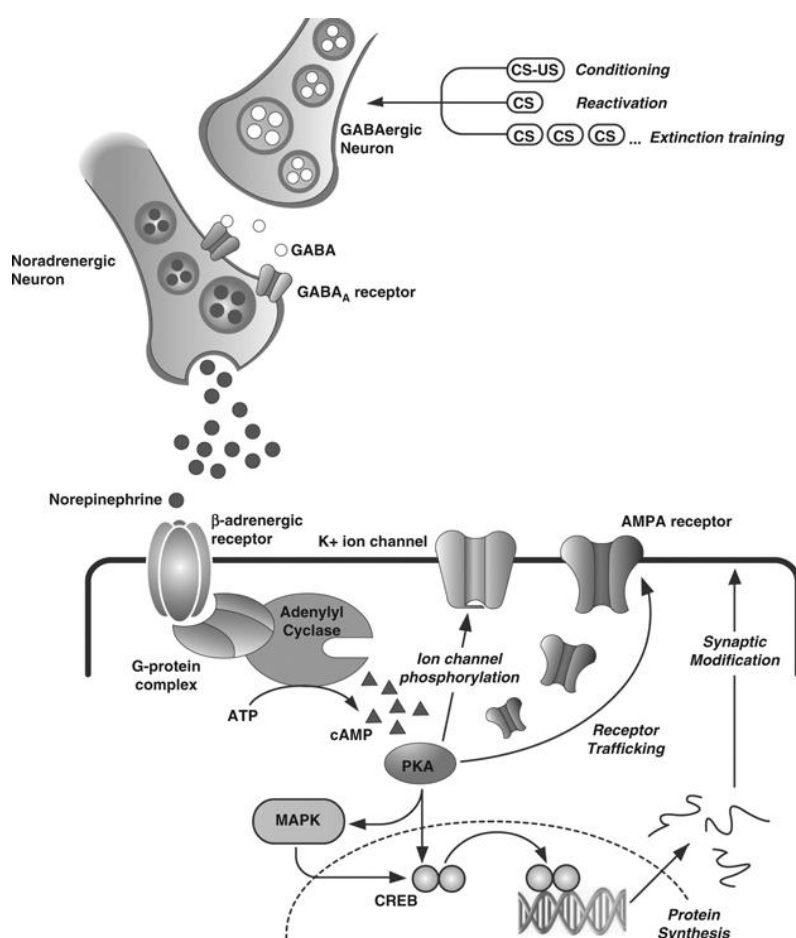
Nevrotrofini (NT) so endogeni peptidi, ki spodbujajo rast, diferenciacijo, regeneracijo in vzdrževanje živčnih celic ter vplivajo na celično preživetje. V literaturi se najpogosteje pojavljata živčni rastni dejavnik (NGF), za čigar odkritje je bila leta 1951 podeljena Nobelova nagrada, in možganski nevrotrofični dejavnik (BDNF). Zmanjšanje trofične podpore privede do obolenj osrednjega živčevja, vzroki za to so najpogosteje povezani s staranjem, lahko pa so tudi genetski.

Možganske ravni NGF in BDNF so pri duševnih boleznih spremenjene, pri depresiji in neurodegenerativnih boleznih so nižje, antidepresivi pa jih zvišujejo.

Na žalost imajo sistemsko vneseni nevrotrofini slabe farmakokinetične lastnosti in ne prehajajo krvno-možganske pregrade, povzročajo pa tudi mnoge neželene učinke. Zaradi tega je možnost zdravljenja omejena na uporabo mimetikov nevrotrofinov in spodbujanje endogene sinteze NT z uporabo malih molekul, kot so antidepresivi (Mele, 2014).

2.2.8 Izkoreninjenje strahu

Izkoreninjenje strahu je proces, nasproten klasičnemu pogojevanju, ki nastopi, kadar ob pogojnem dražljaju nepogojni dražljaj preneha nastopati in se postopoma zmanjšuje tudi pogojni odziv. V laboratorijskih pogojih ob prezentaciji pogojnega dražljaja, npr. v obliki zvočnega tona ali luči, živali sprožijo blag elektrošok. To ustvari pogojni čustveni odziv strahu, kar se kaže v prenehanju vse motorike razen dihanja (zamrznitev). Po takšnem treniranju živali zamrznitev nastopi že zgolj ob prezentaciji pogojnega dražljaja. To imenujemo klasično pogojevanje, izkoreninjenje strahu pa nastopi, kadar pogojeno zamrznitev sprožimo večkrat, tako da žival ugotovi, da elektrošok ni več prisoten (Myers, 2006).



Slika 7. Hipotetični model učenja, konsolidacije, rekonsolidacije in upadanje s strahom povezanih spominov. Po vsakem pomembnem proceduralnem dogodku konsolidacije, izkoreninjenja strahu in ponovne aktivacije pride do zmanjšanja aktivnosti gabaeričnih nevronov, kar dezinhibira adrenergične nevrone. To poveča količino noradrenalina v sinapsi in sproži dolgoročno potenciacijo prek signalne poti CREB (Makkar, 2010).

3 TARČNI MEHANIZMI VNOSA EKSOGENIH UČINKOVIN

Na podlagi že znanih podatkov o molekularnih mehanizmi nastajanja spominov in učenja smo razvili modele farmakološkega vplivanja, ki bi lahko bili koristni za širok spekter patoloških stanj, ki obsegajo sindrome in motnje, omenjene v poglavju o patologijah, povezanih s pomnjenjem in spominom. To je bilo vodilo mnogih opravljenih in še potekajočih raziskav, v katerih so raziskovalci z vnosom eksogenih substanc poskušali vplivati na znane endogene molekularne mehanizme tako, da bi to lahko vodilo v izboljšanje patoloških stanj, povezanih s spominom.

3.1 Ojačevanje upadanja s strahom povezanih spominov

V nasprotju s tradicionalnim pristopom anksiolitičnih zdravil, ki zdravijo s travmo povezane tesnobne motnje, je ojačevanje s strahom povezanih spominov usmerjeno v premagovanje travmatičnih spominov s spodbujanjem naravnega telesnega mehanizma posodabljanja čustvenih spominov z moduliranjem sinaptične komunikacije v nevronske sistemih, povezanih z upadom spominov, povezanih s strahom.

