



Hirndoping – Neuroenhancement

Pharmakodynamik des Neuroenhancement und physiologische Grundlagen

Marco Weiergräber, Dan Ehninger und Karl Broich, Bonn

Pharmakologisches *Neuroenhancement* und *Mood Enhancement* sind sehr stark expandierende, jedoch immer noch zum Teil schwer quantifizierbare und mit einer hohen Dunkelziffer assoziierte Phänomene der modernen Leistungsgesellschaft. Egoistische Interessen im Sinne einer kognitiven Leistungssteigerung sowie emotionalen Stabilität und Anpassungsfähigkeit stehen motivational im Vordergrund der Anwender. Dabei wird vor allem auf Arzneimittel zurückgegriffen, deren Indikationsgebiete im Bereich der Aufmerksamkeitsstörungen (ADHS), der Schlafstörungen und der Demenz liegen. Die Anwendung ist per definitionem off Label. Die vorliegende Darstellung beschreibt zunächst die physiologischen Grundlagen von Vigilanz und Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis sowie Emotionen. Hieran schließt sich eine Darstellung der Pharmakodynamik der wichtigsten Substanzklassen, unter anderem der Purine und Methylxanthine, der Phenylethylamine, des Modafinils, der Nootropika und Antidepressiva an. Angriffspunkte sind insbesondere noradrenerge/dopaminerge und cholinerge Rezeptor- und Transportersysteme. Darüber hinaus sind Interaktionen mit dem Adenosin-, Serotonin- und Glutamatrezeptorsystem von Bedeutung, ebenso die Beeinflussung der Ca^{2+} -Homöostase. Metaanalysen zeigen, dass Wirksamkeit im Indikationsgebiet der verwendeten Pharmaka nicht zwingend mit *Neuroenhancement*-Effekten bei Gesunden einhergeht. So ist nur bei einigen Phenylethylaminen und Modafinil eine verifizierbare positive Einflussnahme auf Aufmerksamkeit und Gedächtnis erkennbar. Insbesondere die zukünftige Entwicklung neuer Antidementiva wird die Verfügbarkeit und den potenziellen Missbrauch von *Neuroenhancement* weiter beflügeln. So sind regulative Maßnahmen und gesellschaftliche Aufklärung zur Wahrung der Ich-Authentizität des Einzelnen, zur Vermeidung eines gesellschaftlichen Anpassungsdrucks und zur Wahrung ethischer Kategorien unerlässlich.

Gesellschaftliche Relevanz des Hirndopings und Begriffsbestimmungen

Die mediale und gesellschaftliche Präsenz des „Hirndopings“ hat in den letzten Jahren einen massiven Anstieg erfahren [5]. Eine Vielzahl von Begrifflichkeiten und Paraphrasen wird hierbei – teils fälschlicherweise – mehr oder weniger synonym verwendet, beispielsweise „kosmetische Pharmakologie“, „Neuroenhancement“, „Gehirndoping“, „Wettrüsten im Kopf“, Nootropika, „Smart Drugs“, „Mind-Doping“, „Neuropusher“, „Brainbooster“, „Viagra for the brain“, „Botox for the brain“ oder „Cognitive Enhancement“. Vor diesem Hintergrund ist für eine wissenschaftliche Herangehensweise zunächst eine Begriffsbestimmung unverzichtbar [10, 11, 18]. So versteht man allgemein unter *Neuroenhancement* den Versuch gesunder Menschen, die Leistungsfähigkeit des Gehirns durch die Einnahme verschreibungspflichtiger Arzneimittel zu verbessern. Dabei ist die Einnahme nicht medizinisch indiziert – auch nicht

im Sinne eines präventiven Ansatzes. Die pharmakologisch aktiven Verbindungen wurden nicht ärztlich verordnet und der Konsum erfolgt nicht aus Genussgründen [6, 18]. Insbesondere bei pflanzlichen Inhaltsstoffen, wie dem Coffein oder Ginkgo-biloba-Extrakten, weist die oben angeführte Definition jedoch eine Grauzone auf, da eine klare Trennung aufgrund begrifflicher und inhaltlicher Unschärfen

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. nat. med. Marco Weiergräber (MD, PhD), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Leiter AG „Neuropsychopharmacology“, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn,
E-Mail: Marco.Weiergraeber@bfarm.de

Priv.-Doz. Dr. med. Dan Ehninger (MD), Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Leiter AG „Molecular and Cellular Cognition“, Ludwig-Erhard-Allee 2, 53175 Bonn

Prof. Dr. med. Karl Broich (MD), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Präsident, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

nur bedingt möglich ist [15]. Grundsätzlich kann *Neuroenhancement* auf unterschiedlichen Ansätzen basieren, beispielsweise pharmakologischen, chirurgischen, neurotechnologischen (Magnetstimulation, Tiefenelektroden, ZNS-Interface) oder behavioralen [15]. Auf die chirurgischen und neurotechnologischen Enhancement-Ansätze wird hier nicht eingegangen. Sie sind derzeit noch weitgehend experimentell oder fiktiv, werden jedoch in der Zukunft deutliche Relevanz erlangen. Die vorliegende Darstellung widmet sich dem *pharmakologischen Neuroenhancement*, das oft in Analogie zum Doping beim Sport als Hirndoping bezeichnet wird.

Motivationale Ursachen für Hirndoping

Die Gründe, welche gesunde Menschen dazu bewegen, pharmakologisches Neuroenhancement (**Infokasten 1**) zu betreiben, sind vielschichtig [15]:

- **Kognitives Enhancement:** Hierbei steht eine Verbesserung geistiger Leistungsparameter im Vordergrund. Letztere umfassen unter anderen Vigilanz, Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnisfunktionen sowie Konzentrationsfähigkeit.
- **Emotionales Enhancement (Stimmungsenhancement, Mood Enhancement):** Hierbei steht eine verbesserte Grundstimmung oder eine Modulation von Persönlichkeitscharakteristika (z. B. Kontaktfähigkeit, soziale Kompetenz) im Fokus. Oft versprechen sich Anwender von einem emotionalen Enhancement auch positive Auswirkungen auf kognitive Parameter.
- **Moralisches Enhancement und negatives Enhancement (Extinktion traumatischer Gedächtnisinhalte):** Die Inhibition der Neukonsolidierung potenziell traumatischer Gedächtnisengramme (Gedächtnisinhalte) sowie die Auslöschung vorhandener traumatischer Gedächtnisinhalte ist derzeit – ebenso wie moralisches Enhancement – noch weitgehend fiktiv.

Die Beweggründe für Hirndoping bedürfen einer differenzierten ethischen Einordnung.

In unserer stark kompetitiven Arbeitskultur, welche ein dauerhaftes Maximum an kognitiver Leistungsfähigkeit und emotionaler Stabilität einfordert und durch omnipräsente Evaluations- und Ratingprozesse charakterisiert ist, suchen immer mehr Menschen einen Lösungsweg in der Einnahme pharmakologischer Neuroenhancer. Neben diesen egoistischen (Ich-bezogenen) Motiven müssen aber auch altruistische (gesellschaftliche) Beweggründe für pharmakologisches Enhancement berücksichtigt werden, so die Anwendung bei spezifischen Berufsgruppen (Solda-

Infokasten 1. Formen des pharmakologischen Enhancement

Kognitives Enhancement: Verbesserung/Optimierung von Aufmerksamkeit, Vigilanz, Lernen und Gedächtnis, Konzentration

Emotionales Enhancement (Stimmungsenhancement, Mood Enhancement): Verbesserung/Optimierung der Grundstimmung und der Persönlichkeitsmerkmale

Moralisches Enhancement und negatives Enhancement: Verbesserung/Optimierung ethischer Verhaltensmuster und Extinktion traumatischer Gedächtnisinhalte

ten, Ärzte etc.) in Katastrophensituationen. Beide Anwendungsbereiche bedürfen einer differenzierten ethischen Einordnung.

Verbreitung des Hirndoping

Die praktizierende Klientel des Hirndopings umfasst in der Regel Menschen mit hohem geistigen Leistungsanspruch, der oft intrinsisch motiviert und/oder extrinsisch aufkotroyiert ist. Nutzer sind vor allem Schüler, Studenten und Arbeitnehmer mit überwiegend kognitiver Tätigkeit.

