

Ojačevalci spomina in drugih kognitivnih funkcij

Avtorica:

Sanja Sever, mag. psih., ZVD Zavod za varstvo pri delu

UVOD

Ob potiskanju praznega nakupovalnega vozička se prerivate skozi vsakdanjo gnečo in se obenem ob pogledovanju na polne police dobrin spominjate seznama stvari, ki jih morate prinesiti domov. Vaš delovni spomin dela na polno, vi pa se navkljub navideznemu utapljanju v množici besed, krikov, smeha, pozdravov, svetlikajočih se lučk in velikonočnih okraskov poskušate osredotočiti na tiste proizvode, ki jih resnično potrebujete. Hkrati razmišljate o tem, kako morate pred prazniki narediti še to in ono, poklicati tega in tistega ter kako boste sploh izpeljali gostovanja pri sebi doma.

Na prvi pogled se nam zdi, da gre za dokaj ali pa celo izjemno zapleteno verigo tako kognitivnih kot tudi nekognitivnih procesov, pa čeprav je zgornji primer našega kognitivnega mojstrovanja v početju več reči hkrati nekaj popolnoma običajnega in si brez tega ne znamo predstavljati svojega vsakdana. Sem sodi tudi delovno področje, kjer smo z očitnimi demografskimi spremembami priča dvema pomembnima skupinama delojemalcev: mladim zaposlenim (generacija Y) in starejšim zaposlenim (generacija X). Generaciji sta si različni v mnogočem, zanimiva pa so lahko tudi patološka odstopanja v kognitivnem delovanju.

Na eni strani imamo velikokrat spregledane in nediagnosticirane odrasle s hiperkinetičnim sindromom, ki svojo motnjo pozornosti in koncentracije nadaljujejo še iz otroških let. Takšne zaposlene lahko zaznavamo kot nekoncentrirane, raztresene, gibalno nemirne in impulzivne. (1). Pojavljajo se nihanja v razpoloženju, nepotrpežljivost in vzkipljivost. Največkrat trpijo zaradi nesposobnosti organiziranja in dokončevanja določenih nalog, značilna pa je tudi nizka toleranca za stres (2).

Na drugi strani pa imamo starejše zaposlene, ki proti magični meji starostne upokojitve ali pa že od dosegu le-te v obsegu 60-ih ur mesečno želijo opravljati svoje delovne naloge, a trpijo za nevrodegenerativnimi boleznimi. V mislih imamo predvsem Alzheimerjevo demenco in Parkinsonovo bolezen, ki po novejših podatkih prizadeneta približno 7 milijonov Evropejcev, v naslednjih 20 letih pa raziskovalci celo napovedujejo dvakratno povečanje trenutne statistike zaradi staranja prebivalstva (3). Nedolžno pozabljanje imen ali naslovov ulic se pri omenjenih bolnikih običajno stopnjuje do vse slabših spominskih funkcij, inkoherentnosti govora, disinhibicije, neorientiranosti,

fluktuirajoče pozornosti ter navsezadnje do odpovedi spominskih funkcij, okrnjene realitetne kontrole in vodi do življenja v svetu zmotnih, lažnih prepričanj (4). V to skupino ne sodijo samo zaposleni, temveč tudi starejši vozniki v cestnem prometu.

Tokratna tema prispevka je posledično namenjena specifičnemu področju sodobne psihofarmakologije, ki še kako zadeva specialiste medicine dela in prometa na eni strani kot tudi delodajalce na drugi. Govorili bomo o zdravilih, t. i. **ojačevalcih spomina** (angl. **cognitive enhancers**), katerih namen je izboljšanje spomina in mentalnih funkcij pri nevroloških bolnikih, bolnikih z ADHD sindromom in nekaterih ostalih kognitivnih deterioracijah (5).



»KLINIČNI« OJAČEVALCI SPOMINA – KAJ SO, KATERI SO IN KAKO DELUJEJO?