3.1.1 Delovanje na endokanabinoidni mehanizem

Prva študija s knockout mišmi brez gena, ki kodira receptor CB1, je pokazala, da je upadanje s strahom povezanih spominov pri teh miših zelo okrnjeno (Muriscano, 2002). Več nadaljnjih študij je pokazalo, da potenciranje endokanabinoidnega sistema ojači upadanje s strahom povezanih spominov (Bitencourt, 2013). Aktivacija receptorjev CB1v bazolateralni amigdali pa normalizira vedenjske in endokrine nepravilnosti, ki so nastale kot posledica izpostavljenosti stresu (Ganon-Elazar, 2011)

3.1.2 Delovanje na glukokortikoidni mehanizem

V študiji sta Barrett in Gonzalez Lima ugotovila, da zaviranje sinteze glukokortikoidov z metiraponom okrni upadanje s strahom povezanih spominov (2004), Blundell pa, da je to okrnitev upadanja mogoče zaustaviti z uporabo kortikosterona (Blundell, 2011).

Ugotovljeno je bilo, da imajo pacienti s PTSM nižje ravni kortizola (Yehuda, 2004), dnevno doziranje kortizola pa zmanjšuje simptome, povezane s travmatičnimi spomini teh pacientov (Aerni, 2004).

V drugi raziskavi pa so odkrili, da uporaba visokih doz glukokortikoidov takoj po travmatičnem dogodku zmanjšuje tveganje za razvoj PTSM (Schelling, 2004)

3.2 Delovanje na gensko izražanje

Na podlagi teorije sinteze beljakovin, potrebne za tvorbo spomina, je pomemben mehanizem za zdravljenje s spominom povezanih motenj postal princip ciljanja transkripcijske poti CREB. Z ojačitvijo aktivacije CREB dosegamo ojačitev spomina, z

motnjo pri aktivaciji CREB pa povzročamo slabšanje spomina. Prve študije tega mehanizma, opravljene na mušicah *Aplysia californica* in *Drosophila melanogaster*, so pokazale, da motnje apCREB1 vodijo v okvaro dolgoročnega spomina in da vplivanje na represorsko obliko CREB, CREB2 povzroči dolgoročno pospešitev, model dolgoročnega spomina pri insektih, in sicer pri postopkih, ki ustvarjajo zgolj kratkoročno facilitacijo (Bartsch, 1995). Podobne študije so bile opravljene tudi na vinski mušici (Yin, 1995). Manipulacije CCAAT ojačevalnih vezivnih beljakovin (C/EBP) v raziskavah z biotehnološko odstranjenimi geni, opravljenih na miših in podganah, potrjujejo teorijo ojačitve spomina, povezano z mehanizmom CREB, saj odstranitev genov, ki kodirajo to beljakovino v hipokampusu, slabi spomin, ekspresija domnevnih dominantnih negativnih inhibitorjev C/EBP v prefrontalnem delu, kar sprosti njihovo inhibicijo, pa povzroča izboljššan prostorski spomin (Chen, 2003).

3.3 Delovanje na sinaptično remodeliranje

Sinaptično remodeliranje je skupek več mehanizmov, ki med drugim zajemajo translacijo mRNA, degradacijo beljakovin, razporejanje receptorjev in remodeliranje citoskeleta nevronov, kar vključuje tudi rast dendritnih izrastkov. Povišana izraženost podenote NR2B receptorja NMDA v hipokampusu transgenih miši, je v študiji pokazala močno in dolgotrajno ojačene procese prepoznave novih objektov, pogojevanje strahu, upad strahu in rezultate v Morissovem vodnem labirintu (Tang, 1999). Povišana izraženost iste podenote v prefrontalnem korteksu pa izboljša rezultate, povezane z delovnim spominom (Cui, 2011). Inaktivacija kinaze PKMzeta v amigdali in hipokampusu, ki vpliva na količino posinaptične GluR2, ki vsebuje receptorje AMPA, vodi v upad zmožnosti prepoznave objektov pri podganah (Migues, 2010).

3.4 Delovanje na nevromodulatorne mehanizme

Nevromodulatorji, ki vplivajo na sinaptične prenose v možganih, so tarča potencialnih zdravil za izboljšanje spomina.

3.4.1 Dopaminski sistem

Neppravilno delovanje dopaminskega sistema je tesno povezano z Parkinsonovo boleznijo, v kasnejših fazah razvoja pa privede do demence. Velik vpliv naj bi imel na tiste dejavnosti, ki so povezane s prefrontalnim korteksom in odvisne od delovnega spomina. Odziv na vplivanje z antagonisti in agonisti dopaminskih receptorjev pa ima obliko inverzne U krivulje in je večji v primeru nepravilnosti, povezanih s starostjo.

3.4.2 Stresni hormoni

Kortikosteroidi in adrenalin se izločajo ob vznburjajočih situacijah in so ob nižjih odmerkih povezani z boljšo hrambo spominov. Raziskave kažejo, da lahko njihov vpliv ponazorimo

s krivuljo v obliki obrnjene črke U. Z eksogenim vnosom pa lahko dosežemo učinek le takrat, kadar je že prisoten endogeni čustveni odziv (Rooszendaal, 2006).

