

Neuroenhancement

Kognitive Störungen sind ein Kennzeichen wichtiger psychischer Störungen wie Demenzen und Schizophrenien. Gerade in diesen beiden Fällen stellen sie die Krankheitsdimension dar, die den Krankheitsverlauf entscheidend bestimmt. Aber auch bei anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen sind kognitive Störungen eine besondere therapeutische Herausforderung, für deren Behandlung heute oft noch die Mittel fehlen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass pharmazeutische und akademische Forschung große Anstrengungen unternehmen, um effektive neue Therapieoptionen bereitzustellen.

Während das Ziel dieser Behandlung die möglichst weitgehende Verbesserung der kognitiven Leistungen der betroffenen Patienten, im Idealfall bis zu deren „Normalisierung“ bis zum Ausgangsstatus vor Krankheitsbeginn, ist, versteht man unter „cognitive enhancement“ die Verbesserung der kognitiven Leistung bei Gesunden. Es liegt jedoch auf der Hand, dass die Grenzen hier nicht scharf gezogen werden können, denn die Übergänge zwischen „gesund“ und „krank“ sind gerade bei neuropsychiatrischen Erkrankungen oftmals fließend. Es ist auch verständlich, dass Menschen, die ihre kognitive Leistung als eher schwach einschätzen, zu „cognitive enhancers“ greifen, um ihre Chancen in Schule, Beruf und Universität zu verbessern. Sie nutzen damit instinktiv die Tatsache, dass gerade Menschen mit niedrigerer kognitiver Ausgangsleistung von der pharmakologischen Leistungssteigerung besonders zu profitieren scheinen.

Hier sollen die Ursachen für die Variabilität des Ansprechens auf Pharmaka zur kognitiven Leistungssteigerung ebenso besprochen werden wie die wichtigsten der bereits heute verfügbaren Substanzen.

Die ethischen Implikationen, die sich aus der pharmakologischen Manipulation des Eingriffs in das gesunde Gehirn ergeben, werden schließlich auch angerissen.

Genetische Grundlagen des „cognitive enhancement“

Gerne wird in der populärwissenschaftlichen, aber auch in der wissenschaftlichen Literatur angeführt, dass keine der aktuell verfügbaren Substanzen eine Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit gesunder Menschen ermögliche. Die gleiche, z. B. die Wachheit steigernde, Wirkung, wie sie mit der Einnahme von z. B. Stimulanzien wie Methylphenidat verbunden sei, könne auch mit einer großen Tasse Kaffee erzielt werden. Diese Darstellung vereinfacht die wahren Verhältnisse jedoch grob, denn viele Studien mit kognitionsfördernden Substanzen finden nur dann keine Überlegenheit gegenüber Placebo, wenn nur Mittelwertvergleiche angestellt werden. Im Einzelfall können die Wirkungen dieser Substanzen beträchtlich sein, bei manchen Menschen aber sogar zu einer Verschlechterung der kognitiven Leistung führen. Die interindividuelle Ansprechbarkeit auf ein individuelles Pharmakon ist extrem variabel, und sie ist zu einem großen Teil genetisch determiniert [14]. Lässt man diese Variabilität unberücksichtigt, so wird man nur kleine oder sogar gar keine Unterschiede zwischen einem Pharmakon und Placebo finden.

Schon die ersten systematischen Studien mit potenziell kognitionsfördernden Substanzen, die in den 1970er Jahren durchgeführt wurden, haben gezeigt, dass Probanden mit der niedrigsten kognitiven Ausgangsleistung am stärksten von solchen Arzneimitteln profitieren, wäh-

rend Probanden mit einer starken kognitiven Leistung nicht profitieren oder sich sogar verschlechtern. Dies gilt sowohl für die Stimulation mit cholinergen wie auch mit dopaminergen Substanzen. Andererseits reagieren Probanden mit einer niedrigen Ausgangsleistung auch am stärksten mit einer Verschlechterung ihrer Leistung, wenn die über diese beiden Botenstoffe vermittelte Transmission pharmakologisch reduziert wird, z. B. durch die Gabe des Acetylcholinrezeptorantagonisten Scopolamin [30].

» Das interindividuelle Ansprechen auf ein Pharmakon ist extrem variabel

Man beschreibt heute die Beziehung zwischen einer spezifischen kognitiven Leistung und dem Ausmaß der über einen bestimmten Transmitter vermittelten Neurotransmission, die mit dieser kognitiven Leistung assoziiert ist, im Allgemeinen durch ein umgekehrtes „U“ ([8], **Abb. 1**). Dies wurde in den 1990er Jahren erstmals für den Einfluss der kortikalen dopaminergen Aktivität auf die Arbeitsgedächtnisleistung gezeigt. Kimberg und Mitarbeiter [23] untersuchten 31 gesunde Probanden, denen sie eine Einzeldosis des D₂-Dopaminrezeptor-Agonisten Bromocriptin verabreichten. Während die Probanden mit einer niedrigen Ausgangsleistung eine Verbesserung ihrer Arbeitsgedächtnisleistung durch Bromocriptin zeigten, verschlechterte sich diese bei Probanden mit hoher Ausgangsleistung (**Abb. 2**). Die Autoren schlussfolgerten, dass das Arbeitsgedächtnis und die kognitiven Prozesse, die von diesem abhängen, von einer optimalen dopaminergen Stimulation abhängen [23]. In den

daraufliegenden Jahren konnte dann gezeigt werden, dass diese basale dopaminerge Stimulation ganz wesentlich genetisch determiniert ist. Als in dieser Hinsicht am besten untersucht gilt der Polymorphismus des Gens für die Catechol-O-Methyltransferase (COMT).