Eine detaillierte Erhebung im Gesundheitsreport der DAK (2009) unter Befragung von 20 000 Berufstätigen im Alter von 20 bis 50 Jahren zeigte, dass 5 % schon einmal „Medikamente zum Hirndoping“ eingenommen zu haben; 50 % zur Verbesserung der Stimmungslage und 43 % zur Bekämpfung von Angstsymptomen [7]. Insgesamt gaben 2 % an, regelmäßig Hirndoping zu betreiben. Hieraus ergibt sich nach Extrapolation eine Gesamtzahl von 800 000 bis 2 000 000 in Deutschland. 12 % hatten entsprechende Arzneimittel aus dem Internet bestellt. 25 % halten Hirndoping subjektiv für vertretbar. Während 50 % befürchten, die Risiken könnten den Nutzen überwiegen (negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis), schätzen 20 % den Nutzen höher ein (positives Nutzen-Risiko-Verhältnis). 60 % schließen Hirndoping für sich aus, jedoch nur 3 % aus ethischen Gründen, unter anderem wegen eines unverdienten Vorteils. Eine Erhebung der Zeitschrift *Nature* in 60 Ländern aus dem Jahre 2008 zeigte, dass 20 % der Befragten bereits pharmakologisches Enhancement betrieben haben, 80 % befürworteten Hirndoping, 34 % hatten Medikamente aus dem Internet, 14 % aus der Apotheke und 52 % vom einem Arzt erhalten [19a].

Eine US-Studie aus dem Jahre 2006 ergab, dass 8,1 % der Studierenden in ihrem bisherigen Leben und 5,4 % im vo-

rangegangenen Jahr verschreibungspflichtige Substanzen zum Neuroenhancement eingenommen hatten [13]. In einer Mainzer Studie unter Leitung von Franke/Lieb unter 1000 Schülern und 500 Studenten hatten 1 bis 2 % mindestens einmal Hirndoping betrieben, 10 % schlossen Hirndoping kategorisch aus, 80 % sahen als Voraussetzung an, dass Hirndoping keine Nebenwirkungen, Langzeitschäden und Abhängigkeit bewirkt [18]. In einer Online-Umfrage der Zeitschrift Gehirn & Geist (2008) äußerten sich 60 % positiv zum Hirndoping [12]. Weitere „unsystematische“ Erhebungen ergaben, dass 17 bis 25 % der US-Studenten Psychostimulanzien verwenden [13], 7 bis 25 % der Amerikaner nehmen regelmäßig Antidepressiva ein und 20 Millionen Amerikaner konsumieren regelmäßig Fluoxetin [11, 18, 22–24].

Verfügbarkeit des pharmakologischen Neuroenhancement

Über Verfügbarkeit, Präsenz und Verbrauch von Arzneimitteln, die auch beim Hirndoping Anwendung finden, gibt der jährliche Arzneimittelverordnungs-Report (Schwabe und Paffrath) Auskunft. Da die Anwendung im Bereich des Neuroenhancement off Label erfolgt, spiegeln diese Zahlen idealerweise nur den Verbrauch in den jeweiligen Indikationsgebieten wider. So sind für Antidepressiva (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) die Verordnungszahlen von 1998 bis 2008 um das 7-Fache gestiegen (1998: 59 Millionen Tagesdosen; 2008: 426 Millionen Tagesdosen). Für Methylphenidat sind die Verordnungszahlen von 1998 bis 2008 um das 10-Fache gestiegen (1998: 5 Millionen Tagesdosen; 2008: 53 Millionen Tagesdosen) [30]. In den letzten Jahren bleiben die Verordnungszahlen für Methylphenidat jedoch erstmalig auf einem annähernd konstanten Niveau [31]. Da die entsprechenden Pharmaka in der Regel rezeptpflichtig sind oder sogar als BTM gelistet werden, sind vor allem zwei Akquise-Wege von Bedeutung: sogenannte Abzweigungsstrategien und der Internethandel [18].

Hirndoping vollzieht sich weitgehend anonymisiert ohne wirksame Kontrollmechanismen.

Bei Abzweigungsstrategien werden rezeptpflichtige Arzneimittel an dritte Personen weitergegeben. Wesentlich bedeutsamer ist jedoch der Internethandel. Die EAASM (European Alliance for Access of Safe Medicines, www.eaasm.eu) erhob 2008, dass 90 % der Internetapotheken den Versand von verschreibungspflichtigen Medikamenten ohne Rezept anbieten. Das US National Center on Addiction and Substance Abuse (CASA, www.casacolumbia.org) stellte

2008 fest, dass 85 % der Internetanbieter die Rezeptpflicht ignorieren.

Die Verschreibungspflicht wird dadurch unterlaufen und das Hirndoping vollzieht sich zudem weitgehend anonymisiert ohne wirksame Kontrollmechanismen. Unter regulatorisch-pharmakovigilatorischen Gesichtspunkten ist die Internet-Akquise unter Umgehung der Verschreibungspflicht mit unkalkulierbaren Risiken verbunden.

Physiologische Grundlagen des pharmakologischen Neuroenhancement

Vigilanz und Aufmerksamkeit

Viele physiologische Prozesse unterliegen der zirkadianen Rhythmik. Hierzu gehören auch zentralnervöse Prozesse wie der Schlaf-Wach-Rhythmus. Wachheit und Vigilanz (Infokasten 2) sind unter anderem durch den Grad der Bewusstwerdung externer Stimuli und der Verhaltensexpression charakterisiert.

Wachheit ist unter anderem durch den Grad der Bewusstwerdung externer Stimuli und der Verhaltensexpression charakterisiert.

Dem Thalamus, welcher als „Tor zur Großhirnrinde“ fungiert, kommt hierbei eine besondere Filterfunktion (*gating*-Funktion) zu [29]. So sind die thalamischen Relay- (deutsch: Relais-)Neurone eine Schlüsselkomponente im thalamokortikalen-kortikothalamischen Neuronenkreis. Im Wachzustand befinden sich die thalamischen Relay-Zellen in einem geringfügig depolarisierten Zustand, dem sogenannten tonischen Modus, in welchem aus der Peripherie einlaufende Reize – als Aktionspotenziale kodiert – zu den entsprechenden kortikalen Arealen weitergeleitet und dort bewusst wahrgenommen werden. Tonische Aktivität im thalamokortikalen Netzwerk ist daher charakteristisch für hohe Vigilanz. Auch aktivierender Input aus subthalamischen Systemen wie dem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) fördert diesen Zustand. Nimmt dieser aktivierende Input ab, kommt es zu funktionellen Änderungen insbesondere in den thalamischen Relay-Zellen. Sie gehen vom tonischen Modus in den sogenannten intermediären Modus und bei weiterer Hyperpolarisation in den sogenannten *burst*-Modus über. Letzterer ist durch ein sogenanntes *rebound burst firing* gekennzeichnet [19]. Die Relay-Zellen weisen hierbei kein stabiles Ruhepotenzial mehr auf, sondern depolarisieren automatisiert bis zur Erregungsschwelle, woraufhin ein *low-threshold Ca²⁺-spike* generiert wird. Dieser *rebound burst firing*-Modus ist Ausdruck der neuralen Automatizität, welche sich in dieser

Infokasten 2. Neuropsychobiologisches Aufmerksamkeitsmodell

Alertness (allgemeine Wachheit) in Form tonischer oder phasischer Aktivierung

Selektive Aufmerksamkeit (focused attention) als Fähigkeit, sich relevanten Merkmalen zuzuwenden und irrelevante Reize zu ignorieren

Geteilte Aufmerksamkeit (divided attention) als Fähigkeit, multiplen Reizquellen Beachtung zu schenken

Vigilanz (vigilance): längerfristige Aufmerksamkeit bei niedriger Ereignishäufigkeit

Form beispielsweise auch in den Schrittmacherzellen des Herzens wiederfindet. Der *burst*-Modus führt zu oszillatorischer Aktivität im thalamokortikalen System, welcher den Transfer peripheren sensorischen Inputs zu den korrespondierenden Kortexarealen abschwächt oder völlig unterbindet. Beim Übergang vom tonischen Modus zum *burst*-Modus kommt es so zu einer kontinuierlichen Vigilanzabnahme bis letztlich zum Auftreten des orthodoxen Schlafs (Non-Rapid-Eye-Movement [NREM]-Schlaf, slow-wave sleep [SWS]).

