

Möglichkeiten und Grenzen des pharmakologischen Neuroenhancements

Aktuelle Zahlen deuten darauf hin, dass der Griff zu leistungssteigernden Psychopharmaka in den westlichen Industrienationen zunehmend zur Selbstverständlichkeit wird. So geben bis zu 16% Prozent der US-Collegestudenten an, Medikamente zur Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit einzunehmen [3, 48]. Die einzigen bisher für Deutschland verfügbaren Zahlen wurden von der Deutschen Angestellten-Krankenkasse im Rahmen einer repräsentativen Umfrage für den DAK-Gesundheitsreport 2009 erhoben (<http://www.dak.de>). Hier zeigt sich, dass es sich beim Neuroenhancement in Deutschland noch nicht um ein sehr weit verbreitetes Phänomen handelt. Etwa 1% der Beschäftigten zwischen 20 und 50 Jahren gaben an, häufig oder gelegentlich ihre Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz durch potente neuro- oder psychopharmakologische Medikamente zu steigern. Vor kurzem beschäftigte sich ein Artikel in der Zeitschrift *Nature* mit dem Gebrauch dieser sogenannten „Neuroenhancer“ unter Wissenschaftlern [46]. Dies löste eine intensive Diskussion in einem Online-Forum der Zeitschrift aus – dort gab ein Fünftel der debattierenden Wissenschaftler an, selbst schon einmal solche Medikamente zur Steigerung ihrer kognitiven Fähigkeiten eingenommen zu haben.

Trotz dieser aktuell noch begrenzten Verbreitung könnte sich eine Zukunft abzeichnen, in der es zur Normalität wird,

sich mittels Neuroenhancern den Anforderungen der Leistungsgesellschaft zu stellen. Und diese Zukunft ist rosig, glaubt man einem Kommentar, der im Dezember 2008 in der Zeitschrift *Nature* erschien. Die Autoren schlagen nicht nur vor, dass die Einnahme von Psychopharmaka zur Leistungssteigerung rechtlich erlaubt wird, sondern regen auch an, dass Schulen vor Examen neben Computern auch Neuroenhancer frei zur Verfügung stellen, um allen Schülern gleiche und optimale Bedingungen für ihren Lernerfolg zu garantieren [24]. Ohne Zweifel muss diese Vision einer Gesellschaft, die glaubt, sich mittels „Hirndoping“ verbessern und optimieren zu können, eine Vielzahl von Fragen provozieren.

Sportdoping vs. Neuroenhancement

Einige dieser Fragen sind aus dem Bereich des Dopings im Sport bekannt. Zuallererst geht es dabei um Gesundheitsrisiken, die mit der Einnahme der Mittel verbunden sind. Wichtig im Fall der Neuroenhancer ist in diesem Zusammenhang außerdem die Frage, ob überhaupt Leistungssteigerungen bei Gesunden nachzuweisen sind.

Gegen Doping im Sport wird außerdem häufig eingewandt, dass es einen regelwidrigen Vorteil gegenüber den Konkurrenten verschafft. Vorausgesetzt, dass Neuroenhancer wirksam sind, könnte dieser Punkt auch im Fall des Gehirndopings geltend gemacht werden: Examen und andere Tests könnten auf unfaire Weise im Ergebnis verfälscht werden. Schließlich

wird kritisiert, dass Doping im Sport zu einer Sogwirkung führt, die jüngere oder bisher zurückhaltendere Sportler dazu treibt, ebenfalls Dopingmittel einzunehmen, um bei dem vorgelegten Leistungsniveau mithalten zu können. Auch dieses Argument ist prinzipiell auf den Bereich des Neuroenhancements übertragbar.

Diesen beiden Kritikpunkten lässt sich jedoch sehr einfach begegnen, wenn man vom Nutzen und der guten Verträglichkeit des Neuroenhancements überzeugt ist. Wenn man die Einnahme von Neuroenhancern legalisiert und sie darüber hinaus frei verfügbar macht, wäre ihre Nutzung nicht mehr regelwidrig und unfair. Ebenso könnte man argumentieren, dass es keinen Grund gibt, indirekten Zwang zur Einnahme von Neuroenhancern zu beklagen, wenn diese Mittel harmlos sind. Bereits jetzt schon, so würde das Argument lauten, nutzen wir viele Möglichkeiten, um unsere geistige Leistungsfähigkeit etwa durch Konzentrations- und Organisationstraining zu verbessern, und zwingen damit indirekt andere, dies ebenfalls zu tun, ohne dass darin eine ethisch bedenkliche Haltung zu sehen wäre. Im Gegenteil, wenn der Nutzen dieser Maßnahmen eindeutig überwiegt, dann könnte der Effekt des indirekten Drucks auf Mitkonkurrenten sogar begrüßenswert sein. Man könnte auch erwägen, in bestimmten Situationen oder Berufen, wie z. B. bei Chirurgen während langer Operationen, im Militär oder bei Rettungskräften, die Einnahme von Neuroenhancern zum Wohl der Allgemeinheit vorzuschreiben – wie es im *Nature*-Artikel in der Tat getan wird.

In der Diskussion um das Sportdoping ist besonders deutlich zu sehen, wie entscheidend daher die Frage der Nebenwirkungen ist. Der hin und wieder zu hörende Vorschlag, Doping im Sport freizugeben, mutet deshalb zynisch an, weil bekannt ist, zu welchen schweren körperlichen Schädigungen es durch die Dopingpraktiken kommt. Folglich ist die Frage nach Wirkungen und Nebenwirkungen der relevanten Psychopharmaka auch für die Bewertung des Neuroenhancements ein ganz zentraler Punkt und soll im Folgenden vertieft werden.

Außerdem wird bezüglich des Sportdopings thematisiert, inwiefern das Ziel des sportlichen Wettkampfes allein im Erreichen absoluter Höchstleistungen besteht oder ob nicht auch die Wahl der Mittel, die zum Erfolg führen, für die Beurteilung des Erfolgs relevant sind. Die Frage ist, ob man sportliche Leistungen auch dann noch wertschätzen würde, wenn sie vor allem passiv erworbenen medizinischen Modifikationen zu verdanken sind. Überspitzt formuliert:

- Will man wissen, welcher Sportler den besten Arzt und Pharmazeuten hinter sich hat, oder will man wissen, wer es schafft, sich in der natürlichen Entwicklung der ihm gegebenen Voraussetzungen zu den besten Leistungen zu bringen?

Diese Frage ist unklar, weil es äußerst schwierig ist, anzugeben, was „natürliche Entwicklung“ hier heißt. Auch wenn man meint, diese Unklarheiten beseitigen zu können, fällt eine Antwort für den Bereich des Sports nicht leicht, weil die Fixierung auf die einfach quantifizierbaren und damit einfach vergleichbaren Resultate für Sportler und Zuschauer doch so naheliegend ist.

