

Zembrin®

Diminui a compulsão alimentar associada a ansiedade e estresse

Atenua os sintomas da TPM

A compulsão alimentar é considerada um transtorno alimentar, que afeta de 2 a 4% da população em geral; 6% dos obesos e mais da metade dos obesos mórbidos, segundo a Associação Americana de Psiquiatria. Comer em excesso é consequência de um distúrbio químico derivado de um desequilíbrio no mecanismo da fome e da saciedade. A cada quatro pessoas com compulsão, três são obesas.

Em geral, a compulsão alimentar está associada a sentimentos de ansiedade, estresse e depressão. Como consequência 75% das pessoas acometidas de estresse e ansiedade, sofrem um distúrbio químico nos mecanismos da saciedade e ganham muito peso, pois consomem mais calorias do que necessitam por dia, principalmente na forma de doces e gordura. Isso afeta a autoestima, e aumenta ainda mais o estresse e ansiedade.

Da mesma forma a Tensão Pré-Menstrual (TPM) ou Síndrome Pré-Menstrual (SPM) é um conjunto de sintomas que aparecem nos primeiros dias do início do ciclo menstrual (uma a duas semanas antes da menstruação) e desaparecem nos primeiros dias do início do ciclo menstrual (geralmente dois a três dias após o início da menstruação). Alterações do humor, compulsão alimentar (principalmente doces e gorduras), fadiga, irritabilidade e depressão, estão entre os sintomas mais comuns da TPM.

A causa desta síndrome ainda não é bem conhecida, mas muitos fatores podem contribuir para esta condição. Mudanças químicas no cérebro também podem estar envolvidas. Alterações nos níveis de serotonina podem desencadear alguns sintomas. Quantidade insuficiente de serotonina pode contribuir para a redução do prazer e bem-estar, depressão pré-menstrual, sensação de fadiga, compulsão alimentar a alterações no sono.

Normalmente, a emoção rege o ato de compulsão, ou seja, quando pressionado, deprimido, triste ou alegre, o compulsivo come e posteriormente ele sente uma enorme culpa por ter comido, o que aumenta ainda mais o sentimentos de estresse, depressão e ansiedade. O estresse é um aglomerado de reações fisiológicas, que em excesso leva a um desequilíbrio e efeitos deletérios no organismo.

Neste contexto, o uso de ingredientes naturais pode contribuir para uma melhora significativa do bem-estar físico e mental e prevenir os efeitos deletérios que este distúrbio químico pode ocasionar.

Zembrin® é um ingrediente botânico inovador, patenteado, clinicamente comprovado para melhorar o humor, a função cognitiva e diminuir a ansiedade e tensão.

Zembrin® é composto pelo extrato padronizado de *Sceletium tortuosum*, uma planta de origem Sul-Africana, que vem sendo utilizado a mais de 300 anos por povos indígenas, para alívio da fome, fadiga e melhora do humor, e pelos seus efeitos sedativos, incluindo o seu uso terapêutico na diminuição da ansiedade e sintomas de depressão (KOLBEN, 1738; GERICKE, 2008).

Zembrin® apresenta um perfil fotoquímico patenteado e um duplo mecanismo de ação. Equipe de médicos e neurocientistas têm avaliado minuciosamente o mecanismo de ação e segurança de **Zembrin®** através de estudos *in vitro*, *in vivo*, em tratamentos agudos e sub-crônicos.

De origem natural e benefícios apoiados por validação científica clínica, com dados clínicos formais de segurança humana, *in vivo* e *in vitro*, mais de 300 anos de uso histórico publicado, **Zembrin®** oferece benefícios significativos na melhora do humor e bem-estar, melhora da ansiedade e aumento da função cognitiva em pessoas saudáveis que sofrem de transtorno alimentar, ansiedade, tensão e TPM.

