

İleriye Dönük Bellek Bozukluğu

Anterograde Amnesia

Serap Erdoğan ¹

¹ Yrd. Doç. Dr., Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

ÖZET

Bellek, zamana göre kısa süreli bellek ve uzun süreli bellek olarak iki kategoriye ayrılabilir. Uzun süreli belleğimizdeki bilinçli olarak hatırlayabildiğimiz bilgiler bildirimsel bellekte yer almaktadır. Bilinçli olarak hatırlanamayan bilgiler ise bildirimsel olmayan bellekte yer alır. İleriye dönük bellek bozukluğu, bellek bozukluğuna yol açan olaydan itibaren yeni anıların oluşturulmaması anlamına gelmektedir. Bu tür bellek bozukluğuna sahip olan hastalarda genellikle epizodik bellek ve semantik bellek korunmuş durumdadır. İleriye dönük bellek bozukluğu en çok kafa travması sonucu ortaya çıkmaktadır fakat serebrovasküler olaylar, Wernicke-Korsakoff Sendromu, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, anoksi ve çeşitli maddeler de ileriye dönük bellek bozukluğuna yol açabilmektedir. Bu durumla ilişkili temel olarak iki beyin bölgesi bulunmaktadır: Medial temporal lob ve medial diensefalon. Medial temporal lob, hipokampus, amigdala, parahipokampal korteks, peririnal korteks ve entorinal korteksten oluşmaktadır. Hipotalamus, talamus, mamiler cisimcikler ve çeşitli talamik nukleuslar ise medial diensefalonu oluşturmaktadır. Ayrıca fornix ve nadiren serebellum hasarı da ileriye dönük bellek bozukluğu gelişiminde rol oynamaktadır. Epileptik cerrahi ameliyatı nedeniyle ileriye dönük bellek bozukluğu gelişen ünlü H.M vakasının ardından hipokampus, bellek araştırmalarının merkezine yerleşmiştir. Literatürde ölümden sonra beyin dokuları incelenen bellek bozukluğu hastaları ile ilgili birkaç bildirim bulunmaktadır. Bu ölüm sonrası histolojik değerlendirmeler, hipokampal nöron kaybı gibi ortak bazı bulgulara işaret etmektedir. Benzodiyazepinler genellikle kısa süreli ileriye dönük bellek bozukluğuna neden olmaktadır. Benzodiyazepin reseptörleri gama-aminobutirik asit-A (GABA-A) reseptörleri üzerinde bulunan allosterik modülasyon bölgeleridir. GABA-A reseptörleri beş alt birimden oluşmaktadır ve ileriye dönük bellek bozukluğu, alfa 1 alt birimi aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. İleriye dönük bellek bozukluğunun hipokampus ve piriform kortekste uzun süreli güçlenme (long term potentiation [LTP]) oluşumunun engellenmesiyle ortaya çıktığı ileri sürülmektedir. İleriye dönük bellek bozukluğunun tedavisinde mevcut nöron kaybı nedeniyle genellikle farmakolojik yöntemler işe yaramamaktadır. Tedavide bildirimsel olmayan bellekten faydalanmak için hastalar günlük rutinlerini belirlemek üzere eğitilmekte ve birkaç eğitim aşamasından sonra işlemsel belleklerden faydalanmaya almışlardır. Sosyal ve duygusal desteğin rolü de büyük önem taşımaktadır.

Anahtar Sözcükler: İleriye dönük bellek bozukluğu, Bildirimsel bellek, Hipokampus

ABSTRACT

Memory can be divided into two categories (i.e. short term memory and long term memory) according to time span. Information at our long term memory that can be remembered with conscious effort are placed in declarative memory. Information that can not be remembered consciously are placed in nondeclarative memory. The

definition of anterograde amnesia is inability to generate new memories after the event causing amnesia. Episodic and semantic memories are usually unaffected among patients' who had such amnesia. Anterograde amnesia could mostly result from head trauma but in some cases the cause could be cerebrovascular events, Wernicke-Korsakoff Syndrome, santral nervous system enfctions, anoxia or various substances. Medial temporal lobe and medial diencephalon are two brain regions mainly related with this condition. Medial temporal lobe is consisted of hippocampus, amygdala, parahippocampal cortex, perirhinal cortex and entorhinal cortex. Hypothalamus, thalamus, mamillary bodies and several thalamic nucleases compose medial diencephalon. Fornix and rarely serebellum damage may also play role in the development of anterograde amnesia. After the famous H.M case, who had anterograde amnesia after an epileptic surgery operation, hippocampus has been placed in the focus of memory researches. In the literature there are several reports evaluating brain tissues of amnesic patients at postmortem stage. Postmortem histological evaluations consistently revealed hippocampal neuronal loss among these patients' brain tissues. Benzodiazepines usually cause short term anterograde amnesia. Benzodiazepine receptors are allosteric modulatory sites on gamma-aminobutyric acid-A (GABA-A) receptors. GABA-A receptors composed of five subunits and anterograde amnesia emerges by means of alfa 1 subunit. Anterograde amnesia has been suggested to occur by the blocking of long term potentiation in hippocampus and piriform cortex. For the treatment of the anterograde amnesia, pharmacological methods usually do not work because of the neuronal loss. In order to make use of the nondeclarative memory in the treatment process, patients are educated to define their daily routines and after several training steps they get used to profit from their procedural memory. The role of social and emotional support is also crucial.

Keywords: Anterograde amnesia, Declarative memory, Hippocampus

*(Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry 2010; 2(2):174-189)
Çevrimiçi adresi/ Available online at: www.cappsy.org/archives/vol2/no2/
Çevrimiçi yayım tarihi / Online publication date: 04 Şubat 2010 / February 04, 2010*

Nasıl öğrendiğimizi, bilgiyi nasıl depoladığımızı ve kullanmamız gerektiğinde tekrar nasıl hatırladığımızı anlamaya yönelik çalışmalar, bellek çalışmalarının temelini oluşturmaktadır. Bellek çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılmakta olup, bu sınıflandırmalardan ilki saklanılan bilginin süresi ile ilgilidir. Süre ile ilişkili olarak bellek ikiye ayrılmaktadır: Kısa süreli bellek ya da yakın bellek ile uzun süreli bellek ya da uzak bellek. Kısa süreli bellekten farklı olarak çok kısa süreli bellekten de bahsedilmektedir. Kısa süreli bellek saniyeler ve dakikalarla sınırlı iken, uzun süreli bellek günler, aylar hatta yıllarca korunabilmektedir.[1]

Bir bilginin belleğe yerleştirilme süreci genel olarak kodlama (encoding) (kazanım (acquisition) ve sağlamlaştırma (consolidation)), depolama (storage), geri çağırma (retrieval) basamaklarından oluşur. Bilginin ilk edinilme aşaması kazanım olarak adlandırılmakta, kazanılan bilginin depolanmak üzere sağlamlaştırılması ile kodlama aşaması gerçekleşmektedir. Depolanmış bir bilginin kullanılmak üzere tekrar hatırlanması ise geri

çağırma olarak adlandırılmaktadır.[2] İleriye dönük bellek bozukluğunda (anterograde amnesia) bu aşamalardan hangisinde bir sorun olduğu, üzerinde geniş araştırmalar yapılan bir konudur ve yazının ilerleyen bölümlerinde bu konuya tekrar dönülecektir.

