

Cognitieverbeterende stoffen

Citation for published version (APA):

Riedel, W., & Jolles, J. (1997). Cognitieverbeterende stoffen. *De Psycholoog*, 32(3), 90-94.

Document status and date:

Published: 01/01/1997

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Cognitieverbeterende stoffen

Wim Riedel en Jellemer Jolles

In een aantal grote westerse landen is het eerste geneesmiddel tegen de ziekte van Alzheimer geregistreerd. Deze registratie vormt een mijlpaal in de ontwikkeling van geneesmiddelen die primair tot doel hebben cognitieve functies te verbeteren. In dit artikel wordt een globaal overzicht gegeven van de stand van zaken op dit gebied. Bovendien wordt dieper ingegaan op de werking van cholinerge farmaca en hun effecten op cognitie.

In 1993 is in de Verenigde Staten het middel tacrine (Cognex®) geregistreerd als eerste geneesmiddel tegen de ziekte van Alzheimer. Het klinisch onderzoek naar de effectiviteit van dit middel heeft als belangrijkste uitkomstmaat de score op het cognitieve gedeelte van de Alzheimer's Disease Assessment Scale (Stern et al., 1994). Dit betekent dat dit middel therapeutisch in eerste instantie is gericht op de cognitieve functies van de patiënten. Uiteraard probeert men met dit middel ook de gedragsstoornissen bij de ziekte van Alzheimer te behandelen, maar in dit artikel belichten we alleen de effecten van psychofarmaca op cognitieve functies. Uit klinisch geneesmiddelenonderzoek is gebleken dat tacrine de cognitieve achteruitgang bij Alzheimerpatiënten in ieder geval kan vertragen. Daar staat tegenover dat relatief veel patiënten de bijwerkingen op de leverfunctie niet verdragen (Wagstaff & McTavish, 1994). De kostenbatenanalyse die men in zo'n geval kan maken, heeft een aantal landen bij gebrek aan bestaande effectieve therapie doen besluiten tacrine te registreren. Deze registratie kan revolutionair worden genoemd vanwege haar impact op het investeringsgedrag van farmaceutische industrieën. Als gevolg van de registratie van tacrine zullen er de komende jaren ongetwijfeld meer en betere varianten worden ontwikkeld (Davis et al., 1995). De sceptici – en die bevinden zich voor een belangrijk deel ook in Nederland omdat het middel hier niet is geregistreerd – wijzen op de bijwerkingen, het geringe effect en het louter symptoombestrijdende karakter van deze farmacotherapie. Bovendien mag hardop worden gezegd dat de oogst wel wat mager is na dertig jaar onderzoek, waarbij om de zoveel jaar van de daken werd geschreeuwd dat 'de geheugenpil' er nu echt aan zat te komen (Bylinski, 1986).

Noötropica, 'cognition enhancers' en 'smart drugs'

De term *noötropica* is in 1963 geïntroduceerd bij de ontwikkeling van piracetam. Op grond van de kenmerken van deze stof werden noötropica omschreven als stoffen die 'geheugen en leren bevorderen, tot een facilitatie van communicatie tussen de hemisferen leiden, neuroprotectie tot gevolg hebben, en zo goed als geen bijwerkingen hebben.'

(Giurgea, 1972) Uitgaande van deze eigenschappen ligt het voor de hand dat deze stoffen als therapeutische doelen het tegengaan van cognitieve veroudering en dementie hebben. Sindsdien zijn vele nieuwe stoffen ontwikkeld met ditzelfde doel. De meeste voldeden niet aan de definitie van noötropica en in de Angelsaksische literatuur spreekt men dan ook sinds enige tijd over *cognition enhancers*, die primair gedefinieerd zijn in termen van hun effect. Veel stoffen, zoals bijvoorbeeld cafeïne en nicotine, hebben ook cognitieverbeterende eigenschappen (Riedel et al., 1995). Aspecten van cognitieverbetering kunnen ook worden bereikt met psychostimulantia en antidepressiva, maar deze stoffen worden geen *cognition enhancers* genoemd omdat dat niet hun meest karakteristieke werking is. De term noötropica wordt nog wel gebruikt maar verwijst vrijwel uitsluitend naar de piracetam-achtige stoffen die de racetam-substructuur (2-oxopyrrolidineacetic acid derivaat) bevatten (Goulijev & Senning, 1994).

