

Pharmakologisches kognitives Neuroenhancement und Neurotransmittersysteme

H. Graf; K. Malejko; Z. Sosic-Vasic; M. Gahr

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III, Ulm

Schlüsselwörter

Pharmakologisches kognitives Neuroenhancement, Acetylcholinesteraseinhibitoren, Methylphenidat, Modafinil

Zusammenfassung

Unter pharmakologischem kognitiven Neuroenhancement (PKN) versteht man die Einnahme von Substanzen von Gesunden zur kognitiven Leistungssteigerung, ohne dass damit eine präventive oder therapeutische Absicht verfolgt wird. Epidemiologische Daten zeigen für Deutschland eine steigende Prävalenz von PKN in den vergangenen Jahren und es werden unter den verschreibungspflichtigen Medikamenten vorwiegend Substanzen eingenommen, die das cholinerge, dopaminerge und noradrenerge System modulieren. Wir gehen in diesem Artikel neben den neuroanatomischen und neurofunktionellen Aspekten dieser drei Neurotransmittersysteme vorwiegend auf Befunde zur Wirksamkeit von Antidementiva, Methylphenidat und Modafinil bei Gesunden ein. Des Weiteren werden allgemeine Prinzipien des pharmakologischen kognitiven Neuroenhancements und medizinisch-ethische Aspekte aufgeführt und diskutiert.

Keywords

Pharmacological cognitive neuroenhancement, acetylcholinesterase-inhibitors, methylphenidate, modafinil

Summary

Pharmacological cognitive neuroenhancement (PCN) refers to the intake of prescription drugs by healthy subjects to improve cognitive functions without any therapeutic or preventive intention, and recent epidemiological data suggest an increase in prevalence of PCN in German population. Particularly, prescription drug modulating the cholinergic, dopaminergic and noradrenergic system were used for PCN. Thus, here we focus on neuroanatomical and neurofunctional aspects of the respective neurotransmitter systems and provide evidence for the efficacy of antidementia, methylphenidate, and modafinil to improve cognitive functions in healthy subjects. Moreover, we introduce common principles of pharmacological cognitive neuroenhancement and point on several aspects of a still ongoing ethical debate.

und anhaltende medizinisch-ethische Diskussion, die mit großem öffentlichen Interesse verfolgt wird. Im Folgenden gehen wir neben epidemiologischen Daten vorwiegend auf die am häufigsten diskutierten verschreibungspflichtigen Substanzen zur Leistungssteigerung im Sinne von Neuroenhancement bei Gesunden unter Berücksichtigung der großen Neurotransmittersysteme ein und stellen grundlegende Prinzipien des pharmakologischen kognitiven Neuroenhancements (PKN) vor. Weiterhin stellen wir Befunde zur Einnahme von Antidepressiva durch Gesunde zur Verbesserung der Stimmung und des Affekts (pharmakologisches emotionales Neuroenhancement) vor. Die Verwendung nicht verschreibungspflichtiger Substanzen, von Hirnstimulationsverfahren oder weiteren Interventionsmöglichkeiten zur Leistungssteigerung von Gesunden wird nicht Gegenstand des Artikels sein.

Epidemiologische Daten

Im Jahr 2008 wurde eine US-amerikanische Übersichtsarbeit zur Einnahme von Stimulanzien, die zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eingesetzt werden, veröffentlicht (2). Die Autoren gingen damals von einer 12-Monats-Prävalenz von 5–35% bei College-Studenten aus, die verschreibungspflichtige Stimulanzien außerhalb der ärztlichen Verordnung zur Leistungssteigerung oder aber Verbesserung der Stimmung einnehmen. Im selben Jahr führte die Fachzeitschrift *Nature* eine Umfrage an 1400 ihrer Leser aus 60 Ländern durch, und 20% der Befragten bestätigten die Einnahme verschreibungspflichtiger Medikamente aus nicht medizinischen Gründen zur Verbesserung ihrer Konzentration (3). Aktuell

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. Heiko Graf
Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie III
Leimgrubenweg 12, 89075 Ulm
Tel. 0731/50061411, Fax 0731/50061402
heiko.graf@uni-ulm.de

Pharmacological cognitive neuroenhancement and neurotransmitter systems

Nervenheilkunde 2017; 36: 695–701
eingegangen am: 2. Juli 2017
angenommen am: 13. Juli 2017

Unter ‚Neuroenhancement‘ versteht man jede Art von nicht pharmakologischer, pharmakologischer oder neurotechnischer Intervention zur Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit oder psychischen Befindlichkeit mit der keine therapeutische

oder präventive Absicht verfolgt wird (1). Gerade weil damit die Optimierung in den Vordergrund gestellt wird, entstand in den vergangenen 10 bis 15 Jahren aufgrund der vermehrt zur Verfügung stehenden Interventionsmöglichkeiten eine zunehmende