İleriye dönük bellek bozukluğu uzun süreli belleği etkilerken, kısa süreli belleğin genel olarak korunduğu izlenmektedir.[3] Bu nedenle bu derleme yazısında kısa süreli belleğin yapı ve işlevlerinden bahsedilmeyecektir. Uzun süreli bellek, içerdığı bilginin özelliklerine göre bildirimsel (declarative) bellek ve bildirimsel olmayan (non-declarative) bellek şeklinde ikiye ayrılır. (Tablo.1.) Açık (explicit) bellek olarak da adlandırılan bildirimsel bellek, bilinçli olarak ulaşabileceğimiz bilgileri içermektedir. Bu bilgilerin kendimize ve yaşadığımız dünyaya ait olduğu düşünüldüğünde bildirimsel belleğin iki alt türü ortaya çıkmaktadır. Epizodik ya da otobiyografik bellek olarak adlandırılan grupta kişinin kendisine dair bilgiler yer almaktadır, ilk öğretmenin ismi ya da kendisine hediye edilen ilk bisikletin rengi gibi. Hayata ve dünyaya dair bilgiler ise semantik ya da anlamsal bellek olarak adlandırılan gruba girmektedir ki bunlara da, Cumhuriyet'in ilanı ya da 1999 Düzce depremine dair bilgilerimizin örnek verilebilir.[1] Bununla birlikte, bellek türlerinin arasında kesişmeler olabileceğine dikkat edilmelidir. Örneğin Düzce depreminin 17 Ağustos 1999'da gerçekleşmiş olması ve depremde yaşananlarla ilgili bilgilerimizin yanı sıra, bu depremle ilgili kendimize dair anılarımız da vardır (O sırada nerede olduğumuz ve depremden zarar gören yakınlarımızın anısı gibi). Bu nedenle bellek türlerini etraflarını kesin sınırlarla çevrili alanlar olarak görmek yerine, belleği anlamamızı kolaylaştıran sınıflamalar şeklinde değerlendirmek uygun olacaktır.

Bildirimsel olmayan bellek ise, örtük (implicit) bellek olarak da adlandırılan ve bilinçli çaba ile ulaşamadığımız bilgileri içerir. Bildirimsel olmayan belleğin alt grupları şu şekilde tanımlanabilir:[2] İşlem (procedural) belleği çeşitli motor (örn; nasıl bisiklet sürülür) ve bilişsel (örn; nasıl okunur) beceriyi içeren bellektir. Algısal temsil sistemi (perceptual representation system) nesnelerin ve kelimelerin şekil ve yapılarının eski deneyimler aracılığıyla hazırlanabildiği bellek türüdür. Hazırlama (priming) bir uyarana karşılaşıldığında, o uyarana geçmiş deneyimlerde maruz kalınması ile ilişkili olarak cevap verebilme veya tanıyabilme becerisidir. Klasik koşullanma, koşullu bir uyarının (conditioned stimulus) koşulsuz bir uyarana (unconditioned stimulus) birleşmesi sonucunda koşullu bir cevabın (conditioned response) ortaya çıkmasıdır. Pek çok hayvan deneyinde faydalanılan bellek türü ve öğrenme şeklidir. Örneğin sesli bir uyarana elektrik şokunun belirli aralıklarla birlikte verilmesi, sıçanlarda sadece sesi duydukları durumda bile korku davranışının ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İlişkisel olmayan

(nonassociative) bellekte davranışsal değişimin ortaya çıkması için klasik koşullanmada olduğu gibi iki uyarının birleşmesine gerek yoktur. Alışmada (habituation) tekrarlayan uyarılara cevabın giderek azalması söz konusu iken, duyarlılaşmada (sensitization) tekrarlayan uyarılar sonucunda verilen cevapta artış meydana gelmektedir

Tablo.1. Uzun Süreli Belleğin Sınıflandırılması [1,2]

Bildirimsel bellek (declarative, açık)	Bildirimsel olmayan bellek (non-declarative, örtük)
Epizodik bellek	İşlem belleği
Semantik bellek	Algısal temsil sistemi Klasik koşullanma İlişkisel olmayan bellek

Anıların geri çağırılma (retrieval) sürecinin iki işlemle gerçekleştiği öne sürülmektedir: hatırlama (recollection) ve aşinalık (familiarity). Hatırlama canlı anıların ilişkili ayrıntılı bağlamlarıyla birlikte geri çağırılması, aşinalık ise bir şeyi etrafındaki bağlama dair herhangi bir anıya sahip olmaksızın biliyormuş ya da tanıyormuş hissi yaşama olarak tanımlanmaktadır.[4]

Bellek türleri ile ilgili bu kısa bilgilerin ardından bu yazıda, ileriye dönük bellek bozukluğunun tanımı, nöroanatomi, nörohistolojisi ve nörofarmakolojisi hakkında bilgi verilerek, hastalarda uygulanabilecek tedavi yaklaşımlarından bahsedilecektir.

Tanımlaması

İleriye dönük bellek bozukluğu, amneziye sebep olan olaydan itibaren yeni anı oluşturulamaması anlamına gelmektedir. Öyle ki kişi geçmişe ait kendisine (epizodik bellek) ve hayata (semantik bellek) dair bilgilere sahipken, yeni karşılaştığı bilgileri belleğinde tutamamaktadır. Bu amnezi türünde bildirimsel olmayan belleğin korunduğu bilinmektedir. İleriye dönük bellek bozukluğuna dikkatler H.M vakası ile çekilmiştir. H.M vakası ile ilgili olaylar bundan yaklaşık 70 yıl önce yaşanmıştır. Bir bisiklet kazası sonucu kafa travmasına uğrayan H.M'nin kaza sonrasında epileptik nöbetleri başlamış, başlangıçta ilaç tedavisine iyi yanıt veren nöbetlerin zamanla direnç kazanması nedeniyle 1953 yılında, nöbetlere sebep olduğu düşünülen ve kazaya bağlı oluşan sklerotik dokunun uzaklaştırılması için, medial temporal loblarının ameliyatla alınmasına karar verilmiştir. Ameliyat ile hastanın medial temporal lobları, hipokampusu, parahipokampal korteksi ve amigdalasının bir kısmı alınmıştır. Nöbetleri daha kolay kontrol edilebilir hale gelmekle birlikte H.M nin yeni anılar oluşturamadığı, bildirimsel belleğ-

inin bozulduğu fark edilmiştir. Tanıştığı kişileri birkaç dakika sonra unutmakta ve her defasında tekrar ilk kez görüyormuş gibi tanışması gerekmektedir. Çünkü kısa süreli bellekteki bilgiler uzun süreli belleğe aktarılamamakta, sağlamlaştırma işlemi gerçekleşmemektedir. Bununla birlikte ameliyattan önceki yaşantıları ile ilgili anılara sahiptir ve onları hatırlayabilmektedir.[1,2,5]