3.5 Delovanje na rekonsolidacijo

Konec 20. stoletja so se z živalskimi raziskavami začeli kopičiti dokazi o predpostavljani razširjeni teoriji konsolidacije, ki uvaja novo stopnjo konsolidacije spomina – rekonsolidacijo. Ideja o rekonsolidaciji se je pojavila ob ugotovitvi, da se že konsolidirani stari spomin poslabša med priklicem ob prisotnosti istih učinkovin, ki sicer vplivajo na konsolidacijo. To je privedlo do hipoteze o ponovnem labilnem stanju spomina, ki se pojavi s priklicem in za ponovno konsolidacijo potrebuje fizične spremembe, sintezo beljakovin. Z evolucijskega vidika bi lahko bila rekonsolidacija prilagoditveni mehanizem, s katerim se novi podatki vključijo v stare spomine. Študije, ki podpirajo rekonsolidacijo, so se pojavile že davno, vendar so bile do nedavnega interpretirane kot anomalija. Leta 2000 pa je rekonsolidacija postala predmet raziskav. Miši so v tej študiji navadili na prisotnost elektrošoka v določenem prostoru. Ko so jih 24 ur ali 2 tedna kasneje opomnili na prostor, so jim v amigdalo vbrizgali anizomicin – zaviralec sinteze beljakovin. Miši so imele na testiranju krajši čas zamrznitve (Nader, 2006). Kasnejše študije so ugotovile, da je ob reaktivaciji spomina potrebna sinteza beljakovin (Debiec 2002). Posledično pa so živalski eksperimenti spodbudili raziskovanje rekonsolidacije pri ljudeh. Prva takšna študija je pokazala, da lahko učenje nove sekvence motorike, izvedeno ob priklicu že naučene sekvence, poslabša znanje že naučene motorične sekvence (Walker, 2003). Še ena študija pa je ugotovila, da so posamezniki, ki so jim 24 ur po uvodnem učenju seznama besed pred učenjem drugega seznama besed naročili ponovitev besed prvega seznama, povezali vsebino obeh seznamov, v nasprotju z drugo skupino, ki prvega seznama ni ponovila. Študije rekonsolidacije pri ljudeh, ki vsebujejo farmakološke učinkovine, pa so pretežno povezane z emocionalnim spominom, vezanim na amigdalo in antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, kot je propranolol. Te raziskujejo predvsem možnosti aktivnega pozabljanja emocionalnih spominov, ki nastanejo, ko so subjektom prikazane sekvence čustveno vzburljivih slik ali filmov (Kindt, 2009).

3.6 Preventivno blokiranje konsolidacije

Drugi obširnejši del raziskav, ki sicer prav tako izhaja iz predpostavke, da je PTSM motnja povišane konsolidacije emocionalnega spomina v amigdali, pa raziskuje možnosti preprečevanja nastanka PTSM z uporabo istih zaviralcev sinteze beljakovin takoj po travmatičnem dogodku, kar naj bi zmanjšalo tvorbo neželenih emocionalnih spominov. Raziskava, v kateri so pacienti sedem dni po travmatičnem dogodku dnevno prejeli propranolol, je pokazala manjšo stopnjo PTSM kot v skupini, ki zdravila ni prejela. Podoben učinek je bil opažen tudi, ko so pacienti prejeli propranolol v dvojno slepi študiji in sicer štirikrat dnevno.

Raziskava Waynmarja in drugih, ki je bila sicer opravljena na zdravih posameznikih, je ugotovila, da uporaba propranolola negativno vpliva na ERP spominov, ustvarjenih ob ogledu slik, ki se med seboj razlikujejo po stopnji nanj vezanega emocionalnega odziva. Propranolol je imel učinek le na ERP slik z neprijetnimi čustvi (Weymar, 2010).

3.7 Tabela zdravil in učinkovin z mehanizmom delovanja

Tabela 1. Seznam zdravil in učinkovin z mehanizmom delovanja na spomin.

Učinkovina	Mehanizem delovanja	Učinki	Raziskave	Referenca
Garacinel in c646	Zavira histonsko acetilacijo v lateralni amigdali.	Nižja konsolidacija spomina.	Živalski model slušnega pogojevanja strahu.	(Maddox, 2013)
SKF38393	Agonist receptorja D1.	Povzroči povišano prepoznavo novih objektov. Testirano 24 in 72 ur po urjenju.	Živalski model, podgane, injekcija takoj po urjenju.	(Lima, 2011)
Noradrenalin	Aktivacija adrenergičnih receptorjev beta.	Izboljša spomin.	Živalske raziskave, administracija takoj po urjenju.	
IGF-II	Vpliva na dolgoročno potenciacijo prek receptorjev IGF-II v hipokampusu.	Drastično izboljša pogojevanje strahu.	V živalskih študijah, na podganah.	(Chen, 2011)
Nikotin	Kronični vnos poveča število nikotinskih receptorjev Ach.	Izboljša uspešnost na merjenjih spomina in učenja.	Živalske študije.	(Uzum, 2004)
BDNF	Vezava na receptor trkB in p75.	Vpliv na sinaptično plastičnost Oblikovanje, vzdrževanje in krepitev sinaptičnih povezav.	Intracerebralni vnos BDNF v živalskem modelu AD (Alzheimerjeve bolezni). Izboljšanje prostorskega spomina.	(Chen, 2011)

Citotoksični nekrotizantni faktor 1 CNF1	Aktivacija Rho GTPaz, kar vodi v preoblikovanje aktinskega citoskeleta.	Preurejanje cerebralnega aktinskega citoskeleta: – izboljšana nevrotransmisija in sinaptična plastičnost, – izboljšano učenje in spomin na različnih vedenjskih testih.	Introcerbroventrikularno injiciranje, živalski model.	(Diana, 2007)
Rolipram	Zaviralec fosfordiestiraze (PDE4 inhibitor), ki katalizira hidrolizo CAMP in s tem povišuje ravni CREB.	Izboljša spomin. Izboljša nastanek dolgoročne potenciacije.	Živalske študije.	(Barad, M. 1998)
Ampakini	Vezava na receptorje AMPA in ekscitatorna modulacija njihovega delovanja.	Mediacija nevronske komunikacije. Regulacija produkcije rastnih dejavnikov. Podaljšan efekt glutamata.	Predklinične študije.	(Lynch, G. 2006)
Farampator	Pozitivna alosterična modulacija AMPA.	Izboljšan kratkotrajni spomin. Poslabšan epizodični spomin.	Dvojno slepa, randomizirana, placebo študija zdravih odraslih. Testiranje motorike, učenja in spomina.	(Wezenberg, 2006)
Donepezil	Zaviralec acetilholinske esteraze.	Lajšanje poslabšanja spomina.	Dvojno slepa študija zdravih posameznikov. Lajšanje deprivacije spanja.	(LY, C., 2007)