le epidemiologische Zahlen zur Einnahme verschreibungspflichtiger Substanzen von Gesunden in Deutschland stehen aus dem DAK-Gesundheitsreport 2015 zur Verfügung (4). Anhand einer Befragung von etwa 5000 Arbeitnehmern im Alter von 20–50 Jahren zeigte sich eine Lebenszeit-Gebrauchsprävalenz zum pharmakologischen Neuroenhancement von 6,7%. Davon nahmen 3,3% Substanzen zur Leistungssteigerung ein, während wiederum 4,4% die Substanzen zur Verbesserung ihrer Stimmung und zum Abbau von Nervosität einsetzten. Unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer kann sogar von einer Gesamt-Lebenszeitprävalenz von 12,1% bzw. einer 12-Monatsprävalenz von 5,8% ausgegangen werden (4). Demzufolge handelt es sich bei pharmakologischem Neuroenhancement um ein häufiges Phänomen, das zunehmend zu beobachten ist. So lag die Gesamt-Lebenszeitprävalenz für pharmakologisches Neuroenhancement 2008 noch bei 4,7% (4). Im Fokus des zitierten DAK-Gesundheitsreports 2015 standen dabei Wirkstoffe zur Verbesserung der geistigen Leistungsfähigkeit wie Stimulanzien und Antidementiva sowie Antidepressiva zur Verbesserung der Stimmung oder Reduktion von Ängsten und Nervosität. Im Folgenden werden daher in erster Linie diese Substanzen unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Neurotransmittersysteme diskutiert.

Cholinerges System und Antidementiva

Die überwiegende Anzahl cholinergischer Neurone sind im Nucleus basalis Meynert sowie der Area septalis medialis im basalen Vorderhirn lokalisiert und projizieren weit verzweigt in kortikale und subkortikale Regionen wie dem präfrontalen (PFC) und zingulären Kortex, die Amygdala sowie in den entorhinalen Kortex und dem Hippocampus (5–7). Eine weitere cholinerge Neuronengruppe im Hirnstamm projiziert vorwiegend in die Basalganglien, den Thalamus und in das ventrale tegmentale Areal (VTA, 7). Man konnte bereits früh zeigen, dass physiologische Veränderungen der cholinergen Neurotransmission im Hippocampus, d. h. in der wichtigsten neurona-

len Struktur der Gedächtnisbildung, in Abhängigkeit des Schlaf-Wach-Rhythmus die verschiedenen Phasen und Stadien der Gedächtnisformation modulieren (8). Die entscheidende Bedeutung des cholinergen Systems für das Gedächtnis wird klinisch bei neurodegenerativen Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz deutlich, zudem zeigten erste Untersuchungen an Mensch und Tier eine Beeinträchtigung von Gedächtnisleistungen nach der Gabe der muskarinergen Acetylcholin (ACh)-Rezeptorantagonisten Scopolamin oder Atropin (9–12). Über cholinerge Projektionen in den präfrontalen Kortex (PFC) werden neben Gedächtnisleistungen weitere kognitive Funktionen durch den Neuromodulator reguliert. So scheint die cholinerge Innervation des PFC für die Initiierung exekutiver Funktionen und von Aufmerksamkeit bedeutsam zu sein, in dem vermehrt kortikale, sensorische Assoziationsareale rekrutiert werden und eine bessere Diskriminierung von aufgabenrelevanten und -irrelevanten Reizen ermöglichen (6). Funktionell bildgebende Untersuchungen konnten dabei zeigen, dass die cholinerge Modulation frontoparietaler Regionen dabei vom Ausgangsniveau der neuronalen Aktivierung abhängt. So erhöhten cholinerge Substanzen die neuronale frontoparietale Aktivierung vor allem dann, wenn diese unter Placebo gering waren, während hingegen unter Placebo relativ erhöhte neuronale Aktivierungen wiederum cholinerg vermindert wurden (13).

Eine Reihe an Untersuchungen zur Wirksamkeit cholinergischer Substanzen zur Verbesserung kognitiver Funktionen und Gedächtnisleistungen bei Gesunden liegen für die antidementiv wirksamen Acetylcholinesteraseinhibitoren (AChE-I) vor, die die Konzentration von Acetylcholin (ACh) im synaptischen Spalt durch Hemmung der Acetylcholinesterase erhöhen. Yesavage und Kollegen führten 2002 erstmals eine Untersuchung an 18 gesunden Hobby-Piloten in einem Flugsimulator vor und nach der 30-tägigen Einnahme von Donepezil (AChE-I, 5 mg/d) im Vergleich zu Placebo durch (14). Komplexe Aufgabenleistungen im Flugsimulator waren dabei unter Donepezil nach 30 Tagen vergleichbar mit denen der ersten Untersuchung vor Einnahme der Medikation, während sich hingegen die

Placebogruppe nach 30 Tagen im Vergleich zu Beginn in ihren Leistungen verschlechterte. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Donepezil bei Gesunden zu einer verbesserten Aufrechterhaltung komplexer Aufgabenleistungen führen kann. Allerdings blieb damit offen, welche spezifischen kognitiven Funktionen mit einem Flugsimulator geprüft werden. So untersuchte eine Arbeitsgruppe unserer Abteilung 30 gesunde Probanden im Vergleich zu Placebo unter der ebenfalls 30-tägigen Einnahme von Donepezil (5 mg/d) mit einer umfassenden neuropsychologischen Testbatterie (15). Hierbei zeigte sich unter Donepezil eine im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserung von visuellen und verbalen episodischen Gedächtnisfunktionen einschließlich des Langzeitabrufs visueller episodischer Gedächtnisinhalte, während hingegen weitere Gedächtnisfunktionen, Aufmerksamkeitsleistungen sowie exekutive Funktionen im Placebovergleich unverändert blieben. Andere Studien zeigten einen negativen Einfluss von Donepezil bei gesunden älteren Probanden auf Reaktionsvermögen, Aufmerksamkeits- und Kurzzeitgedächtnisleistungen (16). Repantis und Kollegen (17) fassten 2010 in einer systematischen Übersichtsarbeit die Untersuchungsergebnisse zu AChE-I bei Gesunden zur kognitiven Leistungssteigerung zusammen und konnten anhand der zur Verfügung stehenden Studien keine konsistente Evidenz zur Wirksamkeit dieser Substanzen bei Gesunden ableiten. Allenfalls konnte eine verbesserte Aufrechterhaltung von komplexen Aufgabenleistungen sowie eine Verbesserung visueller und verbaler episodischer Gedächtnisfunktionen auf der Grundlage der genannten Untersuchungen vermutet werden.