Eine Abnahme der Vigilanz geht mit einer Hyperpolarisation von thalamischen Relay-Zellen einher. Einlaufende Reize werden dann nur abgeschwächt oder gar nicht zum Kortex weitergeleitet.

Klinisch-neurophysiologisch ist der hoch-vigilante tonische Aktivitätsmodus im thalamokortikalen System durch ein niedrigamplitudiges und hochfrequentes EEG (Beta/Gamma-Aktivität) gekennzeichnet, während sich im niedrig-vigilanten *burst*-Modus ein hochamplitudiges und niederfrequentes EEG präsentiert mit stadienabhängiger Dominanz im Alpha- (8–12 Hz), Theta- (4–8 Hz) und Delta- (0,5–4 Hz) Frequenzbereich.

Eine Vielzahl extrathalamokortikaler Hirnstrukturen projizieren auf das thalamokortikale System und vermögen seine Aktivität zu modulieren. Darüber hinaus steuern extrinsische Faktoren wie der Hell-Dunkel-Rhythmus, aber auch körperliche und geistige Beanspruchung subthalamisch-aktivierende Areale.

Neben den neuronalen Strukturen, welche die Vigilanz unmittelbar steuern, sind insbesondere die Areale zur all-

gemeinen und zielgerichteten Aufmerksamkeit von großer Bedeutung.

Generell kann zwischen automatisierter (nicht bewusster) Aufmerksamkeit und kontrollierter Aufmerksamkeit differenziert werden. Automatisierte Aufmerksamkeit findet sich in der Regel im Zusammenhang mit bekannten Reiz-Reaktions-Mustern oder der Dominanz einer Reizentität (Salienz). Diese vorbewusste Informationsprozessierung (sog. *Bottom-up*-Aufmerksamkeit) dominiert in der täglichen Praxis.

Die kontrollierte Aufmerksamkeit ist auf neue, komplexe Reizkonstellationen ausgerichtet, welche eine selektive, das heißt kontrollierte und zielgerichtete Aufmerksamkeitszuwendung erfordern (sog. *Top-down*-Aufmerksamkeit).

Strukturell-morphologische Repräsentationen der Aufmerksamkeit sind kortikale und subkortikale Strukturen des limitierten Kapazitätskontrollsystems (limited capacity control systems, LCCS), dessen Bezeichnung daher rührt, dass die bewusste Aufmerksamkeitszuwendung nur einer begrenzten Anzahl von Reizsituationen zugeteilt werden kann. Die involvierten anatomischen Komponenten werden in das anteriore und posteriore Aufmerksamkeitszentrum unterteilt. Zu den Aufgaben des LCCS gehören die Priorisierung und das Aufgeben von Zielen, die Selektion sensorischer Kanäle und Aktivierung motorischer Effektoren sowie Weckfunktionen.

Lernen und Gedächtnis

Nach Tulving und Squire [1, 32] lassen sich zwei Gedächtniskategorien voneinander differenzieren: das Wissensgedächtnis (explizites, relationales, deklaratives, „bewusstes“, noetisches Gedächtnis) und das Verhaltensgedächtnis (prozedurales, implizites, nicht-deklaratives Gedächtnis, ohne „Bewusstseinsbeteiligung“). Das Verhaltensgedächtnis umfasst unter anderem die nicht-assoziativen Lernformen (z. B. Habituation und Sensitisation), die assoziativen Lernformen der klassischen und operanten Konditionierung sowie Kombinationsformen, das Skills-Lernen (Lernen von Fertigkeiten und Gewohnheiten) und das sogenannte Priming (Erwartungslernen). Das deklarative Gedächtnis lässt sich in das semantische Gedächtnis (Faktengedächtnis) und das episodische Gedächtnis (biographische Gedächtnis) differenzieren (**Infokasten 3**). Die Konsolidierung von Gedächtnisengrammen ist prinzipiell von einer Vielzahl von Faktoren abhängig. Emotionale Verknüpfungen über das mediale Temporallappen-Hippocampus-System als Interface-Komponente können die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten massiv verstärken. Dies ist besonders bedeutsam für das biographische Gedächtnis, kann methodisch aber vor allem im semantischen Gedächtnis hilfreich sein.

Aus Sicht des *Neuroenhancement* sind vor allem die Konsolidierung von Informationen als Übergang vom Kurzzeitge-

dächtnis (sensorisches, ikonisches Gedächtnis, < 1 Sekunde) und primären Gedächtnis (Sekunden bis Minuten) in das Langzeitgedächtnis (sekundäres Gedächtnis, Minuten bis Jahre) und das tertiäre, permanente Gedächtnis von Bedeutung. Weiterhin sollte es zu einer verbesserten Abrufung (Ekphorie) gespeicherter Informationen und zu einer Reduktion der Extinktion (Auslöschung, Vergessen) von Gedächtnisinhalten durch sogenannte proaktive und retroaktive Interferenz kommen.

Neuroenhancement soll die Konsolidierung und Abrufbarkeit von Informationen verbessern und das Vergessen reduzieren.

Die Einlesung, Abspeicherung und Abrufung von Information ist im zentralen Nervensystems (ZNS) in anatomisch distinkten Arealen realisiert. Beim impliziten Gedächtnis sind sensorischer Kortex bzw. Kleinhirn und Basalganglien für das Einlesen, die Konsolidierung und Ekphorie von Bedeutung. Beim deklarativen Gedächtnis erfolgt der Einlesungsprozess über das limbische System und den Neokortex, die Speicherung erfolgt im Neokortex/neokortikalen Assoziationsarealen, während die Ekphorie insbesondere den linken temporofrontalen Kortex involviert. Die mnestischen Kapazitäten (Gedächtnis- oder Speicherkapazitäten) des menschlichen ZNS sind äußerst groß. Einfache Schätzungen auf Basis einer binären Kodierung gehen davon aus, dass 1 mm³ kortikalen Gewebes mit etwa 10⁹ Synapsen eine Speicherkapazität von 100 MB aufweist. Bei einem Kortextvolumen von etwa 440 cm³ beliefe sich die Gesamtspeicherkapazität auf etwa 44 Tera-Byte [33].

Die Speicherkapazität des ZNS beträgt Schätzungen zufolge etwa 44 Tera-Byte.

Um Lernprozesse mechanistisch verstehen zu können, ist eine Betrachtung der zellulären und biochemisch/neurophysiologischen Vorgänge notwendig. Donald Hepp ordnete als Erster die Lernvorgänge konsequent synaptischen Prozessen zu. Heute wissen wir, dass strukturelle und biochemische Modifikationen an Synapsen das funktionelle Substrat der Lernprozesse sind. So kann die repetitive Aktivierung neuronaler Netze zu morphologischen Alterationen an Synapsen führen, wie dem Aussprossen neuer oder Einschmelzen bereits präexistenter Synapsen. Aber auch biochemische, intrazelluläre und extrazellulär-transsynaptische Veränderungen, beispielsweise im Rahmen der Genexpression, sind möglich, wie die Aktivierung einer

Infokasten 3. Gedächtnisformen

Implizites (prozedurales, nicht-deklaratives) Gedächtnis – Verhaltensgedächtnis

- Nicht-assoziative Lernformen
 - Habituation: zentralnervöse Gewöhnung
 - Sensibilisierung: Zunahme der Reaktionsbereitschaft
- Assoziative Lernformen:
 - Klassische Konditionierung: Angeborene, sogenannte unbedingte Reaktionen können durch Lernen mit neuen, sogenannten bedingten Reaktionen gekoppelt werden
 - Operante (instrumentelle) Konditionierung: Erlernen neuer Verhaltensweisen durch positive oder negative Verstärker
 - Kombinationsformen
- Skills-Lernen: Lernen von Fertigkeiten und Gewohnheiten
- Priming: Erwartungslernen (unterschwellige Aktivierung von Assoziationen)

Explizites (deklaratives, relationales, noetisches) Gedächtnis – Wissensgedächtnis

- Episodisches Gedächtnis (biographisches Gedächtnis)
- Semantisches Gedächtnis (Faktengedächtnis)

bereits morphologisch vorhandenen, aber funktionell inaktiven Synapse (silent synapse) oder die Inaktivierung einer funktionell aktiven Synapse. Diese biochemisch-zellulären Grundlagen des Lernens stehen in direktem Zusammenhang mit der enormen Plastizität des ZNS.