Galantamin	Močan ekscitatorni alosterični ligand nikotinskih receptorjev. Šibak zaviralec acetilholin esteraze.	Antidementik. Zaustavlja pozabljenost. Izboljšuje kognicijo.	Živalske in klinične študije.	(Centralna baza zdravil, 2011)
Vareniclin	Agonist nikotinskih receptorjev.	Izboljša pozornost in delovni spomin pri kadilcih.	Placebo, dvojno slepa študija, n=67.	(Patterson, 2009)
Modafinil	Posredni agonist receptorjev D1, D2. Zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina.	Zvišuje pozornost. Izboljša uspeh na testih kognicije.	Placebo, dvojno slepa študija, n=60.	(Turner, 2003)
Metilfenidat	Domnevni zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina.	Majhno izboljšanje delovnega spomina. Srednje izboljšanje epizodičnega spomina. Pri podganah ojačal LTP.	Metaanaliza 48 študij. Živalske študije.	(Ilieva, 2015) (Dommett, 2008)
Amfetamin	Močan agonist receptorja nizkih ravnih aminov (TAAR1, trace amine associated receptor). Zaviralec ponovnega privzema monoaminov. Zaviralec vezikularnega monoaminskega prenašalca (VMAT2).	Majhno izboljšanje delovnega spomina. Srednje izboljšanje epizodičnega spomina.	Metaanaliza 48 študij.	(Ilieva, 2015)
Fosfatidilserin		Izboljša spomin pri senilnih starejših ljudeh.	Dvojno slepa placebo študija.	(Kato-Kataoka, 2010)
Valproat	Zaviralec histonske deacetilaze.	Izboljša prostorski in dolgoročni spomin pri miših.	Živalski model Alzheimerjeve demence pri transgenih miših.	(Zhi-Gang, 2014)

Piracetam	Izboljša membransko stabilnost.	Ojača spomin in pozornost. Ohranja kognitivne funkcije po poškodbah.	Živalske in človeške študije.	Centralna baza zdravil, 2011
Propranolol	Antagonist beta adrenergičnih receptorjev.	Ojača upad strahu ob terapiji.	Živalske in človeške študije.	(Rabnak, 2013)
Sintetični THC		Ojača upad strahu.	Živalske in človeške študije.	(Siegel, 2011)
johimbin	Ojača sproščanje noradrenalina.	Ojača upad strahu.	Živalske in človeške študije.	(Rabnak, 2013)
D-cikloserin		Ojača upad strahu	Živalske in človeške študije.	(Rabnak, 2013)

4 OPIS DUŠEVNIH MOTENJ Z DOSEDANJIM ZDRAVLJENJEM IN MOŽNIMI NOVIMI PRISTOPI

Primankljaj v kogniciji sovпада z mnogimi duševnimi boleznimi in nevrološkimi motnjami. Mentalna zaostalost, avtizem, ADHD, shizofrenija, depresija so povezane z motnjami v kogniciji, kot so Alzheimerjeva, Parkinsonova, Huntingtonova in druge nevrodegenerativne bolezni. Upad spomina je povezan s starostnimi spremembami v možganih in lahko napoveduje začetek demence.

4.1 Tesnoba

Tesnoba je neprijetno stanje mentalnega nemira, povezano s stalno ruminacijo, in je pogosto izražena somatsko. Izvor neprijetnih občutkov groze je pričakovanje ogrožajočih dogodkov, kot sta smrt ali negotova prihodnost. Tesnoba pogosto spremlja mišična napetost, nespečnost, težave s koncentracijo.

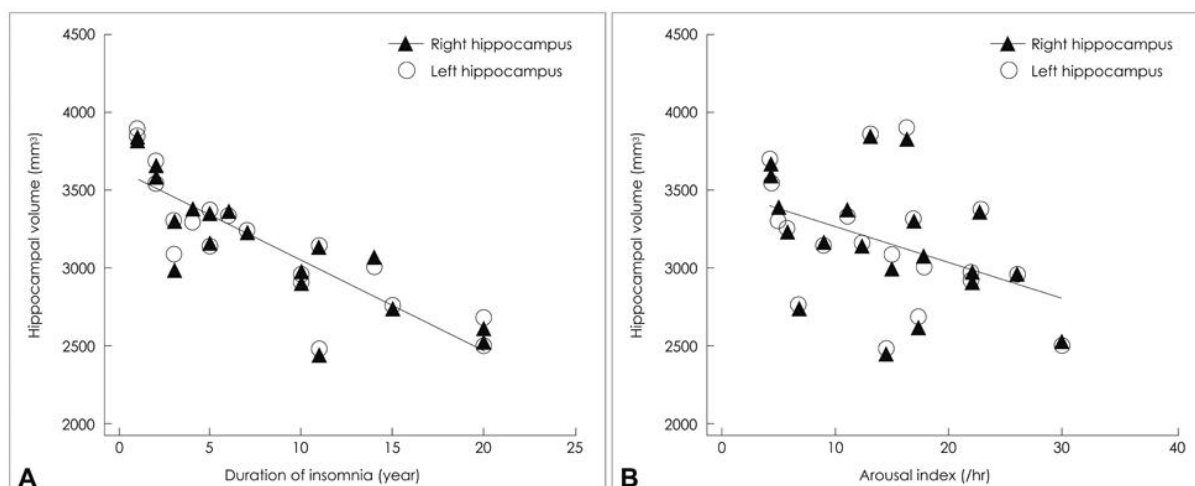
Študija dvojčkov s PTSD, povezanim z vojno, je ugotovila, da je manjši hipokampus lahko povezan z razvojem PTSM (Gilbertson, 2002). Druga raziskava pa kaže na povezavo med hipokampalnimi lezijami in živalskim modelom tesnobnosti. Iz rezultatov izhaja povezava med povišanimi ravni glukokortikoidov, kroničnim stresom in atrofijo apičnih dendritov v regiji hipokampusa, imenovani cornu ammonis (CA). Zdi se, da kronični stres poleg tega povzroča tudi zmanjševanje nastajanja nevronov in smrt odraslih granuliranih celic v dentatnem girusu hipokampusa (Gould, 1990).