Die COMT ist ein Enzym, das Dopamin im präfrontalen Kortex zu dessen inaktivem Metaboliten 3-Methoxytyramin abbaut. Der enzymatische Abbau trägt im präfrontalen Kortex wesentlich zur Inaktivierung von Dopamin bei, weil hier, anders als im Striatum, praktisch kein Dopamintransporter exprimiert wird. Dopamin wird hier allerdings auch über den Noradrenalintransporter in das präsynaptische Neuron aufgenommen. In Knock-out-Mäusen, bei denen man das COMT-Gen ausschaltet, wird die Geschwindigkeit, mit der Dopamin im präfrontalen Kortex abgebaut wird, halbiert, während sie im dorsalen Striatum unverändert bleibt [37]. Gleichzeitig steigt die Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex um 60% an, während striatale Dopaminkonzentrationen nicht verändert werden [21]. Dopaminrückaufnahmehemmer haben keine Veränderung der Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex der Maus zur Folge. Jedoch lässt sie sich durch Gabe von selektiven Noradrenalinrückaufnahmehemmern oder Inhibitoren der Monoaminoxidase um das 2- bis 4-Fache erhöhen. In COMT-Knock-out-Mäusen führen diese Maßnahmen zu einer weiteren Verdopplung der Dopaminkonzentration. Zusammengefasst haben diese Beobachtungen zu der Schlussfolgerung geführt, dass die COMT zumindest in der Maus etwa zur Hälfte zur Inaktivierung von Dopamin im präfrontalen Kortex beiträgt [21]. Damit wird die COMT zu einem interessanten Ziel der pharmakologischen Manipulation menschlicher kognitiver Funktionen.

Die COMT existiert in zwei Varianten mit unterschiedlicher funktioneller Aktivität, die sich in ihrer Aminosäuresequenz an Position 158 unterscheiden. Die Variante mit der Aminosäure Valin (Val) an jener Position weist eine normale Aktivität auf, während das Enzym, bei dem Valin durch ein Methionin (Met) ersetzt ist, eine reduzierte Aktivität hat. Demzufolge sollten Probanden mit einem Met-

Nervenarzt 2014 · 85:1536–1543 DOI 10.1007/s00115-013-3977-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

G. Gründer · T. Bartsch Neuroenhancement

Zusammenfassung

Hintergrund. „Cognitive enhancement“ (oder Neuroenhancement) bezeichnet die Steigerung der kognitiven Leistung bei gesunden Menschen durch Arzneimittel oder auch durch Hirnstimulationsverfahren wie die transkranielle Magnetstimulation.

Fragestellung. In diesem Beitrag werden die Möglichkeiten des pharmakologischen „cognitive enhancement“ durch die gebräuchlichsten Substanzen dargestellt.

Methoden. Es wurde eine selektive Literaturrecherche unter Berücksichtigung der wichtigsten Substanzgruppen (Koffein, Nikotin, Stimulanzien einschließlich Modafinil, Acetylcholinesteraseinhibitoren), mit denen Studien zur kognitiven Leistungssteigerung bei Gesunden vorliegen, durchgeführt.

Ergebnisse. Das Ausmaß der Wirkungen, die durch Pharmaka zu erreichen ist, ist ganz we-

sentlich genetisch bestimmt. Einige der am besten charakterisierten Polymorphismen werden hier dargestellt. Bereits heute ist eine pharmakologische Steigerung der kognitiven Leistung durch alle der genannten Substanzen möglich, und Koffein und Nikotin werden weltweit von Millionen Menschen dazu genutzt, ohne dass dies explizit von den meisten Konsumenten intendiert ist.

Diskussion. Klinische Neurowissenschaftler sind gefordert, sich mit ihrer Expertise in Zukunft noch stärker an dem gesellschaftlichen Diskurs um das „cognitive enhancement“ zu beteiligen, um auf Meinungsbildung und Entscheidungsprozesse Einfluss zu nehmen.

Schlüsselwörter

Koffein · Nikotin · Amphetamin · Modafinil · Acetylcholinesteraseinhibitor

Neuroenhancement

Summary

Background. Cognitive enhancement or neuroenhancement describes the increase in cognitive performance in humans by means of psychotropic drugs or brain stimulation methods, such as transcranial magnetic stimulation (TMS).

Problem. This article discusses the potential of pharmacological cognitive enhancement with some of the most common drugs.

Methods. A selective literature search was performed taking into account the most important groups of substances (i.e. caffeine, nicotine, stimulants including modafinil, and acetylcholine esterase inhibitors) for which studies on the pharmacological elevation of cognitive performance in healthy subjects are available.

Results. The extent of the effects that can be pharmacologically achieved is essentially ge-

netically determined. Some of the best-characterized polymorphisms are described here. Pharmacological enhancement of cognitive performance is currently possible with all of the compounds described here and caffeine and nicotine are used by millions of people without the explicit intention of most consumers of cognitive enhancement.

Discussion. Clinical neuroscientists are required to share their expertise to a greater extent in the social discourse on cognitive enhancement in the future in order to influence opinion-forming and decision-making processes.

Keywords

Caffeine · Nicotine · Amphetamine · Modafinil · Acetylcholine esterase inhibitor

Allel einen höheren dopaminergen Tonus im präfrontalen Kortex aufweisen. Menschen, die homozygot für die Met-Variante sind, sollten den höchsten Tonus haben. Tatsächlich hat man gefunden, dass gesunde Probanden, die die Allelkombination Met/Met aufweisen, in Arbeitsgedächtnisaufgaben eine höhere Leistung erzielen als Probanden, die homozygot für die Val-Variante (Val/Val) sind [9]. Heterozygote Probanden erreichen Leistungen, die zwischen diesen beiden Polen

liegen. Man vermutet, dass Probanden mit der Allelvariante Met/Met auf dem Scheitelpunkt des umgekehrten U liegen (Abb. 1), Probanden mit der Variante Val/Val links davon. Stimuliert man nun die dopaminerge Neurotransmission mit Amphetamin oder Methylphenidat, so wird der Punkt auf dem U, der die Beziehung zwischen dopaminergem Stimulierung und Arbeitsgedächtnisleistung beschreibt, nach rechts verschoben. Die Leistung von Probanden mit der Allelkombination Val/

