

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní obor: Speciální chemicko-biologické obory

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů



Petr Staněk

Nootropika a molekulární mechanismy jejich působení

Nootropics and molecular mechanisms of their action

Bakalářská práce

Školitel: Doc. RNDr. Jiří Novotný, DSc.

Praha 2015

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze dne 3. 8. 2015

.....

Petr Staněk

Poděkování

Mé poděkování patří doc. RNDr. Jiřímu Novotnému, DSc. za věnovaný čas, cenné rady a připomínky a odborné vedení této práce. Rád bych také poděkoval mým rodičům a mé přítelkyni za trpělivost, podporu a pomoc při korektuře bakalářské práce.

Abstrakt

Nootropika se stala standartní součástí léčby deficitů kognitivního myšlení a paměti, které jsou vzhledem ke stárnutí populace stále častějším jevem. K lepšímu pochopení schopností i rizik těchto léčiv je však stále nutné lépe poznat mechanismus účinku těchto látek. Tato práce se zaměřuje na nootropika s nejvyšší mírou použití v populaci (nikotin, kofein) a na léky s dlouhou klinickou praxí a dobře zmapovanými efekty na kognici (methylphenidát, modafinil, piracetam, ampakiny). Stručněji jsou zmíněny i nové nadějně skupiny léčiv v preklinickém vývoji s potenciálem pro budoucí využití. Největší důraz je kladen na shrnutí současných poznatků týkajících se mechanismů účinku těchto látek na úrovni molekul, buněk, i CNS. Dále jsou zde přiblíženy výsledky dosažené v preklinických a klinických evaluacích jejich ovlivnění psychiky, paměti a kognice a nejen v případě korekcí patologií CNS, ale i u zdravých jedinců.

Klíčová slova: nootropika, kognice, paměť, methylphenidát, modafinil, ampakiny, piracetam, nikotin, kofein

Abstract

Nootropics have become the standart in the field of treating memory impairments and decline of cognition which are still more frequent problem when we consider aging of population in the western world. To better understand the capabilities and dangers of these drugs, it is necessary to widen our knowledge of the mechanism of their action. In this thesis I focus on the nootropics with the widespread use across the world (nicotine, caffeine) and on the drugs with long clinical prescription history and deeply explored effects on the cognition (methylphenidate, modafinil, piracetam, ampakines). Some categories of substances currently in the pre-clinical studies with good potential for future utilization are also briefly mentioned. The emphasis is laid mainly on summarization of the present knowledge concerning the mechanisms of action on the level of molecules, cells and the brain as a whole. The results of preclinical and clinical studies evaluating effects of these compounds on psychological values, memory and cognition are also considered here not only for CNS pathologies correction but also regarding healthy individuals.

Keywords: nootropics, cognition, cognitive enhancers, memory, methylphenidate, modafinil, ampakines, piracetam, nicotine, caffeine

Seznam použitých zkratk

CNS – centrální nervový systém

ADHD – hyperkinetická porucha (Attention deficit hyperactivity disorder)

CMP – cévní mozková příhoda

mAChR – muskarinový acetylcholinový receptor

nAChR – nikotinový acetylcholinový receptor

AR – adenosinový receptor

cAMP – cyklický adenosinmonofosfát

ATP – adenosintrifosfát

GABA – kyselina γ -aminomáselná (γ -aminobutyric acid)

mGluE – metabolotropní glutamátový receptor E

AMPA – α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionová kyselina

NMDA – N-methyl-D-asparagová kyselina

GluA2, GluA3 – glutamátový receptor A2, A3

EPSP – excitační postsynaptický potenciál

mEPSC – miniaturní excitační postsynaptický proud (miniature excitatory postsynaptic current)

MAO – monoaminoxidáza

LEV – levetiracetam

PKC – proteinkináza C

VGCC – napětím řízené kalciové kanály (Voltage-dependent calcium channels)

PET – pozitronová emisní tomografie

LTP – dlouhodobá potenciace (long-term potentiation)

BDNF - brain-derived neurotrophic factor

DMTS – přiřazovací test paměti (delayed-match-to-sample)

5-HT – 5'-hydroxytyrosin

AchE, Ach – acetylcholinesteráza, acetylcholin

COMT – katechol-O-methyltransferáza

PDGF-R – receptor růstového faktoru destiček (platelet-derived growth factor receptor)

MAP – s mikrotubuly asociovaný protein (microtubule-associated protein)

PDE – fosfodiesteráza (phosphodiesterase)

MPH – methylphenidát

VMAT-2 – vezikulární monoaminový transporter 2

fMRI – funkční magnetická rezonance (functional magnetic resonance imaging)

BOLD kontrast – na hladině kyslíku závislý (blood-oxygen-level dependent) kontrast

DA – dopamin

NE – noradrenalin (norepinephrine)

DAT – transporter dopaminu

NET – transporter noradrenalinu

SERT – transporter serotoninu

SSRT – test reakčního času (Stop-Signal Reaction Time)

Obsah

1	Úvod	6
2	Obecný popis nootropních látek	7
3	Klasifikace nootropních látek	8
3.1	Neurologicko-psychologické členění	8
3.2	Posilování kognitivních schopností.....	8
3.3	Molekulárně-biologické členění	9
4	Léčiva interagující s receptory	10
4.1	Acetylcholinové receptory	10
4.2	Adenosinové receptory.....	11
4.3	Glutamátové receptory	11
4.4	Léčiva ovlivňující AMPA receptory I - piracetam a jemu podobné látky	12
4.4.1	Mechanismus účinku.....	12
4.4.2	Efekt na kognici.....	14
4.5	Léčiva ovlivňující AMPA receptory II - ampakiny	14
4.5.1	Mechanismus účinku.....	15
4.5.2	Efekt na kognici.....	17
4.6	Ostatní.....	17
5	Léčiva interagující s enzymy	19
6	Léčiva interagující s transportéry zpětného vychytávání.....	20
6.1	Methylphenidát (Ritalin).....	22
6.1.1	Mechanismus účinku.....	22
6.1.2	Efekt na kognici.....	24
6.2	Modafinil.....	25
6.2.1	Mechanismus účinku.....	25
6.2.2	Efekt na kognici.....	27
7	Závěr	29
8	Seznam použité literatury	30

1 Úvod

Vzhledem ke stárnutí populace v západních zemích během posledních desetiletí vyvstala potřeba vývoje látek bojujících proti deficitům paměti a kognice, které se v souvislosti s pokročilým věkem vyskytují. Úspěšné preklinické a klinické výsledky těchto léčiv pak vyvolávají otázku, zda by bylo možné je využít i k zlepšení schopností zdravých jedinců a měli bychom-li takové možnosti případně využít. Problémy s jejich zneužitím také kladou značné nároky na regulaci a monitoring jejich použití. Tato široká skupina látek se zdokumentovanými nebo předpokládanými pozitivními účinky na kognici se nazývá nootropika.

Slovo nootropní (z řeckého *noos* „mysl“ a *trophein* „kupředu“)¹ označuje skupinu látek, které zlepšují mentální funkce, včetně pozornosti, zpracování informace, koncentrace, paměti a motivace.²⁻⁴ Celkově tuto oblast psychické aktivity označujeme jako kognice (odtud také jejich alternativní cizojazyčný název „cognitive enhancers“).^{1,2} Tohoto efektu dosahují povětšinou změnou dostupnosti neurotransmiterů, jejich efektivity, modulování aktivity enzymů nebo hormonů, zvýšením dostupností O₂, změnou genové exprese nebo přímou stimulací mozkové tkáně.^{1,2} Pojem nootropikum byl poprvé použit roku 1972 rumunským lékařem Corneliem E. Giurgem v souvislosti s piracetamem.³

V první části této práce bych rád představil definici a charakteristiku nootropik a jejich základní klasifikaci dle několika kritérií. Dále se budu věnovat především zástupcům s dlouhou historií úspěšné klinické aplikace, případně s celosvětovým významem pro lidskou populaci. Zároveň jsem k podrobnějšímu popisu volil látky s dostatečně zmapovanými účinky na psychiku a kognici ve vědecké literatuře. Mezi nootropika zájmu v tomto shrnutí budou tedy patřit zejména methylphenidát, modafinil, ampakiny, piracetam, nikotin a kofein. Tyto látky se pokusím přiblížit z pohledu mechanismu účinku na molekulární, neurobiologické a neurofyziologické úrovni a jejich efektivity na zlepšení kognitivního myšlení. U řady látek zahrnuji nejen popis jejich účinku v oblasti léčby patologií a deficitů CNS, nýbrž i posunutí možností zdravých jedinců. Stručněji popíši i skupiny sloučenin, které zatím nenašly uplatnění v klinické praxi, avšak mají výrazný potenciál pro budoucí využití. Nakonec se pokusím shrnout význam nootropik jako prostředku pro zlepšení kognitivního myšlení, problémy, které se týkají jejich výzkumu, a možné vyhlídky do budoucna.

2 Obecný popis nootropních látek

Existují dva hlavní způsoby jak pohlížet na nootropní látky. První pohled líčí nootropika jako léky řešící kauzálně primární problém pacientů s patologií CNS zasahující intelekt a kognitivní myšlení. Jedná se především o pacienty trpící Alzheimerovou chorobou, ADHD a dalšími neurodegenerativními chorobami a demencemi. Z druhého pohledu jsou nootropika látky ovlivňující primárně vyšší úroveň myšlenkových procesů, bez ambicí na léčbu vlastní patologie na fundamentální úrovni, tzn., že se jedná o léky působící čistě symptomaticky, případně látky vylepšující kognitivní schopnosti zdravých jedinců.^{3,5} Již z principu je zřejmé, že nootropika definovaná prvním úhlem pohledu nebudou mít u zdravých jedinců žádný efekt na kognitivní myšlení, jelikož se u nich nenachází ovlivnitelná patologie CNS. Dále se tedy budu věnovat pouze druhé zmíněné kategorii.

Po stránkách mechanismu působení, chemické struktury a cílových anatomických oblastí mozku se jedná o neobyčejně rozmanitou skupinu látek. To je zčásti způsobeno poněkud širokou definicí pojmu nootropika, zčásti mimořádnou komplexitou vyšších mozkových funkcí a počtem faktorů, kterými je jejich průběh ovlivněn. Do této skupiny látek tedy musíme zahrnout nejen látky přímo zvyšující efektivitu paměti, řešení problémů, nebo zpracování vnějších vjemů, ale i látky ovlivňující např. pozornost, motivaci a celkové psychické rozpoložení směrem napomáhajícím k lepším výkonům.^{2,3}

Etické názory na použití medikace zvyšující psychickou výkonnost u zdravých lidí se v odborné literatuře značně různí. Zatímco někteří schvalují jejich použití pod odborným dohledem⁶ nebo jinou formou regulace⁷, další upozorňují na nedořešené problémy nových léčiv, množství vedlejších účinků a pochybnou kvalitu online obchodovaných produktů^{8,9} nebo na sociální důsledky rozšíření takových látek¹⁰. Tuto problematiku však přenechám jiným oborům.

Nootropika jsou dnes nepostradatelnou součástí medikace řady pacientů. Pro první kategorii nootropik působících na základní patologii je důvodem administrace léku pacientům zastavení, či alespoň zpomalení postupu patologie CNS. Druhá kategorie pak cílí na ovlivnění stavů mysli a zvyšování výkonnosti kognice, což usnadňuje řadě pacientů překonávání nepříjemných symptomů jejich nemoci. Mezi nejčastější terapeutické cíle této skupiny patří Alzheimerova choroba, ADHD, schizofrenie, ischemicko-vaskulární (stařecká) demence, CMP, autismus a potenciálně i drogová závislost.^{3,11,12} Blíže bude uvedeno u jednotlivých nootropik.

3 Klasifikace nootropních látek

K pochopení komplikovanosti klasifikace nootropních látek z některých hledisek si definujeme pojem kognice a kognitivní myšlení. Kognice je soubor mentálních procesů vedoucích k poznání. Jmenovitě se jedná o pozornost, paměť a pracovní paměť, úsudek a hodnocení, rozvažování a vyvozování, řešení problémů, plánování, předvídání, komunikační schopnosti, atd.^{13,14}

Můžeme se pokusit vytvořit jednotnou definici nootropní látky, avšak vzhledem k rozsahu a komplexitě této kategorie je zřejmě užitečnější vyčlenit několik charakteristik a kategorií, které můžeme těmto látkám přiřadit.