4.2 Depresija

Depresija ali velika depresivna motnja je dolgotrajno stanje slabega razpoloženja, ki ga spremljata nizka samopodoba in zmanjšan interes za običajne prijetne dejavnosti. Depresija onemogoča posameznika z vseh vidikov življenja – pri karieri, šolanju in v odnosih. V ZDA večino samomorov storijo ravno depresivni posamezniki. Metaanaliza člankov je ugotovila, da je raven BDNF pri posameznikih z depresijo do trikrat nižja kot pri zdravih posameznikih (Sen, 2008).

4.3 Nespečnost

Nespečnost je motnja, pri kateri posameznik ne zmore zaspati ali pa ne more spati želene količine časa. Z raziskavami je bilo ugotovljeno, da imajo posamezniki, ki trpijo za nespečnostjo, zjutraj nižje ravni kortizolain da nižje jutranje ravni kortizola negativno vplivajo na konsolidacijo eksplisitnih spominov (Bakhaus, 2006). Še ena študija pa je ugotovila povezavo med volumnom hipokampusa in nespečnostjo, pa tudi poslabšanim delovanjem frontalnega režnja ter vizualnega in verbalnega spomina pri posameznikih, ki trpijo za kronično nespečnostjo (Noh, 2012).



Slika 8. Volumen hipokampusa v odvisnosti od trajanja nespečnosti in indeksom vzburjenja med spanjem pri posameznikih, ki trpijo za kronično nespečnostjo. Volumen hipokampusa je glede na raziskavo negativno povezan s trajanjem nespečnosti, prav tako pa je negativno povezan s številom vzburjenj med spanjem v eni uri. (Noh, 2012)

4.4 Fobije

Fobija je vrsta anksioznih motenj, definirana kot močan strah pred objektom ali situacijo, kateri se posameznik izogiba, značilno nesorazmeren s stopnjo nevarnosti tega objekta ali situacije. Vzroke najlažje opišemo z modelom klasičnega pogojevanja, ko travmatični dogodek povzroči priučen strah pred podrobnostmi, povezanimi s travmatičnimi dogodki. Pri akrofobiji se na primer oseba po skorajšnjem padcu z balkona nauči, da so višine nevarne, in tako razvije fobijo pred višinami.

4.5 Alzheimerjeva bolezen

AD je progresivna degenerativna in smrtna nevrološka bolezen, ki se začne z izgubo kratkoročnega spomina in nadaljuje z vrsto vedenjskih težav, kot so govorna afazija, dezorientacija, pomanjkanje motivacije, težave s samooskrbo. AD predstavlja 60-70 % demenc (Siegel, 2011).

4.6 Parkinsonova bolezen

Je povezana s smrtjo dopaminergičnih celic, kar privede do motoričnih motenj in kognitivnega upada, povezanega z zmanjšanimi aktivacijami v bazalnih ganglijih in frontalnem korteksu (Siegel, 2011).

4.7 HIV

HIV pogosto napade predele možganov, ki so povezan s proceduralnim spominom, kot so striatum in bazalni gangliji, kar privede do subkortične atrofije. HIV pozitivni pacienti

imajo na testih proceduralnega spomina slabše rezultate kot zdravi posamezniki (Siegel, 2011).

4.8 PTSM

Diagnoza se postavi, kadar se skupina simptomov, kot so podoživljanje dogodkov, izogibajoče vedenje, otopelost spominov in prekomerno vzdraženje, ponavljajo po več kot mesecu dni. Vojni veterani in žrtve napadov so najbolj izpostavljeni tveganju za PTSM. Enojajčni dvojček vietnamskega veterana s PTSM ima več možnosti za razvoj PTSM kot dvojajčni dvojček. Posamezniki z genetsko manjšim hipokampusom bodo z večjo verjetnostjo razvili PTSM. Panična in anksiozna motnja ter PTSM imajo 60 % skupne genetske variabilnosti (Siegel, 2011).

4.10 Ali lahko z modulacijo spomina zdravimo PTSM?

Spreminjanje emocionalnih spominov načne vprašanje o zdravljenju bolezni, pri katerih so prav emocionalni spomini razlog za patološko stanje. Prva in daleč najbolj razširjena bolezen uma v tej skupini je posttravmatska stresna motnja, ki je za posameznika zelo pogubna in hkrati zelo odporna proti obstoječim oblikam zdravljenja (Siegel, 2011). Trenutno uveljavljena farmakološka terapija je uporaba benzodiazepinov in predpisovanje antidepressivov, pri čemer zdravimo posledice PTSM, terapija, ki naj bi se lotila neželenih spominov, pa bi zdravila jedro same bolezni.

Adaptivna vloga učenja in pomnenja je znana in nas s pogojevanjem usmerja med varnim in nevarnim početjem, vendar pa lahko previsoka izraženost določenih spominov vodi v patološko stanje.

V zadnjem času so se pojavile raziskave, ki delujejo na podlagi rekonsolidacije emocionalnih spominov, ki so vzrok PTSM. Nevrobiološka teorija pravi, da naj bi ob zelo travmatičnih dogodkih, kot so vojna, naravna katastrofa, izguba svojca ali posilstvo, endogeni modulatorni hormoni, npr. kortizol, katerih vloga pri učenju in pomnenju je znana, povzročili previsoko stopnjo konsolidacije teh spominov, kar v kasnejših življenjskih situacijah, v katerih je posameznik soočen s predmetom asociacije, povzroči previsoko aktivacijo spomina in občutkov tesnobe, povezanih s tem dogodkom.

Do tega pogojnega refleksa po nevrobiološki teoriji spomina pride v amigdali, kjer se zaradi pozne faze dolgoročne potenciacije – sinteze beljakovin – ustvari dolgoročni spomin. Po teoriji rekonsolidacije pa se ta proces ponavlja z vsakim priklicem spomina, iz česar se razvije zamisel o zdravljenju PTSM z adrenergičnimi zaviralci beta.