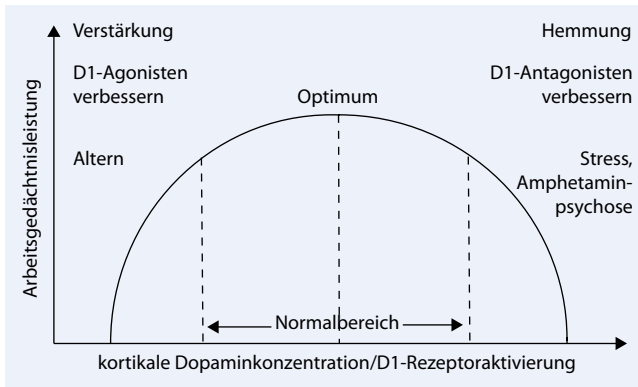


Abb. 1 ▲ Darstellung der klassischen umgekehrt U-förmigen Beziehung zwischen Arbeitsgedächtnisleistung (als typischer präfrontaler Funktion) und kortikaler Dopaminkonzentration bzw. D₁-Rezeptor-Aktivierung. Die Steigerung der kortikalen Dopaminkonzentration über ein optimales Maß hinaus führt zu einer Abnahme der Leistung. Eine mit dem Altern abnehmende D₁-Rezeptor-Stimulation kann theoretisch durch Dopaminagonisten oder Stimulanzen optimiert werden, zu starke Stimulation durch übergroßen Stress oder durch Stimulanzen wird durch D₁-Rezeptor-Antagonisten gehemmt. (Modifiziert nach [8])

Val sollte sich verbessern, jene von Probanden mit der Kombination Met/Met verschlechtern oder im günstigsten Fall unverändert bleiben. Auch dies ist bei gesunden Probanden experimentell bestätigt worden [25]. Da ca. 25% der Population homozygote Met/Met-Träger sind, wird verständlich, dass ein erheblicher Teil gesunder Versuchspersonen auf die Verabreichung von Stimulanzen nicht oder sogar aversiv reagieren. Mit der Positronenemissionstomographie (PET) konnte gezeigt werden, dass homozygote Träger des Val/Val-Genotyps in kortikalen und limbischen Hirnarealen, nicht aber im Striatum, eine signifikant höhere D₁-Rezeptor-Verfügbarkeit aufweisen als Träger eines Met-Allels [31]. Man interpretiert diese Heraufregulation von Rezeptoren als Adaptationsmechanismus des Hirns auf reduzierte synaptische Dopaminkonzentrationen bei Val/Val-Trägern.

» Von einer Stimulation profitieren besonders homozygote Val/Val-Träger

Die Bedeutung des COMT-Polymorphismus für die Reaktion auf ein potenziell kognitionsförderndes Pharmakon wurde besonders überzeugend für COMT-Inhibitoren gezeigt. Tolcapon ist eine solche Substanz, die nicht nur spezifisch, sondern auch hirngängig ist und damit die

COMT im präfrontalen Kortex hemmt. In einer ersten doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie im Crossover-Design wurde Tolcapon an 47 gesunde Probanden verabreicht [2]. Geprüft wurden die Auswirkungen der Behandlung auf exekutive Funktionen und verbales episodisches Gedächtnis. Tolcapon führte bei Personen mit dem Met/Met-Genotyp zu einer signifikanten Verschlechterung des verbalen episodischen Gedächtnisses, während sich die Leistung bei Val/Val-Trägern verbesserte. Eine begleitende fMRT-Untersuchung (funktionelle Magnetresonanztomographie) bei einem Subkollektiv von 34 Probanden zeigte eine signifikante Verbesserung der Effizienz der Informationsverarbeitung im präfrontalen Kortex durch die Substanz [2]. Diese Befunde wurden jüngst in einer größeren Studie an 67 gesunden Männern bestätigt [11]. 34 homozygote Met/Met-Träger und 33 Probanden mit dem Val/Val-Genotyp erhielten doppelblind eine Einzeldosis von 200 mg Tolcapon, bevor sie eine Arbeitsgedächtnisaufgabe (N-Back-Task) und eine Aufgabe zum Risikoverhalten zu lösen hatten. In der Placebogruppe zeigten die Individuen mit dem Met/Met-Genotyp eine höhere Arbeitsgedächtnisleistung und sie waren risikoaversiver als homozygote Val/Val-Männer. Die Behandlung mit Tolcapon führte zu einer Abnahme der Arbeitsgedächtnisleistung bei Met/Met-Trägern und mach-

te sie risikofreudiger. Bei den Val/Val-Trägern war es umgekehrt: Die Arbeitsgedächtnisleistung nahm ebenso wie die Risikoaversion zu [11].

Auch für Systeme, die nicht die dopaminerge Neurotransmission beeinflussen – zumindest nicht direkt – liegen Studien für die interindividuelle, genetisch determinierte Variabilität der Reaktion auf kognitionsmodulierende Pharmaka vor.

Schon lange ist bekannt, dass Träger eines Allels Apolipoprotein $\epsilon 4$ ein höheres Risiko haben, an einer Demenz vom Alzheimer-Typ zu erkranken als Menschen ohne dieses Allel. Weniger bekannt ist, dass dieses Allel in jüngerem Lebensalter eher mit besserer kognitiver Leistungsfähigkeit assoziiert ist [1, 17]. Auch Marchant et al. [24] konnten zeigen, dass junge (18 bis 30 Jahre), gesunde Träger des ApoE $\epsilon 4$ -Allels (hetero- oder homozygot) in verschiedenen Tests, die den präfrontalen Kortex fordern (Entscheidungsfindung, prospektives Gedächtnis, Wortflüssigkeit), signifikant leistungsfähiger waren als homozygote Träger des Allels $\epsilon 3$. Interessanterweise reagierten Probanden mit einem $\epsilon 4$ -Allel auf die Stimulation mit Nikotin mit einer weiteren Verbesserung ihrer kognitiven Leistung, während Probanden mit dem $\epsilon 3/\epsilon 3$ -Genotyp keine Veränderung zeigen [24]. Dieses Beispiel illustriert auch, dass Probanden mit einer höheren kognitiven Ausgangsleistung auf einen pharmakologischen Stimulus durchaus im Einzelfall eine weitere Verbesserung erfahren können, während diese bei Probanden mit schwächerer Ausgangsleistung ausbleibt.

Diese Studien zeigen überzeugend, dass die Reaktion auf ein definiertes Pharmakon, das potenziell kognitionsfördernd ist, von mehreren, wahrscheinlich erst zum Teil bekannten Genen abhängt. Ein Proband, der auf eine Substanz mit einer Verbesserung der kognitiven Leistung reagiert, mag auf ein Medikament aus einer anderen Klasse gar nicht oder sogar mit einer Verschlechterung reagieren.