Med najpogosteje uporabljene ojačevalce spomina (OS) uvrščamo nootropike, natančneje snovi, ki učinkujejo na centralni živčni sistem in naj bi vplivali na opazno izboljšanje nekaterih višjih integrativnih možganskih funkcij, kot so spomin, dožemanje, učenje, pozornost in miselna zbranost. Sinonimi za to vrsto medikamentov so še nevrodinamiki, geriatriki^a, spodbujevalci spomina in/ali inteligentnosti, »pametna zdravila« (6). O njihovem poživljajočem učinku je že leta 1972 pričel pisati romunski zdravnik Corneliu Giurgea, ki je obenem skoval termin nootropik iz grških besed noos (um) in tropein (dalje). Dotični medikamenti so uporabljeni za zdravljenje kognitivnih deficitov pri pacientih obolelih za Alzheimerjevo demenco (AD), psihotično motnjo shizofrenije, možgansko kapjo, hiperaktivnostjo z motnjo pozornosti (ADHD) in pacientih, ki so v procesu pospešenega psihofizičnega staranja (7).

a Termin izhaja iz predpisovanja tovrstnih medikamentov med drugim tudi starejši populaciji, četudi mednje v širšem smislu uvrščamo še razne krepčilne učinkovine, kot so na primer vitamini, hormoni, minerali, razni toniki, roboransi, rastlinski izvlečki itd. (6).



Inhibitorji acetilholin-esteraze (AChEIs)

Nedavna klasifikacija OS predlaga 19 ločenih, a pomembnih kategorij v razumevanju delovanja le-teh na mentalne sposobnosti posameznika, pri čemer je ena najobširnejših ravno kategorija zdravil z delovanjem na receptorje v nevrotransmitterskem sistemu^b (7). Splošno gledano nootropiki kažejo določene učinke na možganski krvni obtok in možgansko presnovo, pri čemer so se raziskovalci v preteklosti osredotočili na vlogo prvega odkritega nevrotransmitterja: acetilholina (ACh). Ta endogena kemikalija je prisotna v večini vseh avtonomnih ganglijev, kjer sodeluje pri prenosu signala med nevroni vegetativnega živčevja, vegetativnih organih holinergičnega sistema (srčna mišica, mišična vlakna), znojnicah, adrenalni medulli (rdečkasta sredica nadledvične žleze); ima pa funkcijo prenosa signala med živčnimi celicami in mišičnim vlaknom na motorični ploščici (8).

Kot živčni prenašalec se pojavlja tudi v centralnem živčnem sistemu, kjer ima pomembno vlogo pri naslednjih kognitivnih procesih: spominu, učenju in pozornosti (9). V kolikor pride do propada nevronov v osrednjem živčevju, ki sintetizirajo acetilholin (pomanjkanje encima holin-acetiltransferata) in posledično do pomanjkanja acetilholina v možganih, najpogosteje nastopijo simptomi Alzheimerjeve bolezni. Pri zdravljenju te nevrodegenerativne bolezni pacientom pomagajo z medikamenti, ki delujejo kot inhibitorji acetilholin-esteraze (AChEIs)^c, zaradi česar se koncentracija ACh poviša, njihovo delovanje pa je najbolj izrazito v frontalnem režnju (10). Medikamenti s takšnim učinkovanjem so predvsem Donepezil, Galantamine in Rivastigmine (5). Uporaba teh zdravil pa ni omejena zgolj na zdravljenje AB, temveč je primerna tudi za bolnike s Parkinsonovo boleznijo, demenco z Lewyjevim telesci in vaskularno demenco. V 24 tednov trajajoči študiji so na večjem vzorcu 410 bolnikov z blago do zmerno Parkinsonovo demenco (PDD) preizkusili učinke Rivastigmina. Eksperimentalna skupina je za razliko od kontrolne skupine prejela omenjen medikament in po re-testnem testiranju dosegla vidno zmanjšanje točk (pred eksperimentom: 23,8 točk; po eksperimentu: 21,6 točk) na Lestvici za oceno kognitivnih sposobnosti bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo^d (11). Četudi so bili raziskovalci priča vidnemu izboljšanju v primerjavi s placebo skupino, je zdravljenje z Rivastigminom imelo številne stranske učinke, med drugim slabost (29 % zdravljenih bolnikov), bljuvanje (16,6 %) in tremor (10,2 %) (12). Klinično zdravljenje bolnikov z demenco z Lewyjevim telesci je pri približno 12-tedenski aplikaciji Rivastigmina pokazala 23 % izboljšanje na podtestih pozornosti, delovnega in epizodičnega spomina (13).