Dennoch wird damit ein Thema berührt, das für das Neuroenhancement von besonderer Bedeutung ist. Sich selbst kognitiv und emotional verbessern zu wollen, rührt auf sehr direkte Weise an den Kern der menschlichen Identität als reflektiert handelndes Wesen, weil es eben diese Fähigkeit zur Reflexion selbst ist, die durch einen direkten Eingriff in Funktionsweisen des Gehirns verändert wird. In diesem Sinn sind Eingriffe in das Gehirn

Nervenarzt 2010 · 81:66–74 DOI 10.1007/s00115-009-2858-2
© Springer Medizin Verlag 2009

C. Normann · J. Boldt · G. Maio · M. Berger Möglichkeiten und Grenzen des pharmakologischen Neuroenhancements

Zusammenfassung

Pharmakologisches Neuroenhancement ist der Versuch, die kognitive Leistungsfähigkeit bei Gesunden zu verbessern. Durch eine gezielte Beeinflussung plastischer Vorgänge im Gehirn sollen dabei Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Vigilanz oder Stimmung und Kommunikationsfähigkeit optimiert werden. Anhand einer Übersicht über die aktuellen Möglichkeiten solcher Optimierungen wird erstens dargelegt, dass Fragen nach Nebenwirkungen und Wirksamkeit in vielen Fällen bisher nicht verlässlich beantwortet werden können. Zweitens wird argu-

mentiert, dass sich pharmakologische Eingriffe ins Gehirn aus ethischer Sicht von sozial vermittelten Formen der Verbesserung geistiger Leistungen unterscheiden. Pharmakologisches Enhancement vermittelt ein Bild von Effizienz und Kontrolle, das die Gefahr birgt, dass wichtige Aspekte dessen, was wir unter allgemein unter geistiger Leistung verstehen, vernachlässigt werden.

Schlüsselwörter

Neuroenhancement · Plastizität · Lernen · Kognition · Ethik

Options, limits and ethics of pharmacological neuroenhancement

Summary

Pharmacological neuroenhancement is an attempt to increase cognitive performance in healthy humans. Learning and memory, attention and vigilance or mood and social interaction are targeted by a modulation of brain plasticity. Firstly, an analysis of the current state of research shows that, until now, clinical trials of neuroenhancing drugs have demonstrated only limited efficacy and long-term side effects remain largely unexplored. Secondly, we argue that, from an ethical pers-

pective, neuroenhancement differs from socially mediated methods of learning. Pharmacological neuroenhancement is based on notions of efficacy and control that threaten to undermine other important aspects of mental capacities.

Keywords

Neuroenhancers · Plasticity · Learning · Cognition · Ethics

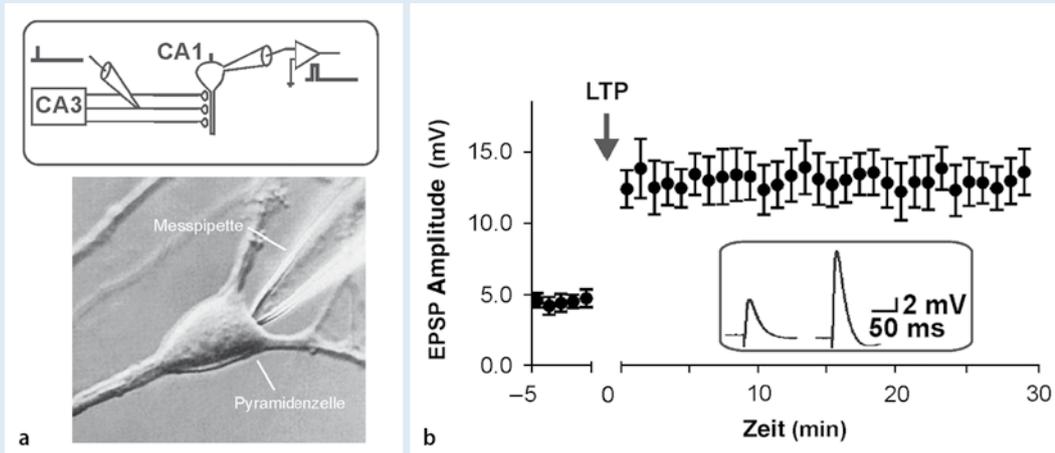


Abb. 1 ▲ Long-term potentiation (LTP): **a** Ausschnitt aus einem Hirnschnittpräparat des Hippokampus (Ratte). Eine Zelle aus der CA1-Region des Hippokampus wird durch eine auf die Zelle aufgesetzte Glaselektrode abgeleitet, während durch eine andere Elektrode die Schaffer-Kollaterale, eine Faser Verbindung zwischen den Regionen CA1 und CA3, elektrisch gereizt wird. **b** Höhe der durch die elektrische Stimulation erzeugten exzitatorischen postsynaptischen Potenziale (EPSPs, beispielhafte Darstellung im Inset) gegen die Zeit. Die zunächst geringe Amplitude steigt nach LTP-Induktion (schnelle Stimulation) schlagartig an und verbleibt auf diesem erhöhten Niveau, die synaptische Übertragung wurde somit potenziert

zu unterscheiden von Eingriffen in andere Organe. Es gibt eine „ethische Sonderstellung“ des Gehirns [36], die eine Reihe spezifischer ethischer Problemstellungen begründet [19].

Im Rückgriff auf die Parallele zur „Unnatürlichkeit“ des Sportdopings ist beim „Hirndoping“ von besonderer Bedeutung, ob direkte Eingriffe in das Gehirn zum Zwecke des Enhancements anders zu bewerten sind als die Anwendung sozial eingebetteter Lernprozesse. Was für eine Art von Verbesserung wird eigentlich angestrebt, wenn man sich psychopharmakologisch optimiert? Ist dies die Art von „Verbesserung“, die man mit den üblichen kulturellen Techniken des Lernens und Lehrens verbindet? Und ist die mittels Neuroenhancement verfolgte Art der Optimierung wirklich im Sinne des Anwenders? Auch dies sind Fragen nach dem potenziellen Nutzen und Schaden des Neuroenhancements, die im Folgenden beleuchtet werden sollen.

Wirkungen und Nebenwirkungen von Neuroenhancern

Der, wie es scheint, wachsenden Beliebtheit von Neuroenhancern steht ein Mangel an wissenschaftlichen Fakten gegenüber: Selbst für inzwischen sehr verbreitete Medikamente existieren nur wenige Studien am Menschen, die zudem häu-

fig noch ernüchternde Resultate liefern [34]. Es seien im Folgenden einige zentrale Beispiele zum Stand der Forschung an pharmakologischen Mitteln genannt, die zum Zweck des Neuroenhancements eingesetzt werden können. Diese Arbeit geht nicht auf nichtpharmakologische Methoden des Neuroenhancements wie Memory Chips oder Versuche im Bereich der Neurobionik ein, da diese zwar vielfach schon Gegenstand der wissenschaftlichen und ethischen Diskussion sind, aber keinerlei Anwendungsdaten beim Menschen vorliegen.

Lernen und Gedächtnis

Das Gehirn des Menschen ist ein plastisches Organ, das sich morphologisch und funktionell an veränderte Umweltbedingungen anpassen kann. Bis vor einigen Jahren galt das Dogma, dass die Hirnentwicklung beim Erwachsenen abgeschlossen sei und die Anzahl der in der Entwicklung angelegten Neurone nur noch abnehmen könne. Durch die Entdeckung adulter Neurogenese zunächst in Nagern, später auch in Primaten und Menschen, konnte diese Ansicht widerlegt werden. Auch im erwachsenen Gehirn werden neue Nervenzellen gebildet und in neuronale Schaltkreise eingebaut [21]. Die Bedeutung dieses Phänomens wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass es auf ein

kleines Kerngebiet im limbischen System, den Gyrus dentatus im Hippokampus, beschränkt ist.

