

Pharmacological cognitive enhancement – non medical use of psychostimulatory drugs

Farmakologiczne wzmocnienie procesów kognitywnych – pozamedyczne wykorzystanie leków psychostymulujących

Jolanta B. Zawilska, Maria Człapińska

ABSTRACT

During the last two decades, an increasing interest in non-medical use of pharmacological cognitive enhancement (PCE) has been noticed. Among PCE drugs, there are psychostimulants, including methylphenidate, amphetamines and modafinil. PCE is used by different groups of people, mainly by students, but also surgeons, stock brokers, athletes, video game players, poker players. Effects

of the aforementioned psychostimulants on cognitive processes are consistently dependent on individual and situational factors as well as the cognitive domain in question and applied analytical approach. Evidence from several studies shows that methylphenidate, amphetamines and modafinil have limited pro-cognitive effects, especially when applied to subjects performing complex tasks. Furthermore, they can deteriorate planning and cognitive flexibility. Adverse events produced by these drugs, mainly cardiovascular, psychiatric and neurologic, pose considerable safety risks on the consumers.



Received 12.02.2018
Accepted 24.03.2018

AFFILIATION / AFILIACJA

Zakład Farmakodynamiki Uniwersytet Medyczny w Łodzi

KEYWORDS

- methylphenidate
- amphetamine-dextroamphetamine
- modafinil
- cognitive processes

SŁOWA KLUCZOWE

- metylofenidat
- amfetamina-dekstroamfetamina
- modafinil
- procesy kognitywne

CORRESPONDENCE ADDRESS / ADRES DO KORESPONDENCJI

Jolanta B. Zawilska
Zakład Farmakodynamiki Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, Poland
phone: +48 42 677 92 94
email: jolanta.zawilska@umed.lodz.pl

STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich dwóch dekad obserwuje się wzrastające zainteresowanie związkami, które mogą poprawić wydajność procesów kognitywnych, tak zwanych *pharmacological cognitive enhancement* (PCE), w tym lekami o działaniu psychostymulującym: metylofenidatem, amfetaminą/dekstroamfetaminą i modafinilem. Użytkownikami psychostymulujących CE są przede wszystkim studenci i uczniowie szkół średnich, a także (w mniejszym stopniu) chirurdzy, sportowcy oraz osoby pracujące w zawodach o wysokim stopniu konkurencyjności. Wpływ wyżej wymienionych leków na procesy kognitywne osób zdrowych zależy od danej osoby i jej sprawności umysłowej, warunków, w których prowadzony jest test lub wykonywane zadania, a także od badanego procesu poznawczego. Wyniki wielu badań wskazują na to, że PCE nie poprawia znacząco funkcji poznawczych rozumianych jako kompleksowa całość.

Co więcej, związki psychostymulujące mogą pogarszać wyniki zadań wymagających planowania i przystosowania się do nowych sytuacji. Metylofenidat, amfetamina/dekstroamfetamina i modafinil mogą wywoływać

różne działania toksyczne, głównie sercowo-naczyniowe, psychiczne i neurologiczne. Ponadto stosowanie metylofenidatu i amfetamin pociąga za sobą ryzyko rozwoju tolerancji i uzależnienia.

Introduction

Over the last few decades, the prevalence of the use of psychotropic drugs contrary to medical indications has alarmingly increased. The abuse of prescription sleeping, sedative and analgesic drugs is not uncommon. Their use without a physician's recommendation as well as not following the dosage increase their side effects and often lead to the development of tolerance and addiction. Particularly noteworthy are the results of the ESPAD study, which show that the prevalence of sleeping and sedative drug use among schoolchildren (15–18 years of age) in Poland is among the highest in Europe (ESPAD, 2015). At the turn of the century, a wide range of abused psychotropic drugs was broadened by compounds that may improve the efficiency of cognitive processes, the so-called "pharmacological cognitive enhancement" (PCE) (Busardò *et al.* 2016, Dance 2016, Farah 2015). In 2009, Schermer *et al.* defined PCE as "pharmacological interventions that are intended to improve certain mental functions and go beyond currently accepted medical indications". The PCE phenomenon has many common names, including "Neuroenhancement," "Cosmetic Neurology," "Academic Performance Enhancement," "Botox for the brain," "Academic Doping" (Franke *et al.* 2014). Despite its growing popularity and acceptance by various social groups, pharmacological enhancement of cognitive processes is still relatively unknown. To determine whether and to what extent the used drugs affect the brain functions of healthy people, an extensive multicentre research is needed. The key question to be answered is the question of long-term effects on health as well as social and economic impact of PCE.

In order to intensify cognitive processes, different groups of compounds are used (Advocat and Scheithauer 2013, Albertson *et al.* 2016, Franke *et al.* 2014, Lanni *et al.* 2008):

1. Over-the-counter compounds that are most popular, include caffeine, L-tyrosine, L-carnitine, acetyl-L-carnitine, lecithin, *Ginkgo biloba* preparations.
2. Prescription drugs:
 - a) used in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): methylphenidate and combination of amphetamine and dextroamphetamine (AMPH);
 - b) modafinil, which is used to treat hypersomnia in narcolepsy, sleep apnoea syndrome and during shift work;

- c) used in Alzheimer's disease: acetylcholinesterase inhibitors (donepezil, galantamine, rivastigmine), NMDA-type glutamate receptor antagonists (memantine) and ampakine;
 - d) piracetam – used to improve metabolism and cerebral circulation, memory and concentration in people with cerebral atherosclerosis, after injuries and strokes, and in children with reading and behavioural disorders.
3. Psychoactive compounds under legal control – drugs (amphetamine, methamphetamine, ecstasy) and psychoactive "legal highs."

The aim of this paper is to present data on three drugs that are most commonly used by people without neurological disorders in order to improve cognitive processes: methylphenidate (MPH), amphetamine (AMPH) and modafinil. The discussed issues include the neurochemical mechanism of the above mentioned drugs and their impact on cognitive processes and emotions, the prevalence of use by healthy people and the reasons underlying it as well as side effects.

Neurochemical mechanism of the drugs

Methylphenidate – MPH, methyl-2-phenyl-2-(piperidin-2-yl) acetate – increases extracellular levels of dopamine (DA) and noradrenaline (NA) by inhibiting the reuptake of these neurotransmitters from synaptic cleft to neuron; this reuptake utilises specific transport proteins, DAT and NET respectively (Zimmer 2017). It was also shown that MPH indirectly stimulates prefrontal cortex neurons and that the process is based on the activation of alpha-2 adrenoceptors and D1-DA (Arnstern *et al.* 2005); it also intensifies synaptic transmission in this structure of the brain with NMDA receptors (Zhang *et al.* 2012).

AMPH increases extracellular concentrations of DA and NA monoaminergic neurotransmitters and, to a small extent, 5-HT. AMPH are substrates for DAT, NET and SERT. After penetrating the neuron, by acting on a vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2), they release DA, NA and 5-HT from the vesicles into the cytosol, thus increasing the pool of neurotransmitters released when the neuron is stimulated. In addition, AMPH inhibits the recovery of monoamines and their degradation by MAO (Heal *et al.* 2013).