De centrale these rond *smart drugs* is dat men door gebruik ervan cognitief of intellectueel *boven het normale niveau* zou kunnen uitstijgen (Dean et al., 1993). Bij noötropica en *cognition enhancers* wordt vooral gedacht aan verbetering van het cognitief functioneren uitgaande van een *suboptimaal* niveau. De onderliggende idee is die van reversibele cognitieve capaciteitsvermindering die kan worden veroorzaakt door veroudering, vermoeidheid, depressie, zuurstoftekort, enzovoort. Noötropica en *cognition enhancers* zouden de aanwezige cognitieve capaciteit ('resources') weer optimaal doen benutten.

De term 'smart drugs' verwijst naar dezelfde noötropica en *cognition enhancers*, maar binnen een subcultuur van gebruik en gebruikers die niet zozeer door de wetenschap, maar vooral door de commercie en door zichzelf voor de gek wordt gehouden. Zo bestaan er in Nederland smart drug shops, waar – veelal illegaal – middelen als piracetam, vasopressine en l-deprenyl, worden verkocht. Deze middelen hebben in onderzoek wellicht een aantal keren een positief effect laten zien, maar evenzovele keren niet. Baat het niet dan schaadt het niet, zou je zeggen. Er is echter reden om aan te nemen dat het in sommige gevallen wel schaadt. L-deprenyl bijvoorbeeld, heeft zelf geen directe schadelijke

bijwerking, maar zou wel de bijwerkingen van andere medicijnen of genotsmiddelen kunnen versterken (Schneider et al., 1994). Daarnaast kan men zich afvragen: waarom geld uitgeven aan iets dat niet werkt? Zo is er op dit moment een enorme hype rond zogenaamde, overigens volstrekt legale en onschadelijke, smart drinks als Red Bull® en Black Booster®, die worden aangeprezen omdat ze 'mega-hoeveelheden' cafeïne en guarana zouden bevatten. Niets is minder waar. De hoogste cafeïneconcentratie (het guarana-actieve gedeelte inclusief) in deze drankjes is 320 mg per liter. In een normaal blikje van 0,25 liter zit dus maximaal 80 mg cafeïne, hetgeen minder is dan in een kopje koffie dat volgens standaardrecept 85 mg cafeïne bevat (Schaafsma, 1989). Ter vergelijking, een goed gezette espresso bevat 180 mg cafeïne.

Therapeutische categorieën en doelgroepen

De ontwikkeling van cognitieverbeterende stoffen suggereert dat er therapeutische categorieën bestaan waarvoor deze middelen zijn bestemd. Hierboven is de ziekte van Alzheimer genoemd. Afgezien van de genoemde twijfels over de effectiviteit van de middelen, zijn pogingen om psychofarmaca te ontwikkelen die effectief zijn tegen 'normale cognitieve veroudering' (ouderdomsvergeetachtigheid), veelal gestrand op de onmogelijkheid ze als zodanig te registreren. Want ouderdomsvergeetachtigheid is geen erkend ziektebeeld.