3.1 Neurologicko-psychologické členění

Z neurologicko-psychologického hlediska se jedná o látky ovlivňující zejména tři oblasti myšlenkových procesů. První z nich je celková pozornost a schopnost soustředit se na daný problém, která je nezbytným předpokladem pozdějšího zpracování vjemů a vyvození dalších závěrů. Druhou oblastí jsou základní myšlenkové operace typu využitelnosti krátkodobé i dlouhodobé paměti a hledání vzorců a smyslu ve vjemech. Třetí skupinou jsou potom mentální aktivity integrující tyto fundamentálnější procesy, například plánování, řešení problémů a vzpomínání.²

3.2 Posilování kognitivních schopností

Dalším kritériem je způsob zlepšování výkonů lidského mozku v kognitivních oblastech. Klíčové otázky jsou, zda ke statisticky významné změně výsledků standardizovaných psychotestů dochází i u zdravých jedinců, či pouze u jedinců s deficitem ve vybrané oblasti kognitivního myšlení, a zda pokusný objekt pod vlivem nootropika pouze efektivněji dosahuje maximálního výsledku populačního průměru, nebo podaná látka umožňuje posun těchto maxim na nové hodnoty. Například lze hodnotit, zda je člověk schopen rychleji si zapamatovat daný počet slov ze souboru při opakované expozici, nebo zda se zároveň posunuje maximální počet zapamatovatelných slov, ke kterému se asymptoticky blíží.²

Tyto charakteristiky budu užívat při popisu jednotlivých sloučenin zájmu, avšak k vlastní klasifikaci použiji zřejmě nejobjektivnější a nejrozšířenější metodiku, a to rozřazení dle molekulární struktury, místa a mechanismu působení.

3.3 Molekulárně-biologické členění

Existuje několik systémů členění nootropik. Zřejmě nejkomplexnější a nejpropracovanější klasifikace byla navržena v roce 2012 Wolfgangem Froestlem a jeho spolupracovníky. Tento systém navazující na původní práci z roku 1989¹⁵ se zabývá nootropiky v širokém slova smyslu (tj. z obou hlavních pohledů na kategorii) a člení látky zlepšující kognitivní myšlení do celkem 19-ti kategorií:^{3,16,17}

1. Léčiva interagující s receptory
2. Léčiva interagující s enzymy
3. Léčiva interagující s cytokiny
4. Léčiva interagující s genovou expresí
5. Léčiva interagující s proteiny teplotního šoku
6. Léčiva interagující s hormony
7. Léčiva interagující s iontovými kanály (nesouvisející se synaptickým přenosem)
8. Léčiva interagující s růstovými faktory neuronů
9. Léčiva interagující s re-uptake transportéry (psychostimulanty)
10. Léčiva interagující s transkripčními faktory
11. Antioxidanty
12. Chelatanty
13. Přírodní produkty
14. Nootropika (zde jako léčiva bez poznaného mechanismu účinku)
15. Peptidy
16. Léčiva bránící agregaci β -amyloidu, či urychlující jeho degradaci
17. Léčiva interagující s tau proteinem
18. Kmenové buňky
19. Ostatní

Třeba dodat, že některé z těchto kategorií se zaměřují prakticky exkluzivně na korekci kognitivního deficitu u patologií mozkové tkáně (jmenovitě např. u Alzheimerovy nemoci a jiných neurodegenerativních onemocnění a demencí), a to většinou léčbou vyvolávající příčiny a jejich bezprostředních následků. Jedná se o kategorie 3, 5, 11, 12, 16, 17 a 18.¹⁷ Kategorie 4, 5, 6, 10, 11, 13 a 19 obsahují z větší části látky zaměřené na korekci konkrétních patologických stavů a jejich bezprostředních následků, avšak často s potenciálem k všeobecnějšímu využití ve smyslu zlepšování kognice.¹⁷ V následujících kapitolách se budu věnovat pouze kategoriím 1, 2 a 9, které obsahují nejvýznamnější látky s pozitivním vlivem na kognitivní myšlení a zároveň odpovídají zaměření této práce.

4 Léčiva interagující s receptory

Vzhledem k nepřehlednému množství synaptických receptorů v CNS a jejich ligandů se jedná o velmi širokou skupinu nootropních látek. Mechanismus účinku těchto látek zahrnuje přímou aktivaci či inhibici receptoru, alosterické působení, jež má za následek například zpomalení deaktivace, nebo zvýšení afinity pro jiné ligandy, nepřímou modulaci například aktivací fosforylace receptoru a mnoho dalších.³ Vzhledem k rozsahu kategorie jsem zde vybral pro bližší popis látky asi nejčastěji zmiňované v souvislosti se zlepšením kognitivních schopností, a to piracetam a jemu podobné látky a ampakiny. Stručněji se zmíním i o látkách interagujících s acetylcholinovými, adenosinovými, histaminovými a serotoninovými receptory.

4.1 Acetylcholinové receptory

V lidském mozku se vyskytují 2 typy acetylcholinových receptorů. Muskarinové (mAChR), což jsou receptory spřažené s G-proteiny a známější jsou pro svůj výskyt v nervosvalové ploténce, a nikotinové (nAChR), které mají charakter ligandem ovládaného iontového kanálu. Pozitivní efekt na kognici se vyskytuje při upregulaci obou těchto podtypů (viz níže).

Agonisty mAChR můžeme dělit na přímé, které interagují přímo s receptorem a nepřímé, mezi něž se řadí například inhibitory acetylcholinesterázy zvyšující koncentraci acetylcholinu v synapsi. Tito agonisté prokázali pozitivní vliv na kognitivní myšlení, a to jak u jedinců s předchozím deficitem, tak u osob zdravých.¹⁸ V současné době je velká pozornost věnována potenciální terapii schizofrenie těmito látkami.

Agonista nAChR nikotin je po kofeinu druhá nejrozšířenější látka klasifikovatelná jako nootropikum. V roce 2009 ve Spojených státech užívalo inhalačně výrobky z tabáku přes 20% dospělých obyvatel. V metaanalýze byl zjištěn pozitivní efekt nikotinu na jemné motorické dovednosti, pozornost a její směřování, epizodickou a krátkodobou paměť i rychlost odpovědi.¹⁹ Cholinergní systém mozku je složen z několika úzce propojených subsystémů, jejichž jádra jsou umístěna v podkorových oblastech předního mozku a mozkovém kmeni. Ačkoli se jedná o malá jádra, díky difúzní aferentní i eferentní inervaci jsou schopna ovlivňovat rozsáhlé oblasti mozku i komplexní myšlenkové procesy kognice.²⁰ Mechanismus účinku agonistů nAChR spočívá v otevření kanálů, které jsou součástí tohoto receptoru a depolarizaci membrány. To má za následek aktivaci napětím řízených kanálů a aktivaci signalizačních kaskád vedoucí ke změnám v přenosu informací na úrovni buňky, a vzhledem k rozšíření těchto receptorů, i na úrovni CNS.²¹

Inhibitory acetylcholinesterázy byly prvními léky schválenými pro léčbu Alzheimerovy choroby. Zvažuje se i aplikace v léčbě Parkinsonovy choroby, epilepsie, ADHD, autismu a dalších.²¹ Nově vyvíjení parciální agonisté nAChR patří mezi nejnadějnější nootropika ve výzkumu.

4.2 Adenosinové receptory

Nejnámější zástupce této skupiny látek s pozitivním vlivem nejen na kognici je kofein. Tento alkaloid je nejpoužívanějším nootropikem na světě, přičemž jeho efekt se dotýká nejen CNS, ale i kardiovaskulárního systému, napětí hladkého svalstva, atd.²²

Kofein je nespecifickým inhibitorem všech typů adenosinových receptorů (AR): A1, A2A, A2B a A3, nejvyšší afinitu jeví vůči podtypům A1 a A2A. AR jsou spřaženy s trimerními G-proteiny a dokáží ovlivňovat signalizační kaskády buňky, přičemž tato modulace má tonický charakter. Znám je například jejich vliv na uvolňování vápníku z intracelulárních zdrojů, nebo na hrubou i jemnou regulaci synaptického přenosu. Vzhledem k difúznímu výskytu těchto receptorů v CNS je pochopitelné, že zprostředkovávají komplexní ovlivnění mozkových funkcí. Kromě působení na AR má kofein inhibiční vliv na fosfodiesterázy, což ovlivňuje intracelulární hladinu významné signalizační molekuly cAMP. Dále také interferuje s GABA-A receptory.²³

Především v laické veřejnosti převažuje názor, že kofein zvyšuje efektivitu kognitivního myšlení u lidí. Jeho pozitivní vliv na bdělost a pozornost lze skutečně považovat za prokázaný, avšak výsledky testů zaměřených na řešení komplexních problémů, dlouhodobé a krátkodobé paměti jsou spíše rozporuplné.^{24–26} Mezi potvrzené stinné stránky užívání kofeinu patří rychlý vznik fyzické závislosti (již v řádu dnů) a následné odvykací příznaky, včetně bolestí hlavy, únavy až mrákotných stavů, snížené energie, celkové nevolnosti, problémů s koncentrací, podrážděnosti i postižení výkonu kognice.^{23,26}

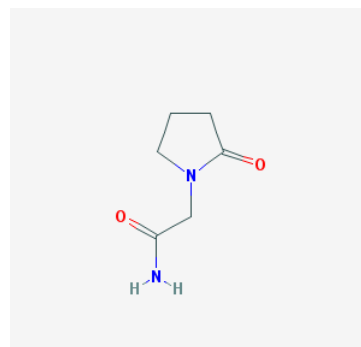
4.3 Glutamátové receptory

Glutamát je nejrozšířenější excitační neurotransmitter v CNS a glutamátové receptory mu sekundují jako nejpočetnější druh receptorů. Tyto receptory můžeme dělit do dvou skupin a několika podskupin. Základní rozřazení člení tyto transmembránové proteiny na ionotropní a metabotropní (mGluR). Nejvýznamnější podskupiny ionotropních glutamátových receptorů jsou NMDA, AMPA a kainátové, nazvané po svých selektivních agonistech. Také mGluR podléhají dalšímu dělení, kterým se však zde nebudu blíže zabývat.²⁷

Dále se budu zabývat pouze klinicky nejpokročilejšími agonisty AMPA receptorů, ačkoli i látky ovlivňující mGluR a NMDA receptory mají potenciál stát se důležitými prostředky v boji proti patologiím CNS postihujícím kognitivní myšlení.^{28,29}

4.4 Léčiva ovlivňující AMPA receptory I - piracetam a jemu podobné látky

Piracetam (2D struktura viz obr. 1) stál u zrodu pojmu nootropika a byla by tedy nedbalost ho zde nezmínit. Název piracetam pochází z popisu sloučeniny: acetamid pyrrolidonu.²⁹ Od objevu piracetamu v šedesátých letech 20. století bylo syntetizováno více než 15 příbuzných sloučenin s cílem povzbudit aspekty kognitivního myšlení i jinak ovlivnit činnost CNS. Tyto sloučeniny bývají někdy také nazývány racetamy. Nynější použití piracetamu zahrnuje intervence v oblastech kognice, paměti, epilepsie, neurodegenerativních onemocnění, CMP a stresu.²⁹



Obr. 1 Strukturální vzorec piracetam (převzato z <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4843>)

4.4.1 Mechanismus účinku

Oproti výzkumu klinického využití, bylo analýze mechanismu působení piracetamu věnováno výrazně méně úsilí. Byla sice identifikována řada cílů interagujících s piracetamem, avšak přesný mechanismus ovlivnění kognice touto látkou zůstává dosud neobjasněn.²⁹ Výčet látek a jejich rozdělení vzhledem k mechanismu účinku je uvedeno v tab. 1.

Tab. 1 Rozdělení látek podobných piracetamu do podskupin.

Podskupina	Aktivní látka	Poločas vyloučení
Podskupina 1: látky povzbuzující kognitivní myšlení	Piracetam	4–5 h
	Oxiracetam	3–6 h
	Pramiracetam	2–8 h
	Aniracetam	1–2.5 h
	Phenylpiracetam	3–5 h
Podskupina 2: antiepileptika	Levetiracetam	6–8 h
	Brivaracetam	7–8 h
	Seletracetam	8 h
Podskupina 3: ostatní	Nefiracetam	3–5 h
	Rolipram	2 h
	Fasoracetam	4–6.5 h

Převzato a upraveno z ³⁰.