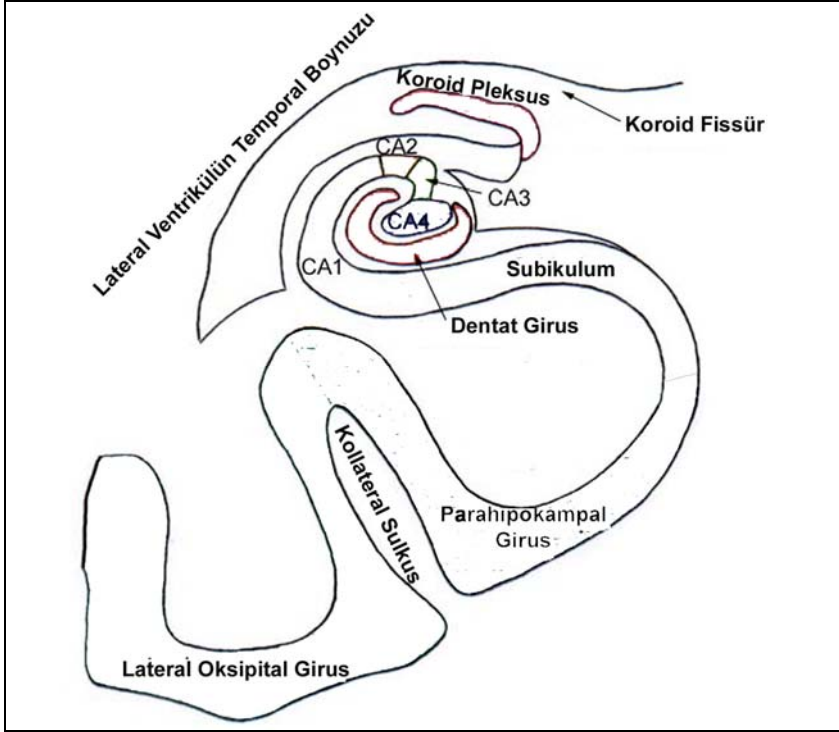
H.M ile yapılan bildirimsel belleği değerlendiren testlerden birinde, etrafında iki çizgi çekilmiş olan bir yıldız şeklini kalemle çizgilerin arasında geçecek şekilde takip etmek gerekmektedir fakat bunu yaparken şekle değil, aynadaki yansımaya bakılması istenmektedir. Sağlıklı kontrollerde bu testte çok sayıda tekrarın ardından hata oranında azalma olduğu görülmektedir. Bu azalma tekrarlamalar sırasında insanın farkında olmadan öğrenmesi ve becerisinin artması ile açıklanmaktadır. Yani motor beceriler zaman ve tekrarlarla gelişme göstermektedir. H.M'nin de sağlıklı kontroller gibi zaman içinde daha az hata yaptığı gözlenmiştir. İlginç olanı şudur ki, bildirimsel belleği bozuk olduğu için yaptığı şeyleri hatırlayamamakta, her gün ona bu testin nasıl gerçekleştirileceği tekrar anlatılmakta, o da ilk kez duyar gibi dinlemektedir. Fakat bununla birlikte testteki başarısı giderek artmakta yani yaptığı şeye ilişkin bir anı oluşturamazken, yaptığı şeyi yani yeni bir motor beceriyi öğrenebilmektedir.[5]

Yaşanılan bu klinik tablodan H.M'nin geçirdiği beyin ameliyatının sorumlu olduğu düşünülmüş, sonraki gözlemler de bu bulguyu desteklemiştir. Literatür incelendiğinde ileriye dönük bellek bozukluğuna yol açan sebepler arasında genellikle kafa travmaları ve serebrovasküler olaylara rastlanmaktadır. Bunların dışında Korsakoff sendromu, santral sinir sistemi enfeksiyonları, nöro-Behçet hastalığı, anoksi ve çeşitli ilaçlar (benzodiyazepinler vb.) da ileriye dönük bellek bozukluğu ile ilişkilendirilen durumlar arasında yer almaktadır.[4,6-13]

Nöroanatomi

Beyinde ileriye dönük bellek bozukluğu ile ilişkili olduğu düşünülen temel iki bölge medial temporal lob ve medial diensefalon'dur. Medial temporal lob, hipokampus, amigdala, parahipokampal korteks, peririnal korteks ve entorinal korteks adı verilen yapıları içermektedir. Bu yapılar arasında bellekle ilişkisi en çok çalışılan ve bilinen yapı hipokampustur. Medial diensefalon ise temel olarak talamus, hipotalamus, mamiller cisimcikler, anterior talamik nükleus, nükleus medialis dorsalis, nükleus lateralis dorsalis, intralaminar nükleuslar, nükleus paratenialisten oluşur.[3,4] Hipokampal oluşum

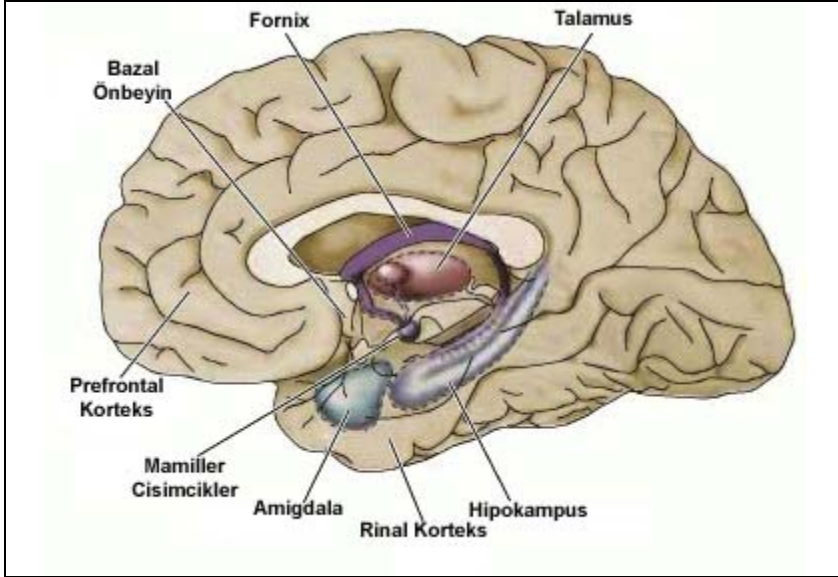
ve ilişkili anatomik bölgeler Şekil.1'de, bildirimsel bellek bozukluklarıyla ilgili olduğu düşünülen beyin bölgeleri ise Şekil.2'de gösterilmiştir.