Deze problematiek hangt samen met het wereldwijde gebrek aan consensus over de onderliggende vraag of ouderdomsvergeetachtigheid normaal is of niet. Zo schrijven artsen in Duitsland zeer voortvarend cognitieverbeterende stoffen voor aan patiënten die klagen over vergeetachtigheid, terwijl zo'n indicatie in Nederland niet bestaat. Crook et al. (1986) hebben gepoogd het begrip ouderdomsvergeetachtigheid te operationaliseren aan de hand van objectief meetbare diagnostische criteria ('criteria for age-associated memory impairment', AAMI-criteria). Dit heeft er in ieder geval toe geleid dat veel onderzoek naar cognitieverbeterende stoffen bij ouderdomsvergeetachtigheid volgens dezelfde criteria is uitgevoerd. Kort samengevat gaat het om personen van vijftig jaar en ouder, die klagen over achteruitgang van hun geheugen ten opzichte van vroeger (vaker afspraken vergeten, sleutels kwijt zijn, et cetera) en die op minstens één geheugentest meer dan één standaarddeviatie beneden het gemiddelde voor jonge volwassenen scoren. Daarnaast zijn er exclusiecriteria, voornamelijk gericht op het uitsluiten van medische/psychiatrische pathologie waaraan vergeetachtigheid kan worden toegeschreven, zoals dementie, depressie, diabetes, neurotrauma en gebruik van psychofarmaca. Het voordeel van de AAMI-criteria is een zekere methodologische uniformiteit. Het nadeel ervan is dat een groot deel van de populatie gezonde personen boven de vijftig jaar eraan voldoet, waardoor de 'patiëntengroep' nogal heterogeen is. Sinds 1994 is er in DSM IV een diagnostische categorie 'cognitieve veroudering' omschreven ('age-related cognitive decline, 780.9' (APA, 1994)). Bij beide definities is uitgegaan van subjectieve geheugenachteruitgang en objectief aantoonbare cognitieve stoornissen die enkel op leeftijd zijn terug te voeren en die niet binnen een diagnose

dementie vallen. Het verschil tussen ouderdomsvergeetachtigheid volgens AAMI-criteria en cognitieve veroudering volgens DSM IV is dat bij de eerste voldaan moet worden aan het criterium 'prestatie één standaarddeviatie beneden het gemiddelde van jonge volwassenen op minimaal één uit drie standaard geheugentests'. In de DSM IV wordt de cognitieve achteruitgang niet louter toegespitst op geheugen, maar afhankelijk gesteld van cognitieve functies in het algemeen. Deze laatste kunnen worden bepaald met standaard neuropsychologische tests, en worden de functies vergeleken met de normen van de eigen leeftijdscategorie.

Geneesmiddelen tegen ouderdomsvergeetachtigheid

Hoewel er voor ouderdomsvergeetachtigheid en cognitieve veroudering geen enkel middel bestaat waarvan de werking ondubbelzinnig is aangetoond, valt te verwachten dat dit op vrij korte termijn zal veranderen. Er zijn nu reeds meer en betere tacrine-achtige stoffen in ontwikkeling en de kans is zeer groot dat een aantal van die middelen voor de ziekte van Alzheimer geregistreerd zal worden. Bij middelen voor cognitieve veroudering bestaat deze kans ook, maar meer dan bij de ziekte van Alzheimer zal registratie vooral afhangen van een gunstig bijwerkingsprofiel. Omdat ouderdomsvergeetachtigheid en cognitieve veroudering voortekenen van dementie kunnen zijn (Jolles et al., 1995), zal de druk op registratie en voorschrijving groot worden. Verder is duidelijk dat de ziekte van Alzheimer, en in sterkere mate cognitieve veroudering, een groeiende vorm is, wat de druk op geneesmiddelenontwikkeling voor deze doelgroepen nog verder zal doen toenemen (Pepeu, 1994).

Ten slotte valt nog op te merken dat stoffen als piracetam (Noötropil®), co-dergocrine (Hydergine®) en ginkgo biloba (Tebonin®, Tanakan®, Rökan®, Kaveri®) in landen als Duitsland en Frankrijk op grote schaal worden voorgeschreven aan ouderen met ouderdomsvergeetachtigheid, terwijl de voorschrijvende medici daar in slechts circa twintig procent van de gevallen enig effect van verwachten (Stoppe et al., 1995). Overigens is een middel als piracetam ook in Nederland op de markt met de indicatie 'centrale duizeligheid', maar sommige huisartsen schrijven dit middel voor aan patiënten die over hun geheugen klagen.

Voedingsmiddelen tegen vergeetachtigheid

Er is een ontwikkeling gaande om stoffen waarvan de cognitieverbeterende werking – hoe klein ook – is aangetoond en die bovendien geen noemenswaardige schadelijke werking hebben (zoals bijvoorbeeld fosfatidylserine), in de toekomst zonder recept (bijvoorbeeld als voedings-supplement) verkrijgbaar te stellen (Anonymus, 1995). Bij sommige stoffen is dat al het geval; bijvoorbeeld lecithine, dat onder andere veel voorkomt in eidooier en sojaboon. De geclaimde effectiviteit daarvan moet nu nog met een korreltje zout worden genomen. Ook dat zal echter veranderen. Bij voedingsproducten worden de wettelijke eisen voor claims als 'verbetert het geheugen', wereldwijd aangescherpt. Dergelijke claims moeten worden gestaafd met wetenschappelijk onderzoek dat aan dezelfde (strengere) eisen dient te voldoen als klinisch geneesmiddelenonderzoek.