K nejvýznamnějším zaznamenaným interakcím patří ovlivnění AMPA receptorů. Piracetam, aniracetam a oxiracetam pozitivně modulují AMPA podtyp glutamátových receptorů, což bylo prokázáno zvýšeným influxem $^{45}\text{Ca}^{2+}$ na kultuře granulárních buněk mozečku potkana.³¹ Byla zjištěna i přesná vazebná místa na receptoru pro piracetam a aniracetam. Některá z těchto vazebných míst dobře korespondují s ostatními alosterickými modulátory GluA2 AMPA receptorů, ale bylo objeveno i zcela nové vazebné místo, které zatím nemá mezi podobnými

nootropiky paralelu. Vazebná místa pro piracetam a aniracetam jsou si podobná (což vzhledem ke strukturní podobnosti obou sloučenin není překvapující), a to na GluA2 i GluA3 receptorech. Vazba obou sloučenin potencuje dimerizaci a tlumí desenzitizaci receptoru, což má za následek zvýšený influx iontů a zvýšení EPSP.^{32,33}

Výsledky esejí analyzujících působení piracetamu na zpětné vychytávání acetylcholinu, jeho dezintegraci acetylcholinesterázou i změny počtu a citlivosti jeho receptorů poskytly smíšené výsledky. V případě aniracetamu a oxiracetamu byl prokázán protektivní vliv proti látkám snižujícím koncentraci acetylcholinu v mozkové kůře a hippokampu a tyto sloučeniny zřejmě zesilují signalizaci těchto drah.^{30,34}

Po podání piracetamu bylo pozorováno zvýšení hladiny dopaminu i zvýšení aktivity některých noradrenergických jader mozku. In vivo byl také zjištěn pokles aktivity MAO po dlouhodobém dávkování piracetamu pokusným zvířatům. Avšak tento efekt na MAO je zřejmě místně specifický a v jiných oblastech mozku bylo zjištěno naopak zvýšení její aktivity.³⁰

Druhá podskupina piracetamu podobných látek zahrnuje především antiepileptická léčiva. Významný mechanismus působení těchto látek pravděpodobně spočívá v jejich efektu na AMPA receptory. V kultuře nervových buněk přidavek levetiracetamu (LEV) sám o sobě nevyvolal změnu membránového potenciálu jedním či druhým směrem. Avšak změna potenciálu způsobená kainátem přidaným do kultury v definované koncentraci měla v přítomnosti LEV signifikantně nižší amplitudu. LEV také snižoval nejen amplitudu, ale i frekvenci mEPSC (miniature excitatory postsynaptic current). Tyto poznatky by mohly elegantně vysvětlit působení těchto látek jako antiepileptika tlumením vzrušivosti neuronů.³⁵

Na rozdíl od prvních dvou podskupin, třetí skupina interaguje spíše s NMDA glutamátovými receptory neuronů. Nefiracetam potencuje aktivitu NMDA receptorů, pozitivně moduluje afinitu vazebného místa pro glycin a snižuje na napětí závislé Mg^{2+} blokování receptoru. Zajímavější zjištění však je, že tato potenciace mizí po přidání inhibitoru proteinkinázy C (PKC). Dalším výzkumem bylo prokázáno, že nefiracetam skutečně pozitivně ovlivňuje aktivitu PKC, čímž zvyšuje fosforylaci jejích substrátů. Jelikož mezi objekty fosforylace PKC patří i NMDA receptor, nabízí se tak mechanismus působení nefiracetamu. A to sice že nefiracetam neinteraguje přímo s NMDA receptorem, nýbrž jeho aktivitu potencuje nepřímou přes ovlivnění PKC.^{29,36} I přes pozitivní regulaci NMDA receptorů bylo u další látky z této skupiny, nebracetamu, zaznamenáno, že omezuje influx Ca^{2+} propouštěného NMDA receptory, avšak nikoli napětíově ovládanými Ca^{2+} kanály (VGCC). To ukazuje na možný neuroprotektivní vliv této sloučeniny proti excitotoxicitě způsobené nadměrnou aktivací NMDA receptorů.³⁷ Další mechanismy působení této skupiny zahrnují interakce s GABA receptory a s G-proteiny spřaženými receptory.²⁹

4.4.2 Efekt na kognici

Piracetam je schopen dobře korigovat nedostatky kognitivního myšlení způsobené patologií CNS, jak bylo prokázáno v metaanalýze 19-ti klinických studií provedených mezi lety 1971 a 2001. Výsledky této analýzy favorizovaly výrazně přínos piracetamu (63,9% pacientů zaznamenalo zlepšení) oproti placebo (34,1% pacientů zaznamenalo zlepšení).³⁸ Pozorovány byly pozitivní efekty na paměť, pozornost a redukci depresivních nálad. Další aplikace, především v kombinaci s jinými léčivy, zahrnují léčbu epilepsie, záchvatů, neurodegenerativních onemocnění a CMP. Oxiracetam, pramiracetam a aniracetam dosahují podobných efektů, avšak favorizuje je jejich zvýšená účinnost, orální podání, nebo výhodnější farmakokinetika. Fenyλπiracetam se některými vlastnostmi blíží antiepileptické skupině racetamů.²⁹

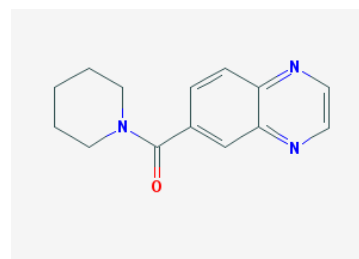
Druhá skupina látek odvozených od piracetamu je zdokumentována především z pohledu jejich léčebného účinku na epilepsii. Zlepšení zvládnutelnosti tohoto stavu i paměti a kognice pacientů bylo prokázáno pro levetiracetam i jeho novější deriváty.^{39,40}

Třetí skupina zahrnuje především léčiva s prozatím neprokázanou účinností, a proto do popisu nejsou zahrnuta.²⁹

Přestože tyto látky bývají dávány do souvislosti se zlepšením paměti a kognitivních schopností u pacientů s patologiemi CNS, existuje několik nedávných renomovaných studií zabývajících se efektem piracetamu a jemu podobných látek na kognici a další aspekty psychologie u zdravých jedinců. Starší studie a studie na zvířatech uvádí pozitivní efekt piracetamu na paměť u zdravých jedinců, a to především při dlouhodobějším podávání.^{41,42} U potkanů bez poškození paměti nebo kognice byl prokázán pozitivní vliv na učení i dlouhodobé uchování vzpomínek.^{43,44} Uvedená pozitiva piracetamu jsou však opět mnohem lépe pozorovatelná u subjektů s předchozím poškozením paměti nebo komplexnějších procesů kognitivního myšlení.⁴⁵ Lze předpokládat, vzhledem k obdobné struktuře i mechanismům účinku, že tyto poznatky zřejmě platí i pro ostatní léčiva první podskupiny.

4.5 Léčiva ovlivňující AMPA receptory II - ampakiny

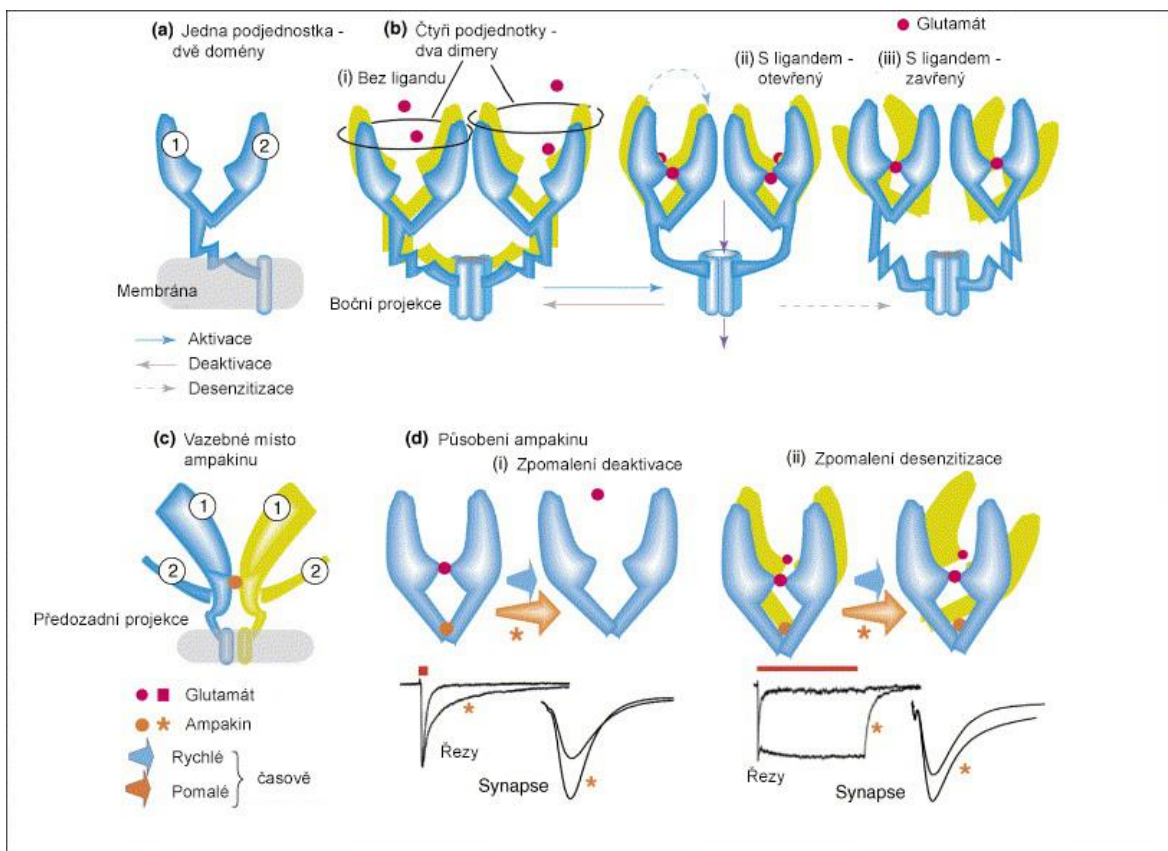
Ampakiny jsou malé benzamidové sloučeniny, které pozitivně allostericky modulují AMPA glutamátové receptory CNS (odtud jejich jméno) a zvyšují výkonnost paměti i dalších aspektů kognitivního myšlení.⁴⁶ Příklad molekulární struktury ampakinu je zobrazen na obr. 2. Částečně by se do stejné skupiny mohly řadit i racetamy, jelikož jejich mechanismus účinku často zahrnuje modulaci AMPA receptorů (viz výše).



Obr. 2 Strukturální vzorec ampakinu (převzato z <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/148184>)

4.5.1 Mechanismus účinku

Jak už bylo zmíněno výše, hlavním mechanismem působení ampakinů na CNS je pozitivní modulace AMPA receptorů. Stejně jako racetamy tyto látky neaktivují glutamátové receptory přímo (v nepřítomnosti jiného podnětu), ale pouze upravují dobu jejich otevření. Jak bylo demonstrováno na AMPA receptorech purifikovaných z buněk potkaního předního mozku a vložených do umělých dvojvrstevných lipidových membrán, ampakin CX509 dokázal dramaticky zvýšit průměrný čas, po který byly AMPA receptory otevřené v reakci na přidání 150 nM AMPA. Zajímavé také je, že nebyla ovlivněna vodivost kanálů, ani amplituda dosažené změny membránového potenciálu.⁴⁶ Ilustrace mechanismu účinku ampakinů je zobrazena na obr. 3.



Obr. 3 Mechanismus účinku ampakinů. Hlavními procesy ovlivněnými ampakiny jsou deaktivace a desenzitizace AMPA receptorů. Zobrazen je efekt podání ampakinu na změny membránového potenciálu po podání glutamátu na úrovni tkáně (řezy) a synapsí. Převzato a upraveno z ⁴⁷.

Na molekulární úrovni jsou AMPA receptory tetramery složené ze 4 homologních podjednotek. Každá z těchto podjednotek má 2 extracelulární domény vzájemně situované do tvaru písmena V. V hrotu této struktury na styku obou domén může být vázán neurotransmitter. Série konformačních změn po navázání transmitteru pak způsobí tíhnutí iontového kanálu k otevřenému stavu. Kanál se uzavírá, buď pokud je V struktura otevřena a neurotransmitter uvolněn (deaktivace), nebo pokud je rozvolněna struktura tetrameru se stále navázaným

neurotransmitterem (desenzitizace). Strategická vazebná pozice ampakinů umožňuje těmto látkám nejen zpomalovat uvolňování neurotransmiteru, ale zároveň i stabilizovat tetramerní strukturu receptoru (viz obr. 3).⁴⁷

Na tento efekt navazují 3 další cesty, kterými ampakiny zlepšují paměťové a navazující kognitivní schopnosti jedince.