Neben dieser *strukturellen Plastizität* existieren noch andere Formen der *funktionellen Plastizität*. Die Übertragungsstärke von Synapsen kann langfristig verändert werden. Der kanadische Psychologe Donald Hebb formulierte bereits 1949 in seinem Buch „The organization of behavior“, dass wiederholte Aktivierung einer synaptischen Verbindung zu einer durch Wachstumsprozesse und metabolische Veränderungen verursachten Steigerung der Effizienz dieser Verbindung führe [26]. Diese theoretische Vorhersage wurde in den 1970er Jahren durch elektrophysiologische Untersuchungen an Hirnschnitten experimentell bestätigt. Bliss und Lomo fanden 1973, dass kurze repetitive Stimulation afferenter Fasern zu einer lang anhaltenden Verstärkung der synaptischen Übertragung führt [9]. Die Autoren bezeichneten dieses Phänomen als „long-term potentiation“ (LTP). (■ **Abb. 1**) Beim Gegenstück der LTP, der „long-term depression“ (LTD), wird die synaptische Übertragung hingegen abgeschwächt [16, 35].

Die synaptische Langzeitplastizität ist eine ubiquitär vorkommende Form der funktionellen Plastizität. Sie gilt als neurobiologisches Korrelat von Lernen und Gedächtnis [8]. In neueren experimentellen

Arbeiten konnte nachgewiesen werden, dass es während einfacher Lernvorgänge zu einer LTP im Hippokampus kommt und dass eine Blockade der LTP nach dem Lernen das Gelernte wieder auslöscht [62]. In einer kaum noch zu überschauenden Anzahl von Arbeiten werden Mechanismen der synaptischen Plastizität beschrieben. Eine komplizierte Kaskade von Rezeptoren, Enzymen und Ionenkanälen ist für diese anhaltende Modulation der synaptischen Aktivität verantwortlich. In einer späten Phase der LTP kommt es auch zur Neubildung von Synapsen [54].

Durch ihre zentrale Bedeutung für Lernen und Gedächtnis stellen die verschiedenen Anteile der LTP-Kaskade den Hauptangriffspunkt vielfältiger Forschungsanstrengungen dar, die versuchen, kognitive Fähigkeiten pharmakologisch zu verbessern und „cognitive enhancers“ zu entwickeln. Vorreiter ist hier u.a. die amerikanische Firma Memory Pharmaceuticals der Nobelpreisträger Eric Kandel und Walter Gilbert, die sich auf die Beeinflussung von Kalziumkanälen und des CREB („cAMP response binding protein“) -Proteins konzentrieren. Bislang wurde noch kein Präparat zur Verbesserung von Lernen und Gedächtnis bei Gesunden zugelassen, doch wurden für einige Substanzen vielversprechende Ergebnisse publiziert.

Rolipram. Rolipram ist ein Phosphodiesteraseinhibitor und erhöht die intrazelluläre Konzentration des Regulatorproteins CREB, das für die LTP eine entscheidende Rolle spielt [44]. CREB steuert die Transkription von Genen, deren Produkte die Erhöhung der synaptischen Effizienz langfristig sichern. CREB wird durch zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP), einen intrazellulären Botenstoff, aktiviert, der wiederum durch das Enzym Phosphodiesterase abgebaut wird. Eine Hemmung der Phosphodiesterase führt also indirekt zu einer erhöhten Verfügbarkeit von CREB. Wird CREB in Fruchtfliegen durch genetische Manipulation erhöht, lernen diese Tiere eine einfache Aufgabe in einem Durchgang, während unveränderte Kontrolltiere dafür mindestens 10 Wiederholungen benötigen [55]. Durch Gabe von Rolipram konnte bei Mäusen ei-

ne ähnliche Verbesserung der Lernfähigkeit erzielt werden [5]. Bei Ratten korrigierte Rolipram eine Verschlechterung des Gedächtnisses in Folge eines serotonergen Defizits nach Tryptophandepletion [45]. Verschiedene Phosphodiesteraseinhibitoren befinden sich derzeit in frühen Phasen der klinischen Prüfung am Menschen.

Donepezil. Das Anticholinergikum Donepezil ist zur Behandlung der Alzheimer-Demenz zugelassen. In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde getestet, ob die Substanz die Leistungsfähigkeit älterer, im Durchschnitt 52 Jahre alter Piloten verbessern kann. Diese wurden in einem Flugsimulator vor und nach 30-tägiger Einnahme von Donepezil komplexen Flugsituationen ausgesetzt. Es zeigte sich dabei eine hochsignifikante Verbesserung der Performance in Notfallsituationen, bei der Landung oder beim Ausweichen vor anderen Flugzeugen. Die Kommunikationsfähigkeit verbesserte sich hingegen nicht [64].

D-Cycloserin. D-Cycloserin ist ein partieller Agonist am NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Glutamat-Rezeptor. D-Cycloserin verstärkt in Hirnschnitten die LTP und fördert in Tierexperimenten die Furchtextinktion [58]. Die Substanz ist in den USA als Antibiotikum gegen Tuberkulose zugelassen. In einer placebokontrollierten Studie wurde versucht, durch D-Cycloserin die Wirkung einer verhaltenstherapeutischen Intervention bei Höhenangst zu verbessern. Höhenphobiker wurden dabei in einem virtuellen Glasaufzug steigenden Höhen ausgesetzt. Erhielten die Patienten kurz vor der Expositionsübung eine einzelne Dosis D-Cycloserin, war die Wirkung der Expositionsübung deutlich besser; ein signifikanter Unterschied zur Placebobehandlung war noch Monate später festzustellen [43]. Inzwischen wurde eine ganze Reihe ähnlicher Studien zur Augmentation expositionsbasierter Psychotherapieverfahren mit D-Cycloserin veröffentlicht [28].

Ampakine. Ein weiteres innovatives Therapieverfahren zur Erhöhung der Hirnplastizität sind Ampakine. Sie binden allosterisch an AMPA (α -Amino-3-Hy-

droxy-5-Methyl-4-Isoxazol-Propionsäure)-Rezeptoren und verstärken somit die glutamaterge Aktivität im Gehirn [2]. Dadurch ist eine Verbesserung von Lernen und Gedächtnis anzunehmen. Zusätzlich erhöhen einige Ampakine die zerebrale Konzentration von Wachstumsfaktoren, insbesondere von BDNF („brain-derived neurotrophic factor“). Ampakine werden derzeit in Phase-II-Studien getestet.