Smart drugs: koffie en tabak?

Zoals eerder opgemerkt, wordt door de apostelen van de smart drugs verkondigd dat deze stoffen ook bij normale gezonde jonge mensen tot een vergroting van hun cognitieve en/of intellectuele capaciteiten kunnen leiden. Slechts bij de stof nicotine is voor deze veronderstelling enige steun gevonden (Warburton, 1992; Warburton et al., 1984). Nicotine verbetert de prestatie van gezonde vrijwilligers op aandachts- en geheugentaken (Rusted et al., 1994). Ook is gerapporteerd dat de Raven IQ-score significant verbeterde na toediening van nicotine (Stough et al., 1994). Een Brits epidemiologisch onderzoek bij zeventuizend mensen liet zien dat jarenlang dagelijks gebruik van cafeïne in koffie en thee, geassocieerd was met betere prestaties op reactietijd-, visuospatiele redeneer- en geheugentaken (Jarvis, 1993). Er werd een positief lineair verband gerapporteerd tussen de dagelijkse cafeïneconsumptie en cognitieve prestatie. In de studie was gecontroleerd voor de samenhang met sociale klasse, opleidingsniveau, huisbezit, alcoholgebruik, rookgewoonte, gebruik van kalmeringsmiddelen en subjectief ervaren gezondheid.

Het bestrijden van 'stupid drugs'

Smart drugs worden in gebruikerskringen ook aangewend om residu-effecten (katers) te bestrijden van alcohol- en xtc. Beide stoffen gaan gepaard met cognitief dysfunctioneren (Hindmarch et al., 1991; Krystal et al., 1992; Schneider et al., 1994). De vraag of er smart drugs bestaan die in die zin effectief zijn, of die wellicht negatieve effecten hebben op aspecten van drugsmisbruik, is op basis van publicaties nauwelijks te beantwoorden. Van de zogenaamde serotonine₂-antagonisten, die eigenlijk mislukt zijn als cognition enhancers, wordt beweerd dat ze effectief zouden zijn in de behandeling van onder andere alcoholverslaving (Costall & Naylor, 1992). Van veel stoffen die als cognition enhancer door het leven gaan, doen – hoofdzakelijk off-the-record – spectaculaire verhalen de ronde over hun werking bij het tegengaan van de (cognitief incapaciterende) effecten van alcohol. Dit geldt bijvoorbeeld voor piracetam. Of het hierbij om de cognitieve effecten gaat of om symptomen van andere aard, is niet helemaal duidelijk. In een (niet-gepubliceerde) studie waarin wij de proef op de som hebben genomen, bleek dat piracetam wel de door alcohol geïnduceerde evenwichtsverstoring kon tegengaan, maar niet de vertraagde informatieverwerking. Wederom zijn er slechts voor cafeïne (Azcona et al., 1995; Hasenfratz et al., 1993) en nicotine (Kerr et al., 1991) studies bekend waaruit blijkt dat deze stof cognitieve functies verbetert, die door voorafgaand alcoholgebruik zijn verslechterd. Voorts is cafeïne enigszins effectief in het bestrijden van cognitieve disfunctie door slaapmiddelenkaters (Mattila et al., 1992; Rush et al., 1994).

Co-medicatie

Ten slotte zouden cognitieverbeterende stoffen kunnen worden voorgeschreven ter begeleiding van medicatie waarvan bekend is dat zij cognitieve disfunctie als bijwerking heeft, zoals antidepressiva, antipsychotica en antihistaminica.