Dopaminerges System und Methylphenidat

Die vermutlich bekannteste Substanz im Rahmen des PKN ist Methylphenidat (MPH), das zur Behandlung der ADHS eingesetzt wird. Durch die Blockade der Dopamin (DAT)- und Noradrenalin (NET)-Transporter (18, 19) und damit Hemmung der Wiederaufnahme, wird die

Konzentration der Katecholamine im synaptischen Spalt durch MPH erhöht. Wenngleich die präzisen neurochemischen Mechanismen von MPH noch nicht vollständig verstanden sind, so geht man unterstützt durch die 10-fach höhere Affinität von MPH für DAT als für NET (20) gegenwärtig davon aus, dass die Erhöhung der Dopaminkonzentration entscheidend für die therapeutischen Effekte auf Verhalten und Kognition ist (21).

Dopaminerge Neurone aus dem ventralen Tegmentum (VTA) innervieren über den mesokortikolimbischen Pfad neben dem ventralen Striatum vorwiegend den PFC. Demzufolge gilt Dopamin als der zentrale und entscheidende Neuromodulator von Belohnungsverhalten und frontallimbischen Leistungen wie Emotionsverarbeitung, Arbeitsgedächtnis und kognitive, exekutive Kontrolle (22–24). In Metaanalysen konnten positive Effekte von MPH auf Gedächtnisleistungen und Lernen bei Gesunden nachgewiesen werden (25, 26). Weiterhin scheint MPH zu einer Verbesserung der Verarbeitungsgeschwindigkeit und Inhibitionskontrolle (26, 27) zu führen. Interessanterweise zeigen Metaanalysen jedoch keine Verbesserung von Aufmerksamkeitsleistungen (25, 26) oder sogar eine Verschlechterung dieser kognitiven Funktion bei Gesunden (28).

Bisherige Untersuchungen weisen darauf hin, dass vor allem niedrige Dosierungen von MPH bei Gesunden als auch bei Patienten mit ADHS einen günstigen Einfluss auf kognitive Leistungen haben (29). Hierfür scheinen maßgeblich die dopaminergen Afferenzen des PFC verantwortlich zu sein, die eine größere Sensitivität auf Umgebungseinflüsse und pharmakologische Interventionen im Vergleich zum subkortikalen Dopaminsystem aufweisen (30). In-vivo-Mikrodialyse-Untersuchungen an Ratten zeigten, dass niedrige Dosierungen von MPH zu einer selektiven Erhöhung der dopaminergen und noradrenergen Neurotransmission im PFC führen, die wiederum mit einer verbesserten Genauigkeit in Arbeitsgedächtnisaufgaben sowie einer verbesserten Aufrechterhaltung von Aufmerksamkeitsleistungen einherging. Höhere Dosierungen von MPH waren hingegen mit einer Verschlechterung dieser Funktionen assoziiert (29).

Neben dieser Dosis-Wirkungsbeziehung von MPH hinsichtlich der Modulation kognitiver Funktionen (31) scheint zudem eine weitere Variable für den potenziell begünstigenden Einfluss der Substanz auf kognitive Funktionen verantwortlich zu sein. So konnten Finke und Kollegen 2010 zeigen, dass der Effekt von MPH bei Gesunden auf visuelle Aufmerksamkeit und Alertness vom individuellem Ausgangsniveau abhängt (32). Demnach profitieren vor allem die Probanden mit schwächeren Ausgangsleistungen von der Einnahme von MPH, während sich hingegen diejenigen mit per se besserem Ausgangsniveau nach der Einnahme von MPH in visuellen Aufmerksamkeitsleistungen sogar verschlechterten.

Noradrenerges System und Modafinil

Die vermutlich am häufigsten untersuchte Substanz im Zusammenhang mit PKN ist Modafinil, das therapeutisch zur Behandlung der Narkolepsie zugelassen ist. Modafinil ist ein nicht amphetaminerges Psychostimulanz, das ähnlich wie MPH durch die Blockade von DAT- und NET-Transportern die Konzentration der Katecholamine im synaptischen Spalt erhöht (33). Wenngleich der genaue Wirkmechanismus von Modafinil nicht vollständig aufgeklärt ist, so konnte – vermutlich in Folge der Erhöhung der Katecholaminkonzentration – eine Verminderung der GABAergen Neurotransmission sowie eine erhöhte Freisetzung von Serotonin, Glutamat, Orexin und Histamin unter der Substanz nachgewiesen werden (34, 35). Neben der Erhöhung der dopaminergen Neurotransmission scheinen dabei die verstärkte Noradrenalinfreisetzung, Stimulation von Adrenorezeptoren und Modulation der Locus coeruleus (LC)-Aktivität für die positiven Effekte von Modafinil auf kognitive Funktionen und Verhalten verantwortlich zu sein (34).