Şekil.1. Hipokampal Oluşum ve Anatomik Komşulukları

Hipokampus ve talamusla ilgili hem tek taraflı hem de çift taraflı lezyonların ileriye dönük bellek bozukluğuna yol açtığına dair yayınlar mevcuttur.[9,14,15] Di Gennaro ve arkadaşları [14] bir olgu sunumunda iki farklı nedenle farklı zamanlarda ameliyat geçiren bir hastada ortaya çıkan bellek bozukluklarını aktarmışlardır. Hastaya ilk olarak ilaçlara dirençli epileptik nöbetlerin tedavisine yönelik olarak sağ temporal lobektomi uygulanmış, ameliyat sonrası herhangi bir bellek bozukluğu gelişmeyen hastanın üç yıllık takibinin sonunda, geriye dönük (retrograde amnesia) ve ileriye dönük bellek bozukluğu belirtileri izlenmeye başlanmıştır. Bunun üzerine yapılan manyetik rezonans beyin görüntülemesinde (MRG) hastanın sol hipokampusunu ve parahipokampal korteksini etkileyen tümoral oluşum belirlenmiş ve bu bölgeler ameliyatla çıkarılmıştır. Sağ ve sol temporal lob lezyonlarının

bellek üzerinde farklı etkilerinin olması, bellek işlevlerinde lateralizasyonun rolü ile ilişkilendirilmektedir.



Şekil.2. Bildirimsel Bellek Bozuklukları ile İlişkili Beyin Yapıları

Talamik çekirdekler oldukça küçük hacimli yapılar olup, lezyonları genellikle buldukları alanı besleyen damarlar aracılığıyla belirlenmektedir. Talamusun anterior ve ventral bölgeleri (anterior talamik nükleus ve mamillo-talamik traktus) posterior komünikan arterin tuberotalamik dalı tarafından, medial bölgeleri (mediodorsal nükleus ve internal medullar lamina) ise posterior serebral arterin paramedian dalı tarafından kanlanmaktadır. Dolayısıyla bu arterlerle ilgili lezyonlar sıklıkla çeşitli bellek bozuklukları ile sonuçlanmaktadır.[16]

Diensefalik amnezi temporal lob amnezisinden daha önce tanımlanmış olmasına rağmen nöral temelleri daha az bilinmektedir. Genel olarak diensefalik amnezide hastaların zamansal bağlam bilgilerini hatırlamada zorluk yaşadıkları söylenmektedir. Bununla birlikte bu durumun tespit edildiği hastalar genellikle Korsakoff sendromu bulunan hastalar olup, bu tabloda ek bazı frontal korteks hasarlarının da bulunması söz konusudur.[10] Ayrıca talamik çekirdeklerle prefrontal korteks arasında karşılıklı bağlantıların bulunduğu da bilinmektedir. Bu nedenle zamansal bağlamın hatırlanması ile ilişkili bozuklukların doğrudan diensefalonla ilgili olduğu söylenemez.[3] Sıklıkla kronik alkol kullanımına bağlı olarak gelişen, ancak beslenme

bozukluğu sonucu ortaya çıkan tiamin eksikliği nedeniyle de görülebilen Korsakoff sendromundaki bellek bozukluklarıyla ilişkili olduğu düşünülen talamik nukleuslardan biri dorsal medial nukleustur. Dorsal medial nukleus ve internal medullar laminanın frontal lobla karşılıklı bağlantı içinde bulunduğu bilinmektedir.[16,17]

Hipokampusla ilgili çalışmalar sadece ileriye dönük bellek bozukluğu ile ilgili değil, geriye dönük bellek bozukluğu başta olmak üzere diğer bellek bozukluklarıyla da ilgilidir. Haijima ve arkadaşlarının,[18] yaptıkları bir çalışmada sıçanlarda retrosplenial korteks ve hipokampal hasarın belleğe etkileri araştırılmıştır. Sıçanlarda geriye dönük bellek bozukluğunun incelendiği çalışmalar genel olarak belirli bir davranışın öğretilmesinin ardından oluşturulan hasar ile öğrenilen bilginin nasıl etkilendiğinin incelenmesi yoluyla gerçekleştirilmektedir. İleriye dönük bellek bozukluğu çalışmalarında ise aksine, bir hasarın oluşturulmasının ardından sıçanlara eğitim verilmekte hem öğrenme hem de hatırlama süreçlerinin nasıl etkilendiği araştırılmaktadır. Haijima ve arkadaşlarının çalışmasında retrosplenial korteks hasarının öğrenilmiş bilgilerin hatırlanmasını bozarken, hipokampal hasarda öğrenmenin, başka bir deyişle bilginin kodlanma aşamasının bozulduğu belirtilmektedir. Bununla birlikte hipokampal hasarın ileriye dönük değil fakat geriye dönük bellek kusuruna yol açtığını ileri süren hayvan çalışmaları da mevcuttur.[19] Yeni semantik bilginin kazanılmasının başta hipokampus olmak üzere çeşitli medial temporal lob yapıları tarafından sağlandığı düşünülmektedir. Ancak birbiriyle çelişen vaka örneklerinin bulunmasının, bu vakalardaki medial temporal lob hasarlarının kapsamının farklılığı ile açıklanabileceği söylenmektedir. Epizodik bilginin edinilmesindeki rolü ise daha kesin bir dille açıklanmaktadır.[20]

İleriye dönük bellek bozukluğu belirlenen olgu örneklerinde genellikle hipokampusun tek başına değil fakat talamik yapılarla birlikte etkilenmiş olduğu izlenmektedir. Park ve arkadaşları,[4] Behçet Hastalığı ile ilişkili olarak anterior talamik ve hipokampal bölgede vaskülitik lezyonları olan bir hastada, steroid tedavisine yanıt veren, ileriye dönük bellek bozukluğu saptamışlardır. Ayrıca entorinal ve pararinal kortekslerin de ileriye dönük bellek bozukluğu gelişmesinde rol aldığı düşünülmektedir.