Na tem mestu omenimo pozitivne učinke zdravljenja z AChEIs-i, ki so se pokazali tudi pri zdravih, nekliničnih posameznikih. Tako se je pri 12-ih preizkušancih (povprečna

b Poleg omenjene kategorije se veliko raziskovalne pozornosti posveča tudi zdravilom, ki učinkujejo na encime, citokine, gensko ekspresijo, hormone, ionske kanale, psihostimulanse, kot tudi antioksidantom, peptidom in naravnim učinkovinam (7).

c Encim, odgovoren za razgradnjo ACh v sinaptični špranji.

d Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale (ADAS-cog).

starost 71,5 let), ki so 6 tednov uživali Donepezil, izboljšalo semantično enkodiranje (14). Nasprotno pa je enak medikament pri zdravih subjektih povzročil vidno poslabšanje v hitrosti procesiranja, pozornosti in kratkotrajnem spominu (15). Slednje rezultate lahko povežemo z ugotovitvami raziskovalcev študije, kjer so na zdravih podganah izpostavili trend zvonaste krivulje, pri čemer je suboptimalne kognitivne izvedbe prišlo zaradi pretiranega vzbujenja parasimpatičnega živčnega sistema (16).

Antagonisti NMDA receptorjev

Prav tako je za psihofarmakološko področje znanosti pomemben možganski sistem, ki za svoje delovanje uporablja nevrottransmitter glutamat. Ta ekscitatorni živčni prenašalec se na postsinaptični živčni celici veže na dve vrsti receptorjev (NMDA in AMPA), skupni sistem pa ima poglobljeno vlogo pri dolgoročni potenciaciji (angl. **long term potentiation**; LPT). Opisujemo ga kot nevrološki fenomen, ki skrbi, da je zaradi njegove asociativnosti in specifičnosti komunikacija med dvema hkrati dejavnima nevronoma neokrnjena. LPT predstavlja eno najbolj raziskanih oblik sinaptične plastičnosti (17). Mnogi znanstveniki in raziskovalci pa verjamejo, da je omenjeni proces ključen pri tvorbi novih spominov oz. pri njihovi konsolidaciji (18).

Standardni medikament, ki blokira NMDA receptorje v glutamatnem sistemu, je Memantine. Dosledna uporaba tega zdravila pri raznih kognitivnih motnjah spomina, pozornosti in učenja naj bi privedla do dejanskega kliničnega izboljšanja stanja in ne le do blažje simptomatike, kot mnogi raziskovalci to zasledijo pri inhibitorjih acetilholin-esteraze (19). Dokazali so tudi učinkovanje Memantina na prostorsko učenje ter izboljšanje na raznih vedenjskih testih (20). Prav tako Memantine preprečuje proces hiperfosforilacije tau proteina, zaradi česar običajno nastajajo nevrofibrilarne pentlje, ki poleg amiloidnih plakov predstavljajo patognomične spremembe v možganih^e (21). Slednje povzročajo okvaro citoskeleta in prekinjen aksonski transport, zaradi česar pride do odmrtja nevronov (22). Prav tako so odkrili, da s pomočjo genetske tehnike in posledično izdelavo nesteroidnih antiflogistikov^f (angl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) lahko okrepijo in izboljšajo delovanje spomina pri podganah (23)).

Zaviralci ponovnega privzema dopamina in noradrenalina

V skupino ojačevalcev spomina spadajo tudi zaviralci oziroma inhibitorji ponovnega privzema dopamina^g in noradrenalina^h, med katerimi je najpogosteje omenjeni in uporabljeni Metilfenidat (Ritalinⁱ, Concertaⁱ). Omenjena psihostimulansa, ki imata podobne nevrokemične učinke kot amfetamini, se

e Naj opomnimo, da je bila pričujoča študija narejena na hipokampalnih organotipskih kulturah mladih podganjih mladičev.

f Uporabljen je bil medikament Sulindac.

g Kateholamin, odgovoren za mobilizacijo energijskih virov telesa; pomembna je njegova vloga v možganskem sistemu nagrajevanja.

h Znan tudi kot norepinefrin; odgovoren za zaznavanje, motivacijo, energijo in miselno zbranost.

i MTH-IR – metilfenidat s takojšnjim sproščanjem.

j OROS-MTH – metilfenidat s podaljšanim sproščanjem.



uporabljata pri zdravljenju hiperkinetičnega sindroma. Znano je, da neravnovesje v prefrontalni skorji med andrenergičnim in dopaminskim sistemom prispeva k patogenezi ADHD (24). Ritalin in Concerta sta posredna simpatomimetika^k dopamina in noradrenalina, kar rezultira v višjih koncentracijah dotičnih nevrottransmitterjev v sinapsi. Celoten mehanizem delovanja temelji na povečanem izločanju monoaminov^l iz presinaptične živčne celice in inhibiciji ponovnega privzema le-teh v centralnem živčnem sistemu (25). Višje koncentracije dopamina in noradrenalina v različnih predelih možganov empirično dokazano izboljšujejo različne kognitivne sposobnosti, kot na primer pozornost, budnost in izvršilne funkcije v dorzolateralni prefrontalni skorji. Višja koncentracija dopamina v bazalnih ganglijih zniža hiperaktivno delovanje posameznika, višja koncentracija dopamina in noradrenalina v medialni prefrontalni skorji in hipotalamusu pa odpravlja utrujenost, depresivno razpoloženjsko sliko in morebitno nespečnost (26). Rezultati študije na podganah so pokazali določene stranske učinke pri 8-mesečnem oralnem uživanju metilfenidata, pri čemer so izpostavili večjo nagnjenost k procesu lipidne peroksidacije^m v delu bazalnih ganglijev (27).