Die im LC lokalisierten noradrenergen Neurone projizieren weit verzweigt in das Rückenmark sowie in subkortikale und kortikale Regionen (36). Starke reziproke Verbindungen des LC bestehen wiederum mit präfrontalen Regionen, insbesondere mit dem orbitofrontalen Kortex und dem

anterioren zingulären Kortex (37). Noradrenalin kann demnach als der zu Dopamin komplementäre Neuromodulator für die Regulation frontallimbischer kognitiver Funktionen angesehen werden. Darüber hinaus gilt Noradrenalin als der wichtigste Neuromodulator des allgemeinen Erregungsniveaus („arousal“) und moduliert Wachheit, Schlaf, Aufmerksamkeit, Angst, Stress und Motivation (36, 37). Die noradrenergen Neurone des LC weisen dabei zwei Aktivitätszustände auf (37). Während korrekter Aufgabenbearbeitung setzen LC-Neurone in einem moderaten tonischen Ausmaß Noradrenalin frei, reagieren jedoch weiterhin mit kurzzeitigen stimulusselektiven phasischen Freisetzungen des Neuromodulators, die wiederum die fokussierte Aufmerksamkeit optimieren.

Battleday und Brem fassten 2015 in einer systematischen Übersichtsarbeit die Untersuchungen zu Modafinil bei Gesunden von 24 Studien zusammen (38). In einfachen psychometrischen Untersuchungen zeigten sich dabei günstige Effekte von Modafinil auf exekutive Funktionen (Inhibitionskontrolle, Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität), jedoch inkonsistente Ergebnisse hinsichtlich der Verbesserung von Aufmerksamkeit, Lernen und Gedächtnis. Unter Anwendung komplexerer neuropsychologischer Untersuchungsmethoden zeigte sich hingegen eine Verbesserung in allen Bereichen. Um den zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen weiter nachzugehen, untersuchten 2008 Minzenberg und Kollegen gesunde Probanden unter der Einnahme von 200 mg Modafinil im Vergleich zu Placebo mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) und einer Aufgabe zu kognitiver Kontrolle (39). Im Vergleich zu Placebo konnte unter Modafinil eine verminderte tonische und erhöhte phasische LC-Aktivität sowie eine verstärkte funktionelle Verbindung zwischen dem LC und dem PFC nachgewiesen werden. Die Substanz scheint demnach die Responsivität des noradrenergen LC-Systems durch die Verminderung tonischer und Erhöhung phasischer LC-Aktivität mit dem Ziel einer verbesserten Aufgabenleistung zu optimieren. Ähnlich wie für das dopaminerge System ist jedoch auch für die Wirksamkeit noradrenerger Substanzen bei Gesunden zur kognitiven Leis-

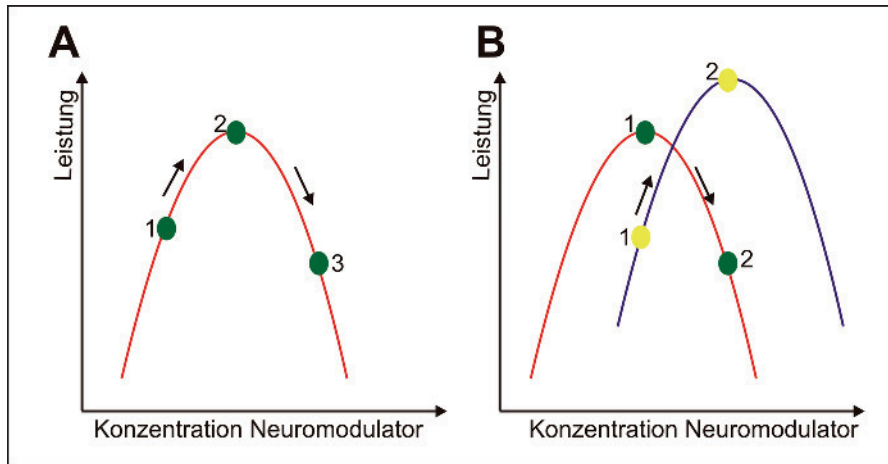


Abb. Schematische Darstellung der umgekehrt u-förmigen Zusammenhänge zwischen Konzentration der Neurotransmitter und Verbesserung kognitiver Funktionen (Leistungen), angelehnt an (53). A) Die Modulation eines kognitiven Prozesses (rote Kurve) durch einen entsprechenden Neurotransmitter kann durch einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang beschrieben werden. So führen zu geringe aber auch zu hohe Konzentrationen des entsprechenden Neurotransmitters zu verminderten Aufgabenleistungen. Kognitive Funktionen von Gesunden mit individuell geringeren Konzentrationen des entsprechenden Neurotransmitters (grüner Punkt 1) können durch eine moderate Erhöhung der Konzentration des Neurotransmitters (beispielsweise durch Einnahme einer dopaminerg wirksamen Substanz) in einen optimalen Arbeitsbereich gelangen und in einem Optimum operieren (grüner Punkt 2), während hingegen eine weitere Erhöhung der Neurotransmitterkonzentration wiederum zu einer Verschlechterung der Leistungen führt (grüner Punkt 3). B) Zwei kognitive Funktionen weisen unterschiedliche Sensitivität hinsichtlich der entsprechenden Neurotransmitter und unterschiedlich optimale Arbeitsbereiche auf. Wenn man in der kognitiven Funktion A (rote Linie) bereits im optimalen (grüner Punkt 1), jedoch in der kognitiven Funktion B in einem suboptimalen Arbeitsbereich operiert (blaue Linie, gelber Punkt 1), so kann durch die Erhöhung der entsprechenden Neurotransmitterkonzentration eine optimale Leistung in der kognitiven Funktion B erzielt werden (gelber Punkt 2), geht jedoch wiederum mit einer Verschlechterung seiner Leistungen in der kognitiven Funktion A (grüner Punkt 2) einher.