Propriedades

- Zembrin® diminui os sintomas deletérios relacionados ao estresse e ansiedade que levam a compulsão alimentar e pioram os sintomas da TPM;
- Zembrin® é clinicamente comprovado na diminuição da ansiedade e tensão.
- Possui estudos de eficácia e segurança em humanos;
- Efeito no SNC similar aos medicamentos da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), mas de forma natural e sem os efeitos deletérios que estes medicamentos ocasionam;
- Zembrin® é um extrato botânico padronizado, desenvolvido por médicos e neurocientistas;
- Possui certificado GRAS (*Generally Recognized as Safe* – Geralmente reconhecido como Seguro);
- É o único extrato de *Sceletium tortuosum* a ostentar os benefícios relatados por nativos indígenas.
- Zembrin® é clinicamente comprovado na melhora do humor e função cognitiva, e diminuir o déficit de atenção causado pela ansiedade, depressão e estresse;

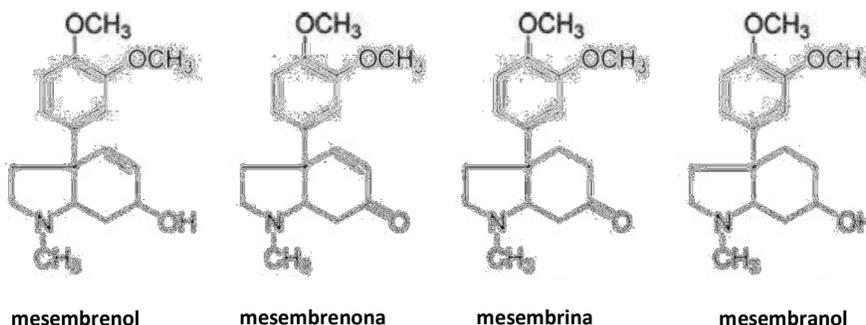
Sceletium tortuosum (Zembrin®)

Sceletium tortuosum (*S. tortuosum*, *Mesembryanthemum tortuosum* L), também conhecida como Kanna, Channa, Kougoued é uma planta suculenta comumente encontrada na África do sul. Da família Mesembryanthemaceae, tem uma longa história de uso tradicional como alimento e na área de medicina (SMITH *et al.*, 1996) e, posteriormente pelos agricultores coloniais como um psicotrópico, sendo utilizada na forma de tintura (PAPPE, 1868). Ao longo dos últimos 15 anos, a planta tem atraído cada vez mais atenção por apresentar a capacidade de elevar o humor, diminuir a ansiedade, estresse e tensão em indivíduos saudáveis e no tratamento da ansiedade e depressão em pacientes clinicamente ansiosos e deprimidos (GERICKE e VILJOEN, 2008).

Um estudo recente em ratos demonstrou um efeito positivo de um extrato de *S. tortuosum* na diminuição da ansiedade e excitabilidade (SMITH, 2011), e uma pequena série de relatos de casos descritos e evidências preliminares da atividade antidepressiva e ansiolítica em pacientes que sofrem de depressão, e que foram tratados com *S. tortuosum* (GERICKE, 2008). De acordo com dados científicos e relatos publicados, *S. tortuosum* (Zembrin®) pode ser uma alternativa natural e mais segura no tratamento dos sintomas da ansiedade e estresse que levam a compulsão alimentar e TPM, frente a medicamentos psicotrópicos sintéticos, com mínimos efeitos colaterais.

Mecanismo de ação

Análises químicas revelam que Zembrin® apresenta níveis e tipos de diferentes de alcalóides inclusive: mesembrenol, mesembrenona, mesembrina e Mesembranol. Estas substâncias agem sinergicamente no SNC bloqueando a recepção da Serotonina e o transportador de inibição seletiva da enzima fosfodiesterase do tipo 4 promovendo o alívio rápido e eficaz dos sintomas do estresse e ansiedade, melhora a disposição, o humor e a cognição (HARVEY *et al.*, 2011; JEFFS *et al.*, 1970).



Os mecanismos de ação sobre o sistema nervoso central (SNC) de Zembrin® foram recentemente identificados como compreendendo o bloqueio do transportador da serotonina e a inibição seletiva da enzima fosfodiesterase do tipo 4 (PDE4), enzima que degrada nucleotídeos cíclicos inibidores da ativação celular.