Bij antihistaminica (middelen tegen hooikoorts) is zo'n ontwikkeling reeds gaande. Het middel acrivastine dat cognitieverlechterende bijwerkingen vertoont, wordt in combinatie gegeven met pseudo-efedrine, een stimulerend middel waardoor de cognitieve bijwerkingen weer verdwijnen (Ramaekers & O'Hanlon, 1994). Zulke combinaties zijn ook denkbaar bij antidepressiva en antipsychotica – al moet gezegd worden dat het natuurlijk beter is eerst op zoek te gaan naar doeltreffende medicatie zonder cognitieve bijwerkingen. Er is zelfs gesuggereerd dat het excessieve rook- en koffiedrinkgedrag van psychiatrische patiënten dient om de cognitieve bijwerkingen van psychofarmaca te bestrijden (Van Putten, 1989).

Bij het gebruik van antidepressiva zijn er ook andere nieuwe inzichten. Bij depressies treden vrijwel altijd cognitieve dysfuncties op (geheugenproblemen en aandachtsstoornissen). Bij de behandeling van depressie is pas recent de overtuiging ontstaan dat verbetering van die dysfuncties vrijwel altijd optreedt, wanneer er maar antidepressiva worden gegeven die geen negatieve cognitieve bijwerkingen hebben. Vaak worden nog de oude tricyclische antidepressiva gegeven, terwijl deze middelen juist cognitieve stoornissen kunnen veroorzaken. Cognitieverbetering wordt vaak gezien bij de categorieën antidepressiva die bekend zijn als selectieve serotonine-heropnameremmers (Geretsegger et al., 1994) en reversibele MAO-A-remmers. Bovendien blijkt dat deze cognitieverbetering niet alleen een indirect gevolg is van opklaring van de depressie (Fudge et al., 1990), maar ook rechtsreeks farmacologisch gemedieerd kan worden (Wesnes et al., 1990). Dit betekent dus dat er cognitieverbeterende antidepressiva bestaan. Een soortgelijke trend is ook te constateren bij de ontwikkeling van antipsychotica (Davidson & Keefe, 1995). Het betreft hier de zogenaamde atypische antipsychotica, stoffen met minder cognitieverlechterende bijwerkingen dan de klassieke neuroleptica. De vraag of er atypische antipsychotica zijn die intrinsiek cognitieverbeterende eigenschappen hebben, kan (nog) niet worden beantwoord.

Werkingen en mechanismen

Globaal beschreven berusten werkingsmechanismen van cognitieverbeterende stoffen op het verbeteren van de effectiviteit van de neurotransmissie door acetylcholine, nora-drenaline, serotonine, dopamine en glutamaat. Daarnaast is ook de bescherming tegen zuurstoftekort belangrijk; door verbetering van hersendoorbloeding, versterking van het zenuwcelmembraan, verhoging van de gehalten aan zenuwuit-groefactor en verhoging van het hersenmetabolisme door verbeterd energietransport en verhoogde glucoseopname. Een voorbeeld van een goed uitgezocht werkingsmechanisme is dat van tacrine. Deze stof is een zogenaamde cholinesteraseremmer: hij remt de activiteit van het enzym acetylcholinesterase, dat zorgt voor de afbraak van acetylcholine. Doordat de afbraak van acetylcholine wordt geremd, neemt de totale hoeveelheid acetylcholine in de synaptische spleet toe en daarmee de effectiviteit en duur van de acetylcholine-neurotransmissie. Daarnaast is bekend dat acetylcholine een belangrijke functie vervult bij leren en geheugen. Wanneer bij gezonde normale proefpersonen de acetylcholine-neuro-

transmissie wordt geblokkeerd met de zuivere acetylcholine-antagonist scopolamine, ontstaan gedurende de tijd dat deze stof werkzaam is, vooral geheugenstoornissen en in mindere mate vertraging van informatieverwerking (Riedel, 1995). Deze verschijnselen zijn samengevat in de 'cholinerge hypothese van geriatrische dysfunctie' (Bartus et al., 1982).