tungssteigerung das individuelle Ausgangsniveau entscheidend. So zeigte sich unter Modafinil eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistungen bei Gesunden vor allem bei a priori geringerem Leistungsniveau in dieser Funktion (40). Des Weiteren konnte für das Noradrenalinssystem ein Zusammenhang zwischen der Erhöhung noradrenerger Neurotransmitterkonzentration und der Modulation entsprechender kognitiver Leistungen beobachtet werden. Eine Arbeitsgruppe aus Cambridge konnte zeigen, dass die Einmalgabe von 40 mg Atomoxetin, einem selektiven Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SNRI), der therapeutisch zur Behandlung der ADHS eingesetzt wird, bei Gesunden zu einer signifikanten Verbesserung der Inhibitionskontrolle führt, die über eine vermehrte neuronale Aktivierung des inferior frontalen Kortex vermittelt wird (41). Unsere Abteilung konnte nach der Einmalgabe von

nun 80 mg Atomoxetin bei Gesunden im Vergleich zu Placebo ebenfalls eine vermehrte neuronale Aktivierung des inferior frontalen Kortex und dem supplementär-motorischen Areal und damit dem neuronalen Fehlernetzwerk nachweisen; allerdings wurden auf der Verhaltensseite Leistungen in einer Inhibitionskontrollaufgabe unter der höheren Dosierung verschlechtert (42).

Pharmakologisches emotionales Neuroenhancement und Antidepressiva

Im Gegensatz zum PKN beschreibt das pharmakologisch emotionale Neuroenhancement die Einnahme von verschreibungspflichtigen Substanzen, zumeist Antidepressiva, von Gesunden zur Verbesserung der

Stimmung. Wenngleich für die Wirkung von Antidepressiva bei Gesunden eine geringere Anzahl an Untersuchungen zur Verfügung steht, so zeigt die gegenwärtige Literatur, dass selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRIs) keine Verbesserung der Stimmung bei Gesunden bewirken (43–45). Allerdings scheint die Einnahme des SSRIs Paroxetin bei Gesunden zu einer Reduktion von Feindseligkeit und zu verstärktem sozialem Verhalten zu führen (44). Weiterhin untersuchten Harmer und Kollegen (2004) die Effekte des SSRIs Citalopram und des SNRIs Reboxetin bei Gesunden und konnten zeigen, dass Gesichtsausdrücken negative Emotionen wie Angst und Ärger unter beiden Antidepressiva weniger gut zugeordnet werden konnten, während hingegen das Wiedererinnern positiver Emotionen verbessert war (46). Weitere Untersuchungen zeigten darüber hinaus eine Verschlechterung von episodischen Gedächtnisleistungen unter SSRIs und nicht serotonergen Antidepressiva bei Gesunden (47, 48). Übereinstimmend hierzu konnte in unserer eigenen Arbeitsgruppe in Untersuchungen an Gesunden nach der jeweils 7-tägigen Einnahme von Paroxetin (SSRI) und dem selektiven Dopamin- und Noradrenalinwiederaufnahmehemmer (SDNRI) Bupropion im Vergleich zu Placebo eine Verschlechterung der geteilten Aufmerksamkeit auf der Verhaltensseite einhergehend mit einer verminderten neuronalen Aktivierung des frontoparietalen und zinguloopercularen Aufmerksamkeitsnetzwerkes beobachten (49).

Allgemeine Prinzipien des pharmakologischen Neuroenhancements

Anhand dieser Untersuchungen wird deutlich, dass sich kognitive Funktionen und Gedächtnisleistungen durch die Einnahme verschreibungspflichtiger Psychopharmaka bei Gesunden verbessern lassen. Demgegenüber stehen jedoch wiederum Befunde, die keine oder verminderte Leistungen in kognitiven Domänen nach der Einnahme dieser Substanzen beobachten. Entsprechend der zur Verfügung stehenden Metaanalysen und Übersichtsarbeiten (17, 25) besteht gegenwärtig aufgrund der inkonsis-

tenten Ergebnisse in den einzelnen Studien keine klare Evidenz für die Wirksamkeit einer dieser Substanzen zur kognitiven Leistungssteigerung bei Gesunden. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und beginnen bereits mit unzureichenden Vergleichbarkeit der Untersuchungen aufgrund methodischer Unterschiede (z. B. Einmalgabe der Substanz versus mehrtägiger Einnahme, Verwendung unterschiedlicher Dosierungen, Unterschiede in demografischen Daten der untersuchten Studienpopulation). Dennoch lassen sich mindestens zwei entscheidende Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit der Substanzen zur kognitiven Leistungssteigerung bei Gesunden ableiten: eine Dosis-Wirkungsbeziehung sowie das individuelle Ausgangsniveau. Diese lassen sich am besten mit einem umgekehrt u-förmigen Zusammenhang beschreiben (►Abb.).