Medial temporal lob ve medial diensefalon hasarlarının çok az farklılıkla genel olarak benzer bellek bozukluğu tablolarına yol açması, bu iki bölge arasındaki bağlantıların araştırılmasını gerektirmiştir. Diensefalonun parçası olan mamiller cisimcikler ve anterior talamik nukleus, anatomik komşuluğu ve birbiri ile bağlantısı bulunan yapılardır. Bu yapıların bir diğer önemli özelliği de forniks aracılığıyla hipokampus ile ilişkili olmalarıdır. Hem mamiller cisimcikler hem de anterior talamik nukleus bellek bozuklukları ile karak-

terize Korsakoff sendromunda atrofik olduğu bulunmuştur.[10] Park ve arkadaşları,[8] bellekle ilişkili olduğu bilinen diğer yapılar etkilenmeksizin sol mamillotalamik traktus enfarktı gelişen bir hastada ileriye dönük ve geriye dönük bellek bozukluğu tablosu ortaya çıktığını bildirmişlerdir. Tanaka ve arkadaşları [21] ise mamiller cisimciklerdeki hasarlanma sonucu bellek bozukluğu gelişen bir hastayı aktarmışlardır. Mamiller cisimcikler dahil olmak üzere bazal hipotalamusta gelişen bir kraniyofarenjioma sonrasında ileriye dönük bellek bozukluğu belirlenen hastada, ameliyat sonrası bellekte kısmen düzelme olmakla birlikte hatırlama güçlüğü devam etmiştir. Hastanın yapılan görüntüleme tetkiklerinde hipotalamusun geri kalanının sağlam olduğu ancak mamiller cisimciklerde ileri derecede atrofi izlendiği belirtilmiş ve bellek bozukluğunun bu durumla ilişkili olduğu yorumu yapılmıştır. Diensefalik amnezi vakalarının büyük kısmında mamiller cisimciklere hipokampustan gelen girdilerin işlevsel önemi üzerinde durulmaktadır. Mamiller cisimciklere ayrıca Gudden'in ventral tegmental nukleusundan da girdiler gelmektedir. Vann [22] yaptığı bir çalışmada, sıçanlarda ventral tegmental nukleus hasarının belleğe etkilerini araştırmış ve öğrenilebilmesi için hipokampus ve mamiller cisimcikler gibi yapıların sağlam olmasını gerektiren çeşitli öğrenme testlerinde, bu nukleusun hasar gördüğü sıçanların başarısız olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara dayanılarak ventral tegmental nukleusun da mamiller cisimciklerle olan ilişkisi aracılığıyla bellek işlevlerinde önemli bir yere sahip olduğu ileri sürülmüştür.

Medial temporal lob ve medial diensefalonu birbirine bağladığı bilinen fornix bölgesinin hasarları da yine bellek bozukluğu ile sonuçlanmaktadır. Fornix hem hipokampustan mamiller cisimciklere ve anterior talamik nukleusa uzanan projeksiyonları iletmekte hem de septal nukleustan hipokampusa uzanan kolinerjik yolları içermektedir.[23] Saito ve arkadaşları [24] anterior fornikte enfarkt sonrası ileriye dönük bellek bozukluğu ve apati gelişen ve belirtilerinin ayırt edilememesi nedeniyle tedavisinde gecikme yaşanan bir hasta bildirmişlerdir. Poreh ve arkadaşları [23] üçüncü ventrikülün anterior kısmında koloidal kistik bir oluşum bulunması nedeniyle ameliyat edilen bir hastada, ameliyat sonrası gelişen ileriye dönük ve geriye dönük bellek bozukluğu tablosu aktarmışlardır. Ameliyat sonrası yapılan MRG tetkiklerinde hipokampus ve ilişkili diğer medial temporal lob yapılarında herhangi bir anormallik saptanmamışken, daha ayrıntılı bir incelemede sol fornixin bütünüyle, sağ fornixin ise %75 oranında kesildiği belirlenmiştir. Bu bulgulara dayanılarak hastada gelişen bellek bozukluğunun fornixle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Genel olarak motor işlevlerdeki rolü ile bilinen serebellumun da bellek bozukluğunda rol aldığını düşündüren çalışmalar mevcuttur. Yang ve

arkadaşlarının,[25] ani gelişen ve 24 saat kadar süren ileriye ve geriye dönük bellek bozukluğu ile karakterize, geçici (*transient*) global amnezi vakları ile yaptıkları difüzyon ağırlıklı MRG çalışmalarında, hipokampusla birlikte serebellar vermiste de kanlanma azlığı olduğu belirlenmiştir. De Ribaupierre ve arkadaşlarının [26] olgu serisinde de, serebellar lezyon belirlenen ve operasyon geçiren hastaların %81'inde operasyon sonrasında ileriye dönük bellek bozukluğu da dahil olmak üzere ağır bellek bozuklukları izlendiği ancak bilişsel işlevlerdeki bozulmanın lezyonun lateralizasyonu ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir.

Literatürde viral enfeksiyonlara bağlı olarak ileriye dönük bellek bozukluğu gelişen olgular bulunmaktadır.[11] Bu olgularda yapılan görüntüleme çalışmaları da, belleğin anatomisi hakkında ipuçları sağlamaktadır. Kapur ve arkadaşlarının,[11] HSV (herpes simplex virus) ensefaliti gelişen 10 hastada yaptıkları MRG'lerde, hipokampal tutulumun hiçbir zaman tek başına görülmediği, mutlaka eşlik eden amigdala, parahipokampal ve temporal tutulum olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda tek taraflı ya da asimetrik neokortikal temporal lob hasarı, forniks ve mamiller cisimciklerde hasar, olguların %50'sinde tek taraflı olmak üzere talamik nukleuslarda tutulum olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya göre anterior ve inferior temporal lob girusları, posterior ve superior giruslara göre daha fazla etkilenmektedir. Hastaların serebellar ve beyin sapı oluşumlarında lezyona rastlanmadığı belirtilmekte olup hastaların %60'ında yoğun bellek bozukluğu, diğerlerinde ise daha az şiddette ama dikkati çeker ölçüde ileriye dönük bellek bozukluğu görülmüştür.