Os medicamentos inibidores da recepção de serotonina (5-HT - SSRIs) são amplamente utilizados para o tratamento de distúrbios de ansiedade e depressão (PINGLE *et al.*, 2011). No entanto, uma combinação de SSRI com um inibidor de PDE4 tem mostrado potencial terapêutico sinérgico em distúrbios do SNC, proporcionando

maior eficácia e utilidade terapêutica sintomática mais ampla do que qualquer outra droga que tenha apenas uma das funções acima citadas. Em particular, o tratamento frequente com SSRI pode regular positivamente a PDE4 (YE *et al.*, 2000), que por sua vez reduz a sensibilidade aos ISRS (Inibidor Seletivo da Recaptação da Serotonina) em resposta ao tratamento em longo prazo, sugerindo que a sinergia entre SSRIs e PDE4 possa ser uma abordagem promissora (CASHMAN *et al.*, 2009).

PDE4s são encontradas em todo o cérebro (PEREZ-TORRES *et al.*, 2000), mas seus níveis estão diminuídos em indivíduos ansiosos e deprimidos não medicados (FUJITA *et al.*, 2012). Estudos em animais indicam o potencial dos inibidores da PDE4 para novos tratamentos da ansiedade e depressão (HALENE e SIEGEL, 2007; LI *et al.*, 2009). De fato, a combinação de inibidores de PDE4 e SSRIs apresenta potencial terapêutico sinérgico, além de permitir doses mais baixas, sendo assim melhor tolerados pelo organismo.

Um estudo realizado por Veniger *et al.* (1995) mostrou através de testes *in vitro* que a mesembrenona presente no Zembrin® também possui atividade anticancerígena.

Comprovação de eficácia

Efeitos agudos do Zembrin® na amígdala humana e sua conexão com o hipotálamo (TERBURG, 2013)

Terburg e sua equipe (2013) foram os primeiros a testar a atividade de Zembrin® no cérebro humano e assim, também o primeiro estudo sobre os efeitos da dupla de inibidores de receptação do PDE4 e 5-HT nos seres humanos. Em um estudo duplo-cego cruzado, controlado por placebo, com 16 voluntários saudáveis, com idades entre 18-21 anos, teve como objetivo avaliar os efeitos de uma única administração de Zembrin® (25mg) sobre a atividade relacionada com a ansiedade e estresse no cérebro humano. Os resultados foram avaliados através do estudo de ressonância magnética funcional (RMf) durante indução emocional através de estimulação visual.

A técnica de RMf tem sido usada para realizar estudos de ativação cerebral em voluntários saudáveis, contribuindo para uma maior elucidação dos circuitos cerebrais envolvidos nos mais diferentes tipos de operações mentais. Além disso, estudos RMf em indivíduos portadores de transtornos psiquiátricos têm auxiliado na detecção de anormalidades do funcionamento cerebral associadas aos sintomas dos diferentes tipos de transtornos. Esta técnica de RMf utiliza o nível de Oxigenação do sangue para estimar a ativação cerebral regional através do princípio de BOLD (*Blood oxygenation level-dependent*) focando especificamente a ativação amigdalar. Sergerie *et al.* (2008) observaram que a amígdala responde a todos os estímulos visuais e emocionais, independente da valência do estímulo. Observaram também maior ativação da amígdala em resposta a estímulos faciais. Estes resultados dão suporte ao modelo de detecção de relevância, que postula um papel geral, independente da valência, da amígdala da detecção de informações biologicamente e socialmente pertinentes. Além disso, estudos mostram que a amígdala está envolvida na regulação do medo e ansiedade no circuito subcortical (hipotálamo e mesencéfalo), bem como com os mecanismos de controle no córtex pré-frontal (CPF) (KIM *et al.*, 2011; TERBURG *et al.*, 2012).

O estudo teve como objetivo a hipótese de que a administração de Zembrin® reduziria a atividade da amígdala relacionada à ansiedade, bem como conectividade funcional da amígdala com a área cortical e subcortical cerebral.