Propranolol je sintetični antagonist adrenergičnih receptorjev beta, ki zavira sintezo beljakovin v centralnem živčnem sistemu. Sinteza beljakovin je ključna za (re)konsolidacijo spominov, zato zdravila, kot je propranolol, tudi v eksperimentalnem okolju dosegajo zmanjšanje jakosti emocionalnih spominov ob oralnem zaužitju (Kindt, 2009). Brunet in sodelavci pa so propranolol kot dodatek k terapiji izpostavljenja

preizkusili na bolnikih s PTSM. V prvi študiji so devetnajstim pacientom (devetim takoj po zaužitju propranolola in desetim po zaužitju placeba) naročili, naj napišejo opis dveh dogodkov, ki sta vzrok za njihovo PTSM. Raziskovalci so nato sestavili kratki film z opisano vsebino in ga testirancem predvajali teden dni kasneje, pri tem pa merili prevodnost kože in srčni utrip. Pacienti, ki so zaužili propranolol, so kazali manjše znake fiziološkega odziva na vsebino kot tisti, ki so zaužili placebo (Brunet, 2008).

Brunet in kolegi so nato opravili še tri raziskave, kjer so kot dodatek k šestkratni terapiji udeleženci zaužili propranolol, pri čemer je večina testirancev, ki so zaužili učinkovino, izgubila diagnozo PTSM, v nasprotju s tistimi, ki so prejeli placebo ali niso bili deležni terapije (Brunet, 2008).

4.9 Ali lahko z modulacijo spomina zdravimo odvisnost?

Odvisnost je progresivna psihopatologija, ki vodi v kompulzivno jemanje psihoaktivne učinkovine. Relaps je pogost tudi po dolgi abstinenci.

Nagnjenost k uporabi droge je povišana ob prisotnosti z drogami povezanih dražljajev, kot so droge same, pripomočki za uživanje drog in različni prostori. Namerna motnja teh spominskih asociacij bi lahko privedla do manjše dovzetnosti za relaps. Z drogo povezani spomni so dovzetni za trajno motenje med procesom priklica in malo po tem, med rekonsolidacijo. Zadnji dokazi kažejo, da je adrenergični receptor beta povezan tako s priklicem spominov, povezanih z drogo, kot z njihovo rekonsolidacijo. Blokiranje tega receptorja med procesom priklica okrne priklicano odvisniško vedenje, kot je želja po zaužitju droge in njenem pridobivanju (Fricks-Gleason, 2008). Te asociacije so odporne proti učinkom upada spomina.

Živalski modeli kažejo, da so nevrobiološki mehanizmi želje po drogi tako kot drugi spomini predmet rekonsolidacije. Blokiranje teh želja lahko zmanjša sposobnost s substanco povezanih iztočnic, da prikličejo relaps. To pomeni, da bi farmakološko delovanje na rekonsolidacijo lahko povečalo verjetnost dolgoročne abstinence pri ljudeh (Taylor, 2009).

Vnos zif268 v amigdalo malo pred reaktivacijo prej ustvarjenega kompleksa dražljaja, pogojenega s kokainom, je zmanjšala učinek dražljaja na poželenje po drogi (Lee, 2005). Podoben učinek ima tudi propranolol (Otis, 2013).

Prenos takšnih ugotovitev na ljudi pa je težak. Dve raziskavi sta pokazali, da stres in propranolol po reaktivaciji ustavita rekonsolidacijo z drogami povezanih besed pri heroinskih odvisnikih (Zhao, 2011).

5 SKLEP

Farmakološka manipulacija spomina je v raziskovalnih povojih, večina poskusov je bila do današnjega dne opravljena na živalih, ti pa so prinesli nekaj zanimivih ugotovitev in smernic za nadaljnje raziskave. Določeni mehanizmi delovanja učinkovin obetajo napredek pri zdravljenju kognitivnega primankljaja pri raznih nevrodegenerativnih boleznih in (v kombinaciji z obstoječo psihoterapijo) pri afektivnih motnjah. Raziskave, ki so vključevale ljudi, so redke in ponavadi preiskujejo nove možnosti uporabe že registriranih in preizkušenih zdravil.

Kljub vsemu pa je farmakološka manipulacija spomina mogoča, antagonist adrenergičnih receptorjev beta in kanabinoidi bi lahko bili uporabljeni v terapevtske namene, kar bi lahko olajšalo simptome mnogim posameznikom, obolelim za PTSM in drugimi afektivnimi motnjami, povezanimi s spominom. Tudi na področju odvisnosti bi določene učinkovine lahko omogočile napredek, saj je znano, da je eden ključnih dejavnikov pri ohranjanju odvisnosti relaps, ta pa je v veliki meri odvisen od vpliva okolja in z njim pogojene skušnjave, prav na tem področju pa deluje manipulacija s spominom.

Kognitivni modulatorji prav tako kažejo določene znake uspešnosti in z nekaterimi bi lahko začeli klinične raziskave na področju zmanjševanja kognitivnega deficita. Pri uporabi kognitivnih ojačevalcev pa se porajajo etična vprašanja, in sicer, ali naj jih uporabljamo za zdravljenje? Ali tudi za napredek pri zdravi populaciji?

V vsakem primeru pa je pomembno nadaljevati raziskave na tem področju, saj so dosednji rezultati obetavni, bolezni pa težko ozdravljive. Dan, ko bo mogoče strah, ki je povezan s travmatičnimi spomini, zmanjšati in tako omogočiti ozdravitev PTSM in drugih afektivnih boleznih, bo pomenil konec za tovrstne bolezni, kar bi svet zelo verjetno z navdušenjem pozdravil.

6 LITERATURA

Alberini, C. (2009). Transcription Factors in Long-Term Memory and Synaptic Plasticity. *Physiological Reviews*, 121-145.

Backhaus, J., Junghanns, K., Born, J., Hohaus, K., Faasch, F., & Hohagen, F. (2006). Impaired Declarative Memory Consolidation During Sleep in Patients With Primary Insomnia: Influence of Sleep Architecture and Nocturnal Cortisol Release. *Biological Psychiatry*, 1324-1330.

Barad, M. (1998). Rolipram, a type IV-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term potentiation and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 15020-15025.