Dat tacrine bij Alzheimerpatiënten tot een vertraagde achteruitgang leidt, komt vooral doordat bij deze patiënten de acetylcholine-omzet verlaagd is en er een pathologische afname van cholinerge neuronen plaatsvindt. Verhoging van de acetylcholine-omzet zou de pathologische afname van cholinerge neuronen op de lange duur kunnen vertragen. Dit effect kan ook worden bereikt met agonisten van cholinerge neuronen, of met precursors van acetylcholine. Er zijn twee typen acetylcholine-receptoren: muscarine- en nicotine-receptoren. De stof nicotine werkt dus als agonist van de nicotine-acetylcholine-receptor. De muscarine-receptoren zijn weer onder te verdelen in vijf subtypen: M1 t/m M5. De verfijning van cognitieverbeterende stoffen die het cholinerge systeem activeren zonder ernstige bijwerkingen, valt te verwachten van bijvoorbeeld selectieve muscarine M1-agonisten, omdat muscarine-M1-receptoren vooral in de hersenen voorkomen en minder in de periferie (Larson et al., 1991). De precursors van acetylcholine, zoals bijvoorbeeld lecithine, hebben als bezwaar dat ze de bloedsheersbarrière niet passeren en daardoor niet in staat zijn bij te dragen aan een verhoogde acetylcholine-omzet in de hersenen.

Voor een uitgebreide behandeling van stoffen die in de literatuur als cognition enhancer worden genoemd en hun bijbehorende werkingsmechanismen zij verwezen naar Riedel en Jolles (1996). Voor een uitgebreide behandeling van de diagnostische indicaties voor cognition enhancers zij verwezen naar Jolles et al. (1995).

Besluit

De cholinerge hypothese die ten grondslag ligt aan cognitiefverbetering met farmaca, is eigenlijk vooral voor cognitiefpsychologen interessant: er is veel onderzoek gedaan waarbij cholinerge stoffen werden gebruikt om de neurochemische basis van aandacht en geheugen te bestuderen (Callaway et al., 1992; Rusted & Warburton, 1989; Warburton & Wesnes, 1984). Een andere implicatie van de cholinerge hypothese is dat psychofarmaca die als bijwerking blokkering van acetylcholine-receptoren hebben, geheugenstoornissen veroorzaken. Dit effect is vooral bekend bij tricyclische antidepressiva (Riedel & Van Praag, 1995), maar komt ook voor bij behandeling met antipsychotica, antihistaminica en anti-parkinson middelen.

Voor de therapie van de ziekte van Alzheimer valt er slechts een marginaal effect te verwachten van behandeling met cholinerge stoffen. Maar bij gebrek aan andere werkzame stoffen, kan zelfs een marginaal effect macro-economische gevolgen hebben. Uitstel van het moment van opname in een verpleeghuis met gemiddeld één tot twee maanden betekent al een forse kostenbesparing in de gezondheidszorg. De registratie van één cholinerge stof zoals tacrine, zal belangrijke gevolgen hebben voor ontwikkelin-

gen in de farmaceutische industrieën. Velen van hen zullen eerder kiezen voor een relatief snelle ontwikkeling van een cholinerge 'me-too' drug, die in vergelijking met tacrine iets selectiever zal zijn en iets minder bijwerkingen zal hebben, dan het jarenlang volgen van geldverslindende researchprogramma's op basis van meer innovatieve, maar ook meer speculatieve farmacologische strategieën. Onder deze laatste valt bijvoorbeeld de ontwikkeling van stoffen die rechtstreeks ingrijpen op het amyloid-eiwit, dat betrokken is bij de vorming van zogenaamde 'seniele tangles' en 'plaques' in de hersenen. Hoe dan ook zal de kennis over de neurochemische basis van cognitie toenemen.

In Nederland is experimentele behandeling van Alzheimerpatiënten met tacrine mogelijk bij psychiatrische en/of neurologische afdelingen van enkele academische ziekenhuizen in onder andere Maastricht, Groningen en Amsterdam.

