Polimorfismo T102C del receptor 5HT2A y rendimiento cognitivo en la alteración cognitiva leve

T102C polymorphism in the 5HT2A gene and cognition in mild cognitive impairment

[1] *Department de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica, Universitat de Barcelona*
[2] *Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)*
[3] *Universitat Rovira i Virgili, Tarragona*
[4] *CAP Castellar del Vallès, Barcelona*

Solé-Padullés C.[1]
Bartrés-Faz D.[1,2]
Junqué C.[1,2]
Colomina M. T.[3]
Moya A.[4]
Clemente I. C.[1,2]

RESUMEN

La Alteración Cognitiva Leve es un estado de transición entre el envejecimiento normal y la enfermedad de Alzheimer y es por ello una condición de riesgo para la demencia. La serotonina y sus receptores tienen un papel importante en los procesos de aprendizaje y memoria. El receptor 5HT2A está localizado predominantemente en áreas frontales e hipocampales. En este estudio hemos valorado la influencia del genotipo del polimorfismo T102C del gen 5HT2A en el rendimiento cognitivo de una muestra de 59 sujetos con Alteración Cognitiva Leve. Los sujetos heterocigotos (T102/C102) para este polimorfismo puntuaban significativamente menos en el Mini-Mental, pruebas de memoria visual y verbal y en funciones premotoras, sugiriendo que este genotipo sería un nuevo marcador genético de riesgo en la alteración cognitiva.

Palabras clave: *Alteración Cognitiva Leve (Mild Cognitive Impairment, MCI), memoria, serotonina, polimorfismo genético, neuroimagen.*

Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Colomina M T, Moya A, Clemente I C
Polimorfismo T102C del receptor 5HT2A y rendimiento cognitivo en la alteración cognitiva leve
Mapfre Medicina, 2005; 16: 62-68

ABSTRACT

Mild Cognitive Impairment (MCI) is a transitional state between normal aging and Alzheimer's disease and thus, it is a high-risk condition for dementia. Serotonin and its receptors are associated with memory and learning processes. The 5HT2A receptor is expressed in prefrontal cortex and hippocampus, above all. We have studied the role of the polymorphism T102C in the 5HT2A gene in cognition in a sample of 59 MCI subjects. Those individuals carrying the heterozygous variant (T102/C102) performed significantly worse in the Mini-Mental State Examination, visual and verbal memory tests as well as premotor functions. These results suggest that this genotype could be a new genetic risk factor for cognitive impairment in the elderly.

Key words: *Mild Cognitive Impairment, memory, serotonin, genetic polymorphism, neuroimage.*

Solé-Padullés C, Bartrés-Faz D, Junqué C, Colomina M T, Moya A, Clemente I C
T102C polymorphism in the 5HT2A gene and cognition in mild cognitive impairment
Mapfre Medicina, 2005; 16: 62-68

Correspondencia:
Universitat de Barcelona
Dpto. de Psiquiatria i Psicobiologia Clínica
Facultat de Psicologia
Pz. Vall D'Hebron, 171
08035 Barcelona

Fecha de recepción: *7 de enero de 2004*

INTRODUCCIÓN

La categoría diagnóstica de alteración cognitiva leve *(MCI, Mild Cognitive Impairment)* ha sido, en los últimos años el foco de atención de varios estudios por su condición de estadio de transición hacia la demencia. Los sujetos que se incluyen en esta clasificación diagnóstica experimentan una pérdida de memoria superior a la esperada por edad, pero sin llegar a cumplir los criterios propios de demencia. MCI sería una categoría adecuada para la intervención terapéutica, puesto que estos sujetos tienen un mayor riesgo de evolucionar hacia una demencia, particularmente la enfermedad de Alzheimer (EA) y por consiguiente, la identificación de variables biológicas o psicosociales relacionadas con curso de la condición reviste de una gran importancia.