Diese Beispiele zeigen, dass eine pharmakologische Beeinflussung der Lernfähigkeit prinzipiell möglich erscheint. Aufgrund hoher Gewinnerwartungen der pharmazeutischen Industrie sind hier intensive Forschungsanstrengungen im Gange; Ergebnisse an größeren Kollektiven stehen jedoch noch aus. Unbekannt sind auch Nebenwirkungen, die bei pharmakologischer Manipulation von Lernvorgängen auftreten könnten. Nicht alle Lernvorgänge sind gewünscht. Niemand wünscht sich beispielsweise, traumatisierende Erfahrungen besser speichern zu können. Pharmakologische Interventionen würden jedoch Lernen und Gedächtnis vermutlich global verbessern, auch von „negativen“ Inhalten. Besondere Aufmerksamkeit muss auch darauf gerichtet sein, ob durch „cognitive enhancers“ bestimmte psychische Krankheiten möglicherweise verschlimmert werden könnten, z. B. Zwangserkrankungen, Ängste oder posttraumatische Stresserkrankungen.

Ginkgo biloba. Massiv eingesetzt zur Gedächtnisverbesserung werden derzeit Ginkgo-biloba-Präparate. In den USA wird von einem Marktvolumen von 1 Mrd. US-Dollar pro Jahr ausgegangen, in Deutschland werden pro Jahr mindestens 5 Mio. Packungen verschrieben und noch wesentlich mehr in Apotheken oder Drogerien frei verkauft. Ginkgo wird eine antioxidierende Wirkung zugeschrieben. Dieser hohen Verbreitung zum Trotz gibt es jedoch keinerlei Wirksamkeitsnachweis für diese Präparate. Bei verschiedenen Demenzformen war Ginkgo völlig unwirksam [7]. In einer kontrollierten Studie an Gesunden, die 6 Wochen Ginkgo oder Placebo einnahmen, fand sich ebenfalls kein Effekt auf kognitive Leistungen, Selbsteinschätzung von Lern- und Gedächtnisfunktionen oder deren Beur-

teilung durch nahe Angehörige [52]. Der hohe Marktanteil von Ginkgo-Präparaten demonstriert jedoch die enorme Nachfrage nach Substanzen, denen eine Verbesserung der Hirnleistungsfähigkeit nachgesagt wird.

Aufmerksamkeit, Vigilanz und Kognition

Neben Lernfähigkeit und Gedächtnisleistung stellen auch Aufmerksamkeit und Vigilanz eine entscheidende Voraussetzung dafür dar, kognitive Aufgaben erfolgreich zu bewältigen. Gerichtete Aufmerksamkeit und Interesse aktivieren kognitive Ressourcen.

Koffein. Die vermutlich am häufigsten eingesetzte Substanz zur Steigerung der Aufmerksamkeit ist Koffein. Koffein bindet an eine ganze Reihe von Rezeptoren, seine aktivierende Wirkung wird hauptsächlich auf die Erregung von Adenosinrezeptoren zurückgeführt [20].

Modafinil. Modafinil ist zur Behandlung der Narkolepsie und von Schlafstörungen bei Schichtarbeitern zugelassen. Ein jährlicher Umsatz von mehr als 700 Mio. US-Dollar weist jedoch auf einen erheblichen Gebrauch außerhalb der zugelassenen Indikation hin. Modafinil scheint vor allem eingesetzt zu werden, um Erschöpfung und Schläfrigkeit nach langen Arbeitsstunden zu vermindern und die Aufmerksamkeit länger aufrechterhalten zu können. Modafinil ist über zahlreiche Webseiten v.a. aus asiatischen Ländern erhältlich. In letzter Zeit machte die Substanz Schlagzeilen, als einige Ausdauersportler positiv auf Modafinil getestet wurden. Modafinil wurde inzwischen auf die Liste der verbotenen Dopingmittel aufgenommen.

Der Wirkmechanismus von Modafinil ist unbekannt. In einer Reihe von Tiermodellen verbesserte die Substanz das Arbeitsgedächtnis und die Verarbeitung von Umweltreizen [4, 32]. In einer placebokontrollierten Studie bei 60 gesunden Erwachsenen konnte eine deutliche Leistungssteigerung in verschiedenen kognitiven Tests nachgewiesen werden [56]. Andere Untersuchungen fanden ebenfalls eine Verbesserung des Arbeitsgedäch-

nisses, der Aufmerksamkeit und verschiedener anderer kognitiver Parameter [6, 33, 40]. Nicht verbessert wurden Wahrnehmungsaufgaben, Rechnen und logisches Denken [6]. In einer Studie, die eine eher geringe Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei Studenten zeigte, fand sich in einer Nachanalyse ein höherer Effekt bei Studienteilnehmern mit geringem IQ, sodass auf einen Deckeneffekt bei hoher Intelligenz geschlossen wurde [41, 42]. Bei älteren Probanden war Modafinil nur wenig effektiv [39].

Eine Reihe von Untersuchungen zeigte eine deutliche Verbesserung kognitiver Prozesse durch Modafinil nach Schlafentzug [61]. In einer Studie wurde jungen Rekruten 64 h lang Schlaf entzogen. Während dieser Zeit sollten die Probanden durchgängig mentale Aufgaben lösen. Dabei verbesserten sowohl Modafinil als auch D-Amphetamin im Vergleich zu Placebo Stimmung, Reaktionszeit, logisches Denken und Kurzzeitgedächtnis und verminderten Erschöpfung und Schläfrigkeit. Modafinil wurde dabei besser vertragen als D-Amphetamin und störte nicht den nachfolgenden Erholungsschlaf [11, 38]. In einer anderen Untersuchung erhielten Ärzte nach einer Nachtschicht in einer Notaufnahme Modafinil oder Placebo; unter Modafinil schnitten sie bei einer kognitiven Testung deutlich besser ab [23].

Methylphenidat. In amerikanischen Highschools und Universitäten ist die Einnahme von Methylphenidat (Ritalin) zur Leistungssteigerung weit verbreitet, genaue Zahlen liegen jedoch nicht vor [53]. Ritalin wird inzwischen sogar häufiger geschnupft als Kokain. Methylphenidat ist zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizitstörung bei Kindern und Jugendlichen zugelassen.

In elektrophysiologischen Untersuchungen an hippokampalen Hirnschnitten fand sich eine Verstärkung der LTP durch Methylphenidat [15]. In einer PET-Untersuchung verminderte Methylphenidat deutlich den gesamten zerebralen Glukoseverbrauch, der zur Lösung von Rechenaufgaben notwendig war, vor allem durch eine Verminderung des Metabolismus in Hirnzentren, die nicht direkt zur Lösung der Aufgaben benötigt wurden.

Dies wurde als Fokussierung der Hirnaktivität gedeutet [59]. In kontrollierten Studien konnte eine Verbesserung kognitiver Fähigkeiten bei Gesunden durch Methylphenidat nicht durchgehend nachgewiesen werden. Eine Studie fand eine bessere Lösung komplexer räumlicher Aufgaben durch junge Erwachsene nach Methylphenidatgabe. Sollten die Versuchspersonen die Aufgabe jedoch ein zweites Mal lösen, schnitten die Probanden unter Placebo besser ab [18]. Dies weist darauf hin, dass Methylphenidat längerfristiges Lernen sogar behindern könnte. Bei älteren Menschen fand sich in einer ähnlichen Studie kein Effekt von Methylphenidat [57]. Insgesamt scheint Methylphenidat kein eigentlicher Neuroenhancer zu sein, sondern eher zu einer Fokussierung der Hirnaktivität auf spezifische Aufgaben zu führen, indem zusätzliche, „überflüssige“ Hirnaktivität unterdrückt wird.