Liegt bei einem Gesunden ein geringeres Ausgangsniveau im Sinne eines Teilleistungsdefizits z. B. in seinen Aufmerksamkeitsleistungen vor, so kann beispielsweise die Gabe einer dopaminerg wirksamen Substanz die Konzentration dieses Neuromodulators in präfrontalen Regionen in einem Ausmaß erhöhen, dass der Betroffene in einem optimalen Arbeitsbereich operieren kann und sich in seinen Aufmerksamkeitsleistungen verbessert. Wird die Dosis der Substanz hingegen weiter gesteigert, so gehen mit der hierdurch bedingten dopaminergen Überstimulation jedoch wiederum schlechtere Aufmerksamkeitsleistungen einher (►Abb. a). Weiterhin unterliegen zwei oder mehrere kognitive Prozesse wiederum einer unterschiedlich sensitiven Neuromodulation und unterscheiden sich in ihrem Ausgangsniveau (►Abb. b). So kann beispielsweise ein Proband hinsichtlich seiner Aufmerksamkeit (rote Kurve, grüner Punkt 1) bereits optimale Leistungen abrufen, jedoch in einem weiteren kognitiven Prozess wie dem Arbeitsgedächtnis (blaue Kurve, gelber Punkt 1) ein Teilleistungsdefizit aufweisen bzw. suboptimal arbeiten. Die Gabe einer dopaminergen Substanz würde demnach zwar eine Verbesserung der Arbeitsgedächtnisleistungen bewirken, (gelber Punkt 2), jedoch wegen der spezifischen Überstimulation mit einer Verschlechterung der Aufmerksamkeit (grüner Punkt 2) einhergehen. Bereits auf-

grund dieser Zusammenhänge ist die Inkonsistenz der bisherigen Befunde zur Wirksamkeit verschreibungspflichtiger Substanzen zur kognitiven Leistungssteigerung bei Gesunden erklärbar. Darüber hinaus ist die Responsivität der einzelnen Neurotransmittersysteme genetisch unterschiedlich determiniert. So konnte beispielsweise für Gesunde, die im Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Gen die homozygote Allelkombination Met/Met und damit einen höheren dopaminergen Tonus aufweisen, eine bessere Arbeitsgedächtnisleistung als bei homozygoten Val/Val-Allelträgern (mit niedrigerem Dopaminotonus) beobachtet werden (50). Eine Verstärkung der dopaminergen Neurotransmission hatte wiederum bei Val/Val-Allelträgern eine Verbesserung der Leistungen in dieser Funktion zur Folge, führte hingegen bei Met/Met-Allelträgern vermutlich aufgrund der Überstimulation zu einer Verschlechterung des Arbeitsgedächtnisses (51).

Fazit für die Praxis

Pharmakologisches kognitives Neuroenhancement beschreibt die Einnahme verschreibungspflichtiger Substanzen zur Verbesserung kognitiver Leistungen ohne präventive oder therapeutische Absicht. Unter Berücksichtigung einer Dunkelziffer kann aus epidemiologischen Untersuchungen davon ausgegangen werden, dass gegenwärtig etwa 12% der deutschen Bevölkerung verschreibungspflichtige Substanzen zur Verbesserung von Kognition oder Stimmung einnehmen und die Anzahl der Konsumenten in den letzten Jahren zugenommen hat. Die am häufigsten eingenommenen verschreibungspflichtigen Substanzen zur kognitiven Leistungssteigerung modulieren dabei das cholinerge, dopaminerge und noradrenerge System, die mit den entsprechenden Neuromodulatoren an der Regulation kognitiver Leistungen und Gedächtnisfunktionen beteiligt sind. Anhand der bisherigen Untersuchungen konnten sowohl für Antidementiva wie Acetylcholinesterase-Inhibitoren, dem Psychostimulanz Methylphenidat sowie für Modafinil positive Wirkungen auf spezifische kognitive Funktio-

Medizin-ethische Überlegungen zu pharmakologisch kognitiven Neuroenhancement

Wie im vorherigen Abschnitt dargelegt sind die potenziell positiven Effekte der genannten Substanzen auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Gesunden von einer Vielzahl von Variablen abhängig, die zum gegenwärtigen Zeitpunkt vorab jedoch nicht individuell und auf einfache Weise zu bestimmen wären. Durch die potenziell positiven aber auch negativen Auswirkungen der Substanzen bei Gesunden auf der Basis bisheriger Untersuchungen zur Leistungssteigerung besteht keine eindeutige Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit. Die ethischen Überlegungen zu pharmakologischem Neuroenhancement sind vielfältig und beschränken sich keineswegs auf Konsumenten und Ärzte, sondern betreffen gleichermaßen z. B. Eltern, Auszubildende und Ausbilder, Pharmakologen, Neurowis-

nen und Gedächtnisleistungen bei Gesunden nachgewiesen werden. Gleichzeitig waren negative Auswirkungen auf andere kognitive Domänen oder aber entgegengesetzte Befunde zu beobachten, sodass anhand der Literatur keine konsistenten Ergebnisse und Empfehlungen abgeleitet werden können. Für die landläufige Meinung, dass die Einnahme von Antidepressiva durch Gesunde zu einer Verbesserung der Stimmung führt, gibt es keine Evidenz. Unter Berücksichtigung der Untersuchungen zu einzelnen Neuromodulatorsystemen können neben weiteren Faktoren mindestens zwei Variablen für die Ursachen inkonsistenter Befunde herangezogen werden. So scheint die Wirksamkeit kognitiv leistungssteigernder Substanzen bei Gesunden vom individuellen Ausgangsniveau in der jeweiligen kognitiven Funktion sowie von einer Dosis-Wirkungsbeziehung abhängig zu sein, die sich am besten durch einen umgekehrt u-förmigen Zusammenhang beschreiben lässt. Darüber hinaus entstand in den letzten 10–15 Jahren eine medizin-ethische Diskussion zu pharmakologischem Neuroenhancement, die bis dato anhält und weiterhin viele Fragen offen lässt.