„Cognitive enhancers“

Die Gruppe der Substanzen mit potenziell kognitionsfördernden Eigenschaften ist sehr heterogen. Wenig bekannt ist, dass schon viele natürlich vorkommende Nah-

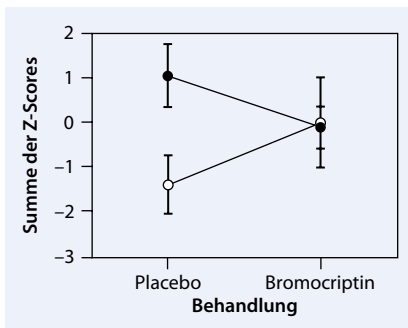


Abb. 2 ▲ Einfluss von Bromocriptin auf präfrontale kognitive Leistungen. Auf der y-Achse ist ein Summenscore, der verschiedene Ergebnisse zusammenfasst, dargestellt. Ein niedriger (negativer) Score repräsentiert eine schwächere Leistung. Probanden mit schwächerer Ausgangsleistung verbessern sich nach Gabe des Dopaminagonisten, während sich Probanden mit stärkerer Ausgangsleistung verschlechtern. (Modifiziert nach [23])

rungsmittel und -bestandteile wie Koffein und Nikotin, die bewusst tagtäglich von Millionen von Menschen wegen ihrer stimulierenden Eigenschaften eingenommen werden, solche Eigenschaften aufweisen. Das Potenzial vieler anderer Phytopharmaka und Pflanzen zur kognitiven Leistungssteigerung erscheint bisher nur in Ansätzen erkannt. Demgegenüber sind die neuropsychologischen Effekte bestimmter synthetischer Arzneimittel, darunter vor allem Stimulanzien wie Amphetamine, Methylphenidat oder Modafinil, oder von Pharmaka, die explizit zur Behandlung krankheitsassoziierter kognitiver Störungen entwickelt wurden, insbesondere Antidementiva, relativ gut charakterisiert. Inzwischen liegen auch zahlreiche Studien vor, die belegen, dass auch die Ernährung sehr profunde Auswirkungen auf die kognitive Leistung des Menschen hat. Zu den Details wird auf den Beitrag von Himmerich und Erbguth in diesem Heft verwiesen.

Koffein

Koffein ist die weltweit am häufigsten verwendete Substanz mit psychoaktiven Eigenschaften (Übersichten in [13, 19]). Sie ist nicht nur in Kaffee, sondern auch in Tee und in vielen Softdrinks enthalten. Die Wirkungen von Koffein treten in der Regel innerhalb von 15–30 min ein, maximale Plasmakonzentrationen wer-

den schon nach ca. 30 min erreicht [3]. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 100%. Der Metabolismus variiert intraindividuell erheblich, die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel 4 (3–10) Stunden. Nebenwirkungen treten in der Regel bei Dosierungen über 200 mg auf und umfassen Unruhe, Insomnie, Tremor, Tachykardie, Arrhythmie und Übelkeit.

Im Ausdauersport sind die leistungssteigernden Wirkungen von Koffein klar belegt (Übersicht in [15]); 3–6 mg/kg Körpergewicht, vor oder während des Wettkampfes eingenommen, gelten als optimale Dosis. Besonders effektiv wirkt Koffein, wenn vor dem Wettkampf mindestens eine Woche auf die Einnahme verzichtet wird [15]. Seit 2004 steht Koffein jedoch nicht mehr auf der Liste der verbotenen Substanzen der World Anti-Doping Agency WADA.

Im Tierversuch hat Koffein ähnliche Eigenschaften wie klassische Stimulanzien wie Kokain oder Amphetamine. In Substanzdiskriminationstests zeigen Tiere, die auf die Erkennung von Amphetaminen trainiert wurden, eine partielle Kreuzreaktion auf Koffein. Koffein stimuliert auch das Belohnungssystem. Regelmäßige Konsumenten entwickeln eine milde Abhängigkeit von der Substanz, Absetzen führt zum Entzugssyndrom mit Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Konzentrationsstörungen und Reizbarkeit. Eine Toleranz tritt rasch, schon nach 3 bis 5 Tagen, ein.

» Bei komplexen Aufgaben wirkt Koffein eher leistungsmindernd

Die kognitionsfördernden Eigenschaften von Koffein hängen von den Untersuchungsbedingungen ab (Übersicht in [28]). Wenn Informationen passiv gelernt werden, hat Koffein leistungsfördernde Eigenschaften, nicht jedoch, wenn es um intentionales Lernen geht. Die Substanz kann auch die Leistungen des Arbeitsgedächtnisses steigern, allerdings nur bei moderatem Schwierigkeitsgrad; bei komplexen Aufgaben wirkt Koffein eher leistungsmindernd. Auch das Langzeitgedächtnis scheint nicht beeinflusst zu werden. Wie alle Stimulanzien steigert Koffein

in Aufmerksamkeit und Wachheit, d. h., es entfaltet seine Wirkungen vor allem bei schlafdeprivierten oder erschöpften Probanden oder auch bei repetitiven kognitiven Aufgaben. Reaktionszeiten werden verkürzt [28]. Auch die kognitiven Defizite, die durch den muskarinischen Acetylcholinrezeptorantagonisten Scopolamin hervorgerufen werden, können bei gesunden Probanden durch Koffein zumindest zum Teil kompensiert werden [29].