k Učinkovine, ki zvišajo ali znižajo delovanje simpatičnega avtonomnega živčevja.

l Skupina glede na kemično strukturo, kamor spadata dopamin in noradrenalin, pa tudi adrenalin, serotonin in oktopamin.

m Znano je, da omenjeni proces onesposoblja plazmalemo, njen transport ter splošno homeostazo organizma, zaradi česar celica odmre in/ali začne proliferirati, kar prispeva k nastanku tumorjev (27).



Za razliko od študij na živalih so se v naslednji raziskavi osredotočili na prognozo bolj dolgotrajnejših (negativnih) učinkov dosledne in daljše uporabe metilfenidatovih učinkovin pri otrocih v srednjem, poznem otroštvu in adolescenci. Volkow in Insel sta (2003) v svojem metaanalitsko obarvanem uvodniku izpostavila predvsem spremembo dopaminergičnega možganskega sistema v smeri manjše organizmične občutljivosti na kokain v odraslem obdobju človekaⁿ, kar posledično nakazuje na neuspešno delovanje selektivnih serotoninskih in dopaminskih ponovnih zaviralcev privzema (28). Ta stranski učinek lahko povežemo z nekaterimi kliničnimi učinki medsebojnega delovanja zdravil z metilfenidatom in zaviralci MAO, kjer lahko pride do hipertenzivne krize (26). Avtorica prav tako navaja spremembo dopaminskih receptorjev v smeri vedenjskih sprememb, pri čemer naj bi bil tak posameznik veliko bolj občutljiv na stresne dražljaje, hkrati pa manj občutljiv na »naravne« nevrokemične ojačevalce (določene oblike hrane, dopamin, spolna aktivnost). Raziskovalci poročajo tudi o zmanjšanju spodnjega, absolutnega praga za občutja naučene nemoči, pri čemer se lahko indicira ali pa že tako sproži nenadna depresivna simptomatika (28) (29).

ALI LAHKO VERJAMEMO SODOBNIM ŠTUDIJAM?

Navedene študije, zlasti tiste pri podglavju o delovanja

AcHEIs-ov in Memantina, so bile izvedene na večjem številu kliničnih preizkušancev. To v statistični praksi pomeni veliko statističnih enot, veliko merenj (v test-retest fazah) in veliko podatkov, kjer se bo pokazal trend sprememb v smeri izboljšanja ali poslabšanja. Opisana težava je z vidika velikega vzorca pereča, saj se običajno zgodi, da so raziskovalci zadovoljni samo z obstojem razlik med skupino, ki običajno prejema nootropike, in skupino, ki je podvržena placebo tretmanu. Pri vsem tem pa dejansko prezremo pomembno vprašanje, kakšna je vrednost teh razlik! To se je zgodilo pri študiji Emre s sodelavci (2004), kjer je na že poprej omenjenem vzorcu 410 posameznikov z AD odkrila statistično pomembne, a resnično majhne razlike v eksperimentalni in kontrolni skupini (11).

Velika večina raziskav le malokrat vsebuje mere velikosti učinka (Cohenov *d*, Hedgesov *g*), ki bi nam v obliki dodatne informacije pomagale pri interpretaciji rezultatov. Prav tako nekatere študije vsebujejo majhne neodvisne vzorce (npr. Fitzgeraldova s sodelavci iz leta 2008), kjer ugotavljanje statistične pomembnosti razlik med oblikama porazdelitve ni možno, zato smo primorani biti zadovoljni z uporabo statistike *t*. Pri tovrstnih primerih smo v kliničnih situacijah omejeni z izbiro vzorca – bodisi ni finančnega zaledja za raziskavo bodisi ni prostovoljcev z AB, PDD ali pa ADHD-jem, ki bi sodelovali v naši študiji. Zatorej moramo od manjšega števila udeležencev pridobiti večje število podatkov, saj je številčnejše zbiranje podatkov ali finančno in časovno neekonomično ali pa prezahtevno.