Prvním mechanismem je kvantitativní rozšíření kortikálních sítí zapojených do kognitivního myšlení. Tohoto jevu je dosaženo zvýšeným rekrutováním neuronů, právě díky pozitivní modulaci AMPA receptorů a zvyšování trvání a amplitudy EPSC. Díky tomu se do kognitivního procesu zapojí i neuronální sítě, které by za normálních okolností nepřekročily práh a zůstaly tak nečinné. Této teorii odpovídá prokázané zvyšování citlivosti k ovlivnění aktivity ampakiny s narůstajícím počtem neuronů zapojených v ovlivňované dráze. Zároveň byla *in vivo* na dospělých opicích pomocí PET prokázána expanze neuronálních sítí zapojených do řešení komplikovaných kognitivních operací souvisejících s pamětí. Rozšíření oblastí mozku zapojených do řešení problému také dobře korespondovalo se zlepšenými výkony podávanými pod vlivem ampakinů.^{47,48}

Druhý mechanismus zahrnuje podporu indukce long-term potentiation (LTP) jako mechanismu tvorby paměťových stop. LTP je indukována otevřením NMDA glutamátových receptorů, ty jsou však normálně blokovány napětím na membráně a z pohledu aktivace jsou závislé na změně tohoto napětí díky AMPA receptorům. NMDA se navíc otevírají poměrně pomalu a proto je tato aktivace ovlivněna amplitudou i dobou otevření AMPA kanálů.⁴⁷ Nabízí se tedy teorie přímé modifikace tvorby LTP ampakiny a tím i ovlivnění procesu učení touto cestou. Ve studii provedené na hipokampálních řezech bylo skutečně prokázáno, že ampakiny CX516 a CX546 podporují formování i magnitudu LTP, a to především díky svému vlivu na proces deaktivace AMPA receptorů.⁴⁹

Třetí cestou je zvýšení exprese růstového faktoru BDNF, který má vitální úlohu v konsolidaci vzpomínek a udržování synaptické plasticity. Byla zdokumentována vzájemná pozitivní odezva mezi LTP a expresí BDNF. Zvýšená excitace kortikálních neuronů a především pak influx vápníku způsobený aktivací NMDA zvyšují exprese tohoto růstového faktoru. BDNF pak zpětně pozitivně působí na indukci a udržování LTP a tím na proces učení a konsolidace vzpomínek.⁴⁷ Zvýšená excitabilita neuronů a indukce LTP tedy může být důležitým mechanismem vedoucím ke zvýšení exprese BDNF. Indukce exprese BDNF ampakiny byla skutečně prokázána v kulturách z předního mozku potkana, což dodává této teorii validitu.⁵⁰

4.5.2 Efekt na kognici

U testů na zvířatech prokázal ampakin CX516 výrazné zlepšení krátkodobé paměti v „delayed-nonmatch-to-sample“ testu. Pozitivní efekt na paměť se dal vzhledem k mechanismu působení ampakinů opravdu očekávat. Významný je zde ale fakt, že pokusnými subjekty v tomto případě byla zdravá zvířata.⁵¹ Podobné výsledky se podařilo reprodukovat i při testování vlivu ampakinů (tentokrát CX717) na výkonnost opic. Ačkoli se jednalo primárně o potvrzení pozitivního vlivu u spánkově deprivovaných zvířat, opět bylo zaznamenáno i významné zlepšení paměti u zdravých subjektů.⁴⁸ Tudíž je možné tvrdit, že ampakiny překračují rámec běžné terapie vad a poškození CNS a naopak je lze považovat za skutečné povzbuzovatele kognitivního myšlení. Bez zajímavosti jistě nejsou ani výsledky, podle kterých efekt ampakinů u pokusných zvířat přetrvává i bez jejich podávání, a to po dobu nejméně 14 dní.⁵¹

V preklinických a klinických studiích na lidech minimálně někteří ze zástupců ampakinů potvrdili výsledky předtím dosažené v experimentech na pokusných zvířatech. Malé až střední zlepšení krátkodobé i dlouhodobé paměti v preklinických studiích nastalo u mladých dobrovolníků již na dolní hranici navrženého rozmezí terapeutických dávek léčiva (CX516). U těchto účastníků studie zároveň neodhalila žádný vliv léčiva na motoriku nebo náladu.⁵² Pozitivní výsledky testování paměti byly dosaženy i ve studii zahrnující dobrovolníky ve stáří 65-75 let bez jakýchkoli zjištěných symptomů poruchy CNS nebo psychiky. Při optimální hladině ampakinů (opět se jednalo o CX516) dosahovali jedinci v této studii až dvojnásobných výsledků v testech paměti ve srovnání se skupinou dostávající placebo.⁵³

Klinická aplikace ampakinů se nabízí především v oblastech patologií CNS negativně ovlivňujících paměť. Potenciální využití se však zvažuje i v léčbě schizofrenie, ADHD, deprese, Parkinsonovy choroby, ischemického poškození mozku, nebo spánkové deprivace.⁵⁴ Vzhledem k pozitivním výsledkům u zdravých jedinců ale aplikace ampakinů nemusí končit ani zde.

4.6 Ostatní

Histaminové receptory a látky ovlivňující jejich činnost se staly středem pozornosti až v relativně nedávné době. Čtyři typy histaminových receptorů (H1-H4) mají pleiotropní regulatorní vliv na vnitrobuněčnou signalizaci, za což vděčí svému spřažení s G-proteiny. V lidském mozku se na nervovém přenosu histaminergního systému nejvíce podílí H3 receptor, na který je také zaměřena největší pozornost v souvislosti s léky zlepšujícími kognici.⁵⁵ Prvním inverzním agonistou H3 receptoru, který se propracoval do klinických studií se stal pitolisant, u kterého byl zaznamenán pozitivní efekt na pozornost a bdělost u pokusných zvířat i zdravých dobrovolníků. To dobře koresponduje s reportovaným vlivem histaminergního systému na tyto aspekty psychiky. Bylo zaznamenáno též zlepšení paměťových schopností myši v reakci na

podání pitolisantu. Budoucí uplatnění pitolisantu v případě úspěšných klinických studií by mohlo ležet v oblasti léčby narkolepsie a deficitů pozornosti. Pro nasazení v léčbě kognitivních deficitů a evaluaci jeho schopností povzbuzení kognice u zdravých jedinců zatím nejsou dostatečné výsledky.^{55,56}

Serotoninové receptory jsou další ze skupiny receptorů monoaminových neurotransmiterů (zahrnujících i dopamin, histamin a noradrenalin) spřažených s G-proteiny. Výjimku mezi nimi tvoří 5-HT₃ receptor, který je ligandem řízeným iontovým kanálem. Serotoninergní systém hraje významnou roli v paměti a schopnosti učení u lidí. Serotoninovými receptory nejčastěji zmiňovanými v souvislosti s těmito pochody jsou druhy 5-HT_{1A}, 5-HT₄, 5-HT₆ a 5-HT₇ s vysokou expresí v oblastech mozku inervovaných serotoninergním systémem.^{57,58} Léčiva ovlivňující tyto proteiny tvoří poměrně heterogenní směs antagonistů a agonistů jednotlivých receptorů. Stejně jako ostatní monoaminergní systémy v mozku má serotoninergní systém difúzní projekce do kůry i podkorových oblastí, což vysvětluje jeho komplexní působení na neurologické stavy a procesy jako spánek, bdělost, bolest, motivaci, lokomoci, paměť, i další složky kognice.^{58,59}

Po navázání ligandu probíhá signalizace u různých podtypů 5-HT receptorů mimo jiné prostřednictvím adenylylcyklázy a fosfolipázy C, ale také intercelulárně přes nepřímé ovlivňování cholinergního, GABAergního, glutamatergního a dopaminergního systému. Receptory 5-HT_{1A}, 5-HT₄, 5-HT₆ se nacházejí ve vysokých koncentracích v oblastech asociovaných s tvorbou a konsolidací vzpomínek, jako hipokampus, frontální lalok a amygdala.^{57,58}

5-HT₄ receptory redukuje eflux K⁺ vyvolaný zvýšeným uvolňováním vápníku do cytoplasmy a související hyperpolarizací. Interakcí s adenylylcyklázou zvyšují intracelulární hladinu cAMP a aktivují mimo jiné PKA. Souhrnným výsledkem spuštěných signalizací je podpoření LTP a potlačení LTD v hipokampální oblasti.⁵⁸ Parciální agonisté 5-HT₄ zlepšili výkony hlodavců v oblastech učení a prostorové paměti.⁶⁰ Podání parciálního agonisty 5-HT₄ RS 17017, pro nějž byla ověřena afinita a selektivita pro 5-HT₄ receptory, významně zlepšilo výsledky „delayed matching-to-sample“ (DMTS) testu paměti u makaků, a to i u mladých opic bez poruchy paměti.⁶¹

Selektivní antagonisté 5-HT₆ prodloužili udržení paměťové stopy u zdravých potkanů, což bylo prokázáno testováním v Morrisonově vodním bludišti.⁶² Zajímavým zjištěním je, že zatímco akutní podání zvyšuje pouze dobu udržení vzpomínky, dlouhodobé podávání (1 týden) zároveň urychluje zapamatování si nové situace.⁵⁸ Mechanismus účinku těchto receptorů a jejich antagonistů na molekulární úrovni zůstává nedořešený. Objevují se značné rozpory mezi měřeními in vivo a in vitro i mezi měřeními u jednotlivých druhů pokusných subjektů. Některé výsledky ukazují na působení přes cAMP a draslíkové kanály, tedy podobné mechanismy, jaké byly prokázány pro 5-HT₄ receptory.⁵⁸

5 Léčiva interagující s enzymy

Zde bude stručně pojednáno o léčivech ovlivňujících některé enzymy podílející se na extracelulární degradaci neurotransmiterů a látkách ovlivňujících intracelulární signalizaci.

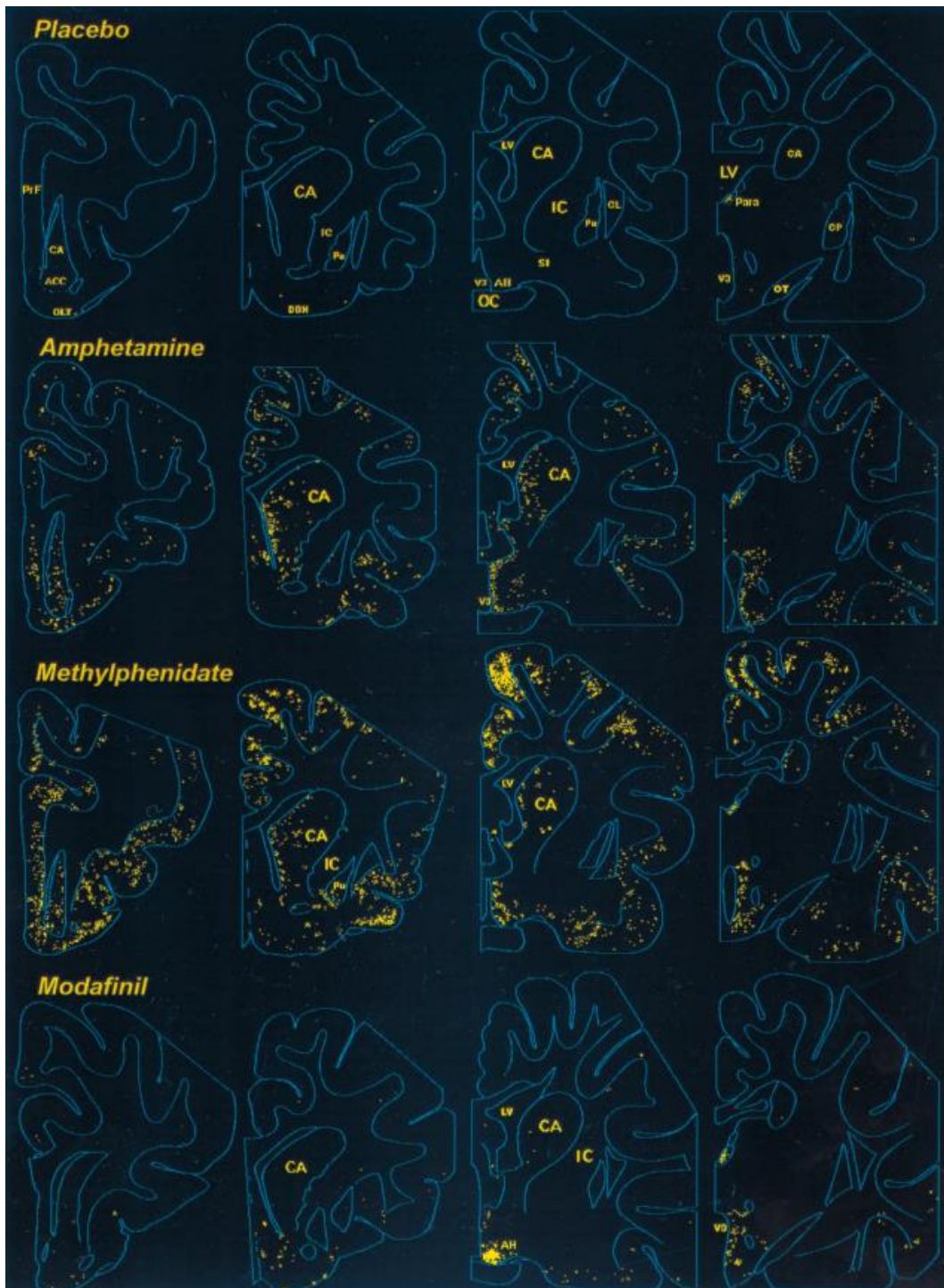
Inhibitory acetylcholinesterázy (AChE) tvoří podskupinu agonistů acetylcholinového receptoru s nepřímým mechanismem účinku. Jedná se o léky s dlouhou historií použití, přičemž některé byly schváleny již v 90. letech minulého století, a to především v souvislosti se snahou léčit Alzheimerovu chorobu.¹⁶ Tyto inhibitory zabraňují velmi rychlé degradaci acetylcholinu po jeho uvolnění do synaptické štěrby, čímž prodlužují dobu jeho působení a vyvolávají hyperstimulaci nAChR a mAChR.⁶³ Efekt agonistů těchto receptorů na kognici byl blíže popsán v kapitole 4.1. Značná snaha je věnována vývoji víceúčelových sloučenin kombinujících funkci inhibitorů AChE s další složkou účinku. Příkladem těchto látek jsou duální inhibitory AChE a MAO, nebo duální inhibitory AChE a antagonisti NMDA receptorů.¹⁶