Modafinil – (diphenylmethyl)-sulfinyl-2-acetamide – has complex pharmacological effects on the central

nervous system (Mereu *et al.* 2013, Minzenberg and Carter 2008). It increases extracellular DA and NA levels in the prefrontal cortex and thalamus by inhibiting the reuptake of these monoamines. In vitro studies showed that modafinil binds with DAT and NET to a smaller extent than methylphenidate or amphetamine; whereas in human brain imaging studies using PET technique, it affected DAT with a level similar to methylphenidate (Mereu *et al.* 2013, Minzenberg and Carter 2008). In addition, the drug increased extracellular levels of glutamate in the thalamus < hypothalamus < striatum = hippocampus and lowered levels of GABA in the cerebral cortex < striatum = hypothalamus < thalamus = hippocampus = substantia nigra = nucleus accumbens septi (Mereu *et al.* 2013, Minzenberg and Carter 2008). Modafinil intensified the central serotonergic and histaminergic transmission (Mereu *et al.* 2013, Minzenberg and Carter 2008). In electrophysiological studies, it intensified NA-induced inhibition of sleep promoting neurons in the ventrolateral part of the preoptic nucleus (Gallopín *et al.* 2004).

What is the prevalence of the use of psychostimulants in order to improve cognitive processes among healthy people?

Surveys indicate that cognitive enhancement psychostimulators are used without medical indications mainly by secondary school students, with higher prevalence rates in the US than in Europe. In American studies, 5–9% of secondary school students and 5–35% of university students admitted to using CE psychostimulators at least once in their lives (Arria *et al.* 2017, McCabe *et al.* 2005, Munro *et al.* 2017, Teter *et al.* 2006). Among users, the majority were white men, students with low grades, students who often skipped classes and members of student associations (Arria *et al.* 2008, DeSantis *et al.* 2010, Dussault and Weyandt 2013, Munro *et al.* 2017, Teter *et al.* 2006). The percentage of students from universities in Greece, France, Ireland, Israel, Germany, Switzerland, the UK and Italy who have used MPH or AMPH at least once in their lives varied between approximately 1% and 11% (Cohen *et al.* 2015, Emanuel *et al.* 2013, Lazuras *et al.* 2017, Maier *et al.* 2013, 2015, Majori *et al.* 2017, Micoulaud-Franchi *et al.* 2014, Ott and Biller-Androno 2014, Singh *et al.* 2014). Among students using psychostimulatory cognitive enhancers, risky drinking of alcohol (including binge drinking) and problems related to drinking alcohol, taking drugs, as well as greater impulsiveness were observed more frequently. Many of them spent less time on studying and more time on social life, which translated into measurably lower grades on exams (Arria *et al.* 2008). Psychostimulatory cognitive enhancers are also used by university staff, surgeons, sportsmen, people working in highly competitive professions – financiers, stockbrokers or computer programmers (e.g. from Silicon Valley

(d'Angelo *et al.* 2017, Dietz *et al.* 2013, 2016, Franke *et al.* 2013, Maher 2008). A survey of 198 “online” poker players found that 28% of them used psychotropic drugs without medical indication, including AMPH – 17.8%, MPH – 5.6% and modafinil – 1% (Caballero *et al.* 2015). Risk factors for the use of psychostimulants as brain enhancers include depression, anxiety, phobia, stress and excessive impulsiveness (Dussault and Weyandt 2013, Teter *et al.* 2010, Verdi *et al.* 2016).

The main reasons for non-medical use of psychostimulatory cognitive enhancers are usually the improvement of concentration, better work organisation, faster and more precise performance of mental work, the possibility of studying/working for a longer period of time without fatigue and the need for rest (Benson *et al.* 2015, Emanuel *et al.* 2013, Ilieva et Farah 2015, León *et al.* 2017, Maier *et al.* 2013, Munro *et al.* 2017, Teter *et al.* 2006). Some healthy people take psychostimulants to get “high” or simply out of curiosity (Benson *et al.* 2015, León *et al.* 2017, Munro *et al.* 2017, Teter *et al.* 2006).

Impact on emotions and cognitive processes

Functional brain imaging by MRI, where respondents were shown photographs of faces that caused fear, showed that modafinil (but not MPH) increased activation of prefrontal cortex and amygdala. Changes in activity in the frontal gyrus of the cortex correlated positively with subjective feeling of fear and depression (Schmidt *et al.* 2017a). In facial emotional recognition task (FERT), people who were given modafinil or MPH erroneously indicated anger/fury more often than people who were given placebo (Dolder *et al.* 2017). During tasks requiring concentration, MPH and modafinil increased the activity of the frontal and parietal cortex, while in the case of tasks based on inhibition of the motor response (e.g. in the *go/no go* test), they increased the activity of the striatum (Schmidt *et al.* 2017b). On the other hand, the stimulation of the parietal cortex, cingulate cortex and thalamus during mathematical calculations was significantly weakened under the influence of MPH (Volkow *et al.* 2008).

In healthy volunteers, MPH (40 mg) intensified operational spatial memory, which was accompanied by a decrease in blood flow in the prefrontal and parietal cortex areas. The greatest improvement in operating spatial memory was observed in people with low initial memory efficiency (Mehta *et al.* 2000). MPH had a weak positive effect on focus and vigilance (Ilieva *et al.* 2015, Linssen *et al.* 2014); it improved verbal learning, but did not affect visual learning (Linssen *et al.* 2014). The results of research of Elliott *et al.* (1997) suggest that MPH improves the performance of new tasks, while it impairs the performance of previously learned tasks. In healthy volunteers aged 61, MPH (20 and 40 mg) did not affect working memory and attention span, which suggests

that it is not likely to be an effective drug to counteract the cognitive decline that progresses with age (Turner *et al.* 2013).

Ilieva *et al.* (2013), using a wide range of cognitive tests, analysed the impact of AMPH (Adderall) on the cognitive processes of young people without neurological disorders, including episodic memory, operating memory, creativity and learning achievements. The obtained results indicated the lack of significant influence of the drug on the examined parameters. In spite of this, most of the respondents were convinced that they performed tasks better after taking the drug. Similar results were obtained in later studies (Cropsey *et al.* 2017, Ilieva *et al.* 2015).

In healthy individuals, modafinil increased vigilance and concentration, reduced response time, improved spatial planning and remembering visual patterns. Such effects were more visible in people with sleep deprivation. This drug reduced impulsiveness and caused better and faster adaptation to new life situations (Franke *et al.* 2014). It was suggested that the improvement in the accuracy of the task performed caused by modafinil was due to the fact that we first analyse and evaluate the problem and only then we react appropriately. In research conducted by Randall *et al.* (2004), modafinil did not affect operating spatial memory, executive functions, short term verbal memory, or long-term memory. In people with sleep deprivation, repeated doses of modafinil did not prevent deterioration of cognitive processes (Repantis *et al.* 2010). Franke *et al.* (2017), while studying the influence of methylphenidate, modafinil and caffeine on the results of computer chess game (twenty 15-minute rounds in two sessions), observed that under the influence of the above mentioned compounds, the time of thinking during the game was significantly extended, which resulted in a greater number of lost rounds.