Resultados:

Os resultados mostram que uma dose única de 25mg de Zembrin® teve efeitos positivos sobre os circuitos neurais envolvidos no processamento das emoções. Zembrin® promoveu um efeito significativo nos parâmetros das imagens de carga (alto > baixo) e emoção psicológicas, em comparação ao placebo ($p < 0,00001$). A reatividade da amígdala em baixa carga perceptual foi atenuada após única dose 25mg de Zembrin®. A conectividade na correspondência da emoção mostrou que o acoplamento amígdala-hipotálamo também foi reduzido. Além disso, essa reação da amígdala ao medo facial em condições de baixa carga foi atenuada significativamente após a administração de Zembrin®. Embora não observados efeitos subjetivos no humor geral, os efeitos observados refletem a uma redução da responsividade do sistema de ameaça relacionada às propriedades ansiolíticas de *S. tortuosum* (Zembrin®).

A diminuição da resposta à ameaça, medida através do BOLD, pode ser o resultado da redução da resposta da ameaça basal, bem como o maior controle cognitivo sobre estas respostas de ameaça. A amígdala e o hipotálamo estão conectados através do núcleo estriado terminal, e está fortemente envolvido em comportamentos relacionados à ansiedade (WALKER *et al.*, 2003), portanto, este resultado reflete a ação ansiolítica de Zembrin® sobre a resposta a ameaça basal no circuito subcortical hipotalâmico.

Estes resultados demonstram pela primeira vez, os efeitos de atenuação de *S. tortuosum* (Zembrin®) no circuito de ameaça do cérebro humano e fornece provas que a dupla de inibição de receptação de 5-HT e PDE4 deste extrato, **podem ter potencial ansiolítico.**

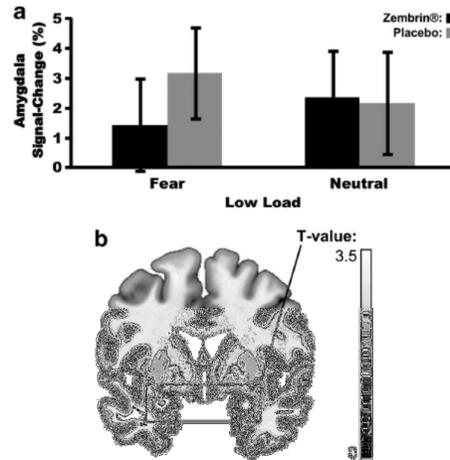


Figura 1. A) Média de mudança de sinal BOLD da amígdala bilateral em ensaios com estímulos de baixa carga e neutros. B) O aumento do sinal BOLD do Zembrin® em comparação ao placebo em estímulos de medo em comparação com estímulos neutros (amígdala bilateral).

Adaptado: Terburg *et al.*, 2013

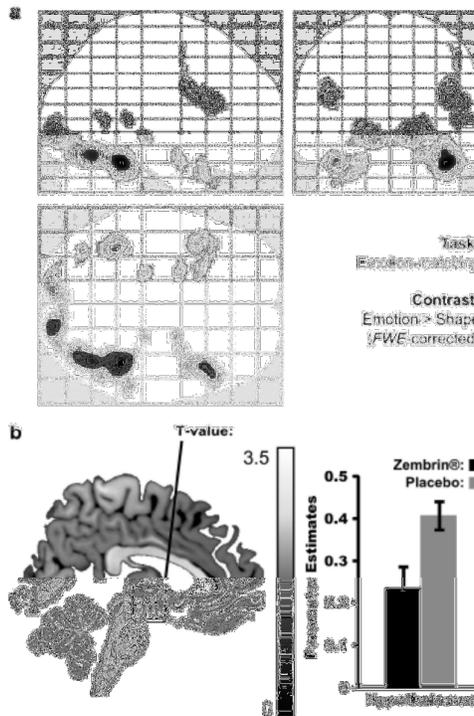


Figura 2. Aumento do sinal BOLD frente aos sinais de emoção ($P < 0,05$). O sinal de conectividade funcional da amígdala bilateral para o hipotálamo após a administração de Zembrin® e placebo e as estimativas dos parâmetros do coeficiente de regressão média para este teste, mostra a correlação positiva entre a amígdala e hipotálamo e que os sinais foram significativamente reduzidos no grupo tratado com Zembrin® em comparação com o grupo tratado com placebo.