Bartsch, D., Ghirardi, M., Skehel, P., Karl, K., Herder, S., Chen, M., . . . Kandel, E. (1995). Aplysia CREB2 represses long-term facilitation: Relief of repression converts transient facilitation into long-term functional and structural change. *Cell*, 979-992.

Benito, E., & Barco, A. (2010). CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: Implications for CREB-dependent memory models. *Trends in Neurosciences*, 230-240.

Brunet, A., Orr, S., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 503-506.

Bitencourt, R., Pamplona, F., & Takahashi, R. (2013). A current overview of cannabinoids and glucocorticoids in facilitating extinction of aversive memories: Potential extinction enhancers. *Neuropharmacology*, 389-395.

Chen, A., Muzzio, I., Malleret, G., Bartsch, D., Verbitsky, M., Pavlidis, P., . . . Kandel, E. (2003). Inducible Enhancement of Memory Storage and Synaptic Plasticity in Transgenic Mice Expressing an Inhibitor of ATF4 (CREB-2) and C/EBP Proteins. *Neuron*, 655-669.

Chen, D., Stern, S., Garcia-Osta, A., Saunier-Rebori, B., Pollonini, G., Bambah-Mukku, D., . . . Alberini, C. (2011). A critical role for IGF-II in memory consolidation and enhancement. *Nature*, 491-497.

Cirulli, F., Berry, A., Chiarotti, F., & Alleva, E. (2004). Intrahippocampal administration of BDNF in adult rats affects short-term behavioral plasticity in the Morris water maze and performance in the elevated plus-maze. *Hippocampus*, 802-807.

Cohen, N., Eichenbaum, H., Deacedo, B., & Corkin, S. (1985). Different Memory Systems Underlying Acquisition of Procedural and Declarative Knowledge. *Annals of the New York Academy of Sciences Ann NY Acad Sci*, 54-71.

Cui, Y., Jin, J., Zhang, X., Xu, H., Yang, L., Du, D., . . . Cao, X. (2011). Forebrain NR2B Overexpression Facilitating the Prefrontal Cortex Long-Term Potentiation and Enhancing Working Memory Function in Mice. *PLoS ONE*.

Debiec, J., Ledoux, J., & Nader, K. (2002). Cellular and Systems Reconsolidation in the Hippocampus. *Neuron*, 527-538.

Diana, G., Valentini, G., Travaglione, S., Falzano, L., Pieri, M., Zona, C., . . . Fiorentini, C. (2007). Enhancement of learning and memory after activation of cerebral Rho GTPases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 636-641.

Dommett, E., Henderson, E., Westwell, M., & Greenfield, S. (2008). Methylphenidate amplifies long-term plasticity in the hippocampus via noradrenergic mechanisms. *Learning & Memory*, 580-586.

Frankland, P., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 119-130. doi:doi:10.1038/nrn1607

Fricks-Gleason, A., & Marshall, J. (2008). Post-retrieval -adrenergic receptor blockade: Effects on extinction and reconsolidation of cocaine-cue memories. *Learning & Memory*, 643-648.

Ganon-Elazar, E., & Akirav, I. (2011). Cannabinoids Prevent the Development of Behavioral and Endocrine Alterations in a Rat Model of Intense Stress. *Neuropsychopharmacology*, 456-466.

Gerrow, K., & Triller, A. (2010). Synaptic stability and plasticity in a floating world. *Current Opinion in Neurobiology*, 631-639.

Gilbertson, M., Shenton, M., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N., Orr, S., & Pitman, R. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience Nat Neurosci*, 1242-1247.

Gould, E., Woolley, C., & McEwen, B. (1990). Short-term glucocorticoid manipulations affect neuronal morphology and survival in the adult dentate gyrus. *Neuroscience*, 367-375.

Hampel, H., Bürger, K., Teipel, S., Bokde, A., Zetterberg, H., & Blennow, K. (n.d.). Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 38-48.

Inda, M., Muravieva, E., & Alberini, C. (2011). Memory Retrieval and the Passage of Time: From Reconsolidation and Strengthening to Extinction. *Journal of Neuroscience*, 1635-1643.

Ilieva, I., & Hook, C. (2015). Prescription Stimulants' Effects on Healthy Inhibitory Control, Working Memory, and Episodic Memory: A Meta-analysis. *Journal of Cognitive Neuroscience*.

Kato-Kataoka, A., Sakai, M., Ebina, R., Nonaka, C., Asano, T., & Miyamori, T. (2010). Soybean-Derived Phosphatidylserine Improves Memory Function of the Elderly Japanese Subjects with Memory Complaints. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 246-255

Kindt, M., Soeter, M., & Vervliet, B. (2009). Beyond extinction: Erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nature Neuroscience Nat Neurosci*, 256-258.

Lee, J., Ciano, P., Thomas, K., & Everitt, B. (2005). Disrupting Reconsolidation of Drug Memories Reduces Cocaine-Seeking Behavior. *Neuron*, 795-801.

Lima, M., Presti-Torres, J., Dornelles, A., Scalco, F., Roesler, R., Garcia, V., & Schröder, N. (2011). Modulatory influence of dopamine receptors on consolidation of object recognition memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 305-310.

Lynch, G. (2006). Glutamate-based therapeutic approaches: Ampakines. *Current Opinion in Pharmacology*, 82-88.

Lynch, M. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiological Reviews*.

Maddox, S., Schafe, G., & Ressler, K. (2013). Exploring Epigenetic Regulation of Fear Memory and Biomarkers Associated with Post-Traumatic Stress Disorder. *Front. Psychiatry Frontiers in Psychiatry*.

Maddox, S., Watts, C., Doyère, V., Schafe, G., & Lyons, L. (2013). A Naturally-Occurring Histone Acetyltransferase Inhibitor Derived from *Garcinia indica* Impairs Newly Acquired and Reactivated Fear Memories. *PLoS ONE*, E54463-E54463.

Maguire, E., Gadian, D., Johnsrude, I., Good, C., Ashburner, J., Frackowiak, R., & Frith, C. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 4398-4403.

Maguire, E. (Director) (2014, February 28). The neuroscience of memory – travels through space and time. Friday Evening Discourses. Lecture conducted from The Royal Institution, London.