In turn, in the case of winning rounds, the players achieved better results compared to the group receiving the placebo. The authors of the paper suggest that pharmacological modification of complex cognitive processes during the performance of difficult tasks consists mainly in the modification of decision making. The results of tasks that require further consideration may be improved by PCE in the absence of a time limit and worsened when the task is to be performed within a strict time frame.

The effectiveness of PCE in healthy individuals remains a matter of debate (d'Angelo *et al.* 2017, Ragan *et al.* 2013, Repantis *et al.* 2010, Smith and Farah, 2011). The impact of psychostimulant drugs on cognitive processes depends on the respective individual and their mental fitness, the conditions in which the test is carried out or tasks performed as well as on the cognitive process in question (Caviola and Faber 2015, Gvirtz *et al.* 2017, van der Schaaf *et al.* 2013). The placebo effect also plays an important role in the subjective assessment of PCE performance (Looby and Earlewine, 2011). A number of

studies indicate that PCE does not significantly improve cognitive functions as a whole (Ilieva *et al.* 2013, Looby *et al.* 2011, Marracini *et al.* 2016, Repantis *et al.* 2010) and does not significantly affect students' performance (Advokat 2010, Arria *et al.* 2017, Ilieva *et al.* 2013, Marracini *et al.* 2016, Munro *et al.* 2017, Vrecko, 2013). Moreover, psychostimulant compounds can worsen the outcomes of tasks that require planning and adapting to new situations (Advokat 2010, Ilieva *et al.* 2013, 2015). The studies, which analysed the executive functions (cognitive flexibility, verbal fluency, counting, planning and decision making) did not show statistically significant differences under the influence of MPH and AMPH compared to groups taking placebo (Weyandt *et al.* 2016). The results of studies on the impact of PCE on cognitive control depended largely on the behavioural parameter studied and do not allow to draw clear conclusions. Some of the tests evaluating reaction inhibition control (e.g. in the *go/no go* test) show a small but statistically significant beneficial effect of MPH and AMPH (Ilieva *et al.* 2015). MPH and AMPH improved the working memory to a small but statistically significant extent (Ilieva *et al.* 2015). It is assumed that if these drugs are used during memory consolidation, they can significantly improve long-term information storage (Advokat 2010).

Side effects of psychostimulant CE

Psychostimulant CE has a wide range of adverse effects (Benson *et al.* 2015, Weyandt *et al.* 2016). Most commonly described are insomnia (mainly after modafinil), loss of appetite and weight, dry mouth and circulatory disorders, such as tachycardia and hypertension, as well as myocardial infarction and cardiac arrest. These drugs can also result in mental disorders (delusions, psychosis, panic attacks, aggression attacks, emotional instability, mood depression, suicidal ideation, addiction), neurological disturbances (headaches and dizziness, pupil dilation, vision disorders, convulsions). Higher doses of AMPH and MPH may have an euphoric effect. It is suggested that the risk of developing addiction to psychostimulants is associated with age and increases with decreasing the age at which the use of these compounds for non-medical purposes was started. Study of McCabe *et al.* (2007) found that 12.6% of those who started using PCE at the age of 19 had become addicted to psychostimulant compounds. The use of long-lasting preparations reduces the risk of addiction.

Summary

Over the past two decades, there has been a growing interest in compounds that can improve the performance of cognitive processes, the so-called "pharmacological cognitive enhancement" (PCE), including

psychostimulants such as methylphenidate, amphetamine/dextroamphetamine and modafinil. The impact of these drugs on the cognitive processes of healthy individuals depends on many factors, including mental fitness, the conditions in which the test is conducted or tasks performed, as well as the cognitive process studied. The use of psychostimulant CE entails a number of side effects and can lead to addiction. The question

whether methylphenidate, amphetamine/dextroamphetamine and modafinil significantly improve the efficiency of cognitive processes in healthy subjects has not been explicitly addressed in the studies conducted so far. Moreover, we do not know the remote consequences of using these drugs for non-medical purposes, and their use by healthy people is increasingly controversial from an ethical point of view (Vagwala *et al.* 2017). ■

Wstęp

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat niepokojąco wzrasta rozpowszechnienie używania leków psychotropowych niezgodnie ze wskazaniami medycznymi. Powszechnie znane jest zjawisko nadużywania wydawanych na recepty leków nasennych, uspokajających i przeciwbólowych. Zarówno ich stosowanie bez zalecenia lekarza, jak i nieprzestrzeganie dawkowania nasila działania uboczne i często prowadzi do rozwoju tolerancji i uzależnienia. Na szczególną uwagę zasługują wyniki badań ankietowych ESPAD, które pokazują, że wskaźnik używania leków nasennych i uspokajających przez młodzież szkolną (15–18 lat) w Polsce należy do najwyższych w Europie (ESPAD 2015). Na przełomie XX i XXI wieku do szerokiej gamy nadużywanych leków psychotropowych dołączyły związki, które mogą poprawić wydajność procesów kognitywnych, tzw. *pharmacological cognitive enhancement* (PCE) (Busardò i wsp. 2016, Dance 2016, Farah 2015). W 2009 roku Schermer i wsp. zdefiniowali PCE jako „*pharmacological interventions that are intended to improve certain mental functions and that go beyond currently accepted medical indications*”. Fenomen PCE posiada wiele potocznych nazw, między innymi *neuroenhancement*, *cosmetic neurology*, *academic performance enhancement*, *botox for the brain*, *academic doping* (Franke i wsp. 2014). Pomimo wzrastającej popularności, a także akceptacji przez różne grupy społeczne, farmakologiczne wspomaganie procesów kognitywnych nadal pozostaje zjawiskiem stosunkowo słabo poznanym. Określenie, czy i w jakim stopniu używane leki wpływają na funkcje mózgu osób zdrowych, wymaga szeroko zakrojonych, wielośrodkowych badań. Kluczowym pytaniem, które oczekuje na odpowiedź, są odległe skutki zdrowotne, społeczne i ekonomiczne PCE.

W celu nasilenia procesów kognitywnych wykorzystywane są różne grupy związków (Advocat i Scheithauer 2013, Albertson i wsp. 2016, Franke i wsp. 2014, Lanni i wsp. 2008):

1. Związki dostępne bez recepty, które cieszą się największą popularnością, między innymi kofeina, L-tyrozyna, L-karnityna, acetylo-L-karnityna, lecytyna, preparaty z *Ginkgo biloba*.