Adaptado: Terburg *et al.*, 2013

2. Segurança e Tolerabilidade de Zembrin® em adultos saudáveis (NELL *et al.*, 2013)

O presente estudo teve o objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade de duas doses de Zembrin® (8mg e 25mg, uma vez ao dia) em voluntários adultos saudáveis durante o período de três meses.

O estudo randomizado, duplo-cego, grupo-paralelo, placebo-controlado, foi realizado com 37 adultos saudáveis, com idades entre 18 e 55 anos, onde os participantes foram randomizados para receber uma das duas doses (8mg ou 25mg) de Zembrin® ou placebo uma vez ao dia durante 3 meses. Dos 37 indivíduos, 12, 12 e 13 indivíduos receberam 8mg de Zembrin®, 25mg de Zembrin® e placebo, respectivamente.

Os resultados foram mensurados através de sinais vitais, exames físicos, eletrocardiograma (ECG), avaliações laboratoriais (hematologia, bioquímica e urinálise) e registro de eventos adversos durante o tratamento (EAs).

Resultados:

Não houve diferenças aparentes entre os três grupos em relação aos sinais vitais, ECG, peso corporal e exames físicos durante o período de três meses. Não foram observadas alterações significativas nos parâmetros hematológicos e bioquímicos entre a análise inicial e final do estudo. Ambas as doses de Zembrin® foram bem toleradas. O evento adverso mais comumente relatado foi dor de cabeça, seguida de dor abdominal e infecções do trato respiratório superior, todos com maior incidência no grupo placebo em comparação com os grupos tratados com Zembrin®. Durante o percurso do estudo, o pesquisador observou vários comentários positivos em relação a mudanças positivas na saúde, incluindo melhora na qualidade do sono, aumento do bem-estar físico e mental e facilidade ao lidar com situações estressantes e deprimentes (Tabela 1).

<i>Tratamento</i>	<i>Relato</i>	<i>Efeito positivo</i>
8mg	Visitas 5-6	Voluntários sentem que podem lidar melhor com situações estressantes
25mg	Visitas 4-6	Voluntários sentem paz interior
	Visitas 4-6	Melhora na Qualidade do sono
Placebo	Visitas 4-6	Se sentem melhor com situações deprimentes
	visitas 4-6	Sentem-se bem

Tabela 1. Efeitos positivos promovidos por Zembrin® nas doses de 8mg/diários e 25mg/diários versus placebo.

Os resultados deste estudo demonstram que tanto Zembrin® em doses de 8mg e 25 mg, uma vez ao dia, durante 3 meses, foram bem tolerados. Não houve diferenças clínicas significativas dos parâmetros fisiológicos e laboratoriais entre os grupos, comprovando que Zembrin® é considerado seguro e bem tolerado, podendo ser utilizado com segurança por pessoas saudáveis que buscam bem-estar físico e mental.

3. Ação de Zembrin® sobre a cognição em adultos saudáveis: implicações para o direcionamento de PDE-4 em demência ocasionada pelo Alzheimer (CHIU *et al.*, 2013).

Estudos genéticos e farmacológicos comprovam que PDE-4 (Fosfodiesterase do tipo 4) desempenha um papel crucial na memória via cascata PDE-4 envolvendo a proteína de ligação e sinalização ao cAMP fosforilada (pCREB).

Zembrin® contém mesembrenona e alcalóides relacionados, caracterizados como um modulador de PDE-4. O estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, teve como objetivo avaliar o efeito de Zembrin® na melhora da cognição e humor. Foram recrutados 21 indivíduos normais, com idade média de 54,6 anos/ +/- 6,0 anos, sem distúrbios médicos e psiquiátricos graves para o estudo. Os participantes foram randomizados para receber 25mg de Zembrin® na forma de cápsulas ou placebo, uma vez ao dia durante 3 semanas.

Os resultados mostraram que 25 mg de Zembrin® melhorou significativamente a cognição geral ($p < 0,032$) e função executiva ($p < 0,022$). Mudanças positivas no humor e sono foram confirmadas. Não foram detectados efeitos adversos significativos. Pulso, pressão arterial e peso mantiveram-se inalterados. Zembrin® foi bem tolerado, sem náuseas e vômitos. Os autores afirmam os resultados de Zembrin® na modulação da PDE-4, pode ser utilizada como uma nova estratégia terapêutica para amenizar os sintomas de Alzheimer e melhorar a qualidade de vida destes pacientes.