Stimmung, Kommunikationsfähigkeit

Psychopharmaka und psychoaktive Substanzen werden nicht nur bei Gesunden eingesetzt, um kognitive Funktionen oder die Aufmerksamkeit zu erhöhen. Weitere Ziele können z. B. die Verbesserung der Stimmung und der sozialen Interaktionsfähigkeit sein.

Antidepressiva. In den USA nimmt zu jedem Zeitpunkt jeder 11. Erwachsene ein Antidepressivum ein, was deutlich über der Prävalenz der Depression liegt. Auch hier sind die Gründe relativ schwierig nachzuvollziehen. Insbesondere nachdem in den 1980er Jahren nebenwirkungsärmere Medikamente auf den Markt kamen (selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer, SSRIs), nahmen auch viele Gesunde ein Antidepressivum ein, um ihre Stimmung zu verbessern. Die Hoffnungen werden in den meisten Fällen jedoch enttäuscht worden sein:

- Es existieren keine Studien, die eine Stimmungsverbesserung bei Gesunden durch Antidepressiva nachweisen konnten.

In einer englischen Untersuchung wurden gesunde Versuchspersonen 7 Ta-

ge lang entweder mit einem SSRI, einem noradrenergen Antidepressivum oder mit Placebo behandelt. Die Probanden unterschieden sich nicht hinsichtlich ihrer Stimmung. Die Versuchsteilnehmer wurden mit einer Reihe von Photographien von Gesichtern konfrontiert, die unterschiedliche Emotionen ausdrückten. Die Einnahme von Antidepressiva führte dazu, dass negative Emotionen schlechter und positive besser erkannt wurden; antidepressiv behandelte Versuchsteilnehmer konnten sich an positive Inhalte von Texten besser erinnern [25]. Positive kognitive Effekte von Antidepressiva konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Für anticholinerg wirkende Antidepressiva wurde überwiegend eine Verschlechterung verschiedener kognitiver Funktionen berichtet [1, 29], während SSRIs und Bupropion keine Auswirkung auf die Kognition haben [12, 29, 50, 51].

Antidepressiva eignen sich wenig als „Lifestyle-Medikament“ bei Gesunden. Die Nebenwirkung dieser Medikamente überwiegen die sehr schwach ausgeprägten und kaum nachweisbaren Effekte bei Gesunden sicherlich deutlich.

Entactogene. In höherem Ausmaß als Antidepressiva werden illegale Drogen zur Verbesserung von Stimmung und Kommunikationsfähigkeit eingesetzt. Für Substanzen wie Meskalin, Ecstasy und andere Designerdrogen wurden die Begriffe Entactogene („innere Berührung hervorbringend“) oder Empathogene („Mitfühlung bewirkend“) geprägt [27]. Damit werden Eigenschaften von Drogen beschrieben, die das Gefühl hervorrufen, das eigene psychische Innere berühren und spüren zu können bzw. das Gefühl zu haben, mit anderen Menschen zusammen eine Einheit zu bilden, sie zu verstehen, mit ihnen gemeinsam zu fühlen. Die Substanzen vermindern Hemmungen und Ängste bei weitgehend erhaltender Selbstkontrolle und ermöglichen emotionales Mitschwingen und Selbstakzeptanz. Halluzinogene Effekte treten kaum auf [60]. Beginnend in den 1960er Jahren im Umfeld von Timothy Leary wurden bis in die 80er Jahre Entactogene als Hilfsmittel in Psychotherapien unter ärztlich-psychologischer Kontrolle verwendet, um Patienten einen besseren Zugang zu ihren Emotionen zu

ermöglichen. In der Schweiz war dies bis 1993 erlaubt [22]. Heute haben insbesondere Ecstasy und neue Designerdrogen eine weite Verbreitung als Partydrogen.

Unsichere Bewertungsbasis für Nutzen und Risiken

Hochgesteckte Erwartungen an Nachfrage und Marktchancen motivieren die Pharmaindustrie zu intensiven Forschungsanstrengungen auf dem Gebiet der „kosmetischen Psychopharmakologie“. Dem stehen gegenwärtig jedoch größtenteils sehr moderat wirksame Substanzen gegenüber, deren Effekte bei Gesunden meist nur schwer oder gar nicht nachweisbar sind. Die relativ besten Ergebnisse zur Verbesserung kognitiver Funktionen liegen derzeit für Modafinil vor.

Eine systematische Modulierung der neurologischen Basis komplexer mentaler Funktionen wie Lernen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit oder Kommunikationsfähigkeit wird solange auf große Schwierigkeiten stoßen, wie die Neurobiologie dieser Vorgänge kaum in Ansätzen verstanden ist. Viele der zugrunde liegenden Modelle beruhen auf Ergebnissen aus Tierversuchen an Nagern oder gar an Fruchtfliegen oder Zellkulturen und sind nur schwer auf den Menschen zu übertragen. Folglich sind auch mögliche Nebenwirkungen psychopharmakologischer Eingriffe in kognitive Funktionen derzeit kaum einschätzbar. Es erscheint vor diesem Hintergrund zum jetzigen Zeitpunkt fahrlässig, gesellschaftlich segensreiche Auswirkungen des Neuroenhancements zu postulieren und die Legalisierung des Enhancementeinsatzes von Psychopharmaka zu fordern.

Psychopharmakologische „Verbesserung“ geistiger Fähigkeiten?

Neben der Frage nach Wirkungen und Nebenwirkungen von Neuroenhancern, die zum jetzigen Zeitpunkt nicht abschließend zu beantworten ist und deshalb Anlass zur Zurückhaltung gibt, ist für eine Bewertung des Neuroenhancements zweitens von Bedeutung zu verstehen, was es eigentlich heißen soll, sich mithilfe von Neuroenhancern geistig zu „verbessern“

(daneben gibt es weitere ethisch relevante Themen, wie das der Verteilungsgerechtigkeit, die andernorts allerdings bereits ausführlich diskutiert worden sind, vgl. [19, 47]). Es sind vor allem vier Ziele, die das Neuroenhancement zu erreichen verspricht:

1. eine Effizienzsteigerung und bessere Kontrollierbarkeit mentaler Prozesse,
2. das umweglose Erreichen von Glück und Zufriedenheit,
3. die optimale individuelle Anpassung an äußere Ansprüche und
4. die Ersetzung vermeintlich mühsamer, klassischer Methoden der Steigerung geistiger Fähigkeiten durch direkte neurophysiologische Eingriffe.

Wäre es richtig, wie häufig zu hören ist, dass das Neuroenhancement nahtlos die Bemühungen des Menschen um Verbesserung geistiger Leistungen allgemein auf nun besonders vielversprechende Weise fortsetzt, dann müssten auch die Ziele von z. B. sozialen Methoden geistiger Leistungsverbesserung identisch sein mit den vier Versprechen des Neuroenhancements. Wie ein kritischer Blick auf diese vier Versprechen zeigt, ist das aber nicht der Fall. Mit dem Neuroenhancement verbindet sich eine Vorstellung von Effizienz, Kontrolle und Umweglosigkeit im Erreichen von Zielen, die nur einen Ausschnitt aus dem Spektrum dessen repräsentiert, was unter geistiger Leistung verstanden werden kann [10].