2. Leki dostępne na receptę:

- a) stosowane w leczeniu zespołu nadreaktywności ruchowej z deficytem uwagi (ADHD): metylofenidat i połączenie amfetaminy z dekstroamfetaminą;
- b) modafinil stosowany w leczeniu nadmiernej senności w przebiegu narkolepsji, zespołu bezdechu sennego i podczas pracy zmianowej;
- c) stosowane w chorobie Alzheimerera: inhibitory acetylocholinoesterazy (donezepil, galantamina, riwastygmina), antagoniści receptora glutaminergicznego typu NMDA (memantyna) i ampakiny;
- d) piracetam – stosowany w celu poprawy metabolizmu i krążenia mózgowego, pamięci i koncentracji u osób z miażdżycą naczyń mózgowych, po urazach i udarach mózgu, oraz u dzieci z zaburzeniami czytania i zachowania.

3. Związki psychostymulujące objęte kontrolą prawną – narkotyki (amfetamina, metamfetamina, ekstazy) i „dopalacze” o działaniu psychostymulującym.

Celem pracy jest przedstawienie danych na temat trzech leków, które są najczęściej stosowane przez osoby bez zaburzeń neurologicznych w celu poprawienia procesów kognitywnych: mefetylofenidat (MPH), amfetaminy (AMPH) i modafinil. Poruszane zagadnienia obejmują neurochemiczny mechanizm działania wyżej wymienionych leków i ich wpływ na procesy kognitywne i emocje, rozpowszechnienie używania przez osoby zdrowe i powody leżące u jego podłoża, a także działania niepożądane.

Neurochemiczny mechanizm działania

Metylofenidat – MPH, metylo-2-fenyl-2-(piperidin-2-yl)octan – zwiększa zewnątrzkomórkowe poziomy dopaminy (DA) i noradrenaliny (NA) przez hamowanie wychwytu zwrotnego tych neuroprzekaźników z przestrzeni synaptycznej do neuronu; wychwyt ten przebiega przy udziale specyficznych białek transportujących, odpowiednio DAT i NET (Zimmer 2017). Wykazano ponadto, że MPH pośrednio pobudza neurony kory przedczołowej, a u podłoża tego procesu leży aktywacja receptorów α_2 -adrenergicznych i D1-DA (Arnstern i wsp. 2005), oraz nasila transmisję synaptyczną w tej

strukturze mózgu przebiegającą przy udziale receptorów NMDA (Zhang i wsp. 2012).

AMPH zwiększają zewnątrzkomórkowe stężenia neuroprzekazników monoaminergicznych DA i NA, a w małym stopniu 5-HT. AMPH są substratami dla DAT, NET i SERT. Po wnikięciu do neuronu, działając na pęcherzykowy transporter typu 2 dla monoamin (VMAT2) powodują uwalnianie DA, NA i 5-HT z pęcherzyków do cytosolu, zwiększając w ten sposób pulę neuroprzekazników uwalnianą podczas pobudzenia neuronu. Ponadto AMPH hamują wychwyt zwrotny monoamin i ich rozkład przez MAO (Heal i wsp. 2013).

Modafinil – (difenylometylo)-sulfinylo-2-acetamid – wywiera złożone działania farmakologiczne na ośrodkowy układ nerwowy (Mereu i wsp. 2013, Minzenberg i Carter 2008). Zwiększa zewnątrzkomórkowe poziomy DA i NA w korze przedczołowej i wzgórzu przez hamowanie wychwyty zwrotnego tych monoamin. W badaniach *in vitro* wykazano, że modafinil wiązał się do DAT i NET słabiej niż metylofenidat czy amfetamina, natomiast w badaniach obrazowania mózgu człowieka techniką PET działał na DAT z siłą zbliżoną do metylofenidatu (Mereu i wsp. 2013, Minzenberg i Carter 2008). Ponadto lek ten zwiększał zewnątrzkomórkowe poziomy glutaminianu we wzgórzu < podwzgórzu < prążkowiu = hipokampie, a obniżał poziom GABA w korze mózgowej < prążkowiu = podwzgórzu < wzgórzu = hipokampie = istocie czarnej = jądrze półleżącym przegrody (Mereu i wsp. 2013, Minzenberg i Carter 2008). Modafinil nasilał ośrodkową transmisję serotoninerpiczną i histaminergiczną (Mereu i wsp. 2013, Minzenberg i Carter 2008). W badaniach elektrofizjologicznych nasilał wywołane przez NA hamowanie czynności neuronów promujących sen w brzuszno-tylnej części jądra przedwzrokowego (Gallopini i wsp. 2004).

Jakie jest rozpowszechnienie stosowania leków psychostymulujących w celu poprawy procesów kognitywnych przez osoby zdrowe?

Badania ankietowe wskazują na to, że użytkownikami psychostymulujących CE bez wskazań medycznych są przede wszystkim studenci i uczniowie szkół średnich, przy czym wskaźniki rozpowszechnienia stosowania tych związków są wyższe w USA niż w Europie. W badaniach amerykańskich do stosowania psychostymulujących CE co najmniej raz w życiu przyznało się 5–9% uczniów szkół średnich oraz 5–35% studentów szkół wyższych (Arria i wsp. 2017, McCabe i wsp. 2005, Munro i wsp. 2017, Teter i wsp. 2006). W grupie użytkowników przeważali biali mężczyźni, studenci z niskimi ocenami, studenci często opuszczający zajęcia i członkowie stowarzyszeń studenckich (Arria i wsp. 2008, DeSantis i wsp. 2010, Dussault i Weyandt 2013, Munro i wsp. 2017, Teter i wsp. 2006). Odsetek studentów uniwersytetów w Grecji, Francji, Irlandii,

Izraelu, Niemczech, Szwajcarii, Wielkiej Brytanii i Włoszech, którzy stosowali MPH bądź AMPH co najmniej raz w życiu wahał się od około 1 do 11% (Cohen i wsp. 2015, Emanuel i wsp. 2013, Lazuras i wsp. 2017, Maier i wsp. 2013, 2015; Majori i wsp. 2017, Micoulaud-Franchi i wsp. 2014, Ott i Biller-Androno 2014, Singh i wsp. 2014). Wśród studentów stosujących psychostymulujące CE częściej obserwowano ryzykowne picie alkoholu (w tym *binge drinking*) i problemy związane z piciem alkoholu, zażywanie narkotyków oraz większą impulsywność. Wielu z nich poświęcało mniej czasu na studiowanie, a więcej na życie towarzyskie, co przekładało się na wymiennie słabsze oceny z egzaminów (Arria i wsp. 2008). Po psychostymulujące CE sięgają także pracownicy uczelni wyższych, chirurdzy, sportowcy, osoby pracujące w zawodach o wysokim stopniu konkurencyjności – finansiści, maklerzy giełdowi czy programiści komputerowi (np. z Doliny Krzemowej) (d'Angelo i wsp. 2017, Dietz i wsp. 2013, 2016, Franke i wsp. 2013, Maher 2008). Badania ankietowe przeprowadzone na grupie 198 „internetowych” pokerzystów wykazały, że 28% z nich stosowało leki psychotropowe bez wskazań medycznych, w tym AMPH – 17,8%, MPH – 5,6% i modafinil – 1% (Caballero i wsp. 2015). Wśród czynników zwiększających ryzyko stosowania leków o działaniu psychostymulującym jako wzmacniaczy czynności mózgu wymienia się depresję, niepokój, lęk, stres i nadmierną impulsywność (Dussault i Weyandt 2013, Teter i wsp. 2010, Verdi i wsp. 2016).