senschaften, Juristen. Erste größere ethische Überlegungen im Rahmen der Neurowissenschaften zu pharmakologischem Neuroenhancement wurden 2004 von namhaften Autoren angeregt (52). Berücksichtigt werden müssen Aspekte der Sicherheit. Wenngleich in Untersuchungen keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die Einnahme der genannten Substanzen bei Gesunden zu beobachten waren (17, 25), so können gegenwärtig die Risiken einer längerfristigen Einnahme der Medikamente bei Gesunden nicht beurteilt werden. Des Weiteren muss der Aspekt der persönlichen Selbstbestimmung berücksichtigt werden. So stellt sich einerseits die Frage, ob es nicht legitim und ethisch vertretbar sein kann, dass selbstbestimmt ein individuelles Teilleistungsdefizit in einer kognitiven Funktion, das zwar nicht das Ausmaß einer Erkrankung erreicht, aber dennoch zu individuellen Nachteilen und Leidensdruck führen kann, durch die Einnahme einer Substanz zumindest vorübergehend ausgeglichen werden darf. Andererseits betrifft dies wiederum einen Fairness-Aspekt und es bleibt zu diskutieren, wie beispielsweise Prüfungsergebnisse unter der Einnahme einer Substanz im Vergleich mit Prüflingen ohne Einnahme einer leistungssteigernden Substanz zu bewerten sind. Abzuwägen ist weiterhin, welche Rolle und Verantwortung Ärzte dabei einnehmen. So stellen sich Betroffene ärztlich vor und schildern ein Teilleistungsdefizit ohne Krankheitswert, und wir als Ärzte wissen, dass einerseits entsprechende Substanzen zum Ausgleich dieses Defizits zur Verfügung stehen. Andererseits sehen wir die fehlende Indikation und die ethischen und rechtlichen Einschränkungen, die wiederum den Einsatz bedenklich machen.

Interessenkonflikt

Es liegt kein Interessenkonflikt vor.