Petersen y sus colaboradores (1) definieron los criterios diagnósticos de la entidad MCI. Así, los pacientes se caracterizan por presentar quejas subjetivas de memoria, objetivadas por puntuaciones inferiores a 1,5 desviaciones típicas según los baremos por edad en pruebas estandarizadas de memoria, actividades de la vida diaria preservadas y función cognitiva global normal. En este sentido, MCI se definiría como una entidad propia que no se ajustaría necesariamente a las escalas de demencia existentes.

Del mismo modo, siguiendo el enfoque que sugiere que MCI es un precursor de EA en un continuo de declive cognitivo en edad avanzada, varios estudios han observado que los pacientes con MCI deben de presentar un patrón de alteración cognitiva visible en múltiples dominios cognitivos (1, 2). Además, las evidencias de un patrón general de atrofia cerebral encontrado en estudios de RM en estos sujetos apoyarían la hipótesis de que el declive cognitivo que subyace a MCI es tan diverso y amplio como el propio de la EA (3, 4, 5, 6).

Los estudios realizados hasta la fecha sólo evalúan aspectos muy específicos de la categoría MCI. Así, encontramos datos neuropsicológicos, de neuroimagen y genéticos aislados, pero la heterogeneidad de esta entidad requiere bajo nuestro punto de vista una visión integrada de todos estos datos con la finalidad de hallar factores de riesgo que, sumados, puedan llegar a conferir una mayor vulnerabilidad a esta progresión hacia la demencia.

Los datos derivados de evaluaciones neuropsicológicas longitudinales muestran que las personas con mayor riesgo de demencia y que posteriormente evolucionan hacia EA ya presentaban un peor rendimiento cognitivo de base, con respecto a otros sujetos que no la llegaban a desarrollar (7, 8, 9, 10). Bennett *et al.* (11) han llevado a cabo un estudio longitudinal a lo largo de 4 años y medio y han encontrado que personas con MCI no sólo estaban a un nivel más bajo al inicio del estudio, sino que mostraban un declive cognitivo más rápido en una medida cognitiva global con respecto a sujetos sin alteración cognitiva. Análisis adicionales sugieren que los mayores índices de declive se encuentran en pruebas de memoria episódica, memoria semántica y velocidad perceptiva. Estos datos longitudinales indican que los tests neuropsicológicos podrían suponer un marcador predictor de aquellos sujetos sanos que progresarían hacia entidades de MCI o EA.

Los estudios de genética molecular relacionan diversas variaciones polimórficas en genes concretos con factores de riesgo para desarrollar DA. De especial importancia es el gen de la apolipoproteína E, que fue el primer gen asociado a formas tardías de EA. La sobrerepresentación del alelo Å4 de este gen se relaciona con un mayor riesgo a desarrollar EA, en concreto entre 3 y 8 veces más que los individuos que carecen de esta isoforma. En el caso particular de los sujetos MCI, la presencia de éste alelo representa un predictor para la involución hacia la demencia (12). La literatura sugiere que los sujetos portadores del alelo e4 exhiben una menor ejecución en pruebas neuropsicológicas de memoria y funciones frontales así como un declive cognitivo más rápido en respuesta al estrés y a niveles altos de cortisol. Sin embargo, el genotipo ApoE sólo explicaría entre un 40 y 50 % de las formas de EA de inicio tardío. Existe evidencia en la literatura científica que indica que otros factores genéticos también tendrían un papel en la aparición y/o desarrollo de esta enfermedad. Al contrario con lo que sucede en el caso de la apolipoproteína E, estos factores de riesgo genéticos para la EA no han sido estudiados en poblaciones de riesgo para la demencia, como es el caso de la categoría MCI.