Inhibitory katechol-O-methyltransferázy (COMT) zpomalují odbourávání katecholaminů (především dopaminu) ze synaptické štěrby, čímž zvyšují jeho extracelulární koncentraci a zesilují signalizaci dopaminergního systému mozku. Na rozdíl od inhibitorů zpětného vychytávání katecholaminů mají jen malý vliv na koncentraci noradrenalinu a serotoninu v synapsi. V lidském mozku se COMT nachází v nejvyšších koncentracích v mozkové kůře. Naopak v subkortikálních jádrech, místě silných projekcí dopaminergního systému, je její výskyt relativně nižší.⁶⁴ Tolcapon je jedním z nejznámějších zástupců této skupiny inhibitorů s prokázaným vlivem na kognici.¹⁶ Ve studii provedené na dospělých dobrovolnících bez kognitivního deficitu byl pozorován pozitivní efekt tolcaponu na exekutivní kognici. Zároveň tolcapon ovlivňoval verbální epizodickou paměť, přičemž jeho efekt částečně závisel na genetických polymorfismech COMT v populaci. Zjištěná zlepšení však byla nevelká.⁶⁴

Modulace intracelulární signalizace. Třetí zde stručně zmíněnou skupinou jsou látky interagující s intracelulárními enzymy majícími roli v buněčné signalizaci. Častým cílem jsou kinázy (c-kit, Lyn, PDGF-R, MAP, PKC a další), fosforylázy, nebo fosfodiesterázy (PDE). Kromě cílů v léčbě Alzheimerovy choroby týkajících se snížení fosforylace tau proteinu, nebo snížení produkce A β amyloidu se tyto látky často zaměřují na podporu LTP a modulaci signalizace receptorů.^{16,65} PDE je skupina proteinů štěpících fosfodiesterovou vazbu, v tomto případě v molekule cyklických nukleotidů. Inhibice těchto enzymů tedy zvyšuje hladinu intracelulárního cAMP a/nebo cGMP. Existuje mnoho typů a podtypů PDE s expresí v odlišných buňkách a částech mozku. Zaměřením se na selektivní inhibici specifických podtypů PDE (především PDE2, PDE4, PDE5, PDE9 a PDE10) se podařilo pozitivně ovlivnit paměť, plánování, prostorovou představivost a další složky kognice.⁶⁶

6 Léčiva interagující s transportéry zpětného vychytávání

Synaptické působení většiny neurotransmiterů je ukončeno jejich zpětným vychytáváním do axonálního zakončení nervu nebo do pomocných buněk v okolí. Na tomto procesu se účastní skupina více než 20-ti transportních proteinů, které dále spolupracují s řadou s vezikulami asociovaných proteinů.⁶⁷ Zejména blokace zpětného vychytávání monoaminů je důležitým cílem řady látek ovlivňující CNS zahrnujících mimo jiné psychostimulanty, antidepresiva a další látky ovlivňující kognitivní myšlení.⁶⁸



Obr. 4 Změna aktivity neuronů po podání léčiva určená pomocí soustavy protilátek proti c-fos proteinu na tenkých řezech ve světelném mikroskopu. Rostrální část mozku kočky. Placebo indukuje zanedbatelné zbarvení. Viditelný je výrazný rozdíl v aktivaci mozkových oblastí mezi psychostimulanty. Amfetamin i methylphenidát aktivují mnohočetné oblasti mj. v kůře a striatu, zatímco modafinil indukuje s vysokou hustotou odpověď v anteriorním hypothalamu (AH). Amfetamin byl podán v dávce 1 mg/kg, methylphenidát byl podán v dávce 2,5 mg/kg a modafinil v dávce 1 mg/kg.

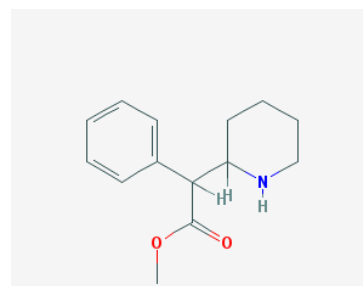
Vysvětlivky: ACC, nucleus accumbens; CA, nucleus caudatus; CL, claustrum; GP, globus pallidus; IC, capsula interna; LV, ventriculus lateralis; OC, chiasma opticum; OLT, tuberculum olfactorium; OT, tractus opticus; PrF, prefrontal cortex; Pu, putamen; SI, substantia innominata; V3, třetí mozková komora
Převzato a upraveno z ⁷¹.

Psychostimulanty jsou látky zvyšující bdělost, pozornost, lokomoci i některé kognitivní schopnosti, avšak inhibice zpětného vychytávání není jediný možný mechanismus jejich účinku. Za zmínku jistě stojí i fakt, že do stejné skupiny látek lze řadit i některé návykové látky, jmenovitě některé amfetaminy a kokain.⁶⁹ Tyto sloučeniny zde však nebudu zahrnovat, jelikož jejich vedlejší dlouhodobé účinky a vysoká návykovost prakticky vylučují jejich bezpečné využití jako nootropik v každodenní praxi. Nijak to však nesnižuje jejich pozitivní účinky, které byly například u kokainu popsány již roku 1884 Sigmundem Freudem.⁷⁰

I přes společné mechanismy působení se psychostimulanty inhibující zpětné vychytávání neurotransmiterů liší ve vedlejších aspektech ovlivňování psychiky i své návykovosti. Dané odlišnosti dobře korespondují se zjištěnými rozdíly v aktivaci jednotlivých oblastí mozku mezi nejvýznamnějšími látkami, jak je demonstrováno na obr. 4.

6.1 Methylphenidát (Ritalin)

Methylphenidát (dále MPH; 2D struktura viz obr. 5) je psychostimulant používaný dnes nejčastěji v léčbě ADHD u dětí a narkolepsie.⁷² Aktivní složkou většinou podávané směsi izomerů je threo-methylphenidát hydrochlorid (Dexmethylphenidate, Ritadex).¹⁷

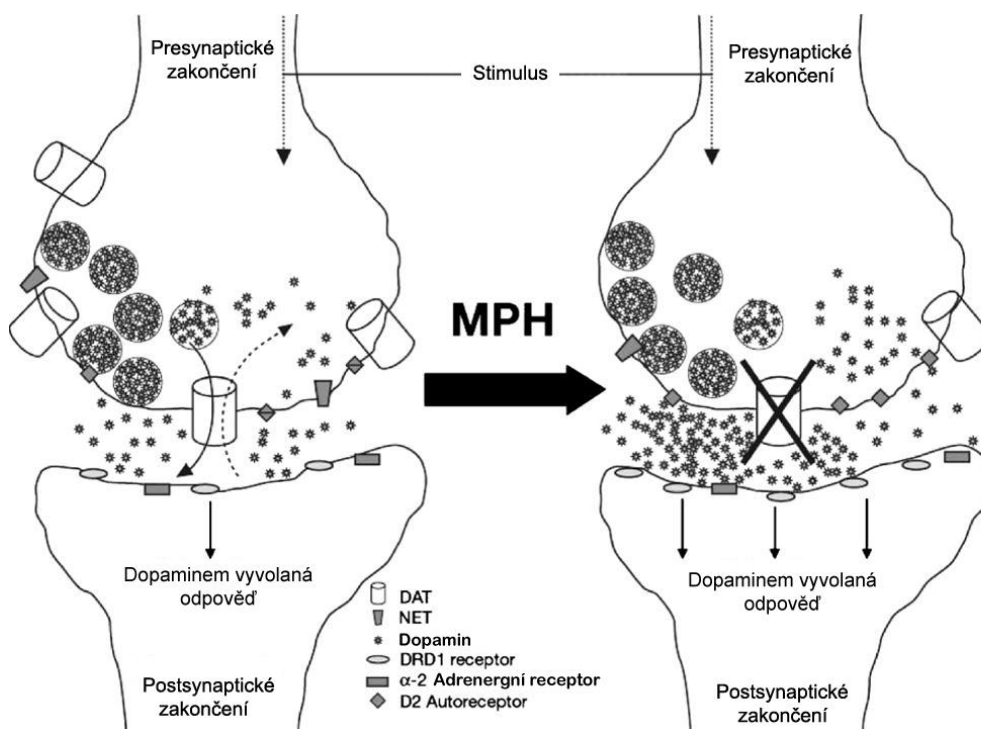


Obr. 5 Strukturální vzorec methylphenidátu (převzato z <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4158>)

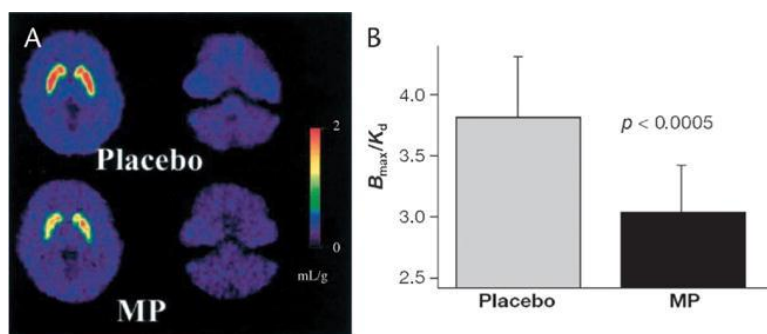
6.1.1 Mechanismus účinku

Z pohledu mechanismu účinku se jedná o inhibitor reuptaku monoaminových neurotransmiterů ze synaptické štěrbiny.

Konkrétně byl prokázán jeho efekt na Na-dependentní transportéry dopaminu (obr. 6)⁷³ a Na-dependentní transportéry noradrenalinu.^{74,75} Tato zjištění byla potvrzena i absencí účinků MPH při současném podání antagonistů receptorů dopaminu, nebo noradrenalinu.⁷⁶ Naproti tomu nebyla zaznamenána vazebná aktivita vůči Na-dependentním transportérům serotoninu.⁷⁷ Technologií PET zobrazování bylo dokázáno, že 2 hodiny po orální administraci 60 mg MPH bylo obsazeno v průměru 74% transporterů pro reuptake dopaminu a přes 80% transporterů noradrenalinu.^{76,78,79}



Obr. 6 Mechanismus účinku MPH na dopaminerní systém. Převzato a upraveno z⁷⁹.



Obr. 7 Zobrazení vazby [¹¹C]raclopridu metodou PET a statistické vyhodnocení. A) Obrazy striata a mozečku značeného [¹¹C]raclopridem po orálním podání placebo, nebo 60 mg MPH (zde jako MP) zdravým dobrovolníkům. Raclopride je ligand D2 dopaminového receptoru kompetující s endogenním dopaminem (menší signál tedy značí vyšší koncentraci dopaminu). B) Sloupcový graf vyjadřující dostupnost dopaminových receptorů pro raclopride, a tedy nepřímou jejich obsazenost dopaminem. Převzato z ⁷⁹.