Literatuur

- Anonymus (1995). Brain foods in de 21ste eeuw. *Vlees in Voeding*, 12, 7-9.
- APA (Ed.). (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fourth edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Azcona, O., Barbanj, M.J., Torrent, J. & Janc, F. (1995). Evaluation of the central effects of alcohol and caffeine interaction. *Br J Clin Pharmacol*, 40, 393-400.
- Bartus, R.T., Dean, R.L., Beer, B. & Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*, 217, 408-417.
- Bylinski, G. (1986). Medicine's next marvel: the memory pill. *Fortune*, 48-51.
- Callaway, E., Halliday, R. & Naylor, H. (1992). Cholinergic activity and constraints on information processing. *Biological Psychology*, 33, 1-22.
- Costall, B. & Naylor, R.J. (1992). Anxiolytic potential of 5-HT₃ receptor antagonists. *Pharmacol Toxicol*, 70, 157-162.
- Crook, T., Bartus, R.T., Ferris, S.H., Whitehouse, P., Cohen, G.D. & Gershon, S. (1986). Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change. Report of a National Institute of Mental Health work group. *Developmental Neuropsychology*, 2, 261-276.
- Davidson, M. & Keefe, R. (1995). Cognitive impairment as a target for pharmacological treatment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 17, 123-129.
- Davis, R.E., Doyle, P.D., Carroll, R.T., Emmerling, M.R. & Jaen, J. (1995). Cholinergic therapies for Alzheimer's disease. Palliative or disease altering? *Arzneimittelforschung*, 45, 425-431.
- Dean, W., Morgenthaler, J. & Fowkes, S. (1993). *Smart Drugs II: the next generation. New drugs and nutrients to improve your memory and increase your intelligence* (Vol. 2). Menlo Park, CA: Health Freedom Publications.
- Fudge, J.L., Perry, P.J., Garvey, M.J. & Kelly, M.W. (1990). A comparison of the effect of fluoxetine and trazodone on the cognitive functioning of depressed outpatients. *J Affect Disord*, 18, 275-280.
- Geretsegger, C., Böhrer, F. & Ludwig, M. (1994). Paroxetine in the elderly depressed patient: randomized comparison with fluoxetine of efficacy, cognitive and behavioural effects. *International Clinical Psychopharmacology*, 9.
- Giurgea, C.E. (1972). Vers une pharmacologie de l'activité intégrative du cerveau. *Actual Pharmacologie*, 25, 115-157.
- Goulliaev, A.H. & Senning, A. (1994). Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Research Reviews*, 19, 180-222.
- Hasenratz, M., Bunge, A., Dal Pra, G. & Itatig, K. (1993). Antagonistic effects of caffeine and alcohol on mental performance parameters. *Pharmacol Biochem Behav*, 46, 463-465.
- Hindmarch, I., Kerr, J.S. & Sherwood, N. (1991). The effects of alcohol and other drugs on psychomotor performance and cognitive function. *Alcohol & Alcoholism*, 26, 71-79.
- Jarvis, M. (1993). Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance? *Psychopharmacology*, 110, 45-52.
- Jolles, J., Verhey, F.R.J., Riedel, W.J. & Houx, P.J. (1995). Cognitive impairment in elderly people: predisposing factors and implications for experimental drug studies. *Drugs & Aging*, 7, 459-479.
- Kerr, J.S., Sherwood, N. & Hindmarch, I. (1991). Separate and combined effects of the social drugs on psychomotor performance. *Psychopharmacology Berl*, 104, 113-119.