Jako główne powody zażywania psychostymulujących CE w celach niemedycznych zwykle podaje się poprawę koncentracji, lepszą organizację pracy, szybsze i bardziej precyzyjne wykonywanie pracy umysłowej, możliwość studiowania/pracowania przez dłuższy czas bez zmęczenia i potrzeby odpoczynku (Benson i wsp. 2015, Emanuel i wsp. 2013, Ilieva i Farah 2015, León i wsp. 2017, Maier i wsp. 2013, Munro i wsp. 2017, Teter i wsp. 2006). Część zdrowych osób zażywa leki psychostymulujące po to, aby być „na haju” lub po prostu z ciekawości (Benson i wsp. 2015, León i wsp. 2017, Munro i wsp. 2017, Teter i wsp. 2006).

Wpływ na emocje i procesy poznawcze

W badaniach funkcjonalnego obrazowania mózgu techniką MRI, w których respondentom pokazywano zdjęcia twarzy wywołujące strach, wykazano, że modafinil (ale nie MPH) zwiększał aktywację kory przedczołowej i jąder migdałowatych. Zmiany aktywności w zakręcie czołowym kory korelowały dodatnio z subiektywnym odczuciem strachu i nastroju depresyjnego (Schmidt i wsp. 2017a). W teście rozpoznawania emocji na podstawie obrazu twarzy (*facial emotional recognition task*; FERT) osoby, którym podano modafinil lub MPH, mylnie wskazywały na złość/gniew częściej niż osoby, które otrzymały placebo (Dolder i wsp. 2017). Podczas

wykonywania zadań wymagających skupienia MPH i modafinil zwiększały aktywność kory czołowej i ciemieniowej, natomiast w przypadku zadań opartych na zahamowaniu reakcji ruchowej (np. w teście *go/no go*) nasilały aktywność prążkowania (Schmidt i wsp. 2017b). Z kolei, pobudzenie kory ciemieniowej, zakrętu obręczy i wzgórze w trakcie wykonywania obliczeń matematycznych ulegało znacznemu osłabieniu pod wpływem MPH (Volkow i wsp. 2008).

U zdrowych ochotników MPH (40 mg) nasilał operacyjną pamięć przestrzenną, czemu towarzyszyło zmniejszenie przepływu krwi w obszarach kory przedczołowej i ciemieniowej. Największą poprawę operacyjnej pamięci przestrzennej obserwowano u osób z niską wyjściową efektywnością pamięci (Mehta i wsp. 2000). MPH wywierał słaby korzystny wpływ na skupienie uwagi i czujność (Ilieva i wsp. 2015, Linssen i wsp. 2014), poprawiał naukę werbalną, ale nie wpływał na naukę wzrokową (Linssen i wsp. 2014). Wyniki badań Elliotta i wsp. (1997) sugerują, że MPH poprawia wykonywanie nowych zadań, natomiast upośledza wykonywanie zadań poprzednio wyuczonych. U zdrowych ochotników w wieku 61 lat MPH (20 i 40 mg) nie wpływał na pamięć operacyjną i utrzymywanie uwagi, co sugeruje, że prawdopodobnie nie będzie to skuteczny lek przeciwdziałający postępującemu wraz z wiekiem osłabieniu procesów poznawczych (Turner i wsp. 2003).

Ilieva i wsp. (2013), wykorzystując szeroki wachlarz testów poznawczych, analizowali wpływ AMPH (preparat Adderall) na procesy kognitywne młodych osób bez zaburzeń neurologicznych, w tym na pamięć epizodyczną, pamięć operacyjną, kreatywność i osiągnięcia w nauce. Uzyskane wyniki wskazywały na brak znaczącego wpływu leku na badane parametry. Pomimo tego większość badanych osób była przekonana o tym, że lepiej wykonywała zadania po zażyciu leku. Podobne wyniki uzyskano w późniejszych badaniach (Cropsey i wsp. 2017, Ilieva i wsp. 2015).

U zdrowych osób modafinil zwiększał czujność i koncentrację uwagi, skracał czas reakcji, poprawiał planowanie przestrzenne oraz zapamiętywanie wzorców wzrokowych; działania te były silniej wyrażone u osób z deprivacją snu. Lek ten zmniejszał impulsywność oraz powodował lepsze i szybsze dostosowanie się do nowych sytuacji życiowych (Franke i wsp. 2014). Sugerowano, że poprawa precyzyjności wykonania zadania przez modafinil wynika stąd, że najpierw analizuje się i ocenia problem, a dopiero potem odpowiednio reaguje. W badaniach przeprowadzonych przez Randalla i wsp. (2004) modafinil nie wpływał na operacyjną pamięć przestrzenną, funkcje wykonawcze, krótkotrwałą pamięć słowną i na pamięć długotrwałą. U osób z deprivacją snu powtarzane dawki modafinilu nie zapobiegały pogorszeniu procesów kognitywnych (Repantis i wsp. 2010).

Franke i wsp. (2017), badając wpływ metylofenidatu, modafinilu i kofeiny na wyniki komputerowej gry szachistów (dwadzieścia 15-minutowych rund w dwóch sesjach), zaobserwowali, że pod wpływem wyżej wymienionych związków okres namyślenia się podczas gry uległ znacznemu wydłużeniu, co skutkowało większą liczbą przegranych rund. Z kolei w przypadku rund wygranych gracze uzyskiwali lepsze wyniki w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Autorzy pracy sugerują, że farmakologiczna modyfikacja złożonych procesów kognitywnych podczas wykonywania trudnych zadań polega głównie na modyfikacji podejmowania decyzji. Wyniki zadań, które wymagają głębszego namysłu mogą ulec poprawie przez PCE w sytuacji braku limitu czasowego, a pogorszeniu, gdy dane zadanie ma być wykonane w sztywnych ramach czasowych.