Dalším pravděpodobným mechanismem působení je modifikace transportu dopaminu uvnitř axonálních zakončení a jeho uvolňování pomocí interakce s proteinem VMAT-2.⁸⁰ Tyto interakce zvyšují konečnou koncentraci dopaminu (DA) a noradrenalinu (NE) v synaptické šterbině a prodlužují dobu zvýšení této koncentrace (viz obr. 7) a aktivace dopaminergních a noradrenergických receptorů.^{79,81}

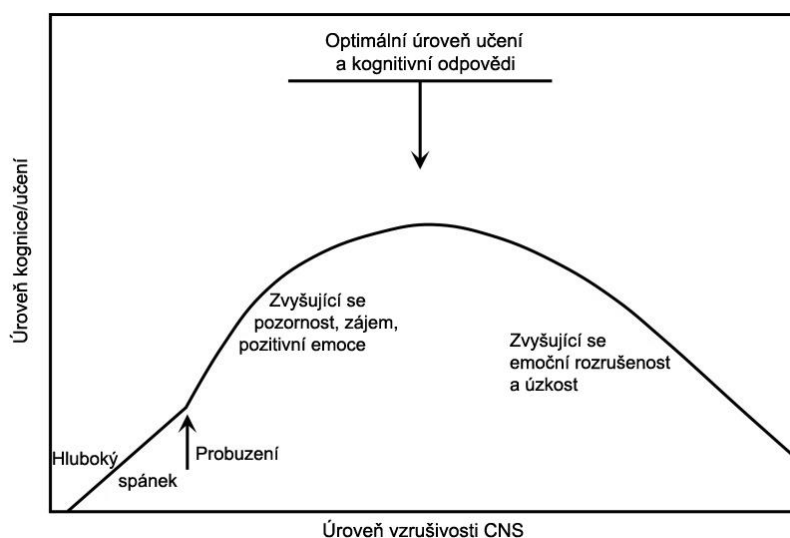
MPH tedy patří do obsáhlé skupiny terapeuticky významných látek působící na difuzní, ascendentní systém operující pomocí biogenních aminů (ACh, 5-HT, NE, and DA). Neurony monoaminergního systému většinou tvoří malé anatomické struktury v nižších pasážích mozku s velmi rozsáhlými projekcemi do mozkové kůry i podkorových struktur. Nootropika této skupiny signifikantně nezvyšují počet neuronů zapojených do kognitivních procesů přímo, protože projekce daných neuronů jsou příliš řídké rozestety. Jejich efekt spíše spočívá ve změně excitability a rytmických aktivit neuronů ve frontálním a parietálním laloku a bazálních gangliích.^{2,81}

Dopamin hraje zásadní roli jako jeden z klíčových neurotransmiterů CNS. Na primátech bylo prokázáno, že nejvyšší koncentrace dopaminu se vyskytuje ve frontálním laloku předního mozku a bazálních gangliích (nucleus caudatus, globus pallidus, putamen a nucleus accumbens). Okruhy spojující tyto části mozku hrají klíčovou úlohu v organizaci, plánování, udržování pozornosti, motivaci i kontrole motoriky.⁸² Aktivita těchto drah je přímo ovlivněna podáním MPH. Na fMRI bylo po podání MPH pozorováno zvýšení aktivity nucleus accumbens, substantia nigra, entorhinalní kůry a medialní orbitalní kůry. Naproti tomu signifikantní pokles aktivity byl zaznamenán v oblastech motorické a somatosenzitivní oblasti kůry, putamen a globus pallidus lateralis.⁸³ Z toho vyplývá, že efekt MPH na kognitivní myšlení má, spíše než charakter difuzní aktivace, charakter aktivace i deaktivace specifických částí CNS. Zvýšená aktivace jednotlivých oblastí navíc závisí na provozované činnosti.⁷⁶

Klinická odpověď na podání MPH se v řadě aspektů podobá požití amfetaminů, avšak značně se liší mezi jedinci, což bývá vysvětlováno odlišnou účinností na zvýšení uvolňování dopaminu a variabilní citlivostí dopaminergních receptorů danou genetickými polymorfismy.⁸²

6.1.2 Efekt na kognici

Z psychologického hlediska je MPH látkou působící především na stavy mysli a lokomoci, na níž má vliv zejména při jednorázovém podání.⁸⁴ Tyto výsledky jsou očekávatelné, vzhledem k zařazení sloučeniny do skupiny psychostimulantů. MPH podporuje bdělost, soustředění a pozornost, což má posléze pozitivní vliv na jednotlivé elementy kognitivního myšlení včetně enkódování paměťových stop. Tato souvislost je do značné míry dána závislostí efektivity procesu učení na stupni vybuzení, která nabývá tvaru invertované paraboly (viz obr. 8).⁷⁶

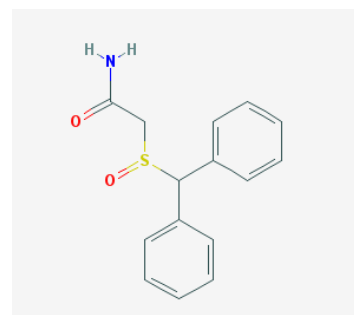


Obr. 8 Teorie optimální vzrušivosti CNS. Zvyšování vybuzení zpočátku zlepšuje výkonnost jedince, avšak při překročení optima může vést k jejímu poklesu. Převzato a upraveno z ⁷⁶.

Klíčovou otázkou zůstává, zda Ritalin tyto účinky poskytuje i u zdravých jedinců, tj. v nepřítomnosti předešlého deficitu pozornosti, či jiného snížení kognice. Podle dosavadních nálezů má MPH prokazatelný pozitivní efekt při zvládnutí ADHD, především v dětském věku, avšak jeho role kognitivního enhanceru u zdravých jedinců bez spánkové deprivace nebo jinak sníženého soustředění je již méně významná. Nejlepších výsledků dosahuje u jedinců s nižší původní výkonností paměti a procesu učení.⁸¹ MPH má spíše negativní vliv na komplexní aspekty kognice vyžadující myšlenkovou flexibilitu, adaptaci a plánování u jedinců bez zjištěného psychiatrického problému.⁸⁵ Není jisté, zda se zlepšení v komplexních úlohách vyskytuje alespoň u pacientů s ADHD. Metaanalýza provedená na téma možnosti vylepšení kognitivního myšlení u zdravých lidí našla malý až žádný efekt MPH jako nootropní látky.⁸⁶

6.2 Modafinil

Modafinil (2-benzhydrylsulfinylacetamid; 2D struktura viz obr. 9) je schválenou léčbou nadměrné denní spavosti, neboli narkolepsie.⁸⁷ Zároveň je předmětem zájmu pro jeho potenciální použití pro léčbu závislosti na kokainu, schizofrenie, Alzheimerovy choroby, Parkinsonovy choroby, deprese a ADHD.⁷⁶



Obr. 9 Strukturální vzorec modafinilu (převzato z <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4236>)

6.2.1 Mechanismus účinku

Mechanismus účinku modafinilu zůstává nedořešen. Práce vydané v této oblasti ukazují působení modafinilu na široké spektrum transmitterových systémů CNS, včetně orexinu, 5-HT, glutamátu, GABA, histaminu, DA a NE.⁷⁶

Přepokládá se, že klíčová součást mechanismu účinku je ovlivňování dopaminergního a noradrenergního přenosu. Ačkoliv afinita modafinilu k reuptakovým transportérům dopaminu (DAT) a noradrenalinu (NET) in vivo stanovená pomocí PET je signifikantně nižší než u MPH (viz tab. 2), ukazuje srovnatelné hodnoty pro klinicky relevantní koncentrace léků. Konzistentních výsledků bylo dosaženo i v in vitro esejích zaměřených na evaluaci inhibice DAT, NET (viz tab. 3). Naopak v případě reuptakového transporteru serotoninu (SERT) byla zjištěna velmi nízká afinita k modafinilu (viz tab. 2).⁸⁸ Role dopaminergního i noradrenergního systému v působení modafinilu byla prokázána také u knockoutovaných myší.⁸⁹

Tab. 2 Obsazenost DAT a NET po i.v. podání modafinilu monitorovaná pomocí PET.

Léčivo	Dávka [mg/kg]	% DAT obsazenost ([¹¹ C]CFT)	% NET obsazenost ([¹¹ C]MeNER)
Modafinil	2	6 ± 6 (2)	
Modafinil	5	35 ± 12 (4)	16 ± 7.8 (6)
Modafinil	8	54 ± 2.96 (3)	44 ± 12 (2)
Methylphenidate	0.3	51 ± 10 (2)	

Data jsou uvedeny ve tvaru průměr ± výběrová směrodatná odchylka (*n*). Převzato a upraveno z ⁸⁸.

Tab. 3 – Afinita modafinilu k DAT a NET v porovnání s dalšími klinicky významnými inhibitory DAT.

Léčivo/sloučenina	DAT IC ₅₀	NET IC ₅₀		SERT IC ₅₀
	[³ H]DA ^a	[³ H]NE ^b	[³ H]DA	[³ H]5-HT ^c
Modafinil	6390 ± 2050 (3)	35,600 ± 5300 (6)	170,000 ± 30,000 (3)	>500,000 (3)
Methylphenidate	25.4 ± 3.2 (7)	26.5 ± 3.56 (4)	N.D.	N.D.
Benztropine	213 ± 50 (5)	667 ± 76 (3)	N.D.	21,660 ± 4831 (3)
Bupropion	1088 ± 222 (3)	N.D.	N.D.	N.D.

Veškeré koncentrace jsou uvedeny v *nM*. Data jsou uvedeny ve tvaru průměr ± výběrová směrodatná odchylka (*n*).

Převzato a upraveno z ⁸⁸.

^a [³H]dopamin, ^b [³H]noradrenalin, ^c [³H]5-hydroxytyrosin

Modafinil také ovlivňuje extracelulární koncentraci neurotransmiteru glutamátu v thalamu, hypothalamu a ve vyšších koncentracích také ve striatu, hipokampální formaci a mediální preoptické oblasti.⁹⁰⁻⁹² Tento efekt zřejmě nesouvisí s inhibicí zpětného vychytávání glutamátu, ani syntézou glutamátu.⁹³ Některé publikace staví zvýšené hladiny extracelulárního glutamátu do souvislosti se zjištěným vzrůstem intracelulární zásoby glutamátu a glutaminu.⁹⁴

Modafinil zároveň snižuje extracelulární koncentrace (v CNS) inhibičního neurotransmiteru GABA v mozkové kůře, mediální preoptické oblasti, posteriorním hypothalamu, striatu, globus pallidus a ve vyšších koncentracích také v hipokampu, thalamu, substantia nigra a nucleus accumbens. Snížení koncentrace GABA v těchto oblastech postupuje se zvyšující se dávkou modafinilu postupně v pořadí výše uvedeného výčtu.⁹¹⁻⁹³ Mechanismus této inhibice není zatím definitivně vyjasněn. Navržené mechanismy zahrnují ovlivnění ATP-dependentního kanálu pro draslík na povrchu GABAergních neuronů⁹⁵, nebo efekt zprostředkovaný uvolněním 5-HT, které bylo aktivováno zvýšenou koncentrací noradrenalinu.⁹³

Antinarkoleptické působení modafinilu je pravděpodobně z velké části výsledkem ovlivnění dvou výše uvedených přenosů signálu v CNS.⁹¹

Modafinil aktivuje histaminergní neurony tuberomammilárních tělísek, jež se podílejí na udržení stavu bdění a pozornosti a zvyšují extracelulární koncentraci histaminu v oblasti anteriorního hypothalamu. Přímé injekční podání modafinilu do anteriorního hypothalamu však nevyvolalo signifikantní zvýšení histaminu ve stejné oblasti.⁹⁶ Kromě toho histaminergní neurony nejenže vysílají rozsáhlé difuzní projekce napříč mozkem, ale také jsou inervovány ze serotoninergních a katecholaminergních jader v mozkovém kmeni. Můžeme se tedy domnívat, že efekt modafinilu na histaminergní neurony je spíše sekundárním důsledkem ovlivnění ascendentních systémů neuronů produkujících monoaminy.⁹³

I přes blízký vztah acetylcholinových a histaminových systémů v CNS nebyla zjištěna změna extracelulární koncentrace acetylcholinu vyvolaná podáním terapeutické dávky modafinilu.⁹³

Modafinil je tedy psychostimulant lišící se od amfetaminu strukturou, neurochemickým profilem i efektem na psychiku (viz výše). Dodnes byly z elementů synaptického přenosu CNS na molekulární úrovni demonstrovány pouze afinity modafinilu k DAT a NET, které váže slaběji než methylphenidát, avšak signifikantně z klinického hlediska. Dále byly prokázány změny koncentrací dalších významných neurotransmiterů po podání modafinilu. Tyto změny jsou významné především v mozkové kůře, thalamu a přilehlých strukturách a méně významné v jiných subkortikálních oblastech.⁹³

6.2.2 Efekt na kognici

U modafinilu je z psychologického hlediska zdokumentováno působení na bdělost, pozornost, krátkodobou paměť, prostorovou představivost, i komplexnější integrované procesy kognitivního myšlení.⁹³ Zlepšení paměti pokusných zvířat bylo prokázáno testováním učení v T-bludišti a Morrisonově bludišti pro vysoké dávky modafinilu (64 a 75 mg/kg). Naopak test učení podmiňováním strachu dle Pavlova ukázal snížení paměťových schopností při vysokých dávkách modafinilu (75 mg/kg), avšak jejich zvýšení při dávkách nízkých (0.75 mg/kg).⁹⁷

Zlepšení výsledků při testování myši v T-bludišti bylo prokázáno pouze pro vysoké dávky modafinilu (64 mg/kg) a pro dlouhé prodlevy mezi testy (>60s), které zajišťovaly vyšší obtížnost a nároky na paměť. Studie prokázala rychlejší akvizici pravidla win-stay oproti kontrolním objektům bez zhoršení schopnosti myši změnit odpověď při přemístění cíle (pravidlo win-stay), a to jak při dlouhodobém, tak akutním podání modafinilu.^{98,99} Testy v Morrisonově bludišti dosáhly obdobných výsledků.⁹⁷

Další studie prokázaly pozitivní efekt modafinilu u zvířat na rozlišovací schopnosti, pozornost a rychlost adaptace nových strategií specifických pro daný kontext. Tato zlepšení aspektů kognice se zdají u pokusných zvířat být závislá na původní hodnotě výkonnosti kognitivního myšlení. U méně výkonných zvířat měl modafinil větší efekt.⁹³