ⁿ Na tem mestu mišljen kot anestetik in splošno uporabljeno zdravstveno sredstvo. Vpeljali smo ga samo zaradi njegovih stimulativnih učinkov na delovanje možganov.

Eden od večjih statističnih pomislekov je nedoslednost študij o kognitivnih ojačevalcih z vidika poročanja o meritvah in učinkih, saj na eni strani študije lahko merijo koncentracije nevrottransmitterjev, endokrinih hormonov ali pa glukoze, na drugi strani pa merijo posredne vedenjske znake, kamor spadajo reakcijski časi, samoocenjevalni vprašalniki, opazovanja, velikost in pojavnost napak (5). Zaradi slednjega so tovrstne študije neprimerljive med seboj. To dejstvo priča o kompleksnosti področja ojačevalcev kognitivnih funkcij. Prav tako ne obstaja nekakšna univerzalna testna baterija, ki bi omogočila bolj temeljito in upravičeno primerjavo podatkov. Določeni avtorji poročajo o morebitni pojavnosti tretje spremenljivke, ki bi utegnila posredno povišati učinke npr. Ritalina na povečano miselno zbranost in manjšo hiperaktivnost pri mladostnikih. Tu vidimo, da četudi so opravljene študije izvedene v kontroliranih pogojih, sta človeška kognicija in možgansko delovanje še vedno velika neznanka ter še ne poznamo vseh vplivov (30).

VPLIV STRANSKIH UČINKOV

Tako kot pri veliki večini medikamentov lahko pri uživanju Donepezila, Galantamina, Rivastigmina, Ritalina, Concerte in Mementima utrpimo nekatere stranske učinke na kognicijo in duševnost. Tako lahko inhibitorji acetilholin-esteraze in metilfenidat povzročajo gastrointestinalno slabost, kar velikokrat vodi v prenehanje medikamentoznega

zdravljenja (5). Ritalin in Concerta lahko privedeta do motenj spanja, pomanjkanja teka, anoreksije ter zmanjšanja telesne teže, manj pogosteje pa do tahikardije, hipertenzije, glavobola in prebavnih motenj (26). Vse to lahko vpliva na naše delovne kot tudi vozniške sposobnosti, zato je še toliko bolj pomembno poznavanje jemanja morebitnih medikamentov zaposlenih oz. starejših voznikov.

Še bolj zanimivi pa so učinki zdravil, ki oslabijo delovanje določenih aspektov kognicije na eni strani, obenem pa povzročijo izboljšanje delovanja drugih pri istem posamezniku. Opisan fenomen na eni strani izpostavlja negativne, na drugi pa pozitivne učinke istega zdravila. Študije kažejo, da Rivastigmine pri vzorcu zdravih starejših posameznikov lahko izboljša proces učenja v nalogi motorične aktivnosti in ustvarjanju asociacij med simboli in števili, hkrati pa lahko okrni besedno fluentnost in epizodični spomin vidne domene (31). Prav tako lahko dopaminski antagonist Bromokriptine izboljša delovni spomin za prostorsko domeno delovanja, simultano pa okrni zmožnost reverzibilnega mišljenja pri mlajših udeležencih (32). Podobno so ugotovili pri pacientih s Parkinsonovo demenco (33).



Ugotovitve študij na živalih^o se prepogosto posplošujejo na ljudi, kljub temu pa tovrstne raziskave uspešno ustvarjajo trdne modele za napoved dolgoročnejših učinkov jemanja zdravil na ljudi (28). Prav tako obstaja dilema glede primerjav raziskav na živalih in ljudeh zaradi različne oblike posredovanja ter uživanja nootropikov med ljudmi in živalmi, saj se slednjim omenjene učinkovine vbrizgajo intravenozno, zaradi česar je na primer biološki razpolovni čas metilfenidata pri podganah najpogosteje 1 uro, pri ljudeh, ki zdravila zaužijejo oralno, pa 3 do 4 ure. Znanstveniki za subjekte predlagajo mladiče primatov, ki bi medikament zaužili oralno in tako razpolovni čas približali tistemu, ki je značilen za človeka (34).

NOOTROPIKI: DA ALI NE?