Physiologie der Emotionen

Emotionen weisen im ZNS sogenannte zentrale Repräsentationen auf, das heißt, sie lassen sich strukturell in ihrer Genese bestimmten Hirnarealen zuordnen. Emotionen werden physiologisch durch extrinsische und intrinsische (neuronale, hormonale und humorale Faktoren) beeinflusst. Sie entäußern sich prinzipiell auf drei verschiedenen Antwortkanälen: dem neuroendokrinen Pfad, dem vegetativen Pfad und dem somatomotorischen Pfad. Dieses Antwortverhalten dient evolutionär der Anpassung der Organfunktionen und der Anpassung an die äußere Umwelt. Es werden in der Regel sechs Basisemotionen (Primäremotionen) unterschieden: Angst (unbestimmt), Furcht

(gerichtet), Trauer, Abscheu, Freude und Überraschung. Hinzu kommen Sekundäremotionen (soziale Emotionen), welche durch kulturelle und erzieherische Faktoren moduliert werden. Emotionen sind definitionsgemäß kurz andauernd (Sekunden bis Minuten), können sich im Grad der Aktivierung (erregt bis ruhig) und der Valenz (positiv – annähernd, negativ – vermeidend) unterscheiden. Gefühle stellen demgegenüber das kurzfristige subjektive Erleben von Emotionen dar. Stimmungen beinhalten das längerfristige subjektive Erleben von Emotionen und stellen emotionale Reaktionstendenzen dar, die das Auftreten bestimmter Emotionen wahrscheinlicher werden lassen (**Infokasten 4**). Daher rührt unter anderem der Terminus der Hintergrundemotionen.

Die dezentrale Organisationsform des ZNS spiegelt sich hierbei in der Diversität der beteiligten Hirnregionen wider. Zu den kortikalen und subkortikalen Emotionsarealen zählen der Gyrus cinguli anterior et posterior, der Inselkortex, die somatosensorischen Kortizes, und der orbitofrontale Kortex. Vor allem für Furcht- und Angstverhalten sind die Corpora amygdaloidea (Mandelkerne) von Relevanz. Die physiologischen Reaktionen der drei oben angeführten Antwortkanäle werden vor allem durch den Hypothalamus und Hirnstammareale (Mesenzephalon und Pons) vermittelt.

Emotionen haben wichtige intrapersonelle Schlüsselfunktionen im Sinne einer Selektion ausgewählter Verhaltensmuster und Fokussierung der Aufmerksamkeit und Anpassung an einen sozialen Kontext. Die interpersonellen Funktionen liegen vor allem im Bereich der sozialen Interaktion und Kommunikation.

Hirndoping/Neuroenhancement – Substanzgruppen

Im Folgenden werden die wichtigsten Substanzgruppen in Hinblick auf pharmakodynamische Eigenschaften und ihre Wirksamkeit als potenzielle *Neuroenhancer* beleuchtet (Tab. 1). Da der regulatorische Status generell temporalen und geographischen/nationalen Besonderheiten unterliegt und einige Substanzen noch experimentellen Charakter haben, wird auf die Darstellung des zeitlich limitiert-validen Zulassungsstatus in diesem Rahmen verzichtet. Es wird auf die jeweils aktuellen Informationen der nationalen Zulassungsbehörden verwiesen.

Kognitive Enhancer (Psychostimulanzien)

Purine und Methylxanthin-Derivate

Zu den bekanntesten Methylxanthinen zählen Coffein, Theophyllin und Theobromin als Bestandteil vieler Genussmittel sowie weitere Derivate wie Bromotheophyllin, Chlorotheophyllin, Aminophyllin, Dipropylcyclopentylxanthin,

Infokasten 4. Emotion, Gefühl, Stimmung

Emotionen:

Unterschieden werden die sechs Basisemotionen Angst (unbestimmt), Furcht (gerichtet), Trauer, Abscheu, Freude und Überraschung sowie Sekundäremotionen, die kulturell/erzieherisch geprägt sind. Emotionen sind definitionsgemäß kurz andauernd.

Gefühle:

Das kurzfristige subjektive Erleben von Emotionen

Stimmungen:

Das längerfristige subjektive Erleben von Emotionen

Doxofyllin und Paraxanthin. Das Coffein findet sich unter anderem in der Kaffeebohne (*Coffea arabica*, 0,96–2 %), den Blättern des schwarzen Tees (*Thea sinensis*, 3–5 %), Mate (*Ilex paraguariensis*, 1,63 %), der Kolanuss (*Cola nitida*, 1–2 %), der Kakaobohne (*Theobroma cacao*, 0,05–0,36 %) und Guarana (*Paullinia*-Arten, etwa 10 %). Theophyllin ist Inhaltsstoff von Teeblättern (0,1 %), Theobromin ein Hauptalkaloid der Kakaobohne (1,5–3 %). Pharmakodynamisch handelt es sich bei den Methylxanthinen um Adenosin-Rezeptorantagonisten. A₁-Rezeptoren weisen eine prä- und postsynaptische Lokalisation auf und vermitteln auf diese Weise inhibitorische Effekte. Durch Disinhibition im intralaminären mediotalamischen Thalamus kommt es unter anderem zur Akzeleration kortikaler Leistungen [11]. Die Wirksamkeit als cAMP-Phosphodiesterase-(PDE-)Inhibitoren spielt bei dieser Gruppe zentralnervös nur eine untergeordnete Rolle, da diese erst bei höheren Dosierungen relevant wird.

Im Striatum und der *Formatio reticularis* wurde zusätzlich eine Mobilisation von intrazellulärem Ca²⁺ aus internen Speichern beschrieben. So ist der Protagonist der Gruppe, das Coffein, ein Antagonist an A₁-, A_{2A}-, A_{2B}- und A₃-Rezeptoren, weiterhin ein Antagonist am Inositoltriphosphat(IP₃)-Rezeptor (IP₃R1) sowie ein Aktivator von Ryanodinrezeptoren (RyR1–3). Mit den oben angeführten pharmakodynamischen Charakteristika korreliert auch das Nebenwirkungsprofil, welches sich unter anderem aus Agitiertheit, Reizbarkeit, Tremor, Schmerzen in der Herzgegend, Pulsunregelmäßigkeiten und Extrasystolie, Übelkeit, Magen-Darm-Störungen, Appetitverlust, Dyspepsien und Vomitus rekrutiert. In diesem Sinne stellen beispielsweise Hypertonie, Hyperthyreose, Epilepsie, Manie, Schizophrenie, *Ulcus ventriculi et duodeni* Kontraindikationen der Aufnahme von Methylxanthinen dar.

Metaanalysen von pivotalen, randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) zeigen eine Zunahme von Vigilanz und Aufmerksamkeit sowie eine Reduktion von Reaktionszeit und Müdigkeit. Ein positiver Effekt auf die Gedächtnisleistung ließ sich hingegen nicht belegen [11].

Phenylethylamin-Derivate (Weckamine)

Zur Gruppe der Weckamine zählen eine Vielzahl von Verbindungen wie Lisdexamphetamin, Dexamphetamin, Amphetamin, Metamphetamin, Phenmetrazin, Methylphenidat, Fenetyllin, Pemolin, Ephedrin, Norephedrin, Levopropylhexedrin, Amfepramon, Mefenorex, Fenfluramin und Fenproporex. Pharmakodynamisch handelt es sich um Modulatoren des dopaminergen und noradrenergen Systems. So fördern einige die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin aus präsynaptischen Nervenendigungen (sog. indirekte dopaminerge und noradrenerge Wirkung) und/oder hemmen die Rückspeicherung (Reuptake) in die präsynaptische Nervenendigung [9, 11]. Für einige Vertreter sind die Angriffspunkte sehr dezidiert bestimmt. So ist Methylphenidat ein Inhibitor des Dopamin-Transporters (DAT, Protein SLC6A3) und des Noradrenalin-Transporters (NET, Protein SLC6A2), welche den Reuptake vermitteln. Anwendung fanden bzw. finden einige Vertreter der Gruppe als Psychoanaleptika und Anorektika. Pharmakotherapeutisch und regularisch relevant ist vor allem die Anwendung von Methylphenidat, Dexamphetamin und Lisdexamphetamin (der BtMVV unterliegend) in der Therapie des ADHS.