Nörohistoloji

Literatürde ileriye dönük bellek bozukluğu bulunan ve hayatlarını kaybetmelerinin ardından beyin dokularında histolojik incelemeler yapılan vakalar bulunmaktadır. Bu konuda literatürde yer alan ilk olgu bildirimini 1986 tarihli Zola-Morgan ve arkadaşlarının makalesidir.[27] İskemik bir atak sonrası ileriye dönük ve geriye dönük bellek bozukluğu gelişen ölümüne kadar geçen beş yıllık sürede başka herhangi bir bilişsel işlev bozukluğu belirlenmeyen bir hastada ölümün ardından yapılan incelemelerde, hipokampusun CA1 (Cornu Ammonis 1) bölgesinin iki taraflı olarak etkilendiği tespit edilmiştir. Ardından 1996 yılında aynı ekip tarafından yine yaşadıkları dönemde belirgin ileriye dönük bellek bozukluğu bulunan ve ölüm sonrası beyin incelemelerinde iki taraflı hipokampal hasar belirlenen üç olguluk bir bildirimde daha bulunulmuştur.[28] Frontotemporal demans tanısı bulunan ve ek olarak ileriye dönük bellek bozukluğu belirtileri gösteren bir hastada da frontal

ve temporal kortekslerin yanı sıra hipokampusta ileri derecede hücre kaybı saptanmıştır.[29] Gold ve Squire [30], ileriye dönük ve geriye dönük bellek bozukluğu olan ancak beyin hasarları farklı anatomik yerleşimler gösteren üç olgu aktarmıştır. Hastalardan birinde (N.C) iki taraflı medial temporal lob hasarı varken, diğer ikisinde (M.G ve P.N) Korsakoff sendromu ve iki taraflı talamik enfarkt olduğu belirtilmektedir. Hastaların beyin dokularında yapılan incelemede N.C isimli hastanın hipokampus CA1 ve CA3 bölgelerinde, dentat girus ve entorinal korteksin II. tabakasında nöron kaybı olduğu belirlenmiştir. CA2 bölgesinin ise görece korunmuş olduğu bildirilmektedir. M.G isimli hastada internal medullar lamina ve mediodorsal talamik çekirdekler, P.N isimli hastada ise mamillar nukleus, mamillotalamik traktus ve anterior talamik nukleusta nöron kaybı mevcuttur. Bu olgular hem diensefalik hem de medial temporal lobla ilişkili hasarların ortak belirti ve bulgulara yol açtığını bir kez daha göstermektedir.

İleriye Dönük Bellek Bozukluğuna Neden Olan İlaçlar

İleriye dönük bellek bozukluğuna neden olduğu en iyi bilinen ilaç grubu benzodiyazepinlerdir. Benzodiyazepinlerin etkilerini temel olarak sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteri olan gama-aminobutirik asit (GABA) reseptörleri üzerinden gerçekleştirirler. GABA-A reseptörlerine bağlanan benzodiyazepinler GABA'nın bağlanmasını allosterik modülasyon yolu ile arttırmakta ve bu şekilde inhibisyonda artış sağlamaktadırlar.[31] Benzodiyazepinlerin sedasyon, ileriye dönük bellek bozukluğu ve antikonvülzan etkilerinin GABA-A reseptörlerinin alfa-1 alt tipleri aracılığıyla gerçekleştiği bilinmektedir. Amnezi ve sedasyon etkileri hipnotik etkilerinden daha düşük dozlarda ortaya çıkmaktadır.[13] GABA üzerinden gerçekleşen inhibisyonun hipokampus ve piriform kortekste uzun süreli güçlenme (*long term potentiation* [LTP]) oluşumunu baskılayarak belleği etkilediği düşünülmektedir. Araştırmalarda LTP öncesi uygulanan diyazepamın GABA reseptör aracılı inhibitör post-sinaptik akımların genliğini arttırdığı, bir benzodiyazepin reseptör antagonisti olan flumazenilin ise sıçanların hipokampal CA1 nöronlarında bu akımları engellediği gösterilmiştir. [32]

Ameliyatlarda bilincin korunduğu bir sedasyon yaratmak için kullanılan midazolamın ileriye dönük bellek bozukluğuna neden olabilir. Yarı ömrü 1,5-3,5 saat arasında kısa ömürlü bir benzodiyazepin olan midazolamın bellek bozucu etkisi diğer benzodiyazepinler gibi sadece ileriye dönük olmakta, geriye dönük bellek bozukluğu ise izlenmemektedir. [33] Damar içi uygulamada midazolam amnezisi oldukça hızlı bir şekilde başlamakta, ardından gelişen bellek bozukluğunun yoğunluğu ve süresi doza bağımlı bir

özelliğ göstermektedir.[13,33] Yapılan çalışmalarda midazolam amnezisinde bilginin kodlama aşamasının bozulduğu, geri çağırılma sürecinin etkilenmediği, durumsallık (*state-dependent*) göstermediği ve sedasyon etkisinden bağımsız olduğu söylenmektedir. Ayrıca çalışmalar hastaların ve kimi zaman hekimlerin de gelişen bellek bozukluğunun farkında olmayabileceklerini belirtmektedir.[33] Diazepamın amnestik etkileri midazolamdan daha az olmakta ancak opiyadlar gibi diğer ilaçlarla birlikte kullanıldığında bu etki artmaktadır.[13]

Hayvanlarda diensefalik amnezi modeli olarak kullanılan, pritiaminle ortaya çıkarılan tiamin eksikliği durumunda mamiller cisimciklerde ve çeşitli talamik nukleuslarda hasar oluşabilir. Bu hayvanların öğrenme ve bellekle ilişkili testlerdeki performans kaybı hipokampal asetil kolin miktarındaki azalma ile paralellik göstermektedir. Buna bağlı olarak tiamin eksikliğinin septohipokampal kolinerjik işlev bozukluğuna yol açtığı düşünülmektedir. Bununla birlikte medial septum sadece kolinerjik değil, GABAerjik ve glutamaterjik nöronlara ve projeksiyonlara da sahiptir. Medial septumdaki kolinerjik ve GABAerjik nöron grupları arasındaki etkileşimin hipokampusla ilişkili öğrenme ve bellek işlevlerinde önemli role sahip olduğu düşünülmektedir.[17]

Bir antikolinerjik reseptör antagonisti olan skopolaminin de LTP'yi etkileyerek bellek bozukluğuna yol açtığı bilinmektedir. Saraf ve arkadaşlarının[32] bellek bozukluğunda post-sinaptik moleküllerin rolünü araştırdığı bir çalışmada, skopolaminin protein kinaz C ve indüklenebilir nitrik oksit sentazı (iNOS) belirgin ölçüde, kalmodulin aktivitesini hafif bir şekilde baskıladı; protein kinaz A, siklik adenozin monofosfat (cAMP), mitojen-aktivi protein (MAP) kinaz, pCREB ve CREB'i (*cyclic AMP response element binding protein*) ise etkilemediği gösterilmiştir. Skopolaminin ileriye dönük bellek bozukluğu etkisini protein kinaz C ve iNOS'u baskılama yoluyla oluşturduğu ileri sürülmüştür.[34] Azami ve arkadaşları [35] ise fareler üzerinde yaptıkları bir çalışma sonucunda skopolaminin bellek bozucu etkisinin ortaya çıkmasında dorsal hipokampal CA1 bölgesindeki alfa-1 ve alfa-2 adrenerjik reseptörlerin önemli role sahip olduğunu saptamışlardır.