Literatur

- Galert T, Bublitz C, Heuser I, Merkel R, Repantis D, Schöne-Seifert B, Talbot D. Das optimierte Gehirn. *Gehirn & Geist* 2009; 11: 1–12.
- Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, Utzinger L, Fusillo S. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 21–31.
- Maher B. Poll results: look who's doping. *Nature* 2008; 452: 674–675.
- Marschall J, Nolting HD, Hildebrandt S, Sydow H. Gesundheitsreport 2015. Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Update: Doping am Arbeitsplatz. DAK Gesundheit 2015.
- Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1983; 214: 170–197.
- Sarter M, Parikh V. Choline transporters, cholinergic transmission and cognition. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 48–56.
- Newman EL, Gupta K, Climer JR, Monaghan CK, Hasselmo ME. Cholinergic modulation of cognitive processing: insights drawn from computational models. *Front Behav Neurosci* 2012; 6: 1–19.
- Hasselmo ME. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cognitive Sci* 1999; 3: 351–359.
- Deutsch JA. The cholinergic synapse and the site of memory. *Science* 1971; 174: 788–794.
- Drachman DA. Memory and cognitive function in man: does the cholinergic system have a specific role? *Neurology* 1977; 27: 783–790.
- Blokland A, Honig W, Raaijmakers WGM. Effects of intra-hippocampal scopolamine injections in a repeated spatial acquisition task in the rat. *Psychopharmacology* 1992; 109: 373–376.
- Rogers JL, Kesner RP. Cholinergic modulation of the hippocampus during encoding and retrieval. *Neurobiol Learn Mem* 2003; 80: 332–342.
- Bentley P, Driver J, Dolan RJ. Cholinergic modulation of cognition: insights from human pharmacological functional neuroimaging. *Prog Neurobiol* 2011; 94: 360–388.
- Yesavage JA, Mumenthaler MS, Taylor JL, Friedman L, O'Hara R, Sheikh J, Tinklenberg J, Whitehouse PJ. Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills. *Neurology* 2002; 59: 123–125.
- Grön G, Kirstein M, Thielscher A, Riepe MW, Spitzer M. Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 182: 170–179.
- Beglinger LJ, Tangphao-Daniels O, Kareken DA, Zhang L, Mohs R, Siemers ER. Neuropsychological test performance in healthy elderly volunteers before and after donepezil administration: a randomized, controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 159–165.
- Repantis D, Laisney O, Heuser I. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacol Res* 2010; 61: 473–481.
- Stathis M, Scheffel U, Lever SZ, Boja JW, Carroll FI, Kuhar MJ. Rate of binding of various inhibitors at the dopamine transporter in vivo. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 119: 376–384.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang G, Ding Y, Gatley SJ. Mechanism of action of methylphenidate: insights from PET imaging studies. *J Atten Disord* 2002; 6: 31–43.
- Wenthur CJ. Classics in Chemical Neuroscience: Methylphenidate. *ACS Chem Neurosci* 2016; 7: 1030–1040.
- Engert V, Pruessner JC. Dopaminergic and noradrenergic contributions to functionality in ADHD: the role of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 322–328.
- Arnsten AF. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 436–447.
- Hegarty SV, Sullivan AM, O'Keefe GW. Midbrain dopaminergic neurons: a review of the molecular circuitry that regulates their development. *Dev Biol* 2013; 379: 123–138.
- Robbins TW, Arnsten AF. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 267–287.
- Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res* 2010; 62: 187–206.
- Caviola L, Faber NS. Pills or Push-Ups? Effectiveness and Public Perception of Pharmacological and Non-Pharmacological Cognitive Enhancement. *Front Psychol* 2015; 6: 1–8.
- Ilieva IP, Hook CJ, Farah MJ. Prescription Stimulants' Effects on Healthy Inhibitory Control, Working Memory, and Episodic Memory: A Meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 2015; 27: 1069–1089.
- Rogers RD, Blackshaw AJ, Middleton HC, Matthews K, Hawtin K, Crowley C, Hopwood A, Wallace C, Deakin JF, Sahakian BJ, Robbins TW. Tryptophan depletion impairs stimulus-reward learning while methylphenidate disrupts attentional control in healthy young adults: implications for the monoaminergic basis of impulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 146: 482–491.
- Berridge CW, Devilbiss DM, Andrzejewski ME, Arnsten AF, Kelley AE, Schmeichel B, Hamilton C, Spencer RC. Methylphenidate preferentially increases catecholamine neurotransmission within the prefrontal cortex at low doses that enhance cognitive function. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1111–1120.
- Berridge CW, Mitton E, Clark W, Roth RH. Engagement in a non-escape (displacement) behavior elicits a selective and lateralized suppression of frontal cortical dopaminergic utilization in stress. *Synapse* 1999; 32: 187–197.
- Arnsten AF. Catecholamine influences on dorso-lateral prefrontal cortical networks. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 89–99.
- Finke K, Dodds CM, Bublak P, Regenthal R, Baumann F, Manly T, Müller U. Effects of modafinil and methylphenidate on visual attention capacity: a TVA-based study. *Psychopharmacology (Berl)* 2010; 210: 317–329.
- Madras BK, Xie Z, Lin Z, Jassen A, Panas H, Lynch L, Johnson R, Livni E, Spencer TJ, Bonab AA, Miller GM, Fischman AJ. Modafinil occupies dopamine and norepinephrine transporters in vivo and modulates the transporters and trace amine activity in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 561–569.
- Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1477–1502.

35. Qu WM, Huang ZL, Xu XH, Matsumoto N, Urade Y. Dopaminergic D1 and D2 receptors are essential for the arousal effect of modafinil. *J Neurosci* 2008; 28: 8462–8469.
36. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Brain Res Rev* 2003; 42: 33–84.
37. Aston-Jones G, Cohen JD. An integrative theory of locus coeruleus-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 403–450.
38. Battleday RM, Brem AK. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 25: 1865–1881.
39. Minzenberg MJ, Watrous AJ, Yoon JH, Ursu S, Carter CS. Modafinil shifts human locus coeruleus to low-tonic, high-phasic activity during functional MRI. *Science* 2008; 322: 1700–1702.
40. Müller U, Steffenhagen N, Regenthal R, Bublak P. Effects of modafinil on working memory processes in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 177: 161–169.
41. Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, Del Campo N, Craig K, Regenthal R, Suckling J, Roiser JP, Grant JE, Bullmore ET, Robbins TW, Sahakian BJ. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 550–555.
42. Graf H, Abler B, Freudenmann R, Beschoner P, Schaeffeler E, Spitzer M, Schwab M, Grön G. Neural correlates of error monitoring modulated by atomoxetine in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 890–897.
43. Farah MJ. Neuroethics: the practical and the philosophical. *Trends Cogn Sci* 2005; 9: 34–40.
44. Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, Terpstra J, Turner RA, Reus VI. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 373–379.
45. de Jongh R, Bolt I, Schermer M, Olivier B. Botox for the brain: enhancement of cognition, mood and pro-social behavior and blunting of unwanted memories. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 760–776.
46. Harmer CJ, Shelley NC, Cowen PJ, Goodwin GM. Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1256–1263.
47. Wadsworth EJ, Moss SC, Simpson SA, Smith AP. SSRIs and cognitive performance in a working sample. *Hum Psychopharmacol* 2005; 20: 561–572.
48. Schmitt JA, Kruizinga MJ, Riedel WJ. Non-serotonergic pharmacological profiles and associated cognitive effects of serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 2001; 15: 173–179.
49. Graf H, Abler B, Hartmann A, Metzger CD, Walter M. Modulation of attention network activation under antidepressant agents in healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1219–1230.
50. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6917–1922.
51. Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, Kolachana B, Callicott JH, Weinberger DR. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 6186–6191.
52. Farah MJ, Illes J, Cook-Deegan R, Gardner H, Kandel E, King P, Parens E, Sahakian B, Wolpe PR. Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 421–425.
53. Husain M, Mehta MA. Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends Cogn Sci* 2011; 15: 28–36.