

Aus der Klinik und Hochschulambulanz  
für Psychiatrie und Psychotherapie, CBF  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Psychopharmakologische Interventionen für  
Neuroenhancement bei gesunden Menschen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dimitrios Repantis

aus Marburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. I. Heuser  
2. Prof. Dr. med. B. Bondy  
3. Prof. Dr. med. J. Aldenhoff

Datum der Promotion: 18.11.2011

Abstract.....	3
Zusammenfassung.....	5
1. Einleitung.....	5
2. Psychopharmaka als potenzielle Neuroenhancement-Präparate.....	8
2.1. Antidepressiva.....	8
2.2. Psychostimulanzien.....	9
2.2.1. Methylphenidat.....	9
2.2.2. Modafinil.....	10
2.3. Antidementiva.....	11
3. Zielstellung.....	12
4. Methodik.....	13
5. Ergebnisse.....	15
5.1. Antidepressiva.....	15
5.2. Psychostimulanzien.....	16
5.2.1. Methylphenidat.....	16
5.2.2. Modafinil.....	18
5.3. Antidementiva.....	20
6. Diskussion.....	22
7. Literatur.....	26
Anhang	
Anteilsklärung	
Lebenslauf	
Publikationsliste	
Selbständigkeitserklärung	
Danksagung	

## **Abstract**

Neuroenhancement bietet die Aussicht auf Verbesserung kognitiver, emotionaler und motivationaler Funktionen bei gesunden Menschen. Von den vielen denkbaren Interventionen liefert die Psychopharmakologie jene, die derzeit am ehesten für Enhancement-Zwecke geeignet erscheinen. Dabei wird Neuroenhancement heutzutage vorwiegend so betrieben, dass zu therapeutischen Zwecken entwickelte Präparate von Gesunden zweckentfremdet werden. Beispielsweise wird manchen Antidepressiva nachgesagt, sie könnten Menschen dazu verhelfen, sich „besser als gut“ zu fühlen. Ferner könnten Stimulanzien und Medikamente zur Behandlung von Demenzerkrankungen der Verbesserung und Steigerung kognitiver Leistungen von Gesunden dienen. Allerdings ist umstritten, ob Psychopharmaka tatsächlich eine solche verbessernde Wirkung haben. Ziel der vorliegenden Dissertation ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit heute verfügbarer Medikamente bei der Anwendung im Sinne des Neuroenhancements in einer metaanalytischen Betrachtung zu evaluieren.

Untersucht wurden die Substanzklassen der Antidepressiva und Antidementiva sowie die Psychostimulanzien Methylphenidat und Modafinil. Insgesamt scheint es beim momentanen Forschungsstand nicht möglich, das Neuroenhancement-Potenzial dieser Psychopharmaka abschließend zu beurteilen. Nur wenige Studien befassen sich explizit mit dieser Fragestellung. Insbesondere für die Substanzklassen der Antidepressiva und Antidementiva mangelt es an Untersuchungen über einen ausreichenden Zeitraum hinweg. Bisher gibt es nur wenige Anhaltspunkte dafür, dass sich Antidepressiva bei längerer Einnahme positiv auf die Stimmung gesunder Menschen auswirken könnten. Auch im Falle von Methylphenidat, einem häufig diskutierten Stimulans, liegen keine ausreichenden Belege für eine kognitiv verbessernde Wirkung vor. Einzig für das Stimulans Modafinil lässt sich die Annahme eines positiven Effekts bei Gesunden erhärten, hauptsächlich nach kurzem Schlafentzug. Bezüglich der anderen Substanzklassen gilt, dass Neuroenhancement-Wirkungen auf Grundlage der gesichteten Forschungsergebnisse weder sicher belegt noch ausgeschlossen werden können. Für die untersuchten Substanzen wurden keine Hinweise auf signifikante Nebenwirkungen gefunden. Da jedoch keine Langzeitstudien vorliegen, können keine belastbaren Aussagen über Abhängigkeitspotenzial und Toleranzentwicklung bei gesunden Menschen getroffen werden.

Zur Klärung der Perspektiven psychopharmakologischen Neuroenhancements ist weitere Forschung vonnöten. Das wachsende öffentliche Interesse an Neuroenhancement steht in bemerkenswertem Gegensatz zu dem Mangel an wissenschaftlichen Belegen für Enhancement-Wirkungen verfügbarer psychopharmakologischer Wirkstoffe.

## Zusammenfassung

### 1. Einleitung

Schon heute gibt es im Bereich des ärztlichen Handelns eine Reihe von Praktiken, die nicht auf die Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten gerichtet sind. Beispielsweise sind in der plastischen Chirurgie, der Dermatologie sowie der Zahnmedizin Behandlungen weit verbreitet, die nicht der Heilung von Defekten dienen, sondern der Ästhetik und dem Wunsch des Patienten nach Verschönerung oder Verbesserung des eigenen Körpers. Anti-Aging-Hormone und erektionsfördernde Mittel sind Beispiele für Substanzen, die häufig auch ohne medizinische Indikation eingenommen werden. Zukünftig könnten sich beispielsweise auch aus dem Bereich der Humangenomforschung weitreichende Möglichkeiten ergeben, verschiedene Eigenschaften durch Eingriffe in das menschliche Erbgut zu optimieren. Diese und viele andere Ansätze werden in der Medizinethik unter dem Begriff *Enhancement* subsumiert. Hierunter werden alle medikamentösen und technischen Interventionen zur Eigenschafts-, Leistungs- oder Funktionsverbesserung verstanden, die nicht der Behandlung oder Prävention von Krankheiten oder Behinderungen oder deren Symptomen dienen (Daniels, 2000).

Zunehmend rücken auch Möglichkeiten eines Enhancements kognitiver, emotionaler und motivationaler Eigenschaften des Menschen in den Blickpunkt, beispielsweise Maßnahmen zur Verbesserung der Konzentration, des Gedächtnisses oder der Stimmung. Diese Eingriffe werden als *Cognitive Enhancement* bzw. *Neuroenhancement* bezeichnet<sup>1</sup> (de Jongh R. et al., 2008; Galert et al., 2009; Larriviere et al., 2009; Schöne-Seifert B & Talbot D, 2010). Die am häufigsten diskutierten Neuroenhancement-Präparate wirken mittels technischer Apparaturen (z. B. repetitiv transkranielle Magnetstimulation, kurz rTMS) (Luber et al., 2007; Luber et al., 2008) oder chemischer Substanzen und stammen aus dem medizinischen Bereich, wo sie zu therapeutischen Zwecken entwickelt und eingesetzt werden. In der vorliegenden Dissertation liegt der Fokus auf synthetischen Psychopharmaka, wenngleich grundsätzlich Naturstoffe wie Ginkgo Biloba (Lee & Birks, 2004) oder Hypericum (Johanniskraut) ebenfalls zu Zwecken des Neuroenhancements infrage kommen.

---

<sup>1</sup> Der Begriff Neuroenhancement umfasst im Gegensatz zu jenem des Cognitive Enhancement auch emotionale und motivationale Zustände.

Der Absatz von Psychopharmaka wie etwa Antidepressiva hat in den letzten Jahren immens zugenommen (Academy of Medical Sciences, 2008). Eine Erklärung dafür mag sein, dass die Prävalenz psychischer Störungen gestiegen ist (World Health Organisation, 2001). Außerdem werden psychiatrische Patienten<sup>2</sup> heutzutage weniger stigmatisiert, sodass sie eher bereit sind, Hilfe zu suchen und gegebenenfalls auch einer medikamentösen Therapie zuzustimmen.

Diese Gründe scheinen jedoch unzureichend, um den starken Anstieg des Einsatzes von Psychopharmaka zu erklären. Es ist anzunehmen, dass manche Medikamente von Teilen der Bevölkerung zum Zweck des Neuroenhancements eingenommen werden (Talbot, 2009; The Economist, 2008). Dafür sprechen auch verschiedene Fallberichte, wie z.B. die von Peter Kramer verfassten (Kramer, 1993): Anfang der 90er-Jahre beobachtete der amerikanische Psychiater die rasche und sehr weite Verbreitung einer neuen Generation von Antidepressiva, den selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern, und führte den Ausdruck „kosmetische Psychopharmakologie“ ein, um einen angenommenen Trend zur Einnahme dieser Substanzen von Gesunden zur Stimmungsverbesserung zu beschreiben.

Andere Medikamente werden zur Verbesserung kognitiver Leistungen eingenommen (Talbot, 2009; The Economist, 2008). Die meisten Untersuchungen zur Verbreitung letzteren Phänomens wurden bislang in den USA durchgeführt. Nach einem systematischen Review von 21 Studien schwankte die Prävalenz der Studierenden, die im Laufe der vorangegangenen zwölf Monate Stimulanzien zu „nicht therapeutischen“ Zwecken benutzt hatten, zwischen 5 und 35 % (Wilens et al., 2008). Allerdings wurden die Teilnehmer nur in einigen Studien nach den genauen Motiven für die Einnahme gefragt. Laut einer häufig zitierten Untersuchung (Teter et al., 2005) wollen 58 % derjenigen, die Stimulanzien zu nicht therapeutischen Zwecken einnehmen, ihre Konzentration verbessern, 43 % zielen auf mehr Wachheit ab, ebenso viele darauf, in einen Rauschzustand zu gelangen. Einer Übersichtsarbeit zufolge (Racine & Forlini, 2008) schwanken die Angaben verschiedener Studien bezüglich der Frage, wie viele amerikanische Studierende bereits explizit zur Leistungssteigerung Stimulanzien genommen haben, zwischen drei und elf Prozent. Von großem Interesse sind aber auch die Ergebnisse einer informellen Umfrage, die 2008 von der renommierten Fachzeitschrift Nature durchgeführt wurde (Maher, 2008): 20 % der ca. 1.400 Leser, die an der Onlinebefragung teilgenommen hatten, gaben an, bereits Methylphenidat, Modafinil oder Betablocker zur Leistungssteigerung ausprobiert zu haben oder solche Medikamente ohne

---

<sup>2</sup> Aus Gründen der Lesefreundlichkeit wird in vorliegender Arbeit nur die grammatikalisch maskuline Form des Substantivs genannt; die weibliche Form ist jedoch immer mitgemeint.

medizinische Indikation regelmäßig einzunehmen – insbesondere, wenn sie unter erhöhtem Leistungsdruck standen bzw. stehen.

Für Deutschland gibt es erst seit 2009 vergleichbare Daten: In einer Umfrage der Krankenkasse DAK unter ca. 3.000 Arbeitnehmern gaben fünf Prozent an, verschreibungspflichtige Substanzen zur Verbesserung der Leistungsfähigkeit oder des Wohlbefindens zu konsumieren; zwei Prozent davon tun dies sogar regelmäßig. Bei jeweils rund einem Viertel der Versicherten, denen Methylphenidat oder Modafinil verschrieben worden war, fehlte der Nachweis einer entsprechenden Krankheitsdiagnose (DAK-Gesundheitsreport, 2009). Seit Kurzem liegt auch die erste empirische Untersuchung vor, welche die Bereitschaft zu pharmazeutischem Neuroenhancement und die tatsächliche Häufigkeit der Nutzung bei Schülern und Studierenden in Deutschland erfasst<sup>3</sup> (Lieb, 2010). Dazu wurden ca. 1.500 volljährige Schüler und Studierende aus Hessen und Rheinland-Pfalz zu ihrem Wissen, ihren Einstellungen und ihrem Konsumverhalten hinsichtlich potenziell leistungssteigernden Substanzen befragt; genauer: Auf einem Fragebogen machten 1.035 Schüler und Schülerinnen an Gymnasien und Berufsschulen in einer Großstadt (Frankfurt am Main) und zwei mittelgroßen Städten (Kaiserslautern, Trier) sowie 512 Studierende der Johannes Gutenberg-Universität Mainz aus drei verschiedenen Fakultäten (wirtschaftswissenschaftliche, pharmazeutische Fakultät und die Universitätsmedizin) Angaben zu ihrem diesbezüglichen Konsumverhalten. Dabei zeigte sich, dass offenbar ein großes Interesse an potenziell leistungssteigernden Mitteln besteht. Ein vorläufiges Ergebnis besagt, dass rund 4 % der Teilnehmer bislang mindestens einmal versucht haben, ihre Konzentration, ihre Aufmerksamkeit oder ihre Wachheit mithilfe von legalen oder auch illegalen Substanzen zu steigern. Unter den erwachsenen Schülern an Gymnasien und Berufsschulen haben 3,1 % mindestens einmal in ihrem Leben Stimulanzien ohne medizinische Indikation eingenommen, darunter zum Beispiel Amphetamine, Methylphenidat oder Modafinil (Franke & Lieb, 2010). Dabei gaben die Probanden häufiger an, dass sie illegal zu erwerbende Psychostimulanzien (Drogen wie Amphetamine, Kokain, Ecstasy) zur geistigen Leistungssteigerung einnahmen bzw. eingenommen hatten (2,59 %). Verschreibungspflichtige Psychostimulanzien wurden im Vergleich seltener genannt (1,23 %) (Lieb, 2010b). Genauere Daten sind jedoch zurzeit noch nicht verfügbar.

---

<sup>3</sup> <http://www.uni-mainz.de/presse/35207.php>, abgerufen am 27. August 2010.



## 2. Psychopharmaka als potenzielle Neuroenhancement-Präparate

### 2.1. Antidepressiva

Manchen Antidepressiva wird nachgesagt, dass sie auch ohne Vorliegen einer psychischen Erkrankung eine „stimmungsaufhellende“ Wirkung entfalten würden. Das therapeutische Anwendungsgebiet hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten über den engeren Bereich der depressiven Störungen hinaus ausgeweitet. Diese Medikamente sind ebenfalls indiziert für die Behandlung von Angsterkrankungen (Generalisierte Angststörung, Panikstörung und Phobien), Zwangsstörungen, Essstörungen, der Posttraumatischen Belastungsstörung, des prämenstruell-dysphorischen Syndroms sowie von Schmerzsyndromen. Zusätzlich ergeben sich aus verschiedenen Studien und aus der klinischen Praxis Hinweise auf eine therapeutische Wirkung von Antidepressiva bei somatoformen Störungen und dem Chronic-Fatigue-Syndrom (Holsboer et al., 2007). Die breite Anwendung wurde unterstützt durch die Einführung neuer Substanzklassen wie jener der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs). Diese Antidepressiva haben im Vergleich zu älteren Substanzen (hauptsächlich trizyklische Antidepressiva) deutlich weniger Nebenwirkungen und werden von Patienten daher weit besser toleriert. Durch eine höhere therapeutische Wirksamkeit zeichnen sie sich nicht unbedingt aus. Die Nebenwirkungen der älteren Substanzen wurden von Patienten hingegen schlechter toleriert, wenn diese Substanzen in einer Dosierung im therapeutischen Bereich<sup>4</sup> gegeben wurden. Die bessere Verträglichkeit der neueren Substanzen hat sowohl bei Ärzten als auch bei Patienten zu einer höheren Bereitschaft geführt, eine medikamentöse Behandlungsform zu wählen. Von Kritikern wird diese Entwicklung allerdings so kommentiert, dass es zu einer Aufweichung der diagnostischen Kriterien für psychische Krankheiten gekommen sei (Healy, 2004). Ein gewisser Anteil an verschriebenen Antidepressiva geht heutzutage vermutlich nicht an Patienten im engeren Sinne, sondern vielmehr an Menschen, auf welche die Bezeichnung „worried well“ zutrifft, die also eher mit Alltagsproblemen als mit einer psychiatrischen Erkrankung zu kämpfen haben.

Für die Nutzung von Antidepressiva als Stimmungsaufheller in einer Form von *Mood Enhancement* kommen jedenfalls aufgrund der dargelegten besseren Verträglichkeit weniger die älteren Präparate infrage denn die modernen. Zu Letzteren gehören, zusätzlich zu den schon erwähnten SSRIs (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin,

---

<sup>4</sup> Als therapeutischen Bereich bezeichnet man die Dosierung, die durchschnittlich mindestens erforderlich ist, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erzielen.

Sertralin), der Noradrenalin-Wiederaufnahmememmer Reboxetin und die dual, auf zwei Neurotransmittersysteme kombiniert wirkenden Antidepressiva wie die Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmememmer Duloxetin und Venlafaxin und der Noradrenalin-Dopamin-Wiederaufnahmememmer Bupropion. Zuletzt sei auch der reversible Monoaminoxidase-Hemmer Moclobemid genannt, der sich dank seines sehr günstigen Nebenwirkungsprofils ebenfalls als „Mood Enhancer“ anbietet, obwohl er zu einer älteren Generation von Antidepressiva gehört. Diese Substanzen wurden in der vorliegenden Dissertation untersucht.

## **2.2. Psychostimulanzien**

Als Psychostimulanzien werden auf das zentrale Nervensystem wirkende Substanzen definiert, die sich hauptsächlich durch folgende Wirkungen auszeichnen: Vigilanzsteigerung, Verringerung des Schlafbedürfnisses, Erhöhung des Motivationsniveaus, Euphorie, Hyperaktivität und Appetitreduktion (Holsboer et al., 2007). Aufgrund eben dieser Wirkungen sind Stimulanzien wie Koffein, Theophyllin und Nikotin in Form von Kaffee-, Tee- und Tabakprodukten sehr verbreitet. Amphetamine sind seit Jahrzehnten in Umlauf (sowohl als illegale Drogen als auch als verschreibungspflichtige Medikamente), empfehlen sich aber wegen ihres Abhängigkeitspotenzials und ihrer Nebenwirkungen nicht als Neuroenhancement-Präparate. Weit verbreitet scheinen aber auch andere verschreibungspflichtige Stimulanzien wie Methylphenidat und Modafinil zu sein. Letztere stehen im Zentrum dieser Dissertation.

### **2.2.1. Methylphenidat**

Methylphenidat ist der chemische Wirkstoff, der in dem Medikament Ritalin<sup>®</sup> zum Tragen kommt. Es handelt sich um eine amphetaminähnliche Substanz, die die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin in den Präsynapsen hemmt und die Konzentration dieser Neurotransmitter im synaptischen Spalt erhöht (Sulzer et al., 2005). Es ist für die Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern indiziert, findet aber auch ohne Zulassung (*off-label*) Anwendung bei Aufmerksamkeitsstörungen von Erwachsenen, bei der Behandlung von Narkolepsie und zur Augmentation von Antidepressiva bei ansonsten therapieresistenter Depression (Holsboer et al., 2007).

Laut epidemiologischen Studien ist Methylphenidat ein Medikament, das häufig missbraucht wird (Barrett et al., 2005; McCabe et al., 2004; Babcock & Byrne, 2000). Hauptsächlich wird es zum einen als „Cognitive Enhancer“ eingesetzt und zum anderen wegen seiner

berauschenden Wirkung als sog. „Freizeitdroge“. Das zweite Einnahmemotiv geht auf die Tatsache zurück, dass Methylphenidat die Dopamin-Konzentration im Belohnungssystem des Gehirns erhöht, was Euphorie auslösen kann. Von zentraler Bedeutung hierfür ist die Geschwindigkeit, mit der das Medikament das Gehirn erreicht. Diese Geschwindigkeit hängt sowohl von der Dosierung als auch von der Verabreichungsart ab. Höhere Dosen führen schneller zu einer höheren Konzentration im Blut. Je nach Art der Verabreichung vollzieht sich die Aufnahme im Gehirn schneller oder langsamer – durch Rauchen am schnellsten, gefolgt von Injektion und nasaler Einnahme („Schnupfen“). In der Tat werden diese und ähnliche Substanzen geschnupft, geraucht oder injiziert, wenn sie zum Erzielen einer Rauschwirkung eingenommen werden (Barrett et al., 2005; Teter et al., 2006). Am langsamsten ist die Aufnahme im Gehirn bei der oralen Einnahme (Volkow & Swanson, 2003; Volkow, 2006) vor allem in Form von Kapseln oder Tabletten mit retardierter Wirkstofffreisetzung, der im klinischen Bereich häufigsten Einnahmeform. Daher ist es unwahrscheinlich, dass die orale Einnahme von Methylphenidat zu überschwänglicher Euphorie bei Gesunden führt. In dieser Untersuchung geht es primär um den Gebrauch von Methylphenidat als „Cognitive Enhancer“, also um dessen nicht medizinisch indizierte Einnahme etwa als konzentrationsförderndes Mittel in Prüfungssituationen.

### **2.2.2. Modafinil**

Eine weitere potenzielle Neuroenhancement-Substanz ist das Präparat Modafinil (Vigil<sup>®</sup>, Provigil<sup>®</sup>). Es findet bei der Behandlung exzessiver krankhafter Tagesmüdigkeit, bei Vorliegen einer Narkolepsie, eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms oder des chronischen Schichtarbeiter-Syndroms medizinisch indiziert Verwendung (Holsboer et al., 2007). Modafinil unterscheidet sich in der Molekülstruktur deutlich von den amphetaminartigen Stimulanzien. Es gibt bis jetzt keinen Konsens über seinen präzisen neurochemischen Wirkmechanismus. Nicht nur die pharmakologischen Eigenschaften der Substanz, sondern auch ihre physiologischen und behavioralen Effekte – sowohl in Tierexperimenten als auch in Experimenten an Menschen – deuten auf eine andere Wirkweise als bei Amphetaminen hin (Minzenberg & Carter, 2008; Ballon & Feifel, 2006). Modafinil hat kaum euphorisierende Wirkung, insgesamt geringe Effekte auf die Stimmung und scheint kein Abhängigkeitspotenzial aufzuweisen (allerdings gibt es durchaus auch Studien, die das Gegenteil andeuten, siehe z. B. Volkow et al., 2009). Daher ist für die Verordnung kein Betäubungsmittelrezept mehr erforderlich. Modafinil wird zwar sowohl von Patienten als auch von Gesunden eine positive Wirkung hinsichtlich der kognitiven Fähigkeiten

zugesprochen. Dies dürfte jedoch eher auf die Erhöhung der Wachheit und die Verminderung des Schlafbedürfnisses zurückgehen.

### **2.3. Antidementiva**

Als „Cognitive Enhancers“ kommen zudem Antidementiva infrage. Sie werden bisweilen auch als „Nootropika“ bezeichnet, wobei dieser Begriff (übersetzt etwa: „auf den Verstand gerichtet“) heutzutage hauptsächlich für ältere Substanzen verwendet wird; dies wären neben pflanzlichen Präparaten Medikamente wie beispielsweise Piracetam, Aniracetam und Pyritinol. Die Wirksamkeit dieser älteren Präparate ist meist fraglich und weder für Demenzpatienten noch für Gesunde wissenschaftlich belegt. Von Interesse ist in erster Linie die Wirkung derjenigen Medikamente, die heutzutage in der Therapie von Demenzerkrankungen im Einsatz sind, vor allem Acetylcholinesterasehemmer und Memantin. In der vorliegenden Dissertation wurden deshalb letztere Substanzen untersucht.

Bei Vorliegen einer Alzheimer-Demenz verbessern die Acetylcholinesterasehemmer die infolge der neurodegenerativen Prozesse reduzierte cholinerge Neurotransmission, indem sie die reduzierte Acetylcholin-Konzentration wieder erhöhen. Drei Cholinesterasehemmer der zweiten Generation werden gegenwärtig im klinischen Alltag eingesetzt, nämlich Donepezil, Galantamin und Rivastigmin. Ihrem Neuroenhancement-Potenzial wurde in vorliegender Arbeit nachgegangen. Des Weiteren wurde Memantin untersucht, ein Antidementivum mit Zulassung zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz. Es handelt sich hierbei um einen Antagonisten des NMDA-Glutamatrezeptors. Eine glutamaterge Dysfunktion, wie sie bei der Alzheimer-Erkrankung angenommen wird, kann durch exzessiven Kalziumeinstrom über die NMDA-Rezeptoren zu neuronaler Schädigung bis hin zum Zelltod führen. Memantin wird eine Regulation dieser gestörten Erregungsübertragung und damit eine neuroprotektive Funktion zugeschrieben.

Antidementiva entfalten ihre Wirkung nur, wenn sie über einen längeren Zeitraum eingenommen werden. Plausibel erscheint die Vermutung, dass sich auch bei Gesunden eher bei regelmäßiger Einnahme eine positive Wirkung entfalten könnte, die auch vom Alter der Probanden abhängig ist.

### 3. Zielstellung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, sämtliche momentan recherchierbare wissenschaftliche Belege zur Neuroenhancement-Wirkung verfügbarer psychopharmazeutischer Substanzen systematisch zu sammeln, statistisch zu untersuchen und zusammenzufassen. Zudem soll eine Aussage über unerwünschte Wirkungen dieser Substanzen bei gesunden Probanden getroffen werden. Untersucht wurden Mittel, die am häufigsten als Neuroenhancement-Präparate diskutiert werden (de Jongh R. et al., 2008; Schöne-Seifert B & Talbot D, 2010): die oben genannten Antidepressiva der neueren Substanzklassen, die Stimulanzien Methylphenidat und Modafinil und die neuesten Antidementiva, nämlich Memantin und die Acetylcholinesterasehemmer Donepezil, Galantamin und Rivastigmin.

Wenn gezeigt werden kann, dass diese Substanzen positive Effekte bei Gesunden haben können, dann ist es von besonderer Bedeutung, den Umgang mit ihnen beim Einsatz zum Zwecke des Neuroenhancements zu diskutieren. Wenn keine Evidenz für einen Neuroenhancement-Effekt gefunden werden kann, dann sollte dieser Mangel an objektiven Belegen unbedingt publik gemacht werden, da die wenigsten Menschen bereit sein dürften, das Risiko von Nebenwirkungen einzugehen, wenn eine Enhancement-Wirkung unwahrscheinlich ist.

Diese Dissertation stützt sich zum großen Teil auf eine Untersuchung, die der Autor und die betreuende Hochschullehrerin im Rahmen des interdisziplinären, BMBF-geförderten Forschungsprojekts „ELSA: Enhancement – Potenziale und Risiken des pharmazeutischen Enhancements psychischer Eigenschaften“ durchgeführt haben<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> <http://www.ea-aw.de/de/projektgruppen/projektuebersicht/pharmazeutisches-enhancement.html>, abgerufen am 27. August 2010.

## 4. Methodik

Um eine objektive und methodisch fundierte Übersicht über die Studienlage zur Wirksamkeit der beschriebenen Medikamenten bei Gesunden zu erarbeiten, wurde ein Systematic Review durchgeführt. Dies ist ein bewährtes Verfahren der evidenzbasierten Medizin zur Recherche von Primärliteratur und Analyse von Daten. Dieser Review wurde anhand eines prädefinierten Protokolls und nach den gängigen Standards für Systematic Reviews durchgeführt (Center for Reviews and Dissemination, 2001; Higgins & Green, 2006). Als erstes wurde die Fragestellung definiert und die Einschlusskriterien wurden formuliert: Berücksichtigt wurden alle verblindeten, randomisierten, placebokontrollierten Studien mit den oben genannten Substanzen in jedweder Dosierung und jeglichem Dosierungszeitplan unter der Voraussetzung, dass sie eine Stichprobe gesunder Probanden untersuchten, d.h. Probanden ohne Anzeichen somatischer oder psychischer Erkrankung oder kognitiver Einschränkung. Ein weiteres Kriterium war, dass die Studien einschlägige Testverfahren einsetzten, mit denen sie Domänen untersuchten, die für Neuroenhancement relevant sind. Um die infrage kommenden Studien mit gesunden Probanden auffindig zu machen, wurde eine systematische Suche in den zwei größten internationalen medizinischen Datenbanken (MEDLINE und EMBASE) durchgeführt mit im Vorfeld entwickelten und getesteten Suchstrategien. Es wurden Erhebungen jedweder Sprache berücksichtigt. Hierbei gefundene Querverweise wurden weiterverfolgt. Zusätzlich wurde bei Firmen der Pharmaindustrie angefragt, ob sie über einschlägige Daten verfügen.

Folgende Daten wurden von den Publikationen extrahiert: 1. Studieneigenschaften, Design und Qualität (Randomisierung, Verblindung, Methode der Randomisierung und der Verblindung sowie Abbruchraten), 2. Studienteilnehmereigenschaften (Anzahl, Alter und Geschlecht der Teilnehmer; zudem wurde erfasst, ob die Untersuchung nach Schlafentzug erfolgte oder nicht), 3. Studieninterventionen (Substanz, Dosierung, Frequenz, Dauer der Studie, Dauer des Schlafentzugs vor und nach der Substanzeinnahme) und 4. Ergebnisse aus relevanten Tests mit allen Parametern, zum Beispiel Zeit und Fehlerquote in einem Reaktionszeittest. Für die Datenverarbeitung wurden diese Tests in Testblöcke unterteilt, entsprechend dem neuropsychologischen Gebiet, das sie schwerpunktmäßig untersuchen (Dumont et al., 2005; Spreen & Strauss, 1998). Des Weiteren wurden die Nebenwirkungen extrahiert.

Die Ergebnisse der gefundenen Studien wurden nach Substanz oder Substanzklasse in mehreren Metaanalysen zusammengefasst, die verschiedenen Domänen entsprechen:

Stimmung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Wachheit und exekutive Funktionen. Studien, von denen die Daten nicht extrahiert werden konnten, wurden im Systematic Review eingeschlossen, wenn sie die Einschlusskriterien erfüllten; ihre Ergebnisse konnten aber nicht in die Metaanalysen integriert werden. Auch diese Ergebnisse wurden jedoch bei der deskriptiven Darstellung der Resultate berücksichtigt. Bei nicht ausreichenden Daten für eine Domäne wurde auf eine Metaanalyse verzichtet und die Ergebnisse wurden nur deskriptiv dargestellt.

Für kontinuierliche Daten waren der Mittelwert, die Standardabweichung und die Anzahl der Teilnehmer für jede Gruppe (Substanz, Placebo) zu jedem Zeitpunkt erforderlich. Wenn vorhanden, wurde die Abweichung von der Baseline für jede Gruppe extrahiert. Die Baseline wurde definiert als die letzte verfügbare Einschätzung vor der Randomisierung, doch durfte diese Einschätzung nicht mehr als zwei Monate vor der Randomisierung liegen. Wenn nur die Behandlungseffekte und ihre Standardfehler berichtet wurden, wurden diese extrahiert.

Basierend auf den Mittelwerten und den Standardabweichungen jeder Gruppe wurde eine standardisierte Effekt-Differenz, und zwar Cohen's  $d$ , für jeden relevanten Testparameter jeder Studie berechnet. Zusätzlich wurde die Abweichung von Cohen's  $d$  berechnet. Mit Cohen's  $d$  lassen sich die Ergebnisse verschiedener psychometrischer Skalen vergleichen. Um Heterogenität und Korrelationen zwischen den Studien zu berücksichtigen, wurde ein lineares gemischtes Modell angewendet. Basierend auf diesem Modell wurden eine Metaanalyse und eine Metaregression geleistet. Alle Analysen wurden mit PROC MIXED des statistischen Pakets SAS 9.1 durchgeführt.

In der vorliegenden Zusammenfassung sind die Ergebnisse der Metaanalysen nur inhaltlich wiedergegeben. Exakte numerische Werte werden in den beigefügten entsprechenden Publikationen angegeben (Repantis et al., 2009; Repantis et al., 2010a; Repantis et al., 2010b).

## **5. Ergebnisse**

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die unterschiedlichen untersuchten Substanzen bzw. Substanzklassen dargestellt. Dabei werden zuerst die Enhancement-Wirkungen der Substanzen und im Anschluss deren Nebenwirkungen erläutert.

### **5.1. Antidepressiva**

Antidepressiva zeigen bei klinischer Anwendung erst nach wiederholter bzw. mehrwöchiger Einnahme die therapeutisch erwünschte Wirkung. Im Rahmen der meisten Studien mit gesunden Probanden wurde das Medikament jedoch nur einmalig verabreicht (135 Studien). Bei einer solchen einmaligen Einnahme lässt sich praktisch kein Effekt abbilden. Aussagen über die Neuroenhancement-Wirkung von Antidepressiva bei Gesunden erlauben nur die Studien mit wiederholter Einnahme (75 Studien). Hier spielt jedoch auch die Dauer der Einnahme eine wichtige Rolle. Nur wenige Studien erstreckten sich über einen längeren Zeitraum. So hatten z. B. nur 17 Studien mit Gesunden eine Dauer von mehr als zwei Wochen und davon wiederum währten nur acht Studien länger als drei Wochen. Nichtsdestotrotz wurde aus der Metaanalyse ersichtlich, dass mit zunehmender Dauer der Einnahme eine Tendenz zu zunehmend positiver Wirkung auf die Stimmung einhergeht. Berücksichtigt werden konnten 14 Studien mit einer durchschnittlichen Dauer von 17 Tagen und einer Standardabweichung von zwölf Tagen. Man kann nur darüber spekulieren, ob sich dieser Effekt als stabil erwiesen hätte oder sogar stärker geworden wäre, oder ob er im Gegenteil wieder verschwunden wäre, wenn die Studien länger gedauert hätten.

In einigen Studien wurden neben der Wirkung auf die Stimmung auch andere Domänen untersucht. Insgesamt aber war kein allgemeiner Effekt auf Gedächtnis, Aufmerksamkeit oder exekutive Funktionen nachweisbar. Einzelne Studien konnten allerdings zeigen, dass Antidepressiva beispielsweise eine positive Einstellung bei der Verarbeitung emotionsgeladener Informationen fördern (Harmer et al., 2004). Andere Untersuchungen zeigten außerdem, dass Antidepressiva Veränderungen im Sozialverhalten bewirken können. Die Probanden waren bei der Bewältigung von Teamaufgaben kooperativer, obwohl sie zugleich als weniger „fügsam“ eingeschätzt wurden (Tse & Bond, 2002; Tse & Bond, 2003; Tse & Bond, 2006). Ähnliche Ergebnisse lieferte auch eine weitere Studie, in der die Probanden kooperativer waren und weniger zu Kritik neigten (Knutson et al., 1998). Solche Experimente lassen vermuten, dass Antidepressiva, auch wenn sie keinen nachweisbaren



direkten Effekt auf die Stimmung haben, die Einstellung von Individuen positiv beeinflussen können.

In den untersuchten Studien erwiesen sich Antidepressiva in der Regel als gut verträglich. In der Regel traten leichte, vorübergehende Nebenwirkungen nach einer ersten oder einzelnen Dosis ein. Es handelte sich dabei hauptsächlich um gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Durchfall, trockener Mund usw.), Schlafstörungen, Unruhe, Tremor, Kopfschmerz, Schwindel, Müdigkeit und Schläfrigkeit.

Um eine Aussage über die Wirksamkeit von Antidepressiva treffen zu können, wurde versucht, alle verfügbaren Daten zu berücksichtigen und zusammengefasst zu analysieren. Einige der Studien, die auch in dem systematischen Review berücksichtigt worden sind, wurden in verschiedensten Berichten und unsystematischen Übersichtsarbeiten über Neuroenhancement aufgrund ihrer positiven Ergebnisse zitiert. Es konnten jedoch mindestens ebenso viele Studien gefunden werden, die keinerlei Wirkung aufzeigten. Allerdings wurden in vielen davon die nicht signifikanten Ergebnisse unzureichend präsentiert, sodass keine genauere Auswertung möglich war. Hätten auch die nicht signifikanten Ergebnisse in der Metaanalyse berücksichtigt werden können, wäre der beobachtete Effekt auf die Stimmung vermutlich noch weitaus kleiner ausgefallen. Daher ist auch der nachweisbare moderat positive Effekt kritisch zu bewerten. Darüber hinaus muss erwähnt werden, dass, unabhängig von der direkten Wirkung von Antidepressiva auf die Stimmung von Gesunden, aus einigen Experimenten vereinzelte Hinweise auf eine positive Wirkung ableitbar sind.

## **5.2. Psychostimulanzien**

### **5.2.1. Methylphenidat**

In dem Systematic Review wurden 46 Studien eingeschlossen, in denen Methylphenidat in erster Linie oral und in geringer Dosierung verabreicht wurde. In der Metaanalyse von neun Studien wurde kein signifikanter Effekt auf die Stimmung nach einmaliger Einnahme von Methylphenidat festgestellt, wie aus der Pharmakologie der Substanz auch zu erwarten war. Nur in vereinzelten Studien traten Zustände gehobener Stimmung auf (Stoops et al., 2005). Interessanter ist der Effekt auf die kognitiven Leistungen, da es hier vorwiegend um den Gebrauch von Methylphenidat als „Cognitive Enhancer“ geht. Die grundlegende Annahme ist, dass Methylphenidat die Aufmerksamkeit steigern könnte. Während sich in älteren Studien Belege für eine derartige Wirkung finden (Camp-Bruno & Herting, 1994; Naylor et

al., 1985; Strauss et al., 1984), fehlen diese in neueren Studien (Muller et al., 2005; Turner et al., 2003b). Fasst man alle verfügbaren Studien (Metaanalyse von zehn Studien) zusammen, so ergibt sich kein Hinweis auf eine Verbesserung der Konzentration. Auch im Hinblick auf die exekutiven Funktionen konnte kein Effekt festgestellt werden (Metaanalyse von drei Studien). Dagegen fand sich in der Metaanalyse von vier Studien ein schwacher positiver Effekt von Methylphenidat auf die Gedächtnisleistung.

Es ist eine verbreitete Meinung, dass Methylphenidat das Durchhaltevermögen insbesondere bei Schlafmangel steigert. Auf Basis der heutigen Studienlage erscheint dies jedoch nicht zutreffend (fünf Studien mit totalem bzw. partiellem Schlafentzug). In standardisierten Testverfahren, die die kognitiven Leistungen messen, zeigten die Probanden unter Methylphenidat eine ähnliche Performance wie unter Placebo oder allenfalls eine minimal bessere. Doch berichteten sie über einen subjektiv stimulierenden Effekt. Dies könnte erklären, warum sich bei Anwendern die weit verbreitete Meinung einer (vermeintlichen) Leistungsverbesserung durch Methylphenidat hält.

Eine interessante Frage ist, welche Wirkung Methylphenidat bei kontinuierlicher Einnahme hat. Die einzigen beiden Studien bei Gesunden, die bislang zu dieser Fragestellung durchgeführt worden sind, belegen keine Enhancement-Effekte infolge einer täglichen Einnahme in einem Zeitraum von einer Woche bzw. sechs Wochen (Gobbi et al., 2003; Gilbert et al., 1973).

Die physiologischen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen von Methylphenidat waren bei gesunden Probanden gering: Im Rahmen von 46 an Gesunden durchgeführten Studien erwiesen sich Nebenwirkungen als selten und normalerweise mild. Es handelte sich hauptsächlich um Erscheinungen wie Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, vermehrtes Schwitzen, Appetitminderung, schneller und unregelmäßiger Herzschlag und Blutdruckveränderungen. Da keine Langzeitstudien vorliegen, können belastbare Aussagen über Abhängigkeitspotenzial und Toleranzentwicklung (Tachyphylaxis) bei gesunden Menschen nicht getroffen werden.

Insgesamt entsprechen die Ergebnisse der betrachteten Studien nicht den Erwartungen an den Wirkstoff Methylphenidat. Es trat ein positiver, wenngleich geringer Effekt auf die Gedächtnisleistung auf. Entgegen der landläufigen Meinung ließ sich jedoch kein objektiver

Effekt auf die Stimmung, die Aufmerksamkeit oder die Wachheit feststellen. Dagegen sprachen einige Probanden, die den Wirkstoff einnahmen, von einem subjektiv stimulierenden Effekt.

### **5.2.2. Modafinil**

Gegenwärtig wird die Wirkung von Modafinil als Neuroenhancement-Präparat intensiv untersucht, weshalb es in jüngerer Zeit auch in einer Reihe von Studien an Gesunden getestet wurde. Im Zuge der der Recherche wurden hierzu 45 Studien gefunden. Wegen der bereits erwähnten Hauptwirkung, der Verminderung des Schlafbedürfnisses, wurde ein Großteil dieser Studien an Gesunden nach Schlafentzug durchgeführt (28 Studien). Die meisten davon wurden vom Militär – hauptsächlich dem amerikanischen, französischen und kanadischen – in Auftrag gegeben. In 17 dieser Studien wurde das Medikament mehrmals verabreicht, mit oder ohne kurze Schlafphasen zwischen den einzelnen Medikamenteneinnahmen. Zwei verschiedene experimentelle Paradigmen haben sich inzwischen etabliert: Beim „Regenerationsparadigma“ wird den Probanden, nachdem sie infolge von Schlafentzug bereits erschöpft sind, eine relativ hohe Dosis verabreicht, um festzustellen, inwieweit die Substanz das vor dem Schlafentzug gemessene kognitive Leistungsniveau wiederherstellen kann. Im „Aufrechterhaltungsparadigma“ bekommen die Teilnehmer regelmäßig kleinere Dosen verabreicht, um die kognitive Leistungsfähigkeit über die Phase des Schlafentzugs hinweg auf dem Niveau vor Schlafentzug zu halten (Baranski et al., 2004; Babkoff & Krueger, 1992).

Bei beiden Paradigmen lässt sich eine Verbesserung der Leistung durch Modafinil feststellen. Nach einmaliger Einnahme kann die Wachheit durch Modafinileinnahme wieder auf das ursprüngliche Niveau vor Schlafentzug gebracht werden (Metaanalyse von neun Studien). Dies ergab sich aus einer ganzen Reihe von Studien mit Schlafentzugsperioden von unterschiedlicher Länge, wobei die durchschnittliche Dauer des Schlafentzugs ca. 36 Stunden betrug. Nicht nur Wachheit, sondern auch einige der kognitiven Leistungen der mit Modafinil behandelten Probanden waren nach Schlafentzug besser als bei jenen, die mit einem Placebo behandelt wurden. Am deutlichsten war der Effekt auf die exekutiven Funktionen (Metaanalyse von vier Studien), was in manchen der genannten Militär-Studien anhand der Leistung in Flugmanövern im Flugsimulator bestimmt wurde. Ferner zeigte sich eine Verbesserung der Gedächtnisleistung (Metaanalyse von vier Studien). In Bezug auf die Aufmerksamkeit wurde in der Metaanalyse von sieben Studien kein Effekt ersichtlich. Allerdings gaben einzelne Studien, die sich mit den Effekten auf die Aufmerksamkeit

befassten, durchaus positive Ergebnisse an (Gill et al., 2006; Wesensten et al., 2005). Die Stimmung schien unbeeinflusst zu bleiben (Metaanalyse von drei Studien) was auch mit der Pharmakologie der Substanz übereinstimmen würde.

Modafinil wurde in manchen Fällen auch mehrmals verabreicht, um zu prüfen, ob sich Wachheit und kognitive Leistung über einen längeren Zeitraum von mehreren Tagen und Nächten hinaus erhalten lassen (Aufrechterhaltungsparadigma). Im Vergleich zur Placebo-gruppe blieb bei einer durchschnittlichen Dauer von über 64 Stunden Schlafentzug die Wachheit besser erhalten (Metaanalyse von fünf Studien); dies galt aber nicht für die kognitiven Fähigkeiten. Die Leistung der Placebo- und Modafinilgruppe verschlechterte sich im gleichen Maße – sowohl in Verfahren, die die Aufmerksamkeit untersuchten (Metaanalyse von fünf Studien) als auch in solchen, die die exekutiven Funktionen testeten (Metaanalyse von fünf Studien).

In prospektiven Befragungen konnten die Probanden richtig einschätzen, was für eine Leistung sie unter Modafinil erbringen würden (Baranski & Pigeau, 1997; Baranski et al., 2002; Eddy et al., 2005). Jedoch ergaben sich aus einer von zwei Studien, die eine retrospektive Befragung der Studienteilnehmer durchgeführt hatten, Hinweise auf eine Verschlechterung der Selbsteinschätzung mit Tendenz zur Überschätzung der eigenen kognitiven Leistungsfähigkeit unter Modafinil (Baranski & Pigeau, 1997; Baranski et al., 2002).

Obwohl einige Experimente mit Probanden im normalen Wachzustand positive Ergebnisse erzielten (Turner et al., 2003a), sind die Studienresultate zu Modafinil ohne Schlafentzug insgesamt widersprüchlich. Die Analyse zu Effekten auf die Aufmerksamkeit zeigt eine geringfügige Verbesserung (Metaanalyse von neun Studien), die Gedächtnisleistung aber blieb unverändert (Metaanalyse von sieben Studien). Unverändert blieben auch die Stimmung (Metaanalyse von elf Studien) und die Motivation (Metaanalyse von drei Studien). Für den Effekt auf die exekutiven Funktionen konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden, da es an numerischen Daten für die Baseline mangelte.

Gemäß der betrachteten Studien an Gesunden waren Nebenwirkungen von Modafinil selten und moderat, und zwar sowohl in Studien mit als auch in solchen ohne Schlafentzug. Am häufigsten waren Kopfschmerzen, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, erhöhte Harnausscheidung, Nervosität und Schlafdysregulation. Obwohl Modafinil keine

euphorisierende Wirkung hat und kein Abhängigkeitspotenzial zu haben scheint, kann ein Letzteres nicht ausgeschlossen werden, da keine Langzeitstudien an Gesunden vorliegen. Aus diesem Grund können auch keine Aussagen über langfristige Nebenwirkungen gemacht werden.

Insgesamt handelt es sich bei Modafinil um ein wirksames und relativ nebenwirkungsarmes Präparat. Der Effekt scheint abhängig vom Wachheitsstatus bei der Einnahme zu sein. Bei kurzem Schlafentzug gibt es nach einer einmaligen Einnahme einen positiven Effekt auf Wachheit, Gedächtnis und exekutive Funktionen. Bei längerem Schlafentzug mit mehrmaliger Einnahme von Modafinil bleibt die Wachheit erhalten – für Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen gilt dies jedoch nicht. Bei Probanden, die nicht nach Schlafentzug untersucht wurden, sind die Ergebnisse inkonsistent, jedoch scheint Modafinil in diesem Fall nur geringe Effekte zu haben.

### **5.3. Antidementiva**

Für die Anwendung von Acetylcholinesterasehemmern bei Gesunden liegen kaum Daten vor. Es wurden insgesamt nur elf Studien aufgefunden: eine zur einmaligen Einnahme von Rivastigmin und zehn zu Donepezil, davon vier mit einmaliger und sechs mit mehrmaliger Einnahme. Besonders interessant sind die Untersuchungen nach mehrmaliger Einnahme. Jedoch war nach sorgfältiger Prüfung der Datenlage eine statistische Analyse aufgrund des Mangels an numerischen Werten, der kleinen Anzahl an Studien und deren Heterogenität (unterschiedliche Dauer von 14 bis 42 Tagen, große Abweichung im durchschnittlichen Alter der Probanden) nicht möglich. Deswegen erfolgte in der entsprechenden Publikation eine deskriptive Auswertung, während hier eine Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse erfolgt. In einer häufig zitierten Studie (Yesavage et al., 2002) wurden gesunde Piloten mittleren Alters einmalig in einem Flugsimulator trainiert. Dann wurde ihnen über 30 Tage täglich eine niedrige Dosis Donepezil oder ein Placebo gegeben. Anschließend wurden die Piloten wieder im Flugsimulator getestet. Die Donepezil-Gruppe erreichte nach 30 Tagen das ursprüngliche Niveau der Leistung bei den trainierten Manövern, während sich in der Placebo-Gruppe die Leistung verschlechtert hatte. In einer weiteren Studie (Gron et al., 2005) wurde nach 30 Tagen Donepezil-Einnahme in einer ausführlichen neuropsychologischen Untersuchung eine Verbesserung des verbalen und visuellen episodischen Gedächtnisses bei gesunden Studenten festgestellt. Die Verbesserungen waren selektiv, das heißt andere kognitive Leistungen wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis oder semantisches Gedächtnis

verbesserten sich nicht. Diese Ergebnisse widersprechen jedoch denen zweier ähnlich aufgebauten Studien von Beglinger et al. (Beglinger et al., 2004; Beglinger et al., 2005). In diesen 14-tägigen Studien mit jüngeren bzw. älteren Probanden wurden sogar nachteilige Effekte festgestellt: Es war eine geringe vorübergehende Verschlechterung des episodischen sowie des Arbeitsgedächtnisses bei diesen Probanden zu verzeichnen. In der Studie mit der längsten Dauer (42 Tage) verbesserte Donepezil das verbale