Erstes Versprechen: Effizienz und Kontrolle

Mit dem Neuroenhancement ist das Versprechen verbunden, schneller zu lernen, kürzere Reaktionszeiten zu haben, sich besser konzentrieren zu können, länger wach zu sein, ein dauerhafteres und größeres Gedächtnis zu haben. Diese Fähigkeiten erscheinen dann besonders hilfreich, wenn man sich vor die Aufgabe gestellt sieht, ein bestimmtes, vorgegebenes Ziel so gut wie möglich zu erreichen – und nicht etwa, herauszufinden, welches Ziel überhaupt erstrebenswert ist. Die genannten Fähigkeiten stehen für ein Ideal von Effizienz und Kontrolle, in dem außer Frage steht, dass es eindeutig vorgegebene

Ziele gibt, über deren Güte und Gültigkeit nicht weiter reflektiert werden muss.

Aus dem Blick gerät damit, dass jedes Leben zu einem nicht unerheblichen Teil auch aus überraschenden Wendungen, Neuanfängen und Neuausrichtungen besteht. Langsamkeit und die Fähigkeit zu vergessen können dabei helfen, einmal gefasste Zielsetzungen zu reflektieren und gegebenenfalls zu revidieren. In diesem Sinn können auch sie dazu beitragen, dass man „besser“ denkt und „optimiert“ handelt. Durch die Ausrichtung des Neuroenhancements auf Effizienz und Kontrolle kann dieser Wert von vermeintlich ineffizienten Haltungen und von nicht im Vorhinein abzusehenden Zielsetzungsänderungen aus dem Blick geraten.

Zwei Gefahren sind damit verbunden. Zum einen ist denkbar, dass man von den Möglichkeiten des Neuroenhancements dazu verleitet wird, diese möglichen Werte für sich selbst zu übersehen und zu glauben, nur das Effizienzversprechen des Neuroenhancements könne zu „besserem Denken“ führen. Gravierender noch wäre der für den Bereich des Kognitionenhancements zurzeit nicht virulente, aber zumindest vorstellbare Fall, dass zukünftige psychopharmakologische Eingriffe in das Gehirn die Fähigkeit zur Reflexion über Ziele des Handelns im Zuge der Ausrichtung auf Effizienzsteigerung durchschnittsweise behindern oder unmöglich machen.

Zweites Versprechen: Glück ohne Umweg

Im Fall des emotionalen Enhancements ist die letztere Gefahr deutlich näher an der Realität. Mithilfe des Neuroenhancements rückt neben der psychopharmakologischen Verbesserung der Kognition auch die Verbesserung von Stimmungen in den Bereich des Möglichen. Was bei der Behandlung von Depressionen hilfreich ist, wirft aber bei Gesunden Fragen auf.

So richtet sich die Vorstellung vom Glücklichen, die sich mit dem Neuroenhancement verbindet, ausschließlich auf einen momentanen Gefühlszustand, der direkt neurophysiologisch induziert werden soll. Dass Glück auch als Produkt von Bemühungen und Auseinandersetzungen

mit der Wirklichkeit verstanden werden kann, gerät in den Hintergrund.

Im Hinblick vor allem auf Antidepressiva wird in diesem Sinn argumentiert, dass die psychopharmakologische Herbeiführung einer positiveren Stimmung bei Gesunden zu einer Entfernung vom eigenen Selbst, von den eigenen Aufgaben, Erfahrungen und Wahrnehmungen führen könnte. Es wird zum Beispiel gefragt, ob jemandem, der am Wert seines normierten Durchschnittslebens zu zweifeln beginnt, mit der Gabe von Antidepressiva wirklich geholfen ist und ob es gut ist, auf diese Art die eigenen Zweifel zum Schweigen zu bringen. In Fällen wie diesem kann die psychopharmakologische Stimmungsverbesserung als eine Verschleierung der Wahrnehmung der eigenen Situation fungieren, einhergehend mit dem dann fehlenden Antrieb, mit dieser Situation adäquat umzugehen. In der Literatur wird diese Kritik häufig mit dem Begriff des „authentischen Selbst“ verbunden [14, 17, 37].

Die Einengung des Glücksbegriffs im Neuroenhancement kann so dazu führen, dass man glaubt, Glück und Glücksempfinden besonders gut und dauerhaft mit Hilfe von Psychopharmaka herstellen zu können. Darüber hinaus besteht bei Stimmungsenhancern die reale Gefahr, dass die Fähigkeit zur Reflexion über die eigene Situation und die eigenen Ziele und der Wille, sich mit dieser Situation zum eigenen Nutzen auseinanderzusetzen, beeinträchtigt werden. Hier trifft somit die gesamte Problematik der Suchterzeugung und der Minderung der Fähigkeit einer adäquaten Lebensbewältigung etwa durch Benzodiazepine und illegale Drogen zu.

Drittes Versprechen: Individuelle Anpassung an äußere Ansprüche

Der Wunsch nach Neuroenhancement wird sich in vielen Fällen daraus speisen, äußeren Ansprüchen an mentale Leistungsfähigkeit gerecht zu werden, wenn es zum Beispiel darum geht, in einer Prüfungssituation gut zu bestehen. Was im einzelnen Fall immer nachvollziehbar ist, kann aber als genereller Lösungsansatz problematisch sein, weil nicht mehr hinterfragt wird, ob die Ansprüche eigentlich

gerechtfertigt sind und ob es nicht Möglichkeiten gäbe, diese Ansprüche anders zu befriedigen oder anders zu stellen. Dies mag bei Prüfungen nicht sonderlich relevant sein, stellt man sich aber zum Beispiel vor, Fluggesellschaften würden ihre Piloten zur Einnahme von Psychopharmaka verpflichten, damit sie auch lange Flugzeiten konzentriert absolvieren können, dann wird deutlich, wie mithilfe des Neuroenhancements ökonomische und andere äußere Ansprüche zulasten des Einzelnen dadurch befriedigt werden können, dass die individuelle mentale Leistungsfähigkeit psychopharmakologisch angepasst wird [63].

Viertes Versprechen: Ersetzung der Mühsal des Lernens

Wenn die Unbedenklichkeit des Neuroenhancements aufgezeigt werden soll, wird häufig darauf verwiesen, dass der Versuch, mentale Leistungen psychopharmakologisch zu optimieren, lediglich die nahtlose Fortsetzung der bekannten kulturellen Formen des Lernens sei. Wenn nun das traditionelle, sozial vermittelte „Enhancement“ unbedenklich gewesen sei, dann könne auch der Versuch, dieselben Ziele mit Hilfe von Psychopharmaka zu erreichen, nicht grundsätzlich falsch sein [13, 49]. Schließlich, so heißt es in dem bereits erwähnten *Nature*-Kommentar, veränderten auch soziale Formen des Lernens die Physiologie des Gehirns [24].