Com base nos resultados dos estudos, podemos concluir que Zembrin® tem um grande potencial para pessoas que sofrem de compulsão alimentar ocasionada pelo excesso de ansiedade, estresse e depressão ou pelo excesso dos sintomas da TPM, resultando na melhora do humor e qualidade do sono, aumento da autoestima, e bem-estar geral.

Segurança e tolerabilidade

Nenhum problema de segurança e tolerabilidade foi identificado durante o período de três meses de suplementação com Zembrin® (8mg/dia e 25mg/dia). Também não houve mudanças significativas ou qualquer relevância clínica nos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, em comparação com os valores do início do estudo (NELL *et al.*, 2013).

Informações de qualidade e segurança

Zembrin® é um ingrediente 100% natural, com eficácia e segurança clinicamente comprovados através de estudos clínicos em humanos.

O ingrediente ativo de **Zembrin®** é um extrato aquoso etanólico seco 2:1 de *Sceletium tortuosum*, que apresenta em sua composição 4 tipos diferentes de alcalóides: mesembrenol, mesembrenona, mesembrina e mesembranol.

Zembrin® não é indicado para gestantes, lactantes, crianças menores que 12 anos de idade, por não haver estudos neste público.

Pacientes com problemas renais crônicos, diabéticos, hipertensos, que fazem uso de anticoagulantes orais (Warfarina) e medicamentos inibidores da receptação da serotonina (ISRS / SSRI) devem fazer uso de **Zembrin®** sob supervisão do médico e/ou nutricionista.

Indicações

Zembrin® é indicado para pessoas que sofrem de compulsão alimentar e TPM, pessoas ansiosas e estressadas. Estudos clínicos em humanos comprovam que **Zembrin®** melhora o humor, cognição, a qualidade do sono e diminui de forma natural os sintomas da ansiedade e depressão.

Sugestão de dosagem

Com base nos estudos de eficácia, a dose recomendada Zembrin® é de 8mg a 25mg, 1x ao dia. Os efeitos clínicos geralmente são relevantes a partir da 3ª semana de uso contínuo. Pacientes que não responderem em até 6 semanas com a dose mínima (8mg/dia), podem ter a dose reajustada para até no máximo 25mg/dia.

Informações farmacotécnicas

Zembrin® é muito versátil, podendo ser dispensado em diferentes formas farmacêuticas como cápsulas, sachês, pó para preparo extemporâneo (shake, refresco, frapês, mousses, sopas etc.), chocolate nutricional, gomas, pastilhas e sorvete nutricional, bebidas, entre outras.

Sugestão de excipientes: lactose, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco farmacêutico.

Zembrin® é fabricado por processo de cultivo sustentável.

Informações de Armazenamento

Zembrin® deve ser armazenado em local fresco, livre de luz e umidade.

Referências bibliográficas

Dossiê Técnico Zembrin® para o mercado magistral.

http://www.meupratosaudavel.com.br/oalimentacao_detalhes.asp?id=41219100043K97H9PY - último acesso: 11.04.2014.

http://www.site.med.br/fmfiles/index.asp::XPRM::/news/tpm_apoio_aos_pacientes_news_med_br.pdf - último acesso: 11.04.2014

Cashman JR, Voelker T, Johnson R, Janowsky A. Stereoselective inhibition of serotonin re-uptake and phosphodiesterase by dual inhibitors as potential agents for depression. *Bioorg Med Chem*, 2009; 17:337-343.

Chiu S., et al. Randomized controlled study of *Sceletium tortuosum* (Zembrin®), prototypal Phosphodiesterase subtype-4 (PDE-4) modulator on cognition in healthy adults: implications for targeting PDE-4 in Alzheimer's Dementia. Status: Paper submitted for peer review. 2013 – abstract: http://www.psychiatry.meduwo.ca/dir/linkdocs/Oral%20Presentations_Research%20Day_June%202013.pdf

Fujita M, Hines CS, Zoghbi SS, Mallinger AG, Dickstein LP, Liow JS et al. Downregulation of brain phosphodiesterase type IV measured with 11C(R)-rolipram positron emission tomography in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2012; 72:548-554.