Skuteczność PCE u zdrowych osób pozostaje nadal kwestią dyskusyjną (d'Angelo i wsp. 2017, Ragan i wsp. 2013, Repantis i wsp. 2010, Smith i Farah 2011). Wpływ leków psychostymulujących na procesy kognitywne zależy od danej osoby i jej sprawności umysłowej, warunków, w których prowadzony jest test lub wykonywane zadania, a także od badanego procesu poznawczego (Caviola i Faber 2015; Gvirts i wsp. 2017, van der Schaaf i wsp. 2013). W subiektywnej ocenie działania PCE istotną rolę odgrywa także efekt placebo (Looby i Earlewine 2011). Wyniki wielu badań wskazują na to, że PCE nie poprawia znacząco funkcji poznawczych rozumianych jako kompleksowa całość (Ilieva i wsp. 2013, Looby i wsp. 2011, Marracini i wsp. 2016, Repantis i wsp. 2010) i nie wpływa w istotny sposób na oceny uzyskiwane przez studentów (Advokat 2010, Arria i wsp. 2017, Ilieva i wsp. 2013, Marracini i wsp. 2016, Munro i wsp. 2017, Vrecko 2013). Co więcej, związki psychostymulujące mogą pogarszać wyniki zadań wymagających planowania i przystosowywania się do nowych sytuacji (Advokat 2010, Ilieva i wsp. 2013, 2015). W badaniach, w których analizowano funkcje wykonawcze (elastyczność poznawczą, płynność słowną, liczenie, planowanie i podejmowanie decyzji), nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pod wpływem MPH i AMPH w porównaniu z grupami otrzymującymi placebo (Weyandt i wsp. 2016). Wyniki badań nad wpływem PCE na kontrolę poznawczą w dużej mierze zależały od badanego parametru behawioralnego i nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. W niektórych testach oceniających kontrolę hamowania reakcji (np. w teście *go/no-go*) wykazano mały, ale statystycznie znamienny korzystny wpływ MPH i AMPH (Ilieva i wsp. 2015). MPH i AMPH w małym, ale statystycznie znamiennym stopniu poprawiały pamięć roboczą (Ilieva i wsp. 2015). Przypuszcza się, że jeżeli leki te są stosowane podczas konsolidacji pamięci, to mogą w znacznym stopniu poprawiać długotrwałe przechowywanie informacji (Advokat 2010).

Działania niepożądane psychostymulujących CE

Psychostymulujące CE wywierają szerokie spektrum działań niepożądanych (Benson i wsp. 2015, Weyandt i wsp. 2016). Najczęściej opisywane są bezsenność (głównie po modafinilu), zmniejszenie apetytu i spadek masy ciała, suchość w jamie ustnej oraz zaburzenia ze strony układu krążenia – tachykardia i nadciśnienie tętnicze; może także dojść do zawału serca i nagłej śmierć sercowej. W wyniku działania tych leków występują ponadto zaburzenia psychiczne (urojenia, psychozy, napady paniki, napady agresji, niestabilność emocjonalna, obniżenie nastroju, myśli samobójcze, uzależnienie), neurologiczne (ból i zawroty głowy, rozszerzenie źrenic, zaburzenia widzenia, drgawki). Wyższe dawki AMPH i MPH mogą działać euforyzująco. Sugeruje się, że ryzyko rozwoju uzależnienia od psychostymulantów związane jest z wiekiem i wzrasta wraz z obniżaniem wieku, w którym rozpoczęto stosowanie tych związków w celach pozamedycznych. Badania McCabe i wsp. (2007) wykazało, że 12,6% osób, które zaczęły stosować PCE w wieku 19 lat, uzależniło się od związków psychostymulujących. Stosowanie preparatów o przedłużonym działaniu zmniejsza ryzyko uzależnienia.

Podsumowanie

W ciągu ostatnich dwóch dekad obserwuje się wzrastające zainteresowanie związkami, które mogą poprawić wydajność procesów kognitywnych, tak zwanych *pharmacological cognitive enhancement* (PCE), w tym lekami o działaniu psychostymulującym: metylofenidatem, amfetaminą/dekstroamfetaminą i modafinilem. Wpływ wyżej wymienionych leków na procesy kognitywne osób zdrowych zależy od wielu czynników, w tym sprawności umysłowej, warunków, w których prowadzony jest test lub wykonywane są zadania, a także od badanego procesu poznawczego. Stosowanie psychostymulujących CE pociąga za sobą różne działania uboczne oraz może wywołać uzależnienie. Dotychczasowe badania nie dały jednoznacznej odpowiedzi na pytanie, czy metylofenidat, amfetamina/dekstroamfetamina i modafinil znacząco poprawiają wydajność procesów poznawczych u osób zdrowych. Ponadto nie znane są odległe skutki stosowania tych leków w celach niemedycznych, a ich zażywanie przez osoby zdrowe budzi coraz więcej kontrowersji natury etycznej (Vagwala i wsp., 2017). ■

The paper was financed by the Medical University of Łódź (503/3-011-01/503-31-002). / Praca została sfinansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi (503/3-011-01/503-31-002).

Conflict of interest and financial support was not declared. / Nie zgłoszono konfliktu interesów oraz dofinansowania.

The work described in this article has been carried out in accordance with The Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) for experiments involving humans, EU Directive 2010/63/EU for animal experiments, and Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. / Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Authors' contributions / Wkład autorów: substantial input in the concept and draft of the paper / zasadniczy wkład w koncepcję i projekt pracy – JBZ 100%; data collection and interpretation / zebranie danych i ich interpretacja – JBZ 85%, MCz 15%; critical review in terms of substantial intellectual content / krytyczne zrecenzowanie pod kątem istotnej zawartości intelektualnej – JBZ 80%, MCz 20%; literature collection / zebranie piśmiennictwa – JBZ 80%, MCz 20%; acceptance of the final draft to be published / akceptacja ostatecznej wersji do opublikowania – JBZ 50%, MCz 50%.

References / Piśmiennictwo

1. Advokat C. What are the cognitive effects of stimulant medications? Emphasis on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34(8): 1256–1266. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.03.006.
2. Advokat C, Scheithauer M. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) stimulant medications as cognitive enhancers. *Front Neurosci* 2013; 7: 82. doi: 10.3389/fnins.2013.00082.
3. Albertson TE, Chenoweth JA, Colby DK, Sutter ME. The changing drug culture: Use and misuse of cognition-enhancing drugs. *FP Essent* 2016; 441: 25–29.
4. Arnstern AF, Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through $\alpha 2$ adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Behav Brain Funct* 2005; 1(1): 2. doi: 10.1186/1744-9081-1-2.
5. Arria AM, Caldeira KM, Vincent KB, O'Grady KE, Cimini MD, Geisner IM *et al*. Do college students improve their grades by using prescription stimulants nonmedically? *Addict Behav* 2008; 65: 245–249. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.07.016.
6. Benson K, Flory K, Humphreys KL, Lee SS. Misuse of stimulant medication among college students: a comprehensive review and meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2015; 18(1): 50–76. doi: 10.1007/s10567-014-0177-z.
7. Busardò FP, Kyriakou C, Cipolloni L, Zaami S, Frati P, Busardò FP *et al*. From clinical application to cognitive enhancement: The example of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14(1): 17–27.
8. Caballero J, Ownby RL, Rey JA, Clauson KA. Cognitive and performance enhancing medication use to improve performance in poker. *J Gambl Stud* 2016; 32(3): 835–845. doi: 10.1007/s10899-015-9576-4.
9. Caviola L, Faber NS. Pills or push-ups? Effectiveness and public perception of pharmacological and non-pharmacological cognitive enhancement. *Front Psychol* 2015; 6: 1852. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01852.