La serotonina (5HT) y sus receptores tienen un papel importante en los procesos de aprendizaje y memoria (13). En este sentido, el receptor inhibitorio 2A de la serotonina (5HT2A), por su localización en el córtex prefrontal, hipocampo e hipotálamo, podría ser un buen gen candidato para el estudio de los polimorfismos genéticos

en relación con las alteraciones de memoria. Del mismo modo, existen conexiones directas e indirectas entre el sistema serotoninérgico y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) (14). La colocalización de receptores 5HT1A/5HT2A y de receptores de glucocorticoides en el hipocampo y en el córtex prefrontal, sugiere un importante papel de la serotonina en la comunicación entre estructuras del sistema límbico y el eje HPA. De hecho, una sobreactivación crónica del eje HPA debido a estrés crónico no sólo produciría una disregulación en la transmisión serotoninérgica sino que también conllevaría atrofia hipocámpica y del córtex frontal, con las consecuentes alteraciones cognitivas.

El gen del receptor 5HT2A está localizado en el cromosoma 13 (13q14-21). Existe un polimorfismo en el codón 102 de la proteína (T102C) que no implica un cambio de aminoácido (mutación sinónima), pero que podría afectar a la expresión de la proteína. Estudios recientes han encontrado que sujetos sanos con el genotipo T102/C102 para este polimorfismo tenían aproximadamente un 20% menos de expresión del alelo T en el área 21 de Brodmann (15). El genotipo que se asociaba con una mayor expresión de la proteína en esta área temporal era el T/T, mientras que los sujetos portadores del alelo C presentaban una menor expresión.

La relación entre los receptores 5HT2A y la cognición ha sido hasta la fecha poco estudiada. Se sabe que las variaciones en la actividad de este receptor pueden conllevar alteraciones cognitivas importantes (16). En este sentido, un estudio reciente de Kugaya *et al.* (17) ha demostrado que la administración de estrógenos no sólo incrementa la actividad de estos receptores en regiones prefrontales, sino que también tiene un efecto en la cognición, que se concreta en un mejor rendimiento en pruebas de fluencia verbal y secuenciación. de Quervain *et al.* (18) han estudiado una variante funcional del receptor 5HT2A (H452Y) en sujetos jóvenes sanos hallando un peor rendimiento en memoria episódica en sujetos con la variante His/Tyr. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios sobre el papel del polimorfismo T102C en la función neuropsicológica en humanos.

En el presente trabajo valoraremos si nuestra muestra de MCI se caracteriza por un determinado perfil neuropsicológico y/o de neuroimagen según sea su genotipo para el polimorfismo T102C.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

La muestra objeto de estudio está formada por 94 individuos de edad superior a 50 años con quejas de pérdida de memoria y fue seleccionada durante los años 1998-1999 de distintos centros de atención primaria del Vallès (Barcelona). De esta muestra inicial, aquellos pacientes cuyas puntuaciones estuvieran por debajo de 1.5 DE con respecto a los baremos establecidos por edad en las pruebas de memoria y que por otro lado mantuvieran preservadas el resto de funciones cognitivas (lenguaje, praxias, gnosis y funciones frontales) fueron clasificados como MCI. En 3 sujetos no fue posible determinar el genotipo T102C del receptor 2A de la serotonina, así, de un subgrupo de 62 sujetos con criterios MCI de entre 50 y 85 años, 59 de ellos (media edad:67.71, DE:10.21) formaron parte del estudio cognitivo según los subgrupos genéticos para este polimorfismo. De los 59 pacientes, un subgrupo de 31 sujetos MCI fueron objeto de un estudio de neuroimagen con resonancia magnética (RM), el cual incluía medidas de sustancia gris y blanca frontales en cm^3, córtex entorrinal y volúmenes hipocámpicos.

Evaluación neuropsicológica

Todos los sujetos presentaban quejas subjetivas de memoria y fueron explorados neuropsicológicamente mediante pruebas de memoria verbal (Memoria Lógica de la Wechsler Memory Scale revisada (WMS-R) y la prueba auditivo-verbal de Rey, recuerdo inmediato y a largo plazo) y de memoria visual (Reproducción Visual y Pares Visuales Asociados de la WMS-R, recuerdo inmediato y a largo plazo). La evaluación de las funciones frontales incluía los siguientes tests: Trail Making Test A y B, fluencia verbal (FAS 1 minuto) y fluencia semántica.