Standartní aplikací modafinilu je léčba narkolepsie. Podání léčiva nezvýšilo celkovou aktivitu mozku v reakci na vizuální a sluchové podněty (fMRI, kontrast BOLD) u pacientů s narkolepsií, ani zdravých kontrolních jedinců.¹⁰⁰ Naopak psychologické studie prokázaly zvýšení bdělosti a pozornosti u pacientů s narkolepsií i ADHD. Další navržená uplatnění modafinilu zahrnují léčbu kognitivního deficitu u schizofrenie, nebo deprese.⁹³ Významných výsledků značících pozitivní vliv na složky kognitivního myšlení bylo po podání modafinilu dosaženo také u spánkově deprivovaných jedinců.⁹³

V randomizované studii zahrnující 60 zdravých dospělých mužů bez spánkového deficitu modafinil prokázal zlepšení krátkodobé paměti, vizuální paměti a následného rozpoznání, prostorového plánování a SSRT (Stop-Signal Reaction Time) bez rozdílů mezi 100mg a 200mg dávkou. V testu „delayed matching-to-sample“, testu rozhodování a testu prostorového plánování prokázali jedinci snížení času, potřebného k řešení zadání a zvýšení výkonnosti. Dále uváděli pocity zvýšené pohotovosti a pozornosti. Zároveň nedošlo ke zvýšení výskytu impulzivního chybného rozhodování.¹⁰¹

Další studie potvrzují pozitivní efekt modafinilu na krátkodobou paměť a řešení úloh vyžadující dlouhodobé soustředění, avšak vykazují spíše smíšené až negativní výsledky analýzy vlivu

v oblastech dlouhodobé paměti, exekutivních funkcí, prostorové představivosti a integrovaných komplexních kognitivních schopností.^{93,102}

Stejně jako u MPH se zde vyskytují značné rozdíly mezi testovanými jedinci a jejich reakcí na podání modafinilu, i mezi jednotlivými studii. Tyto diskrepance je možno vysvětlit závislostí relativního povzbuzení kognitivních schopností na vlohách člověka v dané oblasti a jeho IQ zjištěnou při testování vlivu modafinilu na kognitivní myšlení u zdravých vysokoškolských studentů.¹⁰³

Modafinil tedy i zde vykazuje odlišnosti od MPH i amfetaminů. Jeho přínos pro pacienty s narkolepsií byl již mnohokrát prokázán a dosavadní poznatky vykazují nadějně výsledky pro jeho uplatnění i u dalších patopsychologických stavů a spánkové deprivace. Jelikož spánková deprivace je součástí mnoha profesí, nabízí se možnost pro využití modafinilu tímto směrem v každodenním životě.¹⁰⁴ Ovšem i výsledky u zdravých jedinců (především s nižší základní hodnotou kognitivních schopností) naznačují povzbuzení kognice, respektive některých jejích aspektů. Potenciál pro budoucí využití zde tedy zcela jistě je.

7 Závěr

Ačkoliv o nootropikách zůstává mnoho nezodpovězených otázek týkajících se mechanismů jejich účinku, jejich dopadu na psychologii a kognici člověka i etiky jejich využití u zdravých jedinců, již dnes tyto látky hrají významnou úlohu v terapii poruch paměti a deficitů kognitivního myšlení. Obnovený zájem o tyto léky dal vzniknout řadě nových nadějných sloučenin, které mají potenciál v budoucnu nahradit dosud používaná terapeutika v případě mnoha poruch CNS, jako ADHD, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, schizofrenie, insomnie, a další. Kromě toho velká část těchto substancí vykazuje pozitivní výsledky ve studiích zahrnujících zdravé jedince.

Nikotin a kofein patří mezi světově nejvíce užívané psychoaktivní látky. Jejich mechanismus účinku je dán především přímou interakcí těchto látek s receptory nacházejícími se na povrchu neuronů. Ačkoli byl u nich zaznamenán pozitivní vliv na bdělost, pozornost a některé složky kognice, při pravidelném užívání se tyto efekty kvůli rozvoji tolerance snižují a naopak se rozvíjí závislost s nepříjemnými odvykacími příznaky, při kterých se výkonnost kognice naopak klesá.

Skupina agonistů AMPA receptorů zahrnuje např. piracetam, jemu podobné látky a ampakiny. Piracetam stál u zrodu pojmu nootropika, jeho roli však budou pravděpodobně nahrazovat jeho deriváty a ampakiny, jejichž nynější výsledky (zejména v oblasti paměti) jsou velmi povzbudivé.

Léčiva interagující s enzymy zahrnují zejména inhibitory extracelulárního odbourávání neurotransmiterů (zejména acetylcholinu a monoaminů) a sloučeniny modulující intracelulární signalizaci, často s vlivem na fenomén LTP. Nadějně výsledky v oblasti zlepšení kognice poskytl například selektivní inhibitory fosfodiesteráz.

V oblasti psychostimulantů jsou již dlouho užívanou medikací methylphenidát a modafinil. Tyto dvě látky poskytují dobré výsledky v terapeutickém využití, v případě modafinilu byl zaznamenán přesah i do zdravé populace. Navíc se oproti nebezpečnějším inhibitorům zpětného vychytávání monoaminů (kokain, metamfetamin) na těchto léčivech nerozvíjí závislost.

Největšími překážkami vývoje nootropik a jejich přenosu do klinické praxe zůstávají nekonzistentní výsledky preklinických a klinických studií a problémy s translací. Možné příčiny těchto problémů leží v absenci standardizovaných testů zaměřených striktně na jednotlivé aspekty kognice a její komplexnější a komplikovanější aplikace, v případě translace pak rozdíl ve fyziologii CNS hlodavců, primátů a člověka. Nově je nutné také řešit etické problémy spojené se zlepšováním kognitivního myšlení. Měli by i zdraví jedinci možnost participovat na zvyšování výkonnosti kognice pomocí medikace? Nakolik potom bude lidský intelekt výsledkem vlastních schopností a nakolik chemického dopingu? S nástupem stále efektivnějších nootropik se bude nutné nad těmito otázkami v příštích letech čím dál častěji zamýšlet.

8 Seznam použité literatury

1. Lanni, C. *et al.* Cognition enhancers between treating and doping the mind. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* **57**, 196–213 (2008).
2. Lynch, G., Palmer, L. C. & Gall, C. M. The likelihood of cognitive enhancement. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **99**, 116–129 (2011).
3. Froestl, W., Muhs, A. & Pfeifer, A. Cognitive enhancers (Nootropics). Part 1: drugs interacting with receptors. Update 2014. *J. Alzheimers Dis. JAD* **41**, 961–1019 (2014).
4. Malik, R., Sangwan, A., Saihgal, R., Jindal, D. P. & Piplani, P. Towards better brain management: nootropics. *Curr. Med. Chem.* **14**, 123–131 (2007).
5. Fond, G. *et al.* Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. *Psychiatry Res.* doi:10.1016/j.psychres.2015.07.006
6. Smith, D. H. Cognitive enhancers. *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Medicale Can.* **185**, 799 (2013).
7. Chinthapalli K. Bioethics researchers support use of cognitive enhancers. *BMJ* (2013).
8. Ragan, C. I., Bard, I., Singh, I. & Independent Scientific Committee on Drugs. What should we do about student use of cognitive enhancers? An analysis of current evidence. *Neuropharmacology* **64**, 588–595 (2013).
9. Rose, S. How smart are smart drugs? *Lancet* **372**, 198–199 (2008).
10. Cakic, V. Smart drugs for cognitive enhancement: ethical and pragmatic considerations in the era of cosmetic neurology. *J. Med. Ethics* **35**, 611–615 (2009).
11. Sofuoglu, M., DeVito, E. E., Waters, A. J. & Carroll, K. M. Cognitive enhancement as a treatment for drug addictions. *Neuropharmacology* **64**, 452–463 (2013).
12. Frenguelli, B. G. Cognitive enhancers: Molecules, mechanisms and minds. *Neuropharmacology* **64**, 1 (2013).
13. Sternberg, R. J., Sternberg, K. & Mio, J. *Cognitive psychology*. (Wadsworth, 2012).
14. Fu, W.-T., Hills, T. & Todd, P. M. Interfacing Mind and Environment: The Central Role of Search in Cognition. *Top. Cogn. Sci.* (2015).
15. Fröstl, W. & Maître, L. The families of cognition enhancers. *Pharmacopsychiatry* **22 Suppl 2**, 54–100 (1989).
16. Froestl, W., Muhs, A. & Pfeifer, A. Cognitive enhancers (nootropics). Part 2: drugs interacting with enzymes. Update 2014. *J. Alzheimers Dis. JAD* **42**, 1–68 (2014).
17. Froestl, W., Pfeifer, A. & Muhs, A. Cognitive enhancers (Nootropics). Part 3: drugs interacting with targets other than receptors or enzymes. Disease-modifying drugs. Update 2014. *J. Alzheimers Dis. JAD* **42**, 1079–1149 (2014).
18. Bubser, M., Byun, N., Wood, M. R. & Jones, C. K. in *Muscarinic Receptors* (eds. Fryer, A. D., Christopoulos, A. & Nathanson, N. M.) 121–166 (Springer Berlin Heidelberg, 2012).
19. Heishman, S. J., Kleykamp, B. A. & Singleton, E. G. Meta-analysis of the acute effects of nicotine and smoking on human performance. *Psychopharmacology (Berl.)* **210**, 453–469 (2010).
20. Gotti, C., Fornasari, D. & Clementi, F. Human neuronal nicotinic receptors. *Prog. Neurobiol.* **53**, 199–237 (1997).
21. Gotti, C., Riganti, L., Vailati, S. & Clementi, F. Brain Neuronal Nicotinic Receptors as New Targets for Drug Discovery. *Curr. Pharm. Des.* **12**, 407–28 (2006).

22. Rivera-Oliver, M. & Díaz-Ríos, M. Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases: A review. *Life Sci.* **101**, 1–9 (2014).
23. Ribeiro, J. A. & Sebastião, A. M. Caffeine and adenosine. *J. Alzheimers Dis. JAD* **20 Suppl 1**, S3–15 (2010).
24. Childs, E. & Wit, H. de. Subjective, behavioral, and physiological effects of acute caffeine in light, nondependent caffeine users. *Psychopharmacology (Berl.)* **185**, 514–523 (2006).
25. Stein, M. A., Krasowski, M., Leventhal, B. L., Phillips, W. & Bender, B. G. Behavioral and cognitive effects of methylxanthines. A meta-analysis of theophylline and caffeine. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **150**, 284–288 (1996).
26. James, J. E. Caffeine and cognitive performance: Persistent methodological challenges in caffeine research. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **124**, 117–122 (2014).
27. Palmada, M. & Centelles, J. J. Excitatory amino acid neurotransmission. Pathways for metabolism, storage and reuptake of glutamate in brain. *Front. Biosci. J. Virtual Libr.* **3**, d701–718 (1998).
28. Gravius, A., Pietraszek, M., Dekundy, A. & Danysz, W. Metabotropic glutamate receptors as therapeutic targets for cognitive disorders. *Curr. Top. Med. Chem.* **10**, 187–206 (2010).
29. Malykh, A. G. & Sadaie, M. R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs* **70**, 287–312 (2010).
30. Gouliarov, A. H. & Senning, A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **19**, 180–222 (1994).
31. Copani, A. *et al.* Nootropic drugs positively modulate alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-sensitive glutamate receptors in neuronal cultures. *J. Neurochem.* **58**, 1199–1204 (1992).
32. Ahmed, A. H. & Oswald, R. E. Piracetam defines a new binding site for allosteric modulators of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors. *J. Med. Chem.* **53**, 2197–2203 (2010).
33. Baumbarger, P. J., Muhlhauser, M., Zhai, J., Yang, C. R. & Nisenbaum, E. S. Positive Modulation of α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole Propionic Acid (AMPA) Receptors in Prefrontal Cortical Pyramidal Neurons by a Novel Allosteric Potentiator. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **298**, 86–102 (2001).
34. Spignoli, G. & Pepeu, G. Interactions between oxiracetam, aniracetam and scopolamine on behavior and brain acetylcholine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **27**, 491–495 (1987).
35. Carunchio, I., Pieri, M., Ciotti, M. T., Albo, F. & Zona, C. Modulation of AMPA receptors in cultured cortical neurons induced by the antiepileptic drug levetiracetam. *Epilepsia* **48**, 654–662 (2007).
36. Moriguchi, S. *et al.* Nefiracetam potentiates N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor function via protein kinase C activation and reduces magnesium block of NMDA receptor. *Mol. Pharmacol.* **71**, 580–587 (2007).
37. Kataoka, Y., Kohno, Y. & Watanabe, Y. Inhibitory action of nebracetam on various stimuli-evoked increases in intracellular Ca²⁺ concentrations in cultured rat cerebellar granule cells. *Jpn. J. Pharmacol.* **67**, 87–90 (1995).
38. Waegemans, T., Wilsher, C. R., Danniau, A., Ferris, S. H. & al, et. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: A meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* **13**, 217–24 (2002).