10. Cohen YG, Segev RW, Shlafman N, Novack V, Ifergane G. Methylphenidate use among medical students at Ben-Gurion University of the Negev. *J Neurosci Rural Pract* 2015; 6(3): 320–325. doi: 10.4103/0976-3147.158749.
11. Corazza O, Bersani FS, Brunoro R, Valeriani G, Martinotti G, Schifano F. The diffusion of performance and image-enhancing drugs (PIEDs) on the internet: the abuse of the cognitive enhancer piracetam. *Subst Use Misuse* 2014; 49(14): 1849–1856. doi: 10.3109/10826084.2014.912232.
12. Cropsey KL, Schiavon S, Hendricks PS, Froelich M, Lentowicz I, Fargason R. Mixed-amphetamine salts expectancies among college students: Is stimulant induced cognitive enhancement a placebo effect? *Drug Alcohol Depend* 2017; 178: 302–309. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2017.05.024.
13. Dance A. Smart drugs: A dose of intelligence. *Nature* 2016; 531(7592): S2–3. doi: 10.1038/531S2a.
14. d'Angelo LC, Savulich G, Sahakian BJ. Lifestyle use of drugs by healthy people for enhancing cognition, creativity, motivation and pleasure. *Br J Pharmacol* 2017; 174(19): 3257–3267. doi: 10.1111/bph.13813.
15. DeSantis A, Noar SM, Webb EM. Speeding through the frat house: a qualitative exploration of nonmedical ADHD stimulant use in fraternities. *J Drug Educ* 2010; 40(2): 157–171.
16. Dietz P, Soyka M, Franke AG. Pharmacological neuroenhancement in the field of economics – Poll results from an online survey. *Front Psychol* 2016; 7: 520. doi: 10.3389/fpsyg.2016.00520.
17. Dietz P, Ulrich R, Dalaker R, Striegel H, Franke AG, Lieb K, Simon P. Associations between physical and cognitive doping – a cross-sectional study in 2.997 triathletes. *PLoS One* 2013; 8(11): e78702. doi: 10.1371/journal.pone.0078702.
18. Dolder PC, Müller F, Schmid Y, Borgwardt SJ, Liechti ME. Direct comparison of the acute subjective, emotional, autonomic, and endocrine effects of MDMA, methylphenidate, and modafinil in healthy subjects. *Psychopharmacology (Berl)* 2017. doi: 10.1007/s00213-017-4650-5.
19. Dussault CL, Weyandt LL. An examination of prescription stimulant misuse and psychological variables among sorority and fraternity college populations. *J Atten Disord* 2013; 17: 87–97. doi: 10.1177/1087054711428740.
20. Elliott R, Sahakian BJ, Matthews K, Bannerjea A, Rimmer J, Robbins TW. Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 131(2): 196–206.
21. Emanuel RM, Frellsen SL, Kashima KJ, Sanguino SM, Sierles FS, Lazarus CJ. Cognitive enhancement drug use among future physicians: findings from a multi-institutional census of medical students. *J Gen Intern Med* 2013; 28(8): 1028–1034. doi: 10.1007/s11606-012-2249-4.
22. ESPAD. The European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs, 2015. <http://www.espad.org/report/situation/pharmaceutical-use>.
23. Farah MJ. The unknowns of cognitive enhancement. *Science* 2015; 350(6259): 379–80. doi: 10.1126/science.aad5893.
24. Franke AG, Bagusat C, Dietz P, Hoffmann I, Simon P, Ulrich R, Lieb K. Use of illicit and prescription drugs for cognitive or mood enhancement among surgeons. *BMC Med* 2013; 11: 102. doi: 10.1186/1741-7015-11-102.
25. Franke AG, Bagusat C, Rust S, Engel A, Lieb K. Substances used and prevalence rates of pharmacological cognitive enhancement among healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264 Suppl 1: S83–90. doi: 10.1007/s00406-014-0537-1.
26. Franke AG, Gränsmark P, Agricola A, Schühle K, Rommel T, Sebastian A *et al.* Methylphenidate, modafinil, and caffeine for cognitive enhancement in chess: A double-blind, randomised controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27(3): 248–260. doi: 10.1016/j.euroneuro.2017.01.006.
27. Gallopin T, Luppi PH, Rambert FA, Frydman A, Fort P. Effect of the wake-promoting agent modafinil on sleep-promoting neurons from the ventrolateral preoptic nucleus: an in vitro pharmacologic study. *Sleep* 2004; 27(1): 19–25.
28. Gvirtz HZ, Mayselless N, Segev A, Lewis DY, Feffer K, Barnea Y, Bloch Y, Shamay-Tsoory SG. Novelty-seeking trait predicts the effect of methylphenidate on creativity. *J Psychopharmacol* 2017; 31(5): 599–605. doi: 10.1177/0269881116667703.
29. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present – pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol* 2013; 27(6): 479–496. doi: 10.1177/0269881113482532.
30. Ilieva I, Boland J, Farah M. Objective and subjective cognitive enhancing effects of mixed amphetamine salts in healthy people. *Neuropharmacology* 2013; 64: 496–505. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.021.
31. Ilieva IP, Farah MJ. Attention, motivation, and study habits in users of unprescribed ADHD medication. *J Atten Disord* 2015. pii: 1087054715591849.
32. Ilieva IP, Hook CJ, Farah MJ. Prescription stimulants' effects on healthy inhibitory control, working memory, and episodic memory: A meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 2015; 27(6): 1069–1089.
33. Lanni C, Lenzken SC, Pascale A, Del Vecchio I, Racchi M, Pistoia F, Govoni S. Cognitive enhancers between treating and doping the mind. *Pharmacol Res* 2008; 57(3): 196–213. doi: 10.1016/j.phrs.2008.02.004.
34. Lazuras L, Ypsilanti A, Lamprou E, Kontogiorgis C. Pharmaceutical cognitive enhancement in Greek university students: Differences between users and non-users in social cognitive variables, burnout, and engagement. *Subst Use Misuse* 2017; 52(7): 950–958. doi: 10.1080/10826084.2016.1267223.
35. León KS, Martínez DE. To study, to party, or both? Assessing risk factors for non-prescribed stimulant use among middle and high school students. *J Psychoactive Drugs* 2017; 49(1): 22–30. doi: 10.1080/02791072.2016.1260187.
36. Linssen AM, Sambeth A, Vuurman EF, Riedel WJ. Cognitive effects of methylphenidate and levodopa in healthy volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17(6): 961–977. doi: 10.1017/S1461145713001594.
37. Looby A, Earleywine M. Expectation to receive methylphenidate enhances subjective arousal but not cognitive performance. *Exp Clin Psychopharmacol* 2011; 19(6): 433–444. doi: 10.1037/a0025252.
38. Maher B. Look who's doping. *Nature* 2008; 452(7188): 674–675. doi: 10.1038/452674a
39. Maier LJ, Liakoni E, Schildmann J, Schaub MP, Liechti ME. Swiss university students' attitudes toward pharmacological cognitive enhancement. *PLoS One* 2015; 10(12): e0144402. doi: 10.1371/journal.pone.0144402.
40. Maier LJ, Liechti ME, Herzig F, Schaub MP. To dope or not to dope: neuroenhancement with prescription drugs and drugs of abuse among Swiss university students. *PLoS One* 2013; 8(11): e77967. doi: 10.1371/journal.pone.0077967.
41. Majori S, Gazzani D, Pilati S, Paiano J, Sannino A, Ferrari S, Checchin E. Brain doping: stimulants use and misuse among a sample of Italian college students. *J Prev Med Hyg* 2017; 58(2): E130–E140.
42. Marraccini ME, Weyandt LL, Rossi JS, Gudmundsdottir BG. Neurocognitive enhancement or impairment? A systematic meta-analysis of prescription stimulant effects on

- processing speed, decision-making, planning, and cognitive perseveration. *Exp Clin Psychopharmacol* 2016; 24(4): 269–284. doi: 10.1037/pha0000079.
43. McCabe SE, Knight JR, Teter CJ, Wechsler H. Non-medical use of prescription stimulants among US college students: prevalence and correlates from a national survey. *Addiction* 2005; 100(1): 96–106.
 44. McCabe SE, West BT, Morales M, Cranford JA, Boyd CJ. Does early onset of non-medical use of prescription drugs predict subsequent prescription drug abuse and dependence? Results from a national study. *Addiction* 2007; 102(12): 1920–1930.
 45. Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW. Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci* 2000; 20(6): RC65.
 46. Mereu M, Bonci A, Newman AH, Tanda G. The neurobiology of modafinil as an enhancer of cognitive performance and a potential treatment for substance use disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2013; 229(3): 415–434. doi: 10.1007/s00213-013-3232-4.
 47. Micoulaud-Franchi JA, MacGregor A, Fond G. A preliminary study on cognitive enhancer consumption behaviors and motives of French Medicine and Pharmacology students. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(13): 1875–1878.
 48. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33(7): 1477–502. doi: 10.1038/sj.npp.1301534.
 49. Munro BA, Weyandt LL, Marraccini ME, Oster DR. The relationship between nonmedical use of prescription stimulants, executive functioning and academic outcomes. *Addict Behav* 2017; 65: 250–257. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.08.023.
 50. Ott R, Biller-Andorno N. Neuroenhancement among Swiss students—a comparison of users and non-users. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47(1): 22–28. doi: 10.1055/s-0033-1358682.
 51. Ragan CI, 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* 2013; 64: 588–595. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.016.
 52. Randall DC, Fleck NL, Shneerson JM, File SE. The cognitive-enhancing properties of modafinil are limited in non-sleep-deprived middle-aged volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 77(3): 547–555. doi: 10.1016/j.pbb.2003.12.016
 53. Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res* 2010; 62(3): 187–206. doi: 10.1016/j.phrs.2010.04.002.
 54. Schermer M, Bolt I, De Jongh R, Olivier B. The future of psychopharmacologica; enhancements: expectations and policies. *Neuroethics* 2009; 2: 75–87. doi: 10.1007/s12152-009-9032-1.
 55. Schmidt A, Müller F, Dolder PC, Schmid Y, Zanchi D, Egloff L *et al.* Acute effects of methylphenidate, modafinil and MDMA on negative emotion processing. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017a. doi: 10.1093/ijnp/pyx112.
 56. Schmidt A, Müller F, Dolder PC, Schmid Y, Zanchi D, Liechti ME, Borgwardt S. Comparative effects of methylphenidate, modafinil, and MDMA on response inhibition neural networks in healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017b; 20(9): 712–720. doi: 10.1093/ijnp/pyx037.
 57. Singh I, Bard I, Jackson J. Robust resilience and substantial interest: a survey of pharmacological cognitive enhancement among university students in the UK and Ireland. *PLoS One* 2014; 9(10): e105969. doi: 10.1371/journal.pone.0105969.
 58. Smith ME, Farah MJ. Are prescription stimulants “smart pills”? The epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals. *Psychol Bull* 2011; 137(5): 717–741. doi: 10.1037/a0023825.
 59. Teter CJ, Falone AE, Cranford JA, Boyd CJ, McCabe SE. Non-medical use of prescription stimulants and depressed mood among college students: frequency and routes of administration. *J Subst Abuse Treat* 2010; 38(3): 292–298. doi: 10.1016/j.jsat.2010.01.005.
 60. Teter CJ, McCabe SE, LaGrange K, Cranford JA, Boyd CJ. Illicit use of specific prescription stimulants among college students: prevalence, motives, and routes of administration. *Pharmacotherapy* 2006; 26(10): 1501–1510.
 61. Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Relative lack of cognitive effects of methylphenidate in elderly male volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 168(4): 455–464.
 62. Vagwala MK, Biquelet A, Didziokaite G, Coomber R, Corrigan O, Singh I. Towards a moral ecology of pharmacological cognitive enhancement in British universities. *Neuroethics* 2017; 10(3): 389–403. doi: 10.1007/s12152-017-9336-5.
 63. van der Schaaf ME, Fallon SJ, Ter Huurne N, Buitelaar J, Cools R. Working memory capacity predicts effects of methylphenidate on reversal learning. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(10): 2011–2018. doi: 10.1038/npp.2013.100.
 64. Verdi G, Weyandt LL, Zavras BM. Non-medical prescription stimulant use in graduate students: Relationship with academic self-efficacy and psychological variables. *J Atten Disord* 2016; 20(9): 741–753. doi: 10.1177/1087054714529816.
 65. Vrecko S. Just how cognitive is “cognitive enhancement”? On the significance of emotions in university students’ experiences with study drugs. *AJOB Neurosci* 2013; 4: 37–41. doi: 10.1080/21507740.2012.740141.
 66. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Telang F, Logan J, Wong C *et al.* Methylphenidate decreased the amount of glucose needed by the brain to perform a cognitive task. *PLoS One* 2008; 3(4): e2017. doi: 10.1371/journal.pone.0002017.
 67. Weyandt LL, Oster DR, Marraccini ME, Gudmundsdottir BG, Munro BA, Rathkey ES, McCallum A. Prescription stimulant medication misuse: Where are we and where do we go from here? *Exp Clin Psychopharmacol* 2016; 24(5): 400–414.
 68. Zhang CL, Feng ZJ, Liu Y, Ji XH, Peng JY, Zhang XH *et al.* Methylphenidate enhances NMDA-receptor response in medial prefrontal cortex via sigma-1 receptor: a novel mechanism for methylphenidate action. *PLoS One* 2012; 7(12): e51910. doi: 10.1371/journal.pone.0051910.
 69. Zimmer L. Contribution of clinical neuroimaging to the understanding of the pharmacology of methylphenidate. *Trends Pharmacol Sci* 2017; 38(7): 608–620. doi: 10.1016/j.tips.2017.04.001.