Navkljub nekaterim očitnim stranskim učinkom zdravil, ki se v novejših longitudinalnih študijah od leta 2000 čedalje bolj izpostavljajo in se posledično išče nove biokemične rešitve za odpravo le-teh, se zavzemamo za zmerno uporabo medikamentov. Če si samo predstavljamo starejšega zaposlenega v začetku 60 let starosti z AB v začetni fazi, lahko z gotovostjo rečemo, da bo uporaba Donepezila ali pa njemu podobnega zdravila upočasnila potek bolezni,

^o Najpogosteje na miših in podganah.

tako da je obremenitev bolnika in svojcev vsaj za eno do dve leti manjša (35). Na tak način lahko pacientu ne le podaljšamo življenjsko dobo, temveč mu omogočimo bolj gladke regresijske prehode v končni stadij te mukotrpne bolezni. Pri depresivni razpoloženski motnji je prav tako znano, da se je v fazi stabilizacijskega zdravljenja dobro posluževati psihoterapije, predvsem vedenjsko-kognitivne smeri, ki preprečuje tipične miselne napake in dolgoročneje pripomore k večji resilientnosti na negativne življenjske dogodke ali depresivne epizode (35). Enako lahko rečemo za mlajše zaposlene z ADHD sindromom, kjer je priporočljiva t. i. celostna obravnava z uporabo klinično-psiholoških prijemov (VKT ali pa učenje socialnih veščin) (26).

Dejstvo, ki govori v prid biološko-fiziološki komponenti biopsihosocialne paradigme, je, da moramo psihologi v zdravstveni dejavnosti dobro poznati nevrofiziološke korelate ter podstat delovanja možganov in nevrotansmitterjev, na katere pa s psihoterapijo ali klinično-psihološkim delom vsaj v akutni fazi zdravljenja sploh nimamo vpliva. Naša vloga se v fazi stabilizacijskega zdravljenja začne počasi infiltrirati v sodelovanje z bolnikom, pri čemer ga spodbujamo k doslednemu jemanju zdravil^p. Šele v vzdrževalni fazi pa se naše psihološko poslanstvo začne kazati v pripravi dodatnih metod zdravljenja, kjer psihofarmakoterapijo največkrat dopolnimo s terapijo in svetovanjem. Čeprav imajo medikamenti danes izjemno pomembno vlogo pri odpravljanju najbolj perečih in trdovratnih simptomov duševnih motenj pri posamezniku^q, pa od njih vsekakor ne smemo in ne moremo pričakovati, da bodo odpravili vse obstoječe težave. Recimo temu takole: zdravila lajšajo

^p Pri psihofarmakoterapiji ločimo 3 faze: (1) akutna, kjer gre za zdravljenje z zdravili z namenom zaježitve trenutne klinične slike; (2) stabilizacijska faza, kjer navkljub prenehanju omenjene klinične slike, nadaljujemo s terapijo zaradi pacientove občutljivosti na zunanje vplive; in (3) preprečevalno/vzdrževalno zdravljenje, kjer skrbimo, da ne prihaja do remisij ali do ponovne pojavnosti akutnih epizod (35).

^q Četudi so študije (kot smo že poprej ugotovili) pri tem na zelo nasprotujočih se bregovih in so nedosledne pri statističnih zaključkih.

Navkljub nekaterim očitnim stranskim učinkom zdravil, ki se v novejših longitudinalnih študijah od leta 2000 čedalje bolj izpostavljajo in se posledično išče nove biokemične rešitve za odpravo le-teh, se zavzemamo za zmerno uporabo medikamentov.

simptome raznih kognitivnih deficitov, zaradi česar takšen posameznik, ki ima delujoč delovni spomin, neodkrenljivo pozornost, je polno orientiran in ima nezožano zavest, lahko sploh z nami normalno komunicira, vzpostavlja stik, razume naše smernice, vzpostavlja kritično realitetno kontrolo in uvid do svojega stanja ter si v najboljšem možnem primeru prizadeva k celostnemu zdravljenju.

Pri veliki večini duševnih motenj in ostale zmerne psihopatologije nam medikamentozno zdravljenje omogoča, da sploh lahko izvedemo psihoedukacijo bolnika in svojcev, opolnomočimo bolnika, da prevzame odgovornost za svoje zdravje, svoje mentalne sposobnosti, svoja nadaljnja dejanja, izvedemo razne oblike psiholoških intervencij v obliki psihoterapij ter bolnika vključimo v socialno kot tudi poklicno rehabilitacijo (35).