Das Nebenwirkungsprofil der Weckamine umfasst Euphorie, gesteigertes Selbstvertrauen, erhöhte Aktivität, Reduktion von Müdigkeit und Schläfrigkeit, motorische Unruhe und Logorrhö. Eventuell können dysphorische Angst- und Spannungszustände und Alterationen des vegetativen Systems auftreten.

Seit dem Jahre 2008 haben die Verordnungszahlen für Methylphenidat stagniert mit zuletzt leichten Rückläufen [31]. Erkenntnisse zu Langzeiteffekten sind immer noch unzureichend [2]. Es gibt unter anderem tierexperimentelle Hinweise auf Hirnreifungsstörungen bei hohen Methylphenidat-Dosen [14]. Das im Vergleich mit Methylphenidat nur geringe Verordnungszahlen aufweisende Atomoxetin, welches ebenfalls eine ADHS-Indikation trägt, ist im Rahmen des *Neuroenhancement* nicht relevant. Für Methylphenidat wurde die Indikation zuletzt auf die Behandlung des ADHS bei Erwachsenen ausgedehnt. Bei etwa 25 bis 60 % der Betroffenen persistiert die ADHS-Symptomatik bis ins Erwachsenenalter [8]. Das 2013 auf den Markt gekommene Lisdexamfetamin mit verzögerter Freisetzungseigenschaft zeigt seit der Einführung steigende Verordnungszahlen. Da eine Anwendung im Sinne des *Neuroenhancement* entweder off Label erfolgt bzw. die Beschaffungsstrategien

Rechtsverstöße darstellen, ist anzuzweifeln, inwiefern der regulatorische Status Einfluss auf die Akquise potenzieller Anwender hat.

RCT-basierte Metaanalysen an gesunden Probanden haben gezeigt, dass Methylphenidat und Dexamphetamin positive Auswirkungen auf Aufmerksamkeit und Vigilanz sowie Reaktionszeiten haben. Hinsichtlich der Gedächtnisleistungen zeigte sich jedoch keine eindeutige Verbesserung [11, 18].

Modafinil

Pharmakodynamisch ist Modafinil ein atypischer Dopamin-Reuptake-Inhibitor am DAT (Dopamin-Transporter) der Präsynapse. Darüber hinaus soll Modafinil vergleichbare Effekte am Noradrenalin-Transporter (NET) haben [21]. Weiterhin moduliert Modafinil die GABAerge und glutamaterge Neurotransmission. Diese Mechanismen führen zu einem Anstieg des Dopamin-Niveaus im ZNS und fördern auf diese Weise die Aufmerksamkeit und Vigilanz. Indikationen des Modafinils sind unter anderen die Narcolepsie, das chronische Schichtarbeitersyndrom und das Schlafapnoesyndrom mit exzessiver Tagesschläfrigkeit, wenn andere Maßnahmen wie die Continuous-Positive Airway-Pressure-(CPAP-)Beatmung nicht suffizient sind [3]. Das Nebenwirkungsprofil umfasst Tachykardie, Hypertonie, Palpitationen, Tremor, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, gastrointestinale Symptome (Vomitus, Übelkeit, Diarrhö), Visuseinschränkungen, Benommenheit, Schlaflosigkeit, das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) sowie das DRESS-Syndrom (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms; Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen) [20, 25].

Randomisiert-kontrollierte Studien an gesunden Probanden deuten auf einen sogenannten eugeroischen Effekt mit Zunahme von Aufmerksamkeit und Vigilanz sowie Reduktion von Reaktionszeit und Müdigkeit hin. Hinsichtlich einer möglichen positiven Einflussnahme auf die Gedächtnisleistungen sind die Befunde jedoch indifferent [11, 23].

Kokain

Seit über 2000 Jahren nutzen amerikanische Indianer die psychostimulierenden Effekte der Koka-Pflanze *Erythroxylon coca*. So ist schon lange bekannt, dass der Kokain-Konsum die körperliche Leistungsfähigkeit erhöht, psychomotorisch stimulierend wirkt und euphorisierende Effekte hat, aber auch eine reduzierte Lebenserwartung bedingt. Nicht zuletzt aufgrund des starken Abhängigkeitspotenzials ist Kokain regulatorisch nicht bedeutsam. Pharmakodynamisch wirkt auch Kokain über eine Inhibition der Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme an DAT und NET in präsynaptischen Nervenendigungen. Auch ant-

Tab. 1. Neuroenhancement und Mood Enhancement – Substanzklassen und Pharmakodynamik

Substanzklasse	Wirkstoffe	Pharmakodynamische Angriffspunkte
Methylxanthine	Coffein Theophyllin Theobromin	A ₁ -, A _{2A} -, A _{2B} -, A ₃ -Rezeptorantagonist, IP3R1-Antagonist, RyR1-3-Aktivator, cAMP-PDE-Inhibitor, Modulation der Ca ²⁺ -Homöostase
Phenylethylamine	Methylphenidat Dexamphetamin Lisdexamphetamin Metamphetamin Fenetyllin Pemolin Ephedrin Norephedrin Levopropylhexedrin Amfepramon Mefenorex Fenfluramin Fenproporex	Reuptake-Inhibitoren: DAT-Inhibitor, NET-Inhibitor, Förderung der Dopamin- und Noradrenalin- Freisetzung
Kokain		DAT-Inhibitor, NET-Inhibitor, 5-HT _{3A} - und 5-HT _{3AB} -Rezeptorantagonist
Modafinil		DAT-Inhibitor, NET-Inhibitor, Modulation der GABAergen und glutamatergen Neurotransmission
Nootropika (Antidementiva, Psychoenergetika)	Rivastigmin Donepezil Tacrin	AChE-Inhibitor, BChE-Inhibitor, M ₁ -, M ₂ -Rezeptorantagonist
	Galantamin	AChE-Inhibitor und allosterischer Modulator des AChN-R
	Rolipram	PDE-4A,-4B,-4C,-4D-Inhibitor und CREB-Aktivitätssteigerung
	Piracetam	GluA ₁ -, GluA ₂ -, GluA ₃ -, GluA ₄ -Rezeptormodulator
	Pyritinol	Pyridoxin-(Vitamin B ₆ -)Derivat
	Vinpocetin	PDE-1A-Inhibitor, PDE-1C-Inhibitor, VGCC-Blocker
	Deanol	Vorstufe der ACh-Synthese
	Memantin	Nicht-kompetitiver partieller NMDA- Rezeptorantagonist
Ginkgo biloba	EGb761	Radikalfänger, Verbesserung der glutamatergen, dopaminergen und cholinergen Neurotransmission
Antidepressiva	Fluoxetin Citalopram Dapoxetin Escitalopram Fluvoxamin Paroxetin Sertralín	SSRI, SNRI, SSNRI

A: Adenosin; IP3R: Inositoltriphosphat(IP₃)-Rezeptor; RyR: Ryanodinrezeptor; PDE: Phosphodiesterase; DAT: Dopamin-Transporter; NET: Noradrenalin-Transporter; 5-HT: Serotonin; GABA: Gamma-Amino-Buttersäure, AChE: Acetylcholinesterase; BChE: Butyrylcholinesterase; M: Muskarin; AChN-R: nikotinischer Acetylcholin-Rezeptor; CREB: cAMP-Responsive-Element-Binding-Protein; Glu-A-Rezeptor: ionotroper Glutamaterezeptor; VGCC: spannungsgesteuerter Ca²⁺-Kanal; SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SNRI: selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSNRI: selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Deutscher Apotheker Verlag, Download von: www.medmopharm.de

agonistische Effekte an den Serotonin-Rezeptoren 5-HT_{3A} und 5-HT_{3AB} wurden beschrieben.