Bir benzodiyazepin olan flunitrazepam ve ayrıca gama-hidroksibutirik asitin (GHB) de bellek bozucu etkileri olduğu bilinmektedir. Bu ilaçlar özellikle cinsel saldırılarda kurbanı etkisiz hale getirmek amacıyla kullanımları nedeniyle kötü üne sahip ilaçlardır ve ileriye dönük bellek bozukluğu yarattıkları bilinmektedir. [36]

Literatürde, endoskopi öncesi kas gevşemesini sağlamak amacıyla kullanılan ve santral etkisi olmadığı düşünülen hiyosin butil bromid molekülünün de endoskopi işlemi sonrasında hastalarda kısa süreli ileriye

dönük bellek bozukluğu oluşturduğuna dair bir olgu bildirimi mevcuttur. [37]

Apovinkaminik asidin yeni bir türevi olan VA-045'in (eburnamenin-14 karboksilik asit (2-nitroksieitl) ester) farelerde hafif beyin travması sonrasında öğrenme ve bellek üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Oluşturulan deneysel modelde geriye dönük bellek bozukluğu olan farelerde akılda tutma, ileriye dönük bellek bozukluğu olan farelerde ise hem akılda tutma hem de hatırlamanın bozulduğu izlenmiştir. Her iki grupta da VA-045 uygulamasının öğrenme ve akılda tutmayı arttırdığı söylenmektedir. VA-045'in beyindeki kapiller damarları genişleterek kan akımında artış sağladığı düşünülmektedir. [38]

Hint geleneksel literatüründe epilepsi, insomnia ve anksiyete gibi çeşitli hastalık ve durumların tedavisinde kullanılan bacopa monniera bitkisinin hayvan deneylerinde öğrenmeyi olumlu yönde etkilediği izlenmektedir. Prabhakar ve arkadaşlarının [39] yaptıkları çalışmada da bacopanin diyazepamla ortaya çıkarılan ileriye dönük bellek bozukluğunu düzelttiği belirtilmektedir. Saraf ve arkadaşlarının [34] çalışmasında da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bacopanin ginkgo biloba ekstresi ile birlikte kullanıldığında farelerde anti kolinesteraz ve antidemansiyel özellik gösterdiği ve skopolamin ile gelişen bilişsel bozuklukları engellediği belirtilmektedir.

Asetilkolin esteraz (AChE) inhibitörleri gibi kolinerjik aktiviteyi arttıran ilaçların Wernicke-Korsakoff sendromu için oluşturulan hayvan modellerinde hipokampal bölgede kolinerjik aktivitede artış ve bellek bozukluğunda iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Fizostigmin gibi AChE inhibisyonu yapan ilaçlar bazal ön beynin medial septal bölgesi üzerinden etki göstermektedirler.[40]

Tedavi

İleriye dönük bellek bozukluğu tedavisinde bir önceki başlık altında bahsedilen farmakolojik yaklaşımların dışında genel olarak strateji, etkilenmediği bilinen tanımlayıcı olmayan belleğin öğelerinden faydalanmaktır.[41,42] Literatürde Duff ve arkadaşlarının [41] bu şekilde başarılı sonuç aldıklarını ve hastanın hayata uyumunun sağlandığı bir olgu bildirimi mevcuttur. Trafik kazası sonrası fiziksel sekelle birlikte ağır derecede ileriye dönük bellek bozukluğu gelişen ve sosyal ilişkileri tamamıyla bozulan bir hastada, bellek eğitimi olarak da adlandırılabilen ve günlük rutinlerini belirlemeye yönelik bir yöntem uygulanmıştır. Hastanın tekrar tekrar yapması gereken davranışlar için önce yazılı listelerin kullanılması ile başlanmış, ardından uzun süreler sonra işlem belleği sayesinde hastanın bu davranışları öğrendiğinin farkında

olmasa bile kendiliğinden yapabildiği bildirilmiştir. Bunun yanı sıra elbette ki bellek bozukluğu ile ilgili hasta ve yakınlarının eğitilmesi ve sosyal ve duygusal destek bu hastaların tedavisine önemli role sahiptir.

Sonuç

İleriye dönük bellek bozukluğu, bozukluğa yol açan olaydan itibaren yeni anı oluşturmamakla karakterize bir klinik tablodur. Bilginin özellikle kodlama aşamasında kayıp olduğu izlenmektedir. Görüntüleme çalışmaları ve ölüm sonrası beyin dokularının histolojik incelemesi bu bellek bozukluğu ile temel olarak medial temporal lob ve diensefalonun ilişkili olduğunu göstermektedir. İleriye dönük bellek bozukluğuna yol açtığı bilinen benzodiyazepinlerin ve diğer bazı ilaçların da özellikle hipokampal nöronlarda GABA inhibisyonunu artırarak ve LTP oluşumunu baskılayarak etkili olduğu düşünülmektedir. Hasar sonucu oluşan bellek bozukluğunda nöronal kayıp söz konusu olduğu için tedavide farmakolojik yöntemler kayda değer bir başarı sağlayamamakta ancak hastaların rutin davranışlarının belirlenip, sağlam kaldığı bilinen bildirimsel olmayan bellek işlevlerinin kullanılması yoluyla hayata uyumlarının sağlanabileceği belirtilmektedir.

Kaynaklar

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neural Science. 4th Ed. New York, McGraw-Hill. 2000.
2. Gazzanica MS, Ivry RB, Mangun GR. Cognitive Neuroscience: The Biology of Mind. 2nd Ed. New York, WW Norton, 2002.
3. Aggleton JP. Understanding anterograde amnesia: Disconnections and hidden lesions. Q J Exp Psychol Q J Exp Psychol 2008; 61:1441-1471.
4. Park KW, Seo JH, Yoon GU. Selective anterograde amnesia with thalamus and hippocampal lesions in neuro-Behcet's disease. Clin Neurol Neurosurg 2007; 109:470-473.
5. Lombroso PJ, Ogren MP. Learning and memory, part I: Brain regions involved in two types of learning and memory. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2008; 47:1228-1232.
6. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2000; 12:103-113.
7. Rosenbaum RS, Köhler S, Schacter DL, Moscovitch M, Westmacott R, Black SE et al. The cas of K.C: contributions of a memory-impaired person to memory theory. Neuropsychologia 2005; 43:989-1021.
8. Park KC, Yoon SS, Chang DI, Chung KC, Ahn TB, Ku BD et al. Amnesic syndrome in a mamillothalamic tract infarction. J Korean Med Sci 2007; 22:1094-1097.
9. Summers MJ. Neuropsychological consequences of right thalamic haemorrhage: case study and review. Brain Cogn 2002; 50:129-138.
10. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, Marshall EJ. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. Alcohol Alcohol. 2009; 44:148-154.