SKLEPNE MISLI

Odločitev, ali oseba z duševno patologijo na področju kognitivnih deficitov prejema nootropike ali ne, naj bo zastavljena celostno. Specialisti nevrologije in medicine dela, prometa in športa bi morali vzpostaviti medsebojno sodelovanje zlasti na področju medikamentoznega zdravljenja z zdravili, ki bi lahko ali pa že vplivajo na posameznega zaposlenega pozitivno, lahko pa tudi negativno. Zdravstveni podatki vsakega zaposlenega so v skladu z obstoječo zakonodajo strogo varovani in ne predstavljajo predmeta vedenja današnjih delodajalcev, zato je še toliko bolj pomembna smotrna odločitev specialista medicine dela, ki presodi, ali posebna nootropika sploh lahko opravljajo določena dela s povečanim tveganjem, kot so delo na višini, nad globino, nočno delo, upravljanje lahke ali težke gradbene mehanizacije in podobno. Psihološki pregledi bi morali biti nadgrajeni s spoznanji klinično psihiatrijske stroke, zlasti na področju nevropsihologije, natančneje v namen ugotavljanja poglobljenih izvršilnih funkcij, mentalnega, pa tudi storilnostnega funkcioniranja.

Po skrbnem pregledu literature se nam poraja tudi drugačen pomislek. V hipertekmovalnem duhu sodobnih akademskih in delovnih okolij se veliko akademikov, delovno aktivnih študentov in karieristov giblje v smeri uporabe ter zaskrbljujoče zlorabe tovrstnih nootropičnih zdravil tudi v rekreativne namene. Ti želijo v določenih stresnih in zahtevnih obdobjih delovanja izboljšati svoj spomin, proces pomnjenja, pozornost, mišljenje in se učinkoviteje o nečem poučiti. Izboljšala naj bi se tudi njihova delovna storilnost. V porastu je torej uporaba predpisanih holinergičnih zdravil za izboljšanje spominskih funkcij, pa čeprav s farmakološkega gledišča sklepanje o tem, da je klinično preizkušeno zdravilo za zdravljenje AB ali pa ADHD primerno za povišanje kognitivnih zmožnosti tudi pri zdravih posameznikih, napačno in nima ustrezne znanstveno-empirične utemeljitve (36). Vemo pa, da obstaja eden in edini način, kako pri najpogostejših rekreativnih uživalcih »pametnih tablet« doseči varno in optimalno kognitivno ojačanje: z vseživljenjskim učenjem, študijem in psihofizično aktivnostjo.

LITERATURA

1. Altherr, P. Hiperkinetični sindrom v otroštvu z vidika otroškega psihiatra: pregled diagnostike in terapevtskih možnosti. V Passolt, M. (ur.) Hiperaktiven otrok: psihomotorična terapija, Ljubljana, 2002: 58–73
2. Skrodzki, K. Altherr, P. Daljše opazovanje otrok s hiperkinetičnim sindromom in vsakdanjeurejanje njihovih problemov. V Passolt, M. (ur.) Hiperaktiven otrok: psihomotorična terapija, Ljubljana, 2002: 127–148
3. <http://www.neurodegenerationresearch.eu/about/why/>
4. Kogoj, A. Organske duševne motnje. V Tomori, M. in Ziherl, S. (ur.) Psihijatrija, Ljubljana, 1999: 101–23
5. Husain, M. in Mehta, M.A. Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends in Cognitive Sciences* (2011) 15; 28–36
6. Žvan, V. Osnove psihofarmakoterapije. *Zdravstveni obzornik* (1987) 21; 287–296
7. Froestl, W., Muhs, A. in Pfeifer, A. *Journal of Alzheimer's Disease* (2014) 41; 961–1019
8. <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s1/chapter11.html>
9. Lanni, C., Lenzen, S.C., Pascale, A., Del Vecchio, I., Racchi, M. Pistoia, F. in Govoni, S. Cognition enhancers between treating and doping the mind. *Pharmacological Research* (2008) 57; 196–213
10. Giacobini, E. Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives. *Pharmacological Research* (2004) 50; 433–440
11. Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., Byrne, E.J., Deuschl, G., De Deyn, P.P., Durif, F., Kulisevsky, J., van Laar, T., Lees, A., Poewe, W., Robillard, A., Rosa, M.M., Wolters, E., Quarg, P., Tekin, S. in Lane, R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* (2004) 351; 2509–2518
12. McKeith, I., Del Ser, T., Spano, P., Emre, M., Wesnes, K., Anand, R., Cicin-Sain, A., Ferrara, R. in Spiegel, R. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* (2000), 356; 2031–2036
13. Wesnes, K.A. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with lewy bodies: a randomised placebo-controlled international study using the cognitive drug research computerised assessment system. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* (2002) 13; 183–192
14. FitzGerald, D.B., Crucian, G.P., Mielke, J.B., Shenal, B.V., Burks, D.,