Dieser Schluss muss als ein besonders augenfälliges Beispiel für neurophysiologischen Reduktionismus gelten. Er erinnert an das philosophische Gedankenexperiment des „Gehirns im Tank“: Was eigentlich, so ist hier die Frage, unterscheidet die Wahrnehmungen und Gedanken eines Gehirns, dass direkt neurophysiologisch mit Wahrnehmungsinhalten versorgt wird, von denen eines Gehirns, das sich in einem Körper befindet und in Kontakt mit der Wirklichkeit steht?

Ein Teil der Antwort liegt auf der Hand. So wie das Erleben von Glück, umfassend verstanden, immer auch an das Erleben einer entsprechenden Situation gebunden ist, so ist auch geistige Leistung etwas, das sich in der sozialen Interaktion, im Erwägen und Neugestalten von Zie-

len vollzieht. Dass diese Fähigkeiten auch neurophysiologische Effekte haben, heißt nicht, dass sie mit diesen Effekten identisch sind.

Es ist diese Identifikation, die letztlich wohl auch den Hoffnungen zugrunde liegt, Glück und Denken umfassend mit Hilfe des Neuroenhancements herstellen und optimieren zu können. Sie kann, wie gezeigt, dazu verleiten, die Bedeutung der Auseinandersetzung mit der Wirklichkeit und mit den Zielen des eigenen Handelns für das Erleben von Glück und das Realisieren von Reflexion zu unterschätzen.

Die Rolle der Medizin

Beim Neuroenhancement ist, wie beim Enhancement generell, die gewünschte Behandlung an kein Krankheitsbild und damit auch an keine Indikationsstellung gebunden. Der behandelnde Arzt tritt hier nicht mehr als Heiler von Krankheiten auf, sondern als medizinischer Dienstleister, der Behandlungswillige ist nicht Patient, sondern Kunde, dessen Wünsche die medizinische Indikation ersetzen – eine Entwicklung mit weitreichenden Folgen [30, 31].

Wenn die Medizin bereit ist, diesen Wünschen ohne Bedenken zu folgen, dann wird sie nicht nur zu einer Getriebenen der möglicherweise zunehmenden gesellschaftlichen Zwänge, sondern sie leistet den entsprechenden Vorstellungen von geistiger Leistungsfähigkeit auch Vorschub. In der Literatur zum Enhancement, vor allem zu Auswüchsen der ästhetischen Chirurgie, wird dies mit dem harten Ausdruck der „Komplizenschaft“ bezeichnet.

Sich dessen bewusst zu sein, kann durchaus auch im Sinne desjenigen sein, der den Wunsch zum Neuroenhancement äußert. Gesellschaftlich anerkannte Werte erzeugen Druck auf den Einzelnen, dem zu entziehen schwer, aber dennoch richtig und wichtig sein kann. Es stellt sich daher die Frage, ob es nicht im Einzelfall, z. B. bei Menschen, die aus fehlendem Selbstvertrauen heraus nach Enhancern greifen, von Seiten der Medizin eine adäquatere Hilfe wäre, statt des Symptoms das fehlende Selbstvertrauen als psychologisches Grundproblem zu behandeln.

Fazit

Der Nutzen des Neuroenhancements kann von zwei Seiten aus bewertet werden. Zum einen muss es um die konkreten Wirkungen und Nebenwirkungen der Neuroenhancer gehen. Der Überblick über die Studienlage zeigt, dass bisher bei einem Großteil der Medikamente weder die Wirkungen, noch die Risiken wirklich gut bekannt und nachgewiesen sind. Es bestehen jedoch weltweit enorme Forschungsanstrengungen, effektivere Neuroenhancer zu entwickeln und der Gesellschaft zur Verfügung zu stellen.

Zweitens muss beurteilt werden, in welchem Sinn Neuroenhancer kognitive und emotionale Leistungen und Zustände „verbessern“. Das dem Neuroenhancement implizite Verständnis von Verbesserung birgt erstens die Gefahr, den Wert von Widerständen und Überraschungen für das eigene Glück und die eigenen Vorstellungen vom Guten zu übersehen. Es birgt zweitens die Gefahr, dass die Fähigkeit zum Erleben und Reflektieren dieser Widerstände und Überraschungen durch die Wirkung der Psychopharmaka direkt vermindert wird. Und es birgt drittens die Gefahr, dass man gesellschaftliche Anforderungen für unabänderlich gegeben hält und den Einzelnen mittels Neuroenhancement an die Anforderungen anpassen will, statt umgekehrt die Anforderungen selbst in Frage zu stellen. Diese Gefahren resultieren aus der spezifischen Art und Weise, wie im Neuroenhancement geistige Leistungsfähigkeit verstanden wird. Die direkte Veränderung plastischer Prozesse im Gehirn, die zunächst als besonders wirkungsvolle Methode der Leistungsverbesserung erscheinen mag, kann dazu führen, dass der Wert von Umwegen und Hindernissen bei der Herausbildung von Überzeugungen über das Gute in sozialen Kontexten und im Umgang mit sich selbst übersehen wird.

Korrespondenzadresse

Dr. C. Normann

Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie,
Universitätsklinikum
Hauptstraße 5, 79104 Freiburg
claus.normann@uniklinik-freiburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

1. Amado-Boccaro I, Gougoulis N, Poirier Littré MF et al (1995) Effects of antidepressants on cognitive functions: a review. *Neurosci Biobehav Rev* 19:479–493
2. Arai AC, Kessler M (2007) Pharmacology of ampakine modulators: from AMPA receptors to synapses and behavior. *Curr Drug Targets* 8:583–602
3. Babcock Q, Byrne T (2000) Student perceptions of methylphenidate abuse at a public liberal arts college. *J Am Coll Health* 49:143–145
4. Ballon JS, Feifel D (2006) A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 67:554–566
5. Barad M, Bourthouladze R, Winder DG et al (1998) Rolipram, a type IV-specific phosphodiesterase inhibitor, facilitates the establishment of long-lasting long-term potentiation and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:15020–15025
6. Baranski JV, Pigeau R, Dinich P et al (2004) Effects of modafinil on cognitive and meta-cognitive performance. *Hum Psychopharmacol* 19:323–332
7. Birks J, Grimley Evans J (2007) Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003120
8. Bliss TV, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361:31–39
9. Bliss TV, Lomo T (1973) Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232:331–356
10. Boldt J, Maio G (2009) Neuroenhancement – Vom technizistischen Mißverständnis geistiger Leistungsfähigkeit. In: Müller O, Clausen J (Hrsg) *Das technisierte Gehirn. Ändern die aktuellen Neurotechnologien das menschliche Selbstverständnis?* Mentis, Paderborn
11. Buguet A, Montmayeur A, Pigeau R et al (1995) Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. II. Effects on two nights of recovery sleep. *J Sleep Res* 4:229–241
12. Chamberlain SR, Muller U, Blackwell AD et al (2006) Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science* 311:861–863
13. Chatterjee A (2004) Cosmetic neurology: the controversy over enhancing movement, mentation, and mood. *Neurology* 63:968–974
14. Dees RH (2004) Slippery slopes, wonder drugs, and cosmetic neurology: the neuroethics of enhancement. *Neurology* 63:951–952
15. Dommett EJ, Henderson EL, Westwell MS et al (2008) Methylphenidate amplifies long-term plasticity in the hippocampus via noradrenergic mechanisms. *Learn Mem* 15:580–586
16. Dudek SM, Bear MF (1992) Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89:4363–4367
17. Elliott C (1998) The tyranny of happiness: ethics and cosmetic psychopharmacology. In: Parens E (ed) *Enhancing human traits. Ethical and social implications.* Georgetown Univ Press, Washington D.C., p 177–188
18. Elliott R, Sahakian BJ, Matthews K et al (1997) Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology* 131:196–206