Extracción de ADN y determinación del polimorfismo T102C

A partir de una muestra de sangre periférica se realizó la extracción de ADN siguiendo el método de fenol-cloroformo. La determinación del

genotipo del polimorfismo T102C del gen del receptor 5HT2A se realizó mediante PCR siguiendo el método descrito por Warren *et al.* (19). El producto amplificado fue digerido con el enzima *MspI* a 37º durante la noche y visualizado posteriormente con un gel de agarosa al 3%. El alelo C cortaba el producto en dos bandas de 216 y 126 pb, mientras que el alelo T mantenía la banda de 342 pb de la PCR (Figura 1).

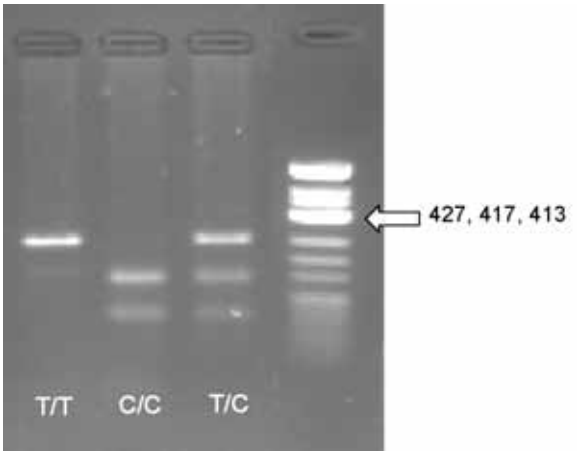


Figura 1. Gel de agarosa al 3% mostrando los tres genotipos del polimorfismo T102C y el marcador de corte.

Neuroimagen

Las imágenes de RM fueron adquiridas al inicio del estudio, mediante un escáner de 1.5T Signa (General Electric, Milwakee, WI). El protocolo incluía un corte axial T2Wdual FSE (4000TR/20-100TE/1nex/3 mm grueso) y uno coronal 3D SPGR 300 TR/min full TE/20 flipa/1nex/1 mm grueso). El campo de visión fue de 24 x 24 cm y la matriz de 256 x 256 píxels. Los volúmenes del lóbulo frontal se delimitaron a partir de imágenes axiales potenciadas en T2 mediante el software MRICRO (Nottingham, UK). Los límites inferiores y posteriores del lóbulo frontal se delimitaron a través de la porción basal de la cisura de Silvio. Para la medición de los volúmenes hipocámpicos y del córtex entorrinal se empleó el programa de análisis de neuroimagen ANALYZE (Biomedical Imaging Resource, Mayo Foundation, Rochester, MN). Siguiendo el método descrito por Bigler *et al.* (20) empleamos las imágenes coronales potenciadas en T1 en las cuales aparecía la cruz del fórnix y los colículos superiores. Así, se tomaron todos aquellos cortes coronales en los cuales se podían ver el hipocampo antes de que éste fuera tapado por la amígdala. En cuanto a los volúmenes del córtex entorrinal, se siguió el método de Killiany *et al.* (21) cogiendo los 3 cortes coronales consecutivos a partir del corte en el que se podían ver los cuerpos mamilares. La región evaluada quedaba delimitada por el sulco rhinal en la parte inferior, sustancia blanca adyacente al hipocampo por la parte lateral y el subiculum por la parte superior.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa spss 11.0 para Windows.

Todos los procedimientos realizados en el presente trabajo fueron aprobados por el comité de bioética de la Universidad de Barcelona.