Nootropika (Antidementiva, Psychoenergetika)

Das medizinisch-pharmakologische Anwendungsgebiet der Nootropika liegt vor allem im Bereich der demenziellen Erkrankungen. Pharmakodynamisch gehören hierzu Vertreter aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Donepezil, Tacrin und Rivastigmin. Tacrin und Rivastigmin sind darüber hinaus auch Butyrylcholinesterase-Inhibitoren und führen zu erhöhten Acetylcholin-Konzentrationen an zentralen Synapsen. Tacrin weist als Besonderheit auch eine negative allosterische Modulation von muskarinergen M₁- und M₂-Acetylcholin-Rezeptoren auf. Bei Galantamin kommt es neben der Acetylcholinesterase-Inhibition zusätzlich zu einer allosterischen Modulation des nikotinischen Acetylcholin-Rezeptors (AChN-R) mit verstärkter Wirkung des endogenen Acetylcholins. Anwendungsindikationen sind die leichte bis mittelschwere Form der Alzheimer-Demenz sowie die leichte bis mittelschwere Demenz im Rahmen des Parkinson-Syndroms. Das Nebenwirkungsprofil dieser Gruppe umfasst in substanzspezifischer Weise gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Vomitus, Diarrhö), Kopfschmerzen, Tremor, Appetitlosigkeit, Harninkontinenz, dosisabhängige Halluzinationen, Erregungszustände und Aggressivität.

Weitere zur Gruppe der Nootropika zählende Substanzen sind Piracetam, Pyritinol, Vinpocetin und Deanol. Piracetam ist ein positiver allosterischer Modulator von GluA₁-, GluA₂-, GluA₃- und GluA₄-Rezeptoren (ionotrope Glutamat-Rezeptoren). Pyritinol ist demgegenüber ein Pyridoxin(Vitamin B₆)-Derivat. Es soll den zerebralen Stoffwechsel beeinflussen, ebenso die Glucoseaufnahme und den Proteinstoffwechsel, die Stabilisierung von Zellmembranen fördern, zu einer Erhöhung der Acetylcholin-synthese und -freisetzung führen und zur Verbesserung der Mikrozirkulation im ZNS beitragen.

Vinpocetin, ein Derivat des Vinca-Alkaloids Vincamin, ist ein Phosphodiesterase-1A- und -1C-Inhibitor. Es soll den zerebralen Blutfluss verbessern und neuroprotektive Effekte durch Inhibition spannungsgesteuerter Ca²⁺-Kanäle (VGCC) vermitteln. Deanol (Dimethylaminoethanol) fungiert als Vorstufe für die Acetylcholin-synthese.

Besondere Aufmerksamkeit in der Gruppe der Nootropika hat Memantin erlangt. Memantin ist der aktive Metabolit von Amantadin (Adamantan-Derivat) [27] und ein nicht-kompetitiver, partieller NMDA-Rezeptorantagonist zur Therapie der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz. Als Nebenwirkungen treten Hypertonie, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Obstipation, bei Überdosierung Müdigkeit, Benommenheit, Schwächegefühl, Schwindel, Agitiertheit und gastrointestinale Symptome auf.

Die Verordnungszahlen für Cholinesterase-Inhibitoren steigen seit 2005 fast linear an, dies gilt in geringerem Maße auch für Memantin. Bei den Cholinesterase-Inhibitoren dominieren Donepezil, Rivastigmin und Galantamin. Rückläufig sind die Zahlen für Piracetam [31].

Für Donepezil, Rivastigmin und Memantin haben RCT-basierte Metaanalysen ein nur indifferentes Bild bei gesunden Probanden geliefert und keinen eindeutigen Beleg für positive Effekte auf Aufmerksamkeit, Vigilanz, Reaktionszeit, Müdigkeit und Gedächtnis erbracht [11, 23].

Ginkgo biloba

Das standardisierte Ginkgo-biloba-Extrakt EGb761 enthält etwa 22 bis 27% Flavonglykoside, 5 bis 7% Terpenlactone mit den Diterpenen Ginkgolid A, B, C, J und M, das Sesquiterpen Bilobilid sowie eine Reihe weiterer Inhaltsstoffe [35]. Pharmakodynamisch wurde Ginkgo-biloba-Extrakt eine Funktion als polyvalenter Radikalfänger zugesprochen [16] sowie eine Verbesserung der Mikroperfusion und eine Abnahme der Blutviskosität [35], eine Verbesserung der Neurotransmission im glutamatergen, dopaminergen und cholinergen System [17] und eine Abschwächung der Beta-Amyloid-Aggregation [26]. Die Verordnungszahlen für Ginkgo-biloba-Extrakte sind seit 2008 weitgehend stabil und auf einem deutlich geringeren Niveau als bei den Nootropika [31].

Eine Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Extrakten bei Patienten mit Demenz oder leichten kognitiven Störungen wurde und wird weiterhin diskutiert. Eine Cochrane-Analyse sieht keine eindeutige Evidenz eines zweifelsfreien klinischen Nutzens für Demenz-Patienten [4, 34, 35]. Metaanalysen von pivotalen randomisiert-kontrollierten Studien an gesunden Probanden lassen erwartungsgemäß in noch geringerem Maße eventuelle positive Effekte hinsichtlich Aufmerksamkeit und Vigilanz, Reaktionsgeschwindigkeit, Müdigkeit und Gedächtnis erkennen.

Mood Enhancer – Antidepressiva

Die Gruppe der Antidepressiva umfasst eine Vielzahl von Substanzen, die hier nicht in der Gesamtheit dargestellt werden können. Die im Rahmen des *Mood Enhancement* wichtigsten Wirkstoffe sind Fluoxetin, Citalopram, Dapoxetine, Escitalopram, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin. Pharmakodynamisch handelt es sich vor allem um selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Zu den wichtigsten Nebenwirkungen der Gruppe zählen gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Vomitus, Diarrhö, Obstipation), Nervosität, Schlaflosigkeit und Benommenheit. Bei Überdosierungen kann ein serotonerges Syndrom auftreten, welches durch Tachykardie,

Hypertonie, Übelkeit, Erbeben, Diarrhö, Unruhe, Halluzinationen, Tremor, Hyperreflexie und Krampfanfälle charakterisiert sein kann. Motivation für gesunde Individuen zur Einnahme der Mood Enhancer sind eine Verbesserung der Stimmung und sozialen Funktionsfähigkeit, Reduktion oder Extinktion sozialer Ängste und Beseitigung unsicheren Auftretens.

RCT-basierte Metaanalysen bei gesunden Probanden zeigen keine positiven Auswirkungen auf Parameter geistiger Leistungsfähigkeit, in einigen Fällen sogar Anzeichen einer negativen Beeinflussung. Positive Effekte auf die Stimmung waren nicht feststellbar [11, 23].

Experimentelle Ansätze

Die Forschungsanstrengungen im Bereich der Entwicklung neuer Nootropika und *Neuroenhancer* im Allgemeinen sind enorm. Dies ist nicht zuletzt der Tatsache geschuldet, dass viele vermeintlich innovative Ansätze zur Therapie der Alzheimer-Demenz in den letzten Jahren fehlgeschlagen sind. Die Entwicklung neuer Antidementiva impliziert also unmittelbar das Potenzial einer zweckentfremdeten Anwendung im Sinne des Hirndoping. Beispielhaft seien hier nur drei Substanzen erwähnt:

- **Rolipram:** Pharmakodynamisch handelt es sich um einen Phosphodiesterase-4A,-4B,-4C, -4D-Inhibitor, der zu einem intrazellulären cAMP-Anstieg führt und ebenfalls eine Aktivitätssteigerung der cAMP-Responsive-Element-Binding-(CREB-)Proteine zur Folge hat. Verschiedene Phosphodiesterase-Inhibitoren befinden sich derzeit in der frühen Phase klinischer Prüfungen.
- **D-Cycloserin:** Hierbei handelt es sich um einen partiellen Agonisten am NMDA-Rezeptor, der mit LTP-Enhancement (Verstärkung der Langzeitpotenzierung) und Furchtextinktion vergesellschaftet ist. Wirksamkeit zeigt sich bei Höhenphobikern und in Studien zu expositionsbasierten Psychotherapieverfahren [22, 28].
- **Ampakine** sind allosterische positive Modulatoren von AMPA-(Non-NMDA-)Rezeptoren. Sie verstärken die glutamaterge Aktivität im Gehirn und führen unter anderem zu einer Erhöhung von Wachstumsfaktoren (z. B. Brain-Derived Neurotrophic Factor [BDNF]). Ein Vertreter dieser Gruppe, das Aniracetam, hat unter anderem anxiolytische Wirkung gezeigt durch Interaktion mit D₂-Rezeptoren, nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren (AChN-R) und 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Daneben führt Aniracetam zu einer allosterischen Potenzierung von AMPA-Rezeptoren (GluA₁₋₄-Rezeptoren). Ob derartige neue Entwicklungen auch an gesunden Probanden robuste Verbesserungen im kognitiven Bereich bewirken können, müssen zukünftige randomisiert-kontrollierte Studien zeigen.