Gericke N, Viljoen AM. *Sceletium* – a review update. *J Ethnopharmacol*. 2008; 119(3):653-663.

Halene TB, Siegel SJ. PDE inhibitors in psychiatry – future options for dementia, depression and schizophrenia? *Drug Discov Today*, 2007; 12:870-878.

Harvey AL, Young LC, Viljoen AM, Gericke NP. Pharmacological actions of the South African medicinal and functional food plant *Sceletium tortuosum* and its principal alkaloids. *J Ethnopharmacol*, 2011; 137:1124-1129.

Jefferies PW, Allmann G, Campbell HF, Farrier DS, Ganguli G, Hawks RL. Alkaloids of *Sceletium* species. III. The structures of four new alkaloids from *Sceletium strictum*. *Journal of Organic Chemistry*, 1970; 35:3512-3518.

Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, Brown AC, Solomon KM, Marchante AN et al. The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res*. 2011; 223:403-410.

Kolben P, Medley G. *The present state of the cape of good-hope*. London, UK: Printed for W. Innys and R. 1738, Vol.1, 2nd ed. Manby.

Nabi H, Kivimaki M, Batty GD, Shipley MJ, Britton A, Brunner EJ, Vahtera J, Lemogne C, Elbaz A, Singh-Manoux A. Increased risk of coronary heart disease among individuals reporting adverse impact of stress on their health: the Whitehall II prospective cohort study. *European Heart Journal*, 2013, doi:10.1093/eurheartj/eh216.

Nell H, Hons M, Siebert M, Chellan P, Gericke N. A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial of Extract *Sceletium tortuosum* (Zembrin) in healthy adults. *J Altern Complement Med*. 2013; 19(11):898-904.

Pappe L. *Flora Capensis Medicæ Prodomus*. An enumeration of South African Indigenous plants used as remedies by the colonists of the cape of good hope. 1868, 3rd edn. W Brittain: Cape Town, South Africa.

Perez-Torres S, Miro X, Palacios JM, Cortes R, Puigdomenech P, Mengod G. Phosphodiesterase type 4 isozymes expression in human brain examined by in situ hybridization histochemistry and [3H]rolipran binding autoradiography. Comparison with monkey and rat brain. *J Chem Neuroanat*, 2000; 20:349-374.

Pingle A, Browning M, Cowen PJ, Harmer CJ. A cognitive neuropharmacological model of antidepressant drug action. *Prog Neuropharmacol Biol Psychiatry*, 2011; 35:1586-1592.

Sergerie K, Chochol C, Armony JL. The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci biobehav Rev*. 2008; 32:811-830.

Smith C. The effects of *Sceletium tortuosum* in an in vivo model of psychological stress. *J Ethnopharmacol*, 2011; 133:31-36.

Smith MT, Crouch NR, Gericke N, Hirst M. Psychoactive constituents of the genus *Sceletium* N.E.Br. and other Mesembryanthemaceae: a review. *J Ethnopharmacol*, 1996, 50:119-130.

Terburg D, Morgan BE, Montoya ER, Hooge IT, Thornton HB, Hariri AR et al. Hyper-vigilance for fear after basolateral amygdala damage in humans. *Translational Psychiatry*. 2012; 12:e115.

Terburg D, Syal S, Rosenberger LA, Heany S, Phillips N, Gericke N, Stein DJ, van Honk J. Acute Effects of *Sceletium tortuosum* (Zembrin), a Dual 5-HT Reuptake and PDE4 Inhibitor, in the Human Amygdala and its Connection to the Hypothalamus. *Am J Neuropsychopharmacol*, Aug. 2013, 38: 2708-2716- doi:10.1038/npp.2013.183.

Walker DL, Toufexis DJ, Davis M. Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *Eur J Pharmacol*, 2003; 463:199-216.

Ye Y, Jackson K, O'Donnell JM. Effects of repeated antidepressant treatment of type 4A phosphodiesterase (PDE4A) in rat brain. *J Neurochem*, 2000; 74:1257-1262.