RESULTADOS

La muestra de 59 MCI fue dividida según el genotipo T102C, observando que los tres subgrupos (T/T, T/C y C/C) eran comparables en términos de edad (F = 1,901, p = 0,159) y género (χ^2 = 2,193, p = 0,334). Cuando se analizó el rendimiento cognitivo según el genotipo mediante un análisis de la variancia (ANOVA) hallamos que los sujetos heterocigotos (T102/C102) puntuaban significativamente menos en la prueba de reproducción visual a largo plazo, memoria lógica de la WMS-R y en alternancias premotoras (Tabla 1). Debido a que existe la tendencia a que las puntuaciones en pruebas de memoria y frontales de estos sujetos sean inferiores con respecto a los sujetos homocigotos (C/C y T/T), dividimos la muestra en dos subgrupos: homocigotos vs. heterocigotos. Así, observamos que los sujetos MCI heterocigotos tenían un perfil neuropsicológico específico, con una menor puntuación en el Mini-Mental de Folstein (t = 2,326, p = 0,024), reproducción visual inmediata y a largo plazo (t = 2,041, p = 0,046 y t = 3,360, p = 0,001, respectivamente), memoria lógica inmediata y a largo plazo (t = 2,993, p = 0,004 y t = 2,138, p = 0,037, respectivamente) y alternancias premotoras de Luria (t = 2,692, p = 0,009).

TABLA I. Puntuaciones medias y desviaciones típicas en pruebas de memoria y frontales según los tres genotipos del polimorfismo T102C

	T/T (*n* = 12)	T/C (*n* = 33)	C/C (*n* = 14)	*p*
RAVLT (series I-V)	32,08 (7,38)	30,36 (7,47)	34,00 (9,99)	0,368
RAVLT largo plazo (LP)	5,16 (2,37)	5,36 (2,57)	5,85 (3,46)	0,795
Subtests WMS-R				
Reproducción visual	20,17 (11,29)	17,67 (8,75)	25,50 (11,43)	0,056
Reproducción visual LP	16,17 (11,87)	12,24 (10,14)	27,21 (10,83)	0,000*
Memoria lógica	10,92 (4,25)	7,67 (3,80)	10,50 (3,78)	0,016*
Memoria lógica LP	7,83 (4,57)	5,76 (3,96)	8,21 (4,02)	0,112
Pares visuales asociados	3,91 (1,67)	3,63 (1,36)	3,71 (1,98)	0,872
Pares visuales asociados LP	2,17 (1,53)	2,45 (1,66)	3,07 (2,33)	0,417
Funciones frontales				
Semejanzas	12,33 (2,46)	11,27 (3,60)	13,50 (3,94)	0,137
Alternancias premotoras	11,36 (2,80)	8,69 (3,53)	11,28 (4,58)	0,035*
Fluencia fonética	26,83 (13,34)	22,39 (9,71)	27,93 (8,30)	0,176
Fluencia semántica	19,92 (6,64)	16,35 (4,89)	19,00 (6,46)	0,127
Trail Making Test A (en segundos)	70,90 (36,09)	79,50 (41,22)	65,78 (37,73)	0,530
Trail Making Test B (en segundos)	155,25 (98,32)	212,64 (75,17)	189,00 (115,94)	0,306

Los resultados significativos aparecen con *, RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; LP: largo plazo; WMS-R: Wechsler Memory Scale – Revised.

En cuanto a las imágenes de neuroimagen obtenidas, no encontramos diferencias significativas en las medidas de hipocampo y/o frontales en los diversos subgrupos realizados (comparación entre genotipos por una lado y homocigotos vs. heterocigotos por el otro).

DISCUSIÓN

En este estudio hemos hallado evidencias de que el genotipo del polimorfismo T102C del gen 5HT2A puede modular la función cognitiva en las personas con diagnóstico de MCI. A pesar de que este polimorfismo no implica un cambio estructural en el receptor, nuestros hallazgos sugieren una actividad diferencial del receptor 5HT2A en los sujetos MCI con el genotipo T102/C102 que se asocia con un menor rendimiento neuropsicológico en pruebas del lóbulo frontal e hipocampo, regiones dónde se expresa principalmente el receptor 5HT2A.