11. Kapur N, Barker S, Burrows EH, Ellison D, Brice J, Illis LS et al. Herpes simplex encephalitis: Long term magnetic resonance imaging and neuropsychological profile. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1334-1342.
12. Broman M, Rose AL, Hotson G, Casey CM. Severe anterograde amnesia with onset in childhood as a result of anoxic encephalopathy. *Brain* 1997; 120:417-433.
13. Olkkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol* 2008; (182):335-360.
14. Di Gennaro G, Grammaldo LG, Quarato PP, Esposito V, Mascia A, Sparano A. et al. Severe amnesia following bilateral medial temporal lobe damage occurring on two distinct occasions. *Neurol Sci* 2006; 27:129-133.
15. Arai N, Sakurai Y, Shikai C, Fuse S, Shimpo T. Severe amnesia after a restricted lesion in the left hippocampal body. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1196-1198.
16. Hampstead BM, Koffler SP. Thalamic contributions to anterograde, retrograde and implicit memory: A case study. *Clin Neuropsychologist* 2009; 23:1232-1249.
17. Roland JJ, Savage LM. Blocking GABA-A receptors in the medial septum enhances hippocampal acetylcholine release and behavior in a rat model of diencephalic amnesia. *Pharmacol Biochem Behav* 2009; 92:480-487.
18. Hajjima A, Ichitani I. Anterograde and retrograde amnesia of place discrimination in retrosplenial cortex and hippocampal lesioned rats. *Learn Mem* 2008; 15:477-482.
19. Travis SG, Sparks FT, Arnold T, Lehmann H, Sutherland RJ, Whishaw IQ. Hippocampal damage produces retrograde but not anterograde amnesia for a cued location in a spontaneous exploratory task in rats. *Hippocampus* 2009; doi:10.1002/hipo.20710.
20. Splotoff L, Bird CM. Amnesia and the hippocampus. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:593-598.
21. Tanaka Y, Miyazawa Y, Akaoka F, Yamada T. Amnesia following damage to the mammillary bodies. *Neurology*. 1997; 48:160-165.
22. Vann SD, Albasser MM. Hippocampal, retrosplenial, and prefrontal hypoactivity in a model of diencephalic amnesia: Evidence towards an interdependent subcortical-cortical memory network. *Hippocampus* 2009; 19:1090-1102.
23. Poreh A, Winocur G, Moscovitch M, Backon M, Goshen E, Ram Z et al. Anterograde and retrograde amnesia in a person with bilateral fornix lesions following removal of a colloid cyst. *Neuropsychologia* 2006; 44:2241-2248.
24. Saito Y, Matsumura K, Shimizu T. Anterograde amnesia associated with infarction of the anterior fornix and genu of the corpus callosum. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; 15:176-177.
25. Yang Y, Kim S, Kim JH. Ischemic evidence of transient global amnesia: location of the lesion in the hippocampus. *J Clin Neurol*. 2008; 4:59-66.
26. de Ribaupierre S, Ryser C, Villemure JG, Clarke S. Cerebellar lesions: is there a lateralisation effect on memory deficits? *Acta Neurochir* 2008; 150:545-550.
27. Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG. Human amnesia and the medial temporal region: Enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J Neurosci* 1986; 6:2950-2967.
28. Rempel-Clower NL, Zola SM, Squire LR, Amaral DG. Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *J Neurosci* 1996; 16:5233-5255.

29. Caine D, Patterson K, Hodges JR, Heard R, Halliday G. Severe anterograde amnesia with extensive hippocampal degeneration in a case of rapidly progressive frontotemporal dementia. *Neurocase* 2001; 7:57-64.
30. Gold JJ, Squire LR. The anatomy of amnesia: Neurohistological analysis of three new cases. *Learn Mem* 2006; 13:699-710.
31. Stahl SM. *Essential Psychopharmacology*, 2nd ed. USA, Cambridge University Press, 2000.
32. Saraf MK, Anand A, Prabhakar S. Scopolamine induced amnesia is reversed by *Bacopa monniera* through participation of kinase-CREB pathway. *Neurochem Res* 2010; 35:279-287.
33. Merritt P, Hirshman E, Hsu J, Berrigan M. Metamemory without the memory: are people aware of midazolam-induced amnesia? *Psychopharmacology* 2005; 177: 336-343.
34. Saraf MK, Prabhakar S, Pandhi P, Anand A. *Bacopa monniera* ameliorates amnesic effects of diazepam qualifying behavioral-molecular partitioning. *Neuroscience* 2008; 155:476-484.
35. Azami NS, Piri M, Oryan S, Jahanshahi M, Babapour V, Zarrindast MR. Involvement of dorsal hippocampal alpha-adrenergic receptors in the effect of scopolamine on memory retrieval in inhibitory avoidance task. *Neurobiol Learn Mem* 2010; doi:10.1016/j.nlm.2010.01.003
36. Saint-Martin P, Furet Y, O'Byrne P, Bouyssy M, Paintaud G, Autret-Leca E. Chemical submission: a literature review. *Therapie* 2006; 61:145-150.
37. Lee H, Son HJ, Rhee PL, Kim JJ, Rhee JC. Unexpected anterograde amnesia associated with Buscopan used as a premedication for endoscopy. *World J Gastroenterol* 2007; 13:3895-3896.
38. Tang YP, Noda Y, Hasegawa T, Nabeshima T. Effects of VA-045 on learning and memory deficits in traumatic brain injury (TBI)-induced retrograde and anterograde amnesic mice. *Br J Pharmacol* 1997; 122:257-264.
39. Prabhakar S, Saraf MK, Pandhi P, Anand A. *Bacopa monniera* exerts anti-amnesic effect on diazepam-induced anterograde amnesia in mice. *Psychopharmacology* 2008; 200:27-37.
40. Mulder J, Harkany T, Czöllner K, Cremers TIFH, Keijsers JN, Nyakas C, et al. Galantamine-induced behavioral recovery after sublethal excitotoxic lesions to the rat medial septum. *Behav Brain Res* 2005; 163:33-41.
41. Duff MC, Wszalek T, Tranel D, Cohen NJ. Successful life outcome and management of real-world memory demands despite profound anterograde amnesia. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 3:1-15.
42. Svoboda E, Richards B. Compensating for anterograde amnesia: a new training method that capitalizes on emerging smartphone technologies. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15:629-638