- Womack, K.B., Ghacibeh, G., Drago, V., Foster, P.S., Valenstein, E. in Heilman K.M. Effects of donepezil on verbal memory after semantic processing in healthy older adults. *Cognitive and Behavioural Neurology* (2008) 21; 57–64
15. Beglinger, L.J., Tangphao-Daniels, O., Kareken, D.A., Zhang, L., Mohs, R. in Siemers, E.R. Neuropsychological test performance in healthy elderly volunteers before and after donepezil administration: a randomized, controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (2005) 25; 159–65
 16. Lopez, C.M., Govoni, S., Battaini, F., Bergamaschi, S., Longoni, A., Giaroni, C. in Trabucchi, M. Effect of a new cognition enhancer, alpha-glycerylphosphorylcholine, on scopolamine-induced amnesia and brain acetylcholine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* (1991) 39; 835–840
 17. Čus, T., Vodušek, V. in Repovš, G. (2011). Možganska plastičnost in okrevanje možganskih funkcij. *Zdravstveni vestnik* (2011) 80; 758–765
 18. O'Neill, M.J. in Dix, S. AMPA receptor potentiators as cognitive enhancers. *The Investigational Drugs Journal* (2007) 10; 185–192
 19. Lipton, S.A. Paradigm shift in neuroprotection by NMDA receptor blockade: memantine and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery* (2006) 5; 160–170
 20. Minkeviciene, R., Banerjee, P. in Tanila, H. Memantine improves spatial learning in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (2004) 311; 677–682
 21. Li, L., Sengupta, A., Haque, N., Grundke-Iqbal, I. in Iqbal, K. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Letters* (2004) 566; 261–269
 22. Malnar, M., Košiček, M. in Hečimović, S. Alzheimerova bolešt: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. *Medicina* (2009) 45; 234–243
 23. Meschesa, M.H., Gemma, C., Veng, L., Allgeier, C., Young, D.A., Browning, M.D. in Bickford, P. Sulindac improves memory and increases NMDA receptor subunits in aged Fischer 344 rats. *Neurobiology of Aging* (2004) 25; 315–324
 24. Russell, V., Allie, S. in Wiggins, T. Increased noradrenergic activity in prefrontal cortex slices of an animal model for attention-deficit hyperactivity disorder—the spontaneously hypertensive rat. *Behavioural Brain Research* (2000) 117; 69–74
 25. Solanto, M. V. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behavioural Brain Research* (1998) 94; 127–152
 26. Štuhec, M. Pregled zdravil za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo. *Zdravstveni vestnik* (2008) 82; 243–254
 27. Türkbay, T., Topal, T., Cöngöloğlu, A., Uysal, B., Çaycı, T. in Korkmaz, A. Chronic Administration of Methylphenidate Induces Lipid Peroxidation in the Striatum of Young Rats. *Nöropsikiyatri Arşivi* (2009) 46; 163–168
 28. Volkow, N.D. in Insel, T. R. What are the long-term effects of methylphenidate treatment? *Society of Biological Psychiatry* (2003) 54; 1307–1309
 29. Carlezon, W.A., Mague, S.D. in Andersen, S.L. Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats. *Biological Psychiatry* (2003) 54; 1330–1337
 30. Dwivedi, P., Singh, R., Tabish Malik, M. in Jawaid, T. A Traditional Approach to Herbal Nootropic Agents: An Overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* (2012) 3; 630–636
 31. Wezenberg E. Modulation of memory and visuospatial processes by biperiden and rivastigmine in elderly healthy subjects. *Psychopharmacology* (2005) 181; 582–594
 32. Mehta, M.A. Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D2 agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology* (2001) 159; 10–20
 33. Swainson, R. Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia* (2000) 38; 596–612
 34. Doerge, D.R., Fogle, C.M., Paule, M.G., McCullagh, M. in Bajić, S. Analysis of methylphenidate and its metabolite ritalinic acid in monkey plasma by liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* (2000) 14; 619–623
 35. Dernovšek, M. Z. Biološki pristop. V Masten, R. in Smrdu, M. (ur.) *Klinična psihologija*, Ljubljana, 2013: 159–175
 36. Farah, M.J., Illes, J., Cook-Deegan, R., Gardner, H., Kandel, E., King, P., Parens, E., Sahakian, B. in Root Wolpe, P. Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? *Nature Reviews Neuroscience* (2004) 5: 421–425