Wesensten und Mitarbeiter [35] untersuchten 48 gesunde Probanden während eines Schlafentzugs von insgesamt 85 h Dauer einer Reihe von Aufgaben zu Psychomotorik, Wachheit und exekutiven Funktionen. Nach 64 h ohne Schlaf erhielten die Probanden entweder Placebo, 600 mg Koffein, 20 mg Dextroamphetamin oder 400 mg Modafinil (12 Probanden pro Gruppe). Alle drei aktiven Substanzen waren Placebo hinsichtlich der Steigerung von Aufmerksamkeit und psychomotorischer Leistung überlegen. Exekutive Funktionen wurden durch Koffein und Modafinil teilweise günstig, durch Dextroamphetamin jedoch eher ungünstig, beeinflusst. Die Dauer der Effekte variierte in Abhängigkeit von der Eliminationsgeschwindigkeit der Substanzen [35]. Eine ähnliche Studie führten Killgore und Mitarbeiter [22] im Auftrag der amerikanischen Armee an 53 gesunden Probanden durch. Sie verabreichten die gleichen Substanzen in den gleichen Dosierungen, jedoch war die Dauer des Schlafentzugs mit 44 h weniger extrem lang. Auch in dieser Studie waren alle drei Stimulanzien Placebo hinsichtlich der Aufrechterhaltung von psychomotorischer Leistung und Daueraufmerksamkeit überlegen. Auch in dieser Studie ließen die Wirkungen von Koffein am schnellsten nach, Dextroamphetamin hatte die längste Wirkdauer. Zudem verursachte Koffein in dieser sehr hohen Dosis die meisten unerwünschten Wirkungen, Modafinil unterschied sich in dieser Hinsicht nicht von Placebo [22].

Da die Fallzahlen in den einzelnen Armen dieser beiden Studien sehr klein waren, kann aus ihnen nicht – wie dies leider häufig geschieht – der Schluss gezogen werden, dass eine hohe Dosis Koffein ebenso wirksam wie synthetische Stimulanzien Aufmerksamkeit und psychomotorische Leistung verbessert. Für einen

solchen Nachweis wären erheblich höhere Fallzahlen notwendig. Zudem zeigen die Studien, dass die Wirkdauer von Koffein kürzer ist und dass, um Wirkungen zu erzielen, die denen synthetischer Stimulanzien vergleichbar sind, Dosierungen notwendig sind, die mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen.

Koffein ist auch der wesentliche wirksame Bestandteil von Energydrinks (z. B. Red Bull®, Monster®, Rockstar®). Red Bull® als der unangefochtene Marktführer wurde 1987 in Österreich und 10 Jahre später in den USA eingeführt. In Deutschland darf die Konzentration von Koffein in Energydrinks nicht mehr als 32 mg/100 ml betragen, d. h. eine 250-ml-Dose Red Bull® enthält 80 mg Koffein.

Nikotin

Es gibt inzwischen eine große Vielzahl kontrollierter Studien, die die Wirkungen von Nikotin auf kognitive Leistungen untersuchen, und zwar sowohl bei gesunden Nichtrauchern, bei Rauchern nach der letzten Zigarette und im Nikotinentzug sowie bei Patienten mit verschiedenen psychischen Störungen. Am klarsten belegt sind die prokognitiven Effekte von Nikotin bei Rauchern, die den Nikotinkonsum eingestellt haben. Bei Rauchern konnte gezeigt werden, dass Nikotin die Daueraufmerksamkeit verbessert. Verglichen mit nichtrauchenden Kontrollpersonen weisen Raucher jedoch Defizite hinsichtlich der Genauigkeit bei Arbeitsgedächtnisaufgaben auf [20]. Diese Defizite sind umso ausgeprägter, je früher der Nikotinkonsum begonnen hat. Bei Beenden des Nikotinkonsums verschlechtern sich Arbeits- und verbales Gedächtnis zusätzlich. Auch für Nikotin gilt, dass dessen Wirkungen beim individuellen Probanden durch Polymorphismen in Genen für Dopamin- und nikotinische Acetylcholinrezeptoren moderiert werden [18].

In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie erhielten 40 gesunde Probanden 7 mg Nikotin als transdermale Einmalgabe [36]. Die Probanden wurden vor und unter dem Einfluss von Nikotin einer ausführlichen neuropsychologischen Testung unterzogen. Nikotin verbesserte die Leistung signifikant lediglich im Stroop-Test (mit dem die Verhaltens-

kontrolle gemessen wird); ein Aspekt des Attention-Network-Tests („orienting“) wurde jedoch signifikant verschlechtert [36]. Bei Piloten verbessert Nikotin in einer Einmalgabe die Leistung im Flugsimulator [27].

» Kognitive Effekte von Nikotin halten noch Wochen nach der letzten Gabe an

Besonders interessant erscheint, dass die Effekte von Nikotin auf kognitive Leistungen noch Wochen nach der letzten Gabe der Substanz persistieren können, was man auf die langfristige Induktion plastischer Veränderungen („long-term potentiation“, LTP) durch die Substanz zurückführt [4]. Dies wurde auch für den experimentellen Agonisten an $\alpha 7$ -Nikotinrezeptoren, AZD0328, dessen Entwicklung jedoch 2008 von AstraZeneca eingestellt wurde, gezeigt. Bei Primaten haben schon niedrigste Dosierungen von AZD0328 kognitionsfördernde Wirkungen, die auch in diesem Fall über mehrere Wochen nach der letzten Gabe anhalten können [5]. Bei Ratten führen schon minimale Dosierungen der Substanz zu einer Dopaminfreisetzung im präfrontalen Kortex, deren Ausmaß mit zunehmenden Dosierungen abnimmt [32]. Aufmerksamkeit und Lernen werden durch die Substanz über einen breiten Dosisbereich verbessert. Die langdauernden Wirkungen von AZD0328 führt man auf die persistierende Erhöhung der Zahl von $\alpha 7$ -Nikotinrezeptoren zurück [34]. Zwar wurden mit dieser Substanz auch Studien zur kognitiven Leistung bei gesunden Probanden durchgeführt, Ergebnisse wurden jedoch bisher nicht publiziert.

Amphetamin und Methylphenidat

Für keine andere Substanzklasse sind die kognitionsfördernden Eigenschaften auch bei gesunden Probanden so gut belegt wie für D-Amphetamin und Methylphenidat. Im Mittel sind die Effekte gegenüber Placebo nur moderat. Berücksichtigt man jedoch, wie eingangs im Detail ausgeführt, die genetische Heterogenität eines Probandenkollektivs, so können die Wirkungen im Einzelfall ganz erheblich sein. Ins-

besondere die Daueraufmerksamkeit wird durch Stimulanzien erheblich gesteigert, was man sich schon im 2. Weltkrieg bei langdauernden Einsätzen z. B. von Piloten zunutze machte. Der Leistungsverminderung nach Schlafentzug wirken Amphetamine entgegen. Sie verringern das Schlafbedürfnis und verlängern die Einschlaf- und REM-Latenz. Daneben erhöhen Stimulanzien auch die Effektivität der kortikalen Signalverarbeitung, indem sie das Signal-Rausch-Verhältnis verbessern. Dadurch werden auch die Leistungen in Tests exekutiver Funktionen verbessert.

Amphetamin und seine Derivate besitzen strukturchemische Ähnlichkeit mit den Katecholaminneurotransmittern Dopamin und Noradrenalin, die wiederum eine Phenylethylaminstruktur aufweisen. Phenylethylamin kommt in einigen Käsesorten und Weinen vor. Die Substanz hat keine zentralnervösen Wirkungen, weil sie nach Aufnahme in den Körper sehr rasch von der Monoaminoxidase (MAO) abgebaut wird. Wird die Phenylethylaminstruktur durch Methylierung vor dem enzymatischen Abbau geschützt, entsteht Amphetamin. Dieses existiert in zwei Stereoisomeren, von denen die rechtsdrehende Form (D-Amphetamin) deutlich stärker pharmakologisch aktiv ist als die linksdrehende L-Form. Methylphenidat ist das bekannteste Amphetaminderivat, das zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zugelassen ist. Die Substanz hat allerdings einen distinkt anderen Wirkmechanismus als Amphetamin. Während Amphetamin eine Entleerung synaptischer Monoaminspeichervesikel bewirkt, blockiert Methylphenidat die Transporter für Dopamin und Noradrenalin. PET-Studien zeigen, dass klinisch übliche Dosierungen von Methylphenidat zu einer sehr ausgeprägten Blockade des Dopamintransporters von über 50% führen. Das moderate Risiko zur Entwicklung einer Abhängigkeit von der Substanz wird darauf zurückgeführt, dass der Transporter bei oraler Verabreichung relativ langsam besetzt wird und daher die Steigerung synaptischer Dopaminkonzentrationen vergleichsweise langsam erfolgt (Übersicht in [33]).

Hier steht eine Anzeige.



Modafinil

Das atypische Stimulans Modafinil ist nur zur Behandlung exzessiver, krankhafter Tagesmüdigkeit bei Vorliegen einer Narkolepsie zugelassen. Die Beobachtung, dass die Substanz Wachheit und Aufmerksamkeit auch bei Gesunden über viele Stunden steigert, hat dennoch zu einem ganz erheblichen „Off-label“-Gebrauch geführt, der den indikationsgerechten Gebrauch wahrscheinlich deutlich überwiegt. Der genaue Wirkmechanismus von Modafinil ist unklar. Die Substanz wirkt auf zahlreiche Signaltransduktionssysteme (Übersicht in [26]). Die Verträglichkeit ist sehr gut, zudem soll das Abhängigkeitspotenzial gering sein. Trotzdem ist in dieser Hinsicht Vorsicht ratsam, denn PET-Studien haben gezeigt, dass Modafinil in beträchtlichem Umfang den Dopamintransporter blockiert. Dies kennzeichnet auch klassische Stimulanzien.

» Die Wirkung von Modafinil zeigt sich besonders bei langdauernder Arbeitsbelastung

Die kognitionsfördernden Wirkungen von Modafinil müssen als belegt gelten. Dies gilt besonders nach Schlafentzug, aber auch bei nicht schlafdepravieren Probanden erhöht Modafinil die kognitive Leistung gegenüber Placebo [26]. Verbesserungen im verbalen und visuellen Gedächtnis, bei der Planung komplexer Leistungen und bei der exekutiven Handlungskontrolle wurden beschrieben. Gerade in Studien, die langdauernde Arbeitsbelastungen simulierten, wie sie z. B. bei Schichtarbeitern, Soldaten oder Ärzten im Nachtdienst vorkommen, konnten Verbesserungen bei Daueraufmerksamkeit, Genauigkeit, Reaktionsgeschwindigkeit und Arbeitsgedächtnisleistung gezeigt werden. Allerdings können vergleichbare Wirkungen auch durch sehr hohe Dosen von Koffein erreicht werden (s. o., Abschnitt Koffein).

Wie oben für Amphetamine und COMT-Inhibitoren beschrieben, gilt auch für Modafinil, dass Probanden mit schwächerer Ausgangsleistung mit einer stärkeren Verbesserung der neuropsychologischen Leistung reagieren als Probanden

mit höherer Ausgangsleistung. 200 mg Modafinil scheinen die optimale Dosis zu sein, eine weitere Dosiserhöhung bringt wahrscheinlich keine weitere Leistungssteigerung mehr [26].

Acetylcholinesteraseinhibitoren und Acetylcholinrezeptoragonisten

Acetylcholinesteraseinhibitoren (ACh-Is) hemmen die Aktivität der Acetylcholinesterase und erhöhen dadurch die Verfügbarkeit von Acetylcholin im synaptischen Spalt. Drei Substanzen (Donepezil, Galantamin, Rivastigmin) sind für die Behandlung leichter bis mittelschwerer Demenzen vom Alzheimer-Typ zugelassen. Auch bei Gesunden wurde ihr Potenzial zur Beeinflussung der kognitiven Leistung untersucht, nur für Donepezil liegen jedoch Erfahrungen auch nach subchronischer Gabe über bis zu 6 Wochen vor [12].

Das nur parenteral verfügbare Physostigmin verbessert bei gesunden jungen Männern die Leistung in Langzeitgedächtnisaufgaben [7]. Die oral verfügbaren ACh-Is wurden vor allem bei älteren Probanden geprüft, meist jedoch nur in Einzeldosen. Besonderes öffentliches Interesse rief eine Studie an 18 gesunden Piloten mit einem mittleren Alter von 52 Jahren hervor, die placebokontrolliert 5 mg Donepezil über 30 Tage erhielten. Unter Donepezil waren die Piloten signifikant besser als unter Placebo in der Lage, im Flugsimulator eine Serie von komplexen Aufgaben zu erinnern, die sie 30 Tage zuvor erlernt hatten. Besonders interessant ist jedoch, dass schon die Einmalgabe eines Nikotinkaugummis zu vergleichbaren Wirkungen führte [27].

Donepezil verbessert auch die kognitiven Leistungen von Probanden, die durch Schlafentzug beeinträchtigt sind. Dabei profitieren jedoch nur Probanden, deren Leistung sich durch den Schlafentzug verschlechtert, während Probanden, die durch den Schlafentzug nicht beeinträchtigt werden, keine Veränderung bzw. zum Teil sogar eine Verschlechterung zeigen [6].

Auch Agonisten am muskarinischen Acetylcholinrezeptor wurden auf ihre prokognitiven Eigenschaften geprüft. Die ältesten Studien reichen bis in die 1970er Jahre zurück. Sitaram et al. [30] beobach-

teten bei gesunden Probanden nach Verabreichung von Arecholin oder dem Acetylcholin-Precursor Cholin eine Verbesserung der Lernleistung, die umso ausgeprägter war, je niedriger die kognitive Ausgangsleistung war. Umgekehrt verschlechterte sich allerdings auch deren Leistung am stärksten, wenn sie den Acetylcholinrezeptorantagonisten Scopolamin verabreicht bekamen [30].

Ethische Implikationen des „cognitive enhancement“

Detailliertere Diskussionen der ethischen Fragestellungen, die das „cognitive enhancement“ aufwirft, finden sich in den Arbeiten von Farah et al. [10] und Gründer [16]. Diese betreffen breite Personengruppen, nicht nur Entwickler dieser Substanzen in der Industrie und an den Universitäten, sondern auch Eltern, Lehrer, Arbeitgeber und Juristen. Stehen erst einmal effizientere Medikamente zur Behandlung der kognitiven Defizite, die im Rahmen von z. B. Demenzen oder Schizophrenien zu beobachten sind, zur Verfügung, werden sie zwangsläufig auch von Gesunden eingenommen werden. Eltern werden vor der Frage stehen, ob ihre Kinder bei Verzicht auf diese Substanzen gleiche Chancen wie Kinder haben, deren Eltern keine Bedenken hinsichtlich ihrer Anwendung haben. Lehrer, Professoren und Juristen müssen sich mit der Frage auseinandersetzen, ob ein Prüfungsergebnis, das mithilfe von Arzneimitteln erreicht wurde, so hoch zu bewerten ist wie eines ohne Zuhilfenahme dieser Hilfsmittel. Mit solchen Fragen wird sich irgendwann auch der Gesetzgeber befassen müssen.

Besonders sorgfältiger Diskussion bedürfen die Sicherheitsaspekte des „cognitive enhancement“. Möglicherweise erkaufte man sich mit jeder pharmakologischen Leistungsverbesserung auch die Zunahme eines Risikos, und die langfristige Einnahme könnte diese Risiken deutlich erhöhen. Ein Beispiel stellt die Modulation der Wirkungen von Stimulanzien und COMT-Inhibitoren durch den Val/Met-COMT-Polymorphismus dar (s. o., Genetische Grundlagen des „cognitive enhancement“). Von der Einnahme profitieren besonders die homozygo-

ten Val/Val-Träger, aber diese sind auch die Personen, die durch die Substanzeinnahme wahrscheinlich ihr Psychoserisiko erhöhen. Trotz der Kenntnis dieser Risiken werden viele Menschen nicht auf die Einnahme solcher Substanzen verzichten, weil der kurzfristige Nutzen höher bewertet wird als die langfristigen Risiken.

Schließlich betrifft das Neuroenhancement Fragen der persönlichen Selbstbestimmung. Gerade in den westlichen Gesellschaften wird jedem Individuum das Recht zugestanden, Eingriffe in seine körperliche Unversehrtheit vorzunehmen (und auch persönliche Risiken einzugehen), solange andere davon nicht unmittelbar betroffen sind. Jedem Patienten mit einer schizophrenen Störung wird das Recht zugestanden, sich nicht mit einem Antipsychotikum behandeln zu lassen, wenn er sich, vor allem aber andere, dadurch nicht unmittelbar gefährdet. Letztendlich muss man dieses Recht auch einem Gesunden zugestehen, der seine kognitive Leistung medikamentös steigern will, vielleicht in Grenzen auch vergleichbar dem Bodybuilder, der seinen Körper durch die Einnahme vielfältiger Chemikalien verändert, oftmals unter Inkaufnahme schwerer unerwünschter Wirkungen.

Fazit für die Praxis

- Bereits heute konsumieren Hunderte Millionen Menschen Koffein und Nikotin und steigern damit ihre kognitive Leistung, wahrscheinlich ohne dass ihnen dies bewusst ist.
- Die Medikamente, mit denen sich die kognitive Leistung zumindest einer sehr großen Zahl von Menschen effektiv steigern lässt, sind so weit verbreitet, dass heute jeder Arzt über Grundkenntnisse über diese Substanzen verfügen und sich mit den gesellschaftlichen Konsequenzen ihrer in Zukunft immer weiteren Verbreitung auseinandersetzen sollte.
- Mit der Verfügbarkeit von Arzneimitteln, die die pharmazeutische Industrie gegen die mit vielerlei psychischen Störungen assoziierten Einschränkungen der kognitiven Leistung entwickeln wird, wird deren Gebrauch auch durch Gesunde zunehmen.

— Die medizinischen, vor allem aber die gesellschaftlichen Folgen dieser Entwicklung sind derzeit noch gar nicht absehbar. Psychiater und Neurologen sind in besonderem Maße gefordert, an diesem gesellschaftlichen Diskurs teilzunehmen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. G. Gründer

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
ggruender@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. G. Gründer war in den letzten 2 Jahren bzw. ist als Berater der folgenden Firmen tätig: Cheplapharm (Greifswald, Deutschland), Eli Lilly (Indianapolis, Ind, USA), Lundbeck (Kopenhagen, Dänemark), Roche (Basel, Schweiz), Servier (Paris, Frankreich) und Takeda (Osaka, Japan). Er war als Sprecher tätig für die folgenden Firmen: Eli Lilly, Gedeon Richter (Budapest, Ungarn), Janssen-Cilag (Neuss, Deutschland), Lundbeck, Roche und Servier. Er hat Mittel für die Durchführung von Forschungsprojekten von folgenden Firmen erhalten: Boehringer Ingelheim, Eli Lilly und Roche. Er ist Mitbegründer der Firmen Pharma-Image – Molecular Imaging Technologies GmbH, Düsseldorf, und Brainfoods UG, Düsseldorf. T. Bartsch war in den letzten 2 Jahren als Berater von Boehringer Ingelheim tätig.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

- Alexander DM, Williams LM, Gatt JM et al (2007) The contribution of apolipoprotein E alleles on cognitive performance and dynamic neural activity over six decades. *Biol Psychol* 75:229–238
- Apud JA, Mattay V, Chen J et al (2007) Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology* 32:1011–1020
- Blanchard J, Sawers SJ (1983) The absolute bioavailability of caffeine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 24:93–98
- Buccafusco JJ, Letchworth SR, Bencherif M, Lippello PM (2005) Long-lasting cognitive improvement with nicotinic receptor agonists: mechanisms of pharmacokinetic-pharmacodynamic discordance. *Trends Pharmacol Sci* 26:352–360
- Castner SA, Smagin GN, Piser TM et al (2011) Immediate and sustained improvements in working memory after selective stimulation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors. *Biol Psychiatry* 69:12–18
- Chuah LY, Chee MW (2008) Cholinergic augmentation modulates visual task performance in sleep-deprived young adults. *J Neurosci* 28:11369–11377
- Davis KL, Mohs RC, Tinklenberg JR et al (1978) Phystigmine: improvement of long-term memory processes in normal humans. *Science* 201:272–274
- Desimone R (1995) Neuropsychology. Is dopamine a missing link? *Nature* 376:549–550
- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS et al (2001) Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:6917–6922
- 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
- Farrell SM, Tunbridge EM, Braeutigam S, Harrison PJ (2012) COMT Val158Met genotype determines the direction of cognitive effects produced by catechol-O-methyltransferase inhibition. *Biol Psychiatry* 71:538–544
- FitzGerald DB, Crucian GP, Mielke JB et al (2008) Effects of donepezil on verbal memory after semantic processing in healthy older adults. *Cogn Behav Neurol* 21:57–64
- Foster RG, Wulff K (2005) The rhythm of rest and excess. *Nat Rev Neurosci* 6:407–414
- Friedman NP, Miyake A, Young SE et al (2008) Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J Exp Psychol Gen* 137:201–225
- Ganio MS, Klau JF, Casa DJ et al (2009) Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review. *J Strength Cond Res* 23:315–324
- Gründer G (2012) Cognitive Enhancers. In: Gründer G, Benkert O (Hrsg) *Handbuch der Psychopharmakotherapie*, 2. Aufl. Springer, Berlin
- Han SD, Bondi MW (2008) Revision of the apolipoprotein E compensatory mechanism recruitment hypothesis. *Alzheimers Dement* 4:251–254
- Herman AI, Sofuoglu M (2010) Cognitive effects of nicotine: genetic moderators. *Addict Biol* 15:250–265
- Higgins JP, Tuttle TD, Higgins CL (2010) Energy beverages: content and safety. *Mayo Clin Proc* 85:1033–1041
- Jacobsen LK, Krystal JH, Mend WE et al (2005) Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers. *Biol Psychiatry* 57:56–66
- Käenmäki M, Tammimäki A, Myöhänen T et al (2010) Quantitative role of COMT in dopamine clearance in the prefrontal cortex of freely moving mice. *J Neurochem* 114:1745–1755
- Killgore WD, Rupp TL, Grugle NL et al (2008) Effects of dextroamphetamine, caffeine and modafinil on psychomotor vigilance test performance after 44 h of continuous wakefulness. *J Sleep Res* 17:309–321
- Kimberg DY, D'Esposito M, Farah MJ (1997) Effects of bromocriptine on human subjects depend on working memory capacity. *Neuroreport* 8:3581–3585
- Marchant NL, King SL, Tabet N, Rusted JM (2010) Positive effects of cholinergic stimulation favor young APOE epsilon4 carriers. *Neuropsychopharmacology* 35:1090–1096
- Mattay VS, Goldberg TE, Fera F et al (2003) Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:6186–6191
- Minzenberg MJ, Carter CS (2008) Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 33:1477–1502
- Mumenthaler MS, Yesavage JA, Taylor JL et al (2003) Psychoactive drugs and pilot performance: a comparison of nicotine, donepezil, and alcohol effects. *Neuropsychopharmacology* 28:1366–1373
- Nehlig A (2010) Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis* 20(Suppl 1):S85–S94
- Riedel W, Hogervorst E, Leboux R et al (1995) Caffeine attenuates scopolamine-induced memory impairment in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 122:158–168
- Sitaram N, Weingartner H, Gillin JC (1978) Human serial learning: enhancement with arecholine and choline, impairment with scopolamine. *Science* 201:274–276
- Silfstein M, Kolachana B, Simpson EH et al (2008) COMT genotype predicts cortical-limbic D1 receptor availability measured with [11 C]NINC112 and PET. *Mol Psychiatry* 13:821–827
- Sydsærf S, Sutton EJ, Song D et al (2009) Selective $\alpha 7$ nicotinic receptor activation by AZD0328 enhances cortical dopamine release and improves learning and attentional processes. *Biochem Pharmacol* 78:880–888
- Volkow ND, Swanson JM (2003) Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatry* 160:1909–1918
- Werkheiser JL, Sydsærf S, Hubbs SJ et al (2011) Ultra-low exposure to $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonists elicits an improvement in cognition that corresponds with an increase in $\alpha 7$ receptor expression in rodents: implications for low dose clinical efficacy. *Neuroscience* 186:76–87
- Wesensten NJ, Killgore WD, Balkin TJ (2005) Performance and alertness effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil during sleep deprivation. *J Sleep Res* 14:255–266
- Wignall ND, Wit H de (2011) Effects of nicotine on attention and inhibitory control in healthy non-smokers. *Exp Clin Psychopharmacol* 19:183–191
- Yavich L, Forsberg MM, Karayiorgou M et al (2007) Site-specific role of catechol-O-methyltransferase in dopamine overflow within prefrontal cortex and dorsal striatum. *J Neurosci* 27:10196–10209