Fazit

Die derzeitige Datenlage lässt nur bei Methylphenidat, Amphetaminen und Modafinil eine verifizierbare positive Einflussnahme auf Aufmerksamkeit und Vigilanz erkennen. Die von den Anwendern erhofften Steigerungen der Gedächtnisfunktionen und Stimmungen sind hingegen metaanalytisch bei gesunden Probanden nicht belegbar. Berücksichtigt man, dass auch gesellschaftlich „legitimiertes Enhancement“ beispielsweise mittels coffeinhaltiger Getränke vergleichbare Effekte auf Aufmerksamkeit und Vigilanz hat, so sind Letztere aufgrund des deutlich besseren „Nutzen“-Risiko-Verhältnisses unbedenklicher. Mit der Entwicklung neuer Nootropika mag sich dies in der Zukunft jedoch ändern.

Ethische Aspekte des Hirndoping

Unter ethischen Gesichtspunkten werden insbesondere folgende Fragen diskutiert:

- Konterkariert Hirndoping die Sinnhaftigkeit von Leistung?
- Bewirkt Hirndoping Unfairness im Wettbewerb?
- Induziert und fördert Hirndoping gesellschaftliche Ungerechtigkeiten?
- Unterliegt Hirndoping gruppenspezifischen Zwängen und welche Auswirkungen hat dies auf den freien Willen des Einzelnen?
- Beschädigt Hirndoping die Solidargemeinschaft?
- Alteriert Hirndoping unsere Persönlichkeit und unser Menschenbild?

Auf die meisten Fragen wird man bejahend antworten müssen und so liefert die „enhancende“ Leistungsgesellschaft eher ein futuristisches Schreckensszenario.

Prima facie ist der scheinbare Nutzen für das Individuum überdeutlich sichtbar: die kognitive Leistungssteigerung, Schlafreduktion, Stimmungsaufhellung, Antriebssteigerung, Verbesserung exekutiver Funktionen, Reduktion psychosomatischer Begleiterscheinungen, Effizienzsteigerung und Kontrollierbarkeit mentaler Prozesse, „Glück ohne Umwege – Hedonismus“, die individuelle komplikationslose Anpassung an äußere und innere Ansprüche und die Ersetzung der „Mühsal des Lernens“.

Der Anwendung der Neuroenhancer stehen jedoch häufig unberücksichtigte oder verdrängte medizinisch-pharmakologische Risiken gegenüber: keine oder nur wenige epidemiologische Studien, das Nebenwirkungsprofil und damit verbundene Langzeitfolgen sowie mangelnde „Wirksamkeit“ bei Gesunden. Unter neuroethischen Gesichtspunkten ist insbesondere die ethische Sonderstellung des Gehirns zu berücksichtigen, die Infragestellung der

Subjektqualität des Menschen und dessen Authentizität, Neuroenhancement als „Betrug“, die Frage der Verteilungsgerechtigkeit sowie gesellschaftlicher Anpassungsdruck (Ausweichstrategien, virtueller Zwang). In ausgewählten Situationen kann Neuroenhancement mit Zustimmung des Individuums im Sinne des Allgemeinwohls erstrebenswert sein, beispielsweise bei medizinischem Personal, Rettungskräften oder dem Militär.

Perspektivisch sind eine Fortsetzung der ethischen und gesellschaftlichen Debatte, Studien und Einbindung von Expertenwissen und internationale Regulierungen dringend notwendig.

In der Zukunft muss die Schärfung des Bewusstseins im Vordergrund stehen, dass die originären, unverfälschten Fertigkeiten des Individuums ein erstrebenswertes und anerkennenswertes Gut darstellen und die individuelle Ich-Authentizität nicht einer pharmakotherapeutischen Optimierung geopfert werden darf.

Neuroenhancement and mood enhancement – Physiological and pharmacodynamical background

Pharmacological neuroenhancement and mood enhancement are gaining tremendous importance in society. The main motivation for neuroenhancement and mood enhancement is the anticipated increase in attention and vigilance, better performance in learning and memory and mood stability to meet the complex demands of an exacerbating meritocracy. Most users apply drugs originally designated for attention disorders, sleep disorders or dementia. Application of related drugs in terms of enhancement strategies in healthy individuals is off-label per se, the acquisition and distribution illegal. Here, we first provide an overview of the basic physiological mechanisms underlying vigilance, learning and memory, and emotional states. We then present the different pharmacological classes, i. a. purines and methylxanthines, phenylethylamine, modafinil, nootropics and antidepressants and elaborate their pharmacodynamics profile. Special attention will be paid to the norepinephrine/dopamine and cholinergic receptors and transporter systems but also to functional interaction with adenosine, serotonin and the glutamate receptor systems. Metaanalysis revealed that efficacy reported in, e. g. ADHD or dementia patients cannot be translated to healthy individuals. A validated positive effect on attention and vigilance has only been reported for some phenylethylamines and modafinil. It is likely that new developments, particularly in the field of antidementives will dramatically enhance neuroenhancement and mood enhancement. Drug regulatory actions, public and political discussions are necessary to meet the ethical and legal challenges of neuroenhancement and mood enhancement in the future.

Literatur

1. Allen TA, Fortin NJ. The evolution of episodic memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(Suppl 2):10379–86.
2. Alloggen M, Udvardi PT, Plener PL, Köchl M, et al. Langzeiteffekte von Psychostimulanzien – Welche Auswirkungen sind uns aus prä-/klinischen Studien bekannt. *Psychopharmakotherapie* 2010;17:125–31.
3. Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006;67:554–66.
4. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003120.
5. Cacic V. Smart drugs for cognitive enhancement: ethical and pragmatic considerations in the era of cosmetic neurology. *J Med Ethics* 2009;35:611–5.
6. Coenen CG, Gammel S, Heil R, Woyke A. Die Debatte über „Human Enhancement“. Bielefeld: transcript Verlag, 2010.
7. DAK. Analyse der Arbeitsunfähigkeiten. Schwerpunkt Doping am Arbeitsplatz. DAK Gesundheitsreport 2009.