39. Bialer, M. *et al.* Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res.* **73**, 1–52 (2007).
40. Zhou, B. *et al.* Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav. EB* **12**, 305–310 (2008).
41. Dimond, S. J. & Brouwers, E. M. Increase in the power of human memory in normal man through the use of drugs. *Psychopharmacology (Berl.)* **49**, 307–309 (1976).
42. Grossman, L. *et al.* Effects of piracetam on behavior and memory in adult zebrafish. *Brain Res. Bull.* **85**, 58–63 (2011).
43. Nalini, K., Karanth, K. S., Rao, A. & Aroor, A. R. Effects of piracetam on retention and biogenic amine turnover in albino rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **42**, 859–864 (1992).
44. Soerensen, J. B. & Smith, D. F. Enhancement of Y-maze learning by piracetam, 2-thio-1-pyrrolidine-acetamide and 2-thio-1-pyrrolidine-thio-acetamide in rats. *J. Neural Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* **6**, 139–144 (1993).
45. Winnicka, K., Tomasiak, M. & Bielawska, A. Piracetam--an old drug with novel properties? *Acta Pol. Pharm.* **62**, 405–409 (2005).
46. Suppiramaniam, V. *et al.* Member of the Ampakine class of memory enhancers prolongs the single channel open time of reconstituted AMPA receptors. *Synapse* **40**, 154–158 (2001).
47. Lynch, G. & Gall, C. M. Ampakines and the threefold path to cognitive enhancement. *Trends Neurosci.* **29**, 554–562 (2006).
48. Porrino, L. J., Daunais, J. B., Rogers, G. A., Hampson, R. E. & Deadwyler, S. A. Facilitation of Task Performance and Removal of the Effects of Sleep Deprivation by an Ampakine (CX717) in Nonhuman Primates. *PLoS Biol* **3**, e299 (2005).
49. Arai, A. C., Xia, Y.-F. & Suzuki, E. Modulation of AMPA receptor kinetics differentially influences synaptic plasticity in the hippocampus. *Neuroscience* **123**, 1011–1024 (2004).
50. Lauterborn, J. C., Lynch, G., Vanderklish, P., Arai, A. & Gall, C. M. Positive Modulation of AMPA Receptors Increases Neurotrophin Expression by Hippocampal and Cortical Neurons. *J. Neurosci.* **20**, 8–21 (2000).
51. Hampson, R. E., Rogers, G., Lynch, G. & Deadwyler, S. A. Facilitative effects of the ampakine CX516 on short-term memory in rats: enhancement of delayed-nonmatch-to-sample performance. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **18**, 2740–2747 (1998).
52. Ingvar, M. *et al.* Enhancement by an Ampakine of Memory Encoding in Humans. *Exp. Neurol.* **146**, 553–559 (1997).
53. Lynch, G. Memory enhancement: the search for mechanism-based drugs. *Nat. Neurosci.* **5 Suppl 1**, 1035–8 (2002).
54. Lynch, G. Glutamate-based therapeutic approaches: ampakines. *Curr. Opin. Pharmacol.* **6**, 82–88 (2006).
55. Tiligada, E., Kyriakidis, K., Chazot, P. L. & Passani, M. B. Histamine pharmacology and new CNS drug targets. *CNS Neurosci. Ther.* **17**, 620–628 (2011).
56. Schwartz, J.-C. The histamine H3 receptor: from discovery to clinical trials with pitolisant. *Br. J. Pharmacol.* **163**, 713–721 (2011).
57. Cifariello, A., Pompili, A. & Gasbarri, A. 5-HT7 receptors in the modulation of cognitive processes. *Behav. Brain Res.* **195**, 171–179 (2008).

58. King, M. V., Marsden, C. A. & Fone, K. C. F. A role for the 5-HT_{1A}, 5-HT₄ and 5-HT₆ receptors in learning and memory. *Trends Pharmacol. Sci.* **29**, 482–492 (2008).
59. Müller, C. P. & Huston, J. P. Determining the region-specific contributions of 5-HT receptors to the psychostimulant effects of cocaine. *Trends Pharmacol. Sci.* **27**, 105–112 (2006).
60. Marchetti, E. *et al.* Modulation of memory processes and cellular excitability in the dentate gyrus of freely moving rats by a 5-HT₄ receptors partial agonist, and an antagonist. *Neuropharmacology* **47**, 1021–1035 (2004).
61. Terry, A. V. *et al.* Enhanced delayed matching performance in younger and older macaques administered the 5-HT₄ receptor agonist, RS 17017. *Psychopharmacology (Berl.)* **135**, 407–415 (1998).
62. Woolley, M. L., Bentley, J. C., Sleight, A. J., Marsden, C. A. & Fone, K. C. A role for 5-HT₆ receptors in retention of spatial learning in the Morris water maze. *Neuropharmacology* **41**, 210–219 (2001).
63. Čolović, M. B., Krstić, D. Z., Lazarević-Pašti, T. D., Bondžić, A. M. & Vasić, V. M. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Curr. Neuropharmacol.* **11**, 315–335 (2013).
64. Apud, J. A. *et al.* Tolcapone Improves Cognition and Cortical Information Processing in Normal Human Subjects. *Neuropsychopharmacology* **32**, 1011–1020 (2006).
65. Mary J. Savage, D. E. G. Advances in the development of kinase inhibitor therapeutics for Alzheimer's disease. *Drug Dev. Res.* **70**, 125 – 144 (2009).
66. Reneerkens, O. A. H., Rutten, K., Steinbusch, H. W. M., Blokland, A. & Prickaerts, J. Selective phosphodiesterase inhibitors: a promising target for cognition enhancement. *Psychopharmacology (Berl.)* **202**, 419–443 (2009).
67. Iversen, L. Neurotransmitter transporters and their impact on the development of psychopharmacology. *Br. J. Pharmacol.* **147 Suppl 1**, S82–88 (2006).
68. Wang, K. H., Penmatsa, A. & Gouaux, E. Neurotransmitter and psychostimulant recognition by the dopamine transporter. *Nature* **521**, 322–327 (2015).
69. Rothman, R. B. & Baumann, M. H. Monoamine transporters and psychostimulant drugs. *Eur. J. Pharmacol.* **479**, 23–40 (2003).
70. Sigmund Freud. Über Coca. *Zentralblatt Für Gesamte Ther.* **2**, 289–314 (1884).
71. Lin, J.-S., Hou, Y. & Jouvett, M. Potential brain neuronal targets for amphetamine-, methylphenidate-, and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93**, 14128–14133 (1996).
72. Methylphenidate. *DrugBank* (2013). at <<http://www.drugbank.ca/drugs/DB00422>>
73. Volkow, N. D. *et al.* Methylphenidate and cocaine have a similar in vivo potency to block dopamine transporters in the human brain. *Life Sci.* **65**, PL7–12 (1999).
74. YANG, L., WANG, Y.-F., LI, J. & FARAONE, S. V. Association of Norepinephrine Transporter Gene With Methylphenidate Response. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **43**, 1154–1158 (2004).
75. Hannestad, J. *et al.* Clinically relevant doses of methylphenidate significantly occupy norepinephrine transporters in humans in vivo. *Biol. Psychiatry* **68**, 854–860 (2010).
76. Wood, S., Sage, J. R., Shuman, T. & Anagnostaras, S. G. Psychostimulants and cognition: a continuum of behavioral and cognitive activation. *Pharmacol. Rev.* **66**, 193–221 (2014).

77. Dresel, S. H. J. *et al.* In vivo imaging of serotonin transporters with [^{99m}Tc]TRODAT-1 in nonhuman primates. *Eur. J. Nucl. Med.* **26**, 342 (1999).
78. Volkow, N. D. *et al.* Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am. J. Psychiatry* **155**, 1325–1331 (1998).
79. Wilens, T. E. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.* **28**, S46–53 (2008).
80. Volz, T. J. *et al.* Methylphenidate administration alters vesicular monoamine transporter-2 function in cytoplasmic and membrane-associated vesicles. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **323**, 738–745 (2007).
81. Mehta, M. A. *et al.* Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **20**, RC65 (2000).
82. Scahill, L., Carroll, D. & Burke, K. Methylphenidate: mechanism of action and clinical update. *J. Child Adolesc. Psychiatr. Nurs. Off. Publ. Assoc. Child Adolesc. Psychiatr. Nurses Inc* **17**, 85–86 (2004).
83. Easton, N., Marshall, F. H., Marsden, C. A. & Fone, K. C. F. Mapping the central effects of methylphenidate in the rat using pharmacological MRI BOLD contrast. *Neuropharmacology* **57**, 653–664 (2009).
84. Askenasy, E. P., Taber, K. H., Yang, P. B. & Dafny, N. Methylphenidate (Ritalin): behavioral studies in the rat. *Int. J. Neurosci.* **117**, 757–794 (2007).
85. Advokat, C. What are the cognitive effects of stimulant medications? Emphasis on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci. Biobehav. Rev.* **34**, 1256–1266 (2010).
86. Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O. & Heuser, I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol. Res. Off. J. Ital. Pharmacol. Soc.* **62**, 187–206 (2010).
87. Paterson, N. E. *et al.* Psychostimulant-like discriminative stimulus and locomotor sensitization properties of the wake-promoting agent modafinil in rodents. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **95**, 449–456 (2010).
88. Madras, B. K. *et al.* Modafinil Occupies Dopamine and Norepinephrine Transporters in Vivo and Modulates the Transporters and Trace Amine Activity in Vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **319**, 561–569 (2006).
89. Mitchell, H. A. *et al.* Behavioral responses of dopamine beta-hydroxylase knockout mice to modafinil suggest a dual noradrenergic-dopaminergic mechanism of action. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **91**, 217–222 (2008).
90. Ferraro, L. *et al.* The antinarcotic drug modafinil increases glutamate release in thalamic areas and hippocampus. *Neuroreport* **8**, 2883–2887 (1997).
91. Ferraro, L. *et al.* The effects of modafinil on striatal, pallidal and nigral GABA and glutamate release in the conscious rat: evidence for a preferential inhibition of striato-pallidal GABA transmission. *Neurosci. Lett.* **253**, 135–138 (1998).
92. Ferraro, L. *et al.* The Vigilance Promoting Drug Modafinil Increases Extracellular Glutamate Levels in the Medial Preoptic Area and the Posterior Hypothalamus of the Conscious Rat: Prevention by Local GABAA Receptor Blockade. *Neuropsychopharmacology* **20**, 346–356 (1999).
93. Minzenberg, M. J. & Carter, C. S. Modafinil: A Review of Neurochemical Actions and Effects on Cognition. *Neuropsychopharmacology* **33**, 1477–1502 (2007).

94. Piérard, C. *et al.* Effects of a vigilance-enhancing drug, modafinil, on rat brain metabolism: 2D COSY 1H-NMR study. *Brain Res.* **693**, 251–256 (1995).
95. Huang, Q., Zhang, L., Tang, H., Wang, L. & Wang, Y. Modafinil modulates GABA-activated currents in rat hippocampal pyramidal neurons. *Brain Res.* **1208**, 74–78 (2008).
96. Ishizuka, T., Sakamoto, Y., Sakurai, T. & Yamatodani, A. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci. Lett.* **339**, 143–146 (2003).
97. Shuman, T., Wood, S. C. & Anagnostaras, S. G. Modafinil and memory: effects of modafinil on Morris water maze learning and Pavlovian fear conditioning. *Behav. Neurosci.* **123**, 257–266 (2009).
98. Béracochéa, D., Celerier, A., Peres, M. & Pierard, C. Enhancement of learning processes following an acute modafinil injection in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **76**, 473–479 (2003).
99. Béracochéa, D. *et al.* Improvement of learning processes following chronic systemic administration of modafinil in mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **73**, 723–728 (2002).
100. Ellis, C. m. *et al.* Functional magnetic resonance imaging neuroactivation studies in normal subjects and subjects with the narcoleptic syndrome. Actions of modafinil. *J. Sleep Res.* **8**, 85–93 (1999).
101. Turner, D. C. *et al.* Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl.)* **165**, 260–269 (2003).
102. Randall, D. C. *et al.* Does modafinil enhance cognitive performance in young volunteers who are not sleep-deprived? *J. Clin. Psychopharmacol.* **25**, 175–179 (2005).
103. Randall, D. C., Shneerson, J. M. & File, S. E. Cognitive effects of modafinil in student volunteers may depend on IQ. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **82**, 133–139 (2005).
104. Sugden, C., Housden, C. R., Aggarwal, R., Sahakian, B. J. & Darzi, A. Effect of pharmacological enhancement on the cognitive and clinical psychomotor performance of sleep-deprived doctors: a randomized controlled trial. *Ann. Surg.* **255**, 222–227 (2012).