Makkar, S., Zhang, S., & Cranney, J. (2010). Behavioral and Neural Analysis of GABA in the Acquisition, Consolidation, Reconsolidation, and Extinction of Fear Memory. *Neuropsychopharmacology*.

Marr D (1969). A theory of cerebellar cortex. *Journal of Physiology*

Marsicano, G., Wotjak, C., Azad, S., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M., . . . Lutz, B. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 530-534.

Mckinnon, M., Nica, E., Sengdy, P., Kovacevic, N., Moscovitch, M., Freedman, M., . . . Levine, B. (2008). Autobiographical Memory and Patterns of Brain Atrophy in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1839-1853.

Mele, T. (2014). Nevrotrofini in njihova vloga v patogenezi in zdravljenju duševnih motenj. Predavanje na fakulteti za matematiko, naravoslovje in informacijske tehnologije.

Migues, P., Hardt, O., Wu, D., Gamache, K., Sacktor, T., Wang, Y., & Nader, K. (2010). PKM ζ maintains memories by regulating GluR2-dependent AMPA receptor trafficking. *Nature Neuroscience Nat Neurosci*, 630-634.

Myers, K., & Davis, M. (2006). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry Mol Psychiatry*, 120-150.

Montgomery, P., Silverstein, P., Wichmann, R., Fleischaker, K., & Andberg, M. (1993). Spatial Updating in Parkinson's Disease. *Brain and Cognition*, 113-126.

Nabavi, S., Fox, R., Proulx, C., Lin, J., Tsien, R., & Malinow, R. (2014). Engineering a memory with LTD and LTP. *Nature*, 348-352.

Nader K, Schafe GE, LeDoux JE (2000): Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature* 406:722–726

Noh, H., Joo, E., Kim, S., Yoon, S., Koo, D., Kim, D., . . . Hong, S. (2012). The Relationship between Hippocampal Volume and Cognition in Patients with Chronic Primary Insomnia. *Journal of Clinical Neurology J Clin Neurol*, 130-130.

Otis, J., Dashew, K., & Mueller, D. (2013). Neurobiological Dissociation of Retrieval and Reconsolidation of Cocaine-Associated Memory. *Journal of Neuroscience*, 1271-1281.

Pascual-Leone, A., Freitas, C., Oberman, L., Horvath, J., Halko, M., Eldaief, M., . . . Rotenberg, A. (2011). Characterizing Brain Cortical Plasticity and Network Dynamics Across the Age-Span in Health and Disease with TMS-EEG and TMS-fMRI. *Brain Topogr Brain Topography*, 302-315.

Patterson F, Jepson C, Strasser AA, Loughhead J, Perkins KA, Gur RC, Frey JM, Siegel S, Lerman C. (2009) Varenicline improves mood and cognition during smoking abstinence. *Biological Psychiatry*.

Pellionisz, A. (1969). David Marr: A Theory of the Cerebellar Cortex. *Journal of Physiology*, 253-257.

Rabinak, C., Angstadt, M., Sripatha, C., Abelson, J., Liberzon, I., Milad, M., & Phan, K. (2013). Cannabinoid facilitation of fear extinction memory recall in humans. *Neuropharmacology*, 396-402.

Robbins, T., Ersche, K., & Everitt, B. (2008). Drug Addiction and the Memory Systems of the Brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1-21.

Roosendaal, B., Okuda, S., Zee, E., & Mcgaugh, J. (2006). Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 6741-6746.

Rumbaugh, G., & Miller, C. (2011). Epigenetic Changes in the Brain: Measuring Global Histone Modifications. *Methods in Molecular Biology Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia*, 263-274.

Sen, S., Duman, R., & Sanacora, G. (2008). Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Antidepressant Medications: Meta-Analyses and Implications. *Biological Psychiatry*, 527-532.

Siegel, A., & Sapru, H. (2011). *Essential neuroscience* (2nd ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Simons, J., & Spiers, H. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience Nat Rev Neurosci*, 637-648.

Solari, N., Bonito-Oliva, A., Fisone, G., & Brambilla, R. (2013). Understanding cognitive deficits in Parkinson's disease: Lessons from preclinical animal models. *Learning & Memory*, 592-600.

Solomon, E., Berga, L., & Martin, D. (2007). *Biology*, 8th Edition, International Student Edition. Thomson Brooks/Cole.

Tang, Y., Shimizu, E., & Dube, G. (1999). Genetic enhancement of learning and memory in mice. *Nature*.

Taylor, J., Olausson, P., Quinn, J., & Torregrossa, M. (2009). Targeting extinction and reconsolidation mechanisms to combat the impact of drug cues on addiction. *Neuropharmacology*, 186-195.

Tully, T., Bourtchouladze, R., Scott, R., & Tallman, J. (2003). Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nat Rev Drug Discov Nature Reviews Drug Discovery*, 267-277.

Turner, DC(2003). Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology*.

Üzum, G., Diler, A. S., Bagcekapili, N., Tasyurekli, M. T., & Ziylan, Y. Z. (2004). Nicotine improves learning and memory in rats: morphological evidence for acetylcholine involvement. *Journal of Neuroscience*.

Walker, M., Brakefield, T., Hobson, J., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 616-620.

Wezenberg, E., Verkes, R., Ruigt, G., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2006). Acute Effects of the Ampakine Farampator on Memory and Information Processing in Healthy Elderly Volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 1272-1283.

Yin, J., Vecchio, M., Zhou, H., & Tully, T. (1995). CREB as a Memory Modulator: Induced expression of a dCREB2 activator isoform enhances long-term memory in drosophila. *Cell*, 107-115.

Zhao, L., Sun, L., Shi, J., Li, P., Zhang, Y., & Lu, L. (2011). Effects of β -adrenergic receptor blockade on drug-related memory reconsolidation in abstinent heroin addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 224-229.

Zhi Gange, Y., Liang, L., & Liu, Y. (2014). Valproate Improves Memory Deficits in an Alzheimer's disease Mouse Model: Investigation of Possible Mechanisms of Action. *Cellular and Molecular Neurobiology*.