19. Farah MJ, Illes J, Cook-Deegan R et al (2004) Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? *Nat Rev Neurosci* 5:421–425
20. Ferre S (2008) An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J Neurochem* 105:1067–1079
21. Gage FH (2000) Mammalian neural stem cells. *Science* 287:1433–1438
22. Gasser P (1996) Die psycholytische Psychotherapie in der Schweiz von 1988–1993. *Schweiz Archiv Neurol Psychiatr* 147:56–65
23. Gill M, Haerich P, Westcott K et al (2006) Cognitive performance following modafinil versus placebo in sleep-deprived emergency physicians: a double-blind randomized crossover study. *Acad Emerg Med* 13:158–165
24. Greely H, Sahakian B, Harris J et al (2008) Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature* 456:702–705
25. Harmer CJ, Shelley NC, Cowen PJ et al (2004) Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatry* 161:1256–1263
26. Hebb DO (1949) *The organization of behaviour. a neuropsychological theory*. Wiley, New York
27. Hermle L, Spitzer M, Borchardt D et al (1993) Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents? *Neuropsychopharmacology* 8:171–176
28. Hofmann SG, Pollack MH, Otto MW (2006) Augmentation treatment of psychotherapy for anxiety disorders with D-cycloserine. *CNS Drug Rev* 12:208–217
29. Iwamoto K, Takahashi M, Nakamura Y et al (2008) The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects: a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol* 23:399–407
30. Maio G (2007) Die moderne Dienstleistungsmedizin auf ethischem Prüfstand. *Schweiz Ärztezeitung* 88
31. Maio G (2007) Medizin auf Wunsch? Eine ethische Kritik der präferenzorientierten Medizin, dargestellt am Beispiel der Ästhetischen Chirurgie. *Dtsch Med Wochenschr* 132:2278–2281
32. Minzenberg MJ, Carter CS (2008) Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 33:1477–1502
33. Muller U, Steffenhagen N, Regenthal R et al (2004) Effects of modafinil on working memory processes in humans. *Psychopharmacology* 177:161–169
34. Normann C, Berger M (2008) Neuroenhancement: status quo and perspectives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258 [Suppl 5]:110–114
35. Normann C, Peckys D, Schulze CH et al (2000) Associative long-term depression in the hippocampus is dependent on postsynaptic N-type Ca²⁺ channels. *J Neurosci* 20:8290–8297
36. Northoff G, Witzel J, Bogerts B (2006) Was ist „Neuroethik“ – eine Disziplin der Zukunft? *Nervenarzt* 77:5–11
37. Parens E (2005) Authenticity and ambivalence: toward understanding the enhancement debate. *Hastings Cent Rep* 35:34–41
38. Pigeau R, Naitoh P, Buguet A et al (1995) Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. I. Effects on mood, fatigue, cognitive performance and body temperature. *J Sleep Res* 4:212–228
39. Randall DC, Fleck NI, Shneerson Jm et al (2004) The cognitive-enhancing properties of modafinil are limited in non-sleep-deprived middle-aged volunteers. *Pharmacol Biochem Behav* 77:547–555
40. Randall DC, Shneerson Jm, File Se (2005) Cognitive effects of modafinil in student volunteers may depend on IQ. *Pharmacol Biochem Behav* 82:133–139
41. Randall DC, Shneerson Jm, Plaha Kk et al (2003) Modafinil affects mood, but not cognitive function, in healthy young volunteers. *Hum Psychopharmacol* 18:163–173
42. Randall DC, Viswanath A, Bharania P et al (2005) Does modafinil enhance cognitive performance in young volunteers who are not sleep-deprived? *J Clin Psychopharmacol* 25:175–179
43. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L et al (2004) Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 61:1136–1144
44. Rose GM, Hopper A, De Vivo M et al (2005) Phosphodiesterase inhibitors for cognitive enhancement. *Curr Pharm Des* 11:3329–3334
45. Rutten K, Lieben C, Smits L et al (2007) The PDE4 inhibitor rolipram reverses object memory impairment induced by acute tryptophan depletion in the rat. *Psychopharmacology* 192:275–282
46. Sahakian B, Morein-Zamir S (2007) Professor's little helper. *Nature* 450:1157–1159
47. Schäfer D, Groß G (2008) Neuroenhancement. Eingriff in die personale Identität. *Dtsch Ärzteztbl* 105:3
48. Schleim S, Walter H (2007) Cognitive Enhancement. Fakten und Mythen. *Nervenheilkunde* 26:5
49. Schöne-Seifert B (2006) Pillen-Glück statt Psycho-Arbeit. Was wäre dagegen einzuwenden? In: Ach JS (ed) *No body is perfect. Baumaßnahmen am menschlichen Körper*. Transcript, Bielefeld
50. Siepmann M, Grossmann J, Muck-Weymann M et al (2003) Effects of sertraline on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 168:293–298
51. Siepmann M, Werner K, Schindler C et al (2005) The effects of bupropion on cognitive functions in healthy subjects. *Psychopharmacology* 182:597–598
52. Solomon PR, Adams F, Silver A et al (2002) Ginkgo for memory enhancement: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:835–840
53. Teter CJ, McCabe SE, Lagrange K et al (2006) Illicit use of specific prescription stimulants among college students: prevalence, motives, and routes of administration. *Pharmacotherapy* 26:1501–1510
54. Toni N, Buchs PA, Nikonenko I et al (1999) LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature* 402:421–425
55. Tully T, Bourtschouladze R, Scott R et al (2003) Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nat Rev Drug Discov* 2:267–277
56. Turner DC, Robbins TW, Clark L et al (2003) Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 165:260–269
57. Turner DC, Robbins TW, Clark L et al (2003) Relative lack of cognitive effects of methylphenidate in elderly male volunteers. *Psychopharmacology* 168:455–464
58. Vervliet B (2008) Learning and memory in conditioned fear extinction: effects of D-cycloserine. *Acta Psychol* 127:601–613
59. Volkow nd, Fowler JS, Wang GJ et al (2008) Methylphenidate decreased the amount of glucose needed by the brain to perform a cognitive task. *PLoS ONE* 3
60. Vollenweider FX, Gamma A, Liechti M et al (1998) Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA („ecstasy“) in MDMA-naive healthy volunteers. *Neuropsychopharmacology* 19:241–251
61. Wesensten NJ (2006) Effects of modafinil on cognitive performance and alertness during sleep deprivation. *Curr Pharm Des* 12:2457–2471
62. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG et al (2006) Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 313:1093–1097
63. Wolpe PR (2002) Treatment, enhancement, and the ethics of neurotherapeutics. *Brain Cogn* 50:387–395
64. Yesavage JA, Mumenthaler MS, Taylor JL et al (2002) Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills. *Neurology* 59:123–125