8. Dalsgaard S, Ostergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015;385:2190–6.
9. Foley KF. Mechanism of action and therapeutic uses of psychostimulants. *Clin Lab Sci* 2005;18:107–13.
10. Franke AG, Bonertz C, Christmann M, Huss M, et al. Non-medical use of prescription stimulants and illicit use of stimulants for cognitive enhancement in pupils and students in Germany. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:60–6.
11. Franke AG, Lieb K. [Pharmacological neuroenhancement and brain doping: Chances and risks]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;53:853–9.
12. Galert T, Bublitz C, Heuser I, Merkel R, et al. Das optimierte Gehirn. *Gehirn & Geist* 11/2009.
13. Greely H, Sahakian B, Harris J, Kessler RC, et al. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature* 2008;456:702–5.
14. Grund T, Lehmann K, Bock N, Rothenberger A, et al. Influence of methylphenidate on brain development – an update of recent animal experiments. *Behav Brain Funct* 2006;2:2.
15. Hilde E. *Neuroethik*. UTB, 2012.
16. Kampkotter A, Pielarski T, Rohrig R, Timpel C, et al. The Ginkgo biloba extract EGB761 reduces stress sensitivity, ROS accumulation and expression of catalase and glutathione S-transferase 4 in *Caenorhabditis elegans*. *Pharmacol Res* 2007;55:139–47.
17. Kehr J, Yoshitake S, Ijiri S, Koch E, et al. Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761®) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGb 761®. *Int Psychogeriatr* 2012;24(Suppl 1):S25–34.
18. Lieb K. *Hirndoping: Warum wir nicht alles schlucken sollten*. Mannheim: Artemis & Winkler, 2010.
19. Llinas RR, Steriade M. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol* 2006;95:3297–308.
- 19a. Maher B. Poll results: look who's doping. *Nature* 2008;452:674–5.
20. Mariani JJ, Hart CL. Psychosis associated with modafinil and shift work. *Am J Psychiatry* 2005;162:1983.
21. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1477–502.
22. Normann C, Berger M. Neuroenhancement: status quo and perspectives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl 5):110–4.
23. Normann C, Boldt J, Maio G, Berger M. [Options, limits and ethics of pharmacological neuroenhancement]. *Nervenarzt* 2010;81:66–74.
24. Paslakis G, Kiefer F, Diehl A, Alm B, et al. [Methylphenidate. Therapy option for adults with ADHD and comorbid substance use disorder?]. *Nervenarzt* 2010;81:277–88.
25. Pelissier-Alicot AL, Piercecchi-Marti MD, Bartoli C, Kuhlmann E, et al. Abuse prescription of psychostimulants: a study of two cases. *J Forensic Sci* 2006;51:407–10.
26. Ramassamy C, Longpre F, Christen Y. Ginkgo biloba extract (EGb 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? *Curr Alzheimer Res* 2007;4:253–62.
27. Repantis D, Laisney O, Heuser I. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacol Res* 2010;61:473–81.
28. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, Anderson P, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1136–44.
29. Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:105–18.
30. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneimittelverordnungs-Report 2009. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
31. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneimittelverordnungs-Report 2015. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2015.
32. Squire LR, Zola-Morgan J. The cognitive neuroscience of human memory since H.M. *Annu Rev Neurosci* 2011;34:259–88.
33. Stevens CF. Strengths and weaknesses in memory. *Nature* 1996;381:471–2.
34. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851–9.
35. Yang G, Wang Y, Sun J, Zhang K, et al. Ginkgo biloba for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Top Med Chem* 2016;16:520–8.



Hirndoping – Neuroenhancement

Fragen zum Thema

1. Welche Aussage trifft nicht zu?

Neuroenhancement ...

- A. hat zum Ziel, die Leistungsfähigkeit des Gehirns zu erhöhen
- B. ist medizinisch nicht indiziert
- C. hat grundsätzlich egoistische Motive
- D. unterläuft die Verschreibungspflicht der eingesetzten Wirkstoffe

2. Welche Aussage zum Thalamus trifft nicht zu?

- A. Der Thalamus filtert externe Stimuli
- B. Externe Stimuli erreichen den Thalamus in Form von Aktionspotenzialen
- C. Relay-Zellen im Thalamus leiten externe Stimuli an die Großhirnrinde weiter
- D. Befinden sich die Relay-Zellen im *burst*-Modus, ist die Vigilanz hoch

3. Welche Aussage zum Gedächtnis trifft nicht zu?

- A. Das Kurzzeitgedächtnis speichert Informationen weniger als eine Sekunde lang
- B. Es wird zwischen dem Verhaltensgedächtnis und dem Wissensgedächtnis unterschieden
- C. Unter Ekphorie versteht man das Vergessen von Gedächtnisinhalten
- D. Lernprozesse erzeugen strukturelle und biochemische Modifikationen an Synapsen

4. Welche Aussage zu den Methylxanthinen trifft zu?

- A. Als Wirkungsmechanismus dominiert die cAMP-PDE-Hemmung
- B. Sie wirken antagonistisch an Adenosin-Rezeptoren
- C. Theophyllin ist Hauptalkaloid der Kakaobohne
- D. Adenosin-A₁-Rezeptoren vermitteln exzitatorische Effekte

5. Welche Aussage zu Methylphenidat trifft nicht zu?

- A. Es inhibiert die Wiederaufnahme von Dopamin und Noradrenalin
- B. Es unterliegt der BtMVV
- C. Im Tierexperiment war es mit Hirnreifungsstörungen assoziiert
- D. Seit 2008 sind die Verordnungszahlen steigend

6. Welche Aussage trifft nicht zu? Kokain ...

- A. hemmt den präsynaptischen Dopamin-Transporter
- B. ist ein Serotonin-5-HT_{3A}-Agonist
- C. besitzt ein starkes Abhängigkeitspotenzial
- D. vermindert die Lebenserwartung

7. Welche Aussage trifft nicht zu? Modafinil ...

- A. wird bei Narkolepsie eingesetzt
- B. hemmt die Wiederaufnahme von Dopamin
- C. kann Unruhe als Nebenwirkung haben
- D. ist bei Schlafapnoe Therapie der ersten Wahl

8. Welche Aussage zu den Nootropika trifft zu?

- A. Galantamin senkt die Acetylcholin-Konzentration an zentralen Synapsen
- B. Vinpocetin hemmt spannungsgesteuerte Calciumkanäle
- C. Piracetam ist ein NMDA-Rezeptorantagonist
- D. Amantadin ist der aktive Metabolit von Memantin

9. Welche Wirkung wird dem Ginkgo-biloba-Extrakt nicht zugesprochen?

- A. Erhöhung der Blutviskosität
- B. Radikalfänger
- C. Verbesserung der Mikroperfusion
- D. Verbesserung der cholinergen Neurotransmission

10. Welche Aussage zu experimentellen Ansätzen trifft nicht zu?

- A. Rolipram hemmt die Phosphodiesterasen 4A–D
- B. D-Cycloserin hat sich bei Höhenphobikern als wirksam erwiesen
- C. Ampakine sind NMDA-Rezeptoragonisten
- D. Ein Vertreter der Ampakine zeigt anxiolytische Wirkung

(Auflösung in Heft 06/2017)

Den Antwortbogen zur Bescheinigung Ihres Fortbildungspunkts finden Sie auf der nächsten Seite.

Auflösung aus Heft 02/2017:

1C, 2B, 3D, 4B, 5B, 6A, 7D, 8A, 9D, 10C



Punkte sammeln mit der MMP

Hirndoping – Neuroenhancement

Die MMP bietet ihren Abonnenten die Möglichkeit, durch das Selbststudium ausgewählter Beiträge und eine Lernerfolgskontrolle Punkte für die freiwillige zertifizierte Fortbildung in Deutschland zu erwerben. Dieses Verfahren ist für Apotheker von der Bundesapothekerkammer anerkannt (Veranstaltungs-Nr. BAK/FB/2016/343, **Gültigkeitszeitraum 1.1.2017 bis 15.1.2018**). Pro erfolgreich absolvierter „Lektion“ gibt es 1 Punkt in der Kategorie 7. Bearbeitung von Lektionen mit Lernerfolgskontrolle. Zum Fortbildungsthema des vorliegenden

Hefts sind 10 Fragen zu beantworten. Bei richtiger Beantwortung von mindestens 7 Fragen wird Ihnen nach Einsendeschluss eine erfolgreiche Bearbeitung bescheinigt.

Bitte in Druckschrift ausfüllen

Name, Vorname Abonentennummer*

Straße

PLZ/Ort

Ich versichere, alle Fragen selbstständig beantwortet zu haben

Datum, Unterschrift

*Die in der Regel siebenstellige Abonentennummer finden Sie auf dem Adressaufkleber direkt vor der zweiten Raute (#) oder auf Ihrer Abonnement-Rechnung. **Online-Teilnahme:** Die Teilnahme an der Zertifizierten Fortbildung ist auch im Internet unter <http://www.medmopharm.de> unter dem Link „Zertifizierte Fortbildung“ möglich.

Sie können dort die Fragen beantworten und Ihre Lösung abschicken. Nach dem unten genannten Einsendeschluss erhalten Sie Ihr Zertifikat per E-Mail.

Ihre Erfolgsbescheinigung

Mindestens 70 % der Fragen sind richtig beantwortet
= 1 Fortbildungspunkt

Datum Stempel / Unterschrift MMP-Redaktion

Senden Sie diesen Antwortbogen zusammen mit einem adressierten und frankierten Rückumschlag bitte bis zum **15. Mai 2017** (Eingangsdatum) an

Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten
Postfach 10 10 61
70009 Stuttgart

Antwortfeld

(nur eine Antwort pro Frage)

	A	B	C	D
1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>