Los mecanismos por los cuales este genotipo afectaría la actividad del receptor 5HT2A modulando procesos de aprendizaje y de memoria son desconocidos. De acuerdo con los estudios farmacológicos, el antagonista MDMA (éxtasis) del receptor 5HT2A provoca una pérdida de neuronas serotoninérgicas, lo cual correlaciona con alteraciones de memoria (22). Por otro lado, el agonista parcial DOI facilita los procesos de aprendizaje (23). Millan & Gobert (24) han hipotetizado que el tratamiento con DOI en ratas, no sólo activaría los receptores 5HT2A sino que también provocaría una mayor actividad dopaminérgica y noradrenérgica, pero no serotoninérgica, en el LF. Por ello, las alteraciones cognitivas observadas en pacientes MCI/EA podrían ser en parte explicadas no sólo por un déficit en la actividad de estos receptores a nivel de hipocampo, sino también por la afectación en la actividad de otros circuitos de neurotransmisión.

A pesar de los resultados neuropsicológicos, los hallazgos de neuroimagen estructural no indican diferencias morfológicas en las regiones frontales o del lóbulo temporal medial en función del polimorfismo 5HTA. En consecuencia, los datos obtenidos parecen indicar que las alteraciones cognitivas serían previas a las alteraciones neuropatológicas.

En conclusión, los datos del presente proyecto de investigación indican que el genotipo T102/C102 ejerce una influencia significativa en procesos de memoria y en pruebas frontales, así como en pruebas cognoscitivas globales. Debido a que las bajas puntuaciones en este tipo de pruebas neuropsicológicas en personas con edad avanzada son predictoras de involución

hacia la demencia, nuestros resultados sugieren que este polimorfismo podría ser un nuevo marcador genético de riesgo en la alteración cognitiva. Futuros estudios longitudinales con sujetos MCI son necesarios para investigar si existe una relación entre el polimorfismo T102C del receptor 5HT2A y parámetros de atrofia cerebral en pacientes con estadios más avanzados de la condición.

Agradecimientos

El presente estudio ha sido financiado por la Fundación MAPFRE Medicina, por una beca de la Universitat de Barcelona a C.S-P y una beca del Ministerio de Ciencia y Tecnología (Programa Ramón y Cajal) a D.B-F.