- Krystal, J.H., Price, L.H., Opsahl, C., Ricaurte, G.A. & Heninger, G.R. (1992). Chronic 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA) use: effects on mood and neuropsychological function? *Am J Drug Alcohol Abuse*, 18, 331-341.
- Larson, E.W., Pfenning, M.A. & Richelson, E. (1991). Selectivity of antimuscarinic compounds for muscarinic receptors of human brain and heart. *Psychopharmacology Berl*, 103, 162-165.
- Mattila, M.E., Mattila, M.J. & Nuotto, E. (1992). Caffeine moderately antagonizes the effects of triazolam and zopiclone on the psychomotor performance of healthy subjects. *Pharmacol Toxicol*, 70, 286-289.
- Pepeu, G. (1994). Memory disorders: novel treatments, clinical perspective. *Life Sci*, 55, 2189-2194.
- Ramaekers, J.G. & O'Hanlon, J.F. (1994). Acrivastine, terfenadine and diphenhydramine effects on driving performance as a function of dose and time after dosing. *Eur J Clin Pharmacol*, 47, 261-266.
- Riedel, W.J. (1995). *Cognition enhancing drugs, cholinergic function and age-related decline*. Maastricht: Neuropsych Publishers.
- Riedel, W.J., Hogervorst, E., Lebourg, R.L.A.M., Verhey, F.R.J., Van Praag, H.M. & Jolles, J. (1995). Caffeine attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans. *Psychopharmacology*, 122, 158-168.
- Riedel, W.J. & Jolles, J. (1996). Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drugs & Aging*, 8, 245-274.
- Riedel, W.J. & Praag, H.M. van (1995). Avoiding and managing anticholinergic effects of antidepressants. *CNS Drugs*, 3, 245-259.
- Rush, C.R., Higgins, S.T., Hughes, J.R. & Bickel, W.K. (1994). Acute behavioral effects of triazolam and caffeine, alone and in combination, in humans. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2, 211-222.
- Rusted, J., Graupner, L., O'Connell, N. & Nicholls, C. (1994). Does nicotine improve cognitive function? *Psychopharmacology*, 115, 547-549.
- Rusted, J.M. & Warburton, D.M. (1989). Cognitive models and cholinergic drugs. *Neuropsychobiology*, 21, 31-36.
- Schaafsma, G. (1989). De samenstelling van koffie in Nederland: cafeïne, mineralen, sporelementen en vitamines. *Voeding*, 50, 223.
- Schneider, L.S., Tariot, P.N. & Goldstein, B. (1994). Therapy with l-deprenyl (selegiline) and relation to abuse liability. *Clin Pharmacol Ther*, 56, 750-756.
- Stern, R.G., Mohs, R.C., Davidson, M., Schmeidler, J., Silverman, J., Kramer Ginsberg, E., Searcey, T., Bierer, L. & Davis, K.L. (1994). A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry*, 151, 390-396.
- Stöppe, G., Sandholzer, H., Staedt, J., Winter, S., Kiefer, J. & Ruther, E. (1995). Reasons for prescribing cognition enhancers in primary care. Results of a representative survey in Lower Saxony, Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 33, 486-490.
- Stough, C., Mangan, G., Bates, T. & Pellett, O. (1994). Smoking and Raven IQ. *Psychopharmacology*, 116, 382-384.
- Van Putten, R. (1989). Het gebruik van koffie, thee en tabak door psychiatrische patiënten: reden voor verontrusting? *Janssen medisch wetenschappelijk nieuws*, 4, 387-393.
- Wagstaff, A.J. & McTavish, D. (1994). Tacrine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in Alzheimer's disease. *Drugs Aging*, 4, 510-540.
- Warburton, D.M. (1992). Nicotine as a cognitive enhancer. *Progress in Neuro Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 16, 181-191.
- Warburton, D.M. & Wesnes, K. (1984). Drugs as research tools in psychology: cholinergic drugs and information processing. *Neuropsychobiology*, 11, 121-132.
- Warburton, D.M., Wesnes, K. & Revell, A. (1984). Smoking and academic performance. *Current Psychological Research and Reviews*, 3, 25-31.
- Wesnes, K., Aarand, R. & Lorscheid, T. (1990). Potential of moclobemide to improve cerebral insufficiency identified using a scopolamine model of aging and dementia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 360, 71-72.

Summary

The registration of tacrine, the first anti-dementia drug, in a number of western countries is regarded as a milestone in the area of the development of cognition enhancing drugs. New developments are expected in this area due to the registration of tacrine. Nootropic drugs, cognition enhancers and smart drugs refer to roughly the same class of substances which share in common their in many cases hypothetical property of enhancing cognitive function. These hypotheses refer to cognition enhancement in patients suffering from Alzheimer's Disease, age-related cognitive decline and age-associated memory impairment. The present article describes the current status as to cognition enhancing drugs, including antidepressants and antipsychotics. In particular cholinergic mechanisms that affect cognitive function are considered.

Dr. W.J. Riedel is universitair docent farmacopsychologie bij de vakgroep Psychiatrie & Neuropsychologie van de Universiteit Maastricht, Postbus 616, 6200 MD Maastricht. E-mail Wim.Riedel@NP.UniMaas.NL.

Prof.dr. J. Jolles is hoogleraar Neuropsychologie en Biologische Psychologie aan dezelfde universiteit.