BIBLIOGRAFÍA

1. PETERSEN R C, SMITH G E, WARING S C, IVNIK R J, TANGALOS E G, KOKMEN E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999 Mar; 56 (3): 303-308.
2. LAUTENSCHLAGER N T, RIEMENSCHNEIDER M, DRZEZGA A, KURZ A F. Primary degenerative mild cognitive impairment: study population, clinical, brain imaging and biochemical findings. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001 Nov-Dec; 12 (6): 379-386.
3. VAN DER FLIER W M, VAN DEN HEUVEL D M, WEVERLING-RIJNSBURGER A W, BOLLEN E L, WESTENDORP R G, VAN BUCHEM M A, *et al.* Magnetization transfer imaging in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2002 Jul; 52 (1): 62-67.
4. KANTARCI K, JACK CR J R, XU Y C, CAMPEAU N G, O'BRIEN P C, SMITH G E, *et al.* Mild cognitive impairment and Alzheimer disease: regional diffusivity of water. *Radiology.* 2001 Apr; 219 (1): 101-107.
5. DECARLI C, MILLER B L, SWAN GE, REED T, WOLF P A, CARMELLI D. Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol.* 2001 Apr; 58 (4): 643-647.
6. JACK CR J R, PETERSEN R C, XU Y C, O'BRIEN P C, SMITH G E, IVNIK R J, *et al.* Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology.* 1999 Apr 22; 52 (7): 1397-1403.
7. RUBIN E H, STORANDT M, MILLER J P, KINSCHERF D A, GRANT E A, MORRIS J C, *et al.* A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch Neurol.* 1998 Mar; 55 (3): 395-401.
8. DARTIGUES J F, COMMENGES D, LETENNEUR D, BARBERGER-GATEAU P, GILLERON V, FABRIGOULE C, *et al.* Cognitive predictors of dementia in elderly community residents. *Neuroepidemiology.* 1997; 16 (1): 29-39.
9. HOWIESON D B, DAME A, CAMICIOLI R, SEXTON G, PAYAMI H, KAYE J A. Cognitive markers preceding Alzheimer's dementia in the healthy oldest old. *J Am Geriatr Soc.* 1997 May; 45 (5): 584-589.
10. MASUR D M, SLIWINSKI M, LIPTON R B, BLAU A D, CRYSTAL H A. Neuropsychological prediction of dementia and the absence of dementia in healthy elderly persons. *Neurology*. 1994 Aug; 44 (8): 1427-1432.
11. BENNETT D A, WILSON R S, SCHNEIDER J A, EVANS D A, BECKETT L A, AGGARWAL NT, *et al.* Natural history of mild cognitive impairment in older persons. *Neurology*. 2002 Jul 23; 59 (2): 198-205.
12. PETERSEN R C, SMITH G E, IVNIK R J, TANGALOS E G, SCHAID D J, THIBODEAU S N, *et al.* Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA.* 1995 Apr 26; 273 (16): 1274-1278.
13. BUHOT M C. Serotonin receptors in cognitive behaviors. *Curr Opin Neurobiol.* 1997 Apr; 7 (2): 243-254.
14. LOPEZ J F, AKIL H, WATSON S J. Neural circuits mediating stress. *Biol Psychiatry.* 1999 Dec 1; 46 (11): 1461-1471.
15. POLESSKAYA O O, SOKOLOV B P. Differential expression of the «C» and «T» alleles of the 5-HT2A receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics. *J Neurosci Res.* 2002 Mar 15; 67 (6): 812-822.
16. HARVEY J A. Role of the serotonin 5-HT(2A) receptor in learning. *Learn Mem.* 2003 Sep-Oct; 10 (5): 355-362.
17. KUGAYA A, EPPERSON C N, ZOGHBI S, VAN DYCK C H, HOU Y, FUJITA M, *et al.* Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiatry.* 2003 Aug; 160 (8): 1522-1524.
18. DE QUERVAIN D J, HENKE K, AERNI A, COLUCCIA D, WOLLMER M A, HOCK C, *et al.* A functional genetic variation of the 5-HT2a receptor affects human memory. *Nat Neurosci.* 2003 Nov; 6 (11): 1141-1142. Epub 2003 Oct 19.
19. WARREN J T Jr, PEACOCK M L, RODRIGUEZ L C, FINK J K. An MspI polymorphism in the hyman serotonin receptor gene (HTR2): detection by DGGE and RFLP analysis. *Hum Mol Genet.* 1993 Mar; 2 (3): 338.
20. BIGLER E D, BLATTER D D, ANDERSON C V, JOHNSON S C, GALE S D, HOPKINS R O, *et al.* Hippocampal volume in normal aging and traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997 Jan; 18 (1): 11-23.
21. KILLIANY R J, GOMEZ-ISLA T, MOSS M, KIKINIS R, SANDOR T, JOLESZ F, *et al.* Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2000 Apr; 47 (4): 430-439.
22. RENEMAN L, BOOIJ J, SCHMAND B, VAN DEN BRINK W, GUNNING B. Memory disturbances in

«Ecstasy» users are correlated with an altered brain serotonin neurotransmission. *Psychopharmacology* (Berl). 2000 Feb; 148 (3): 322-324.

23. MENESES A. 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 1999 Dec; 23 (8): 1111-1125.
24. MILLAN M J, GOBERT A. (-) Pindolol increases dialysate concentrations of dopamine and noradrenaline, but not serotonin, in the frontal cortex of freely-moving rats. *Neuropharmacology.* 1999 Jun; 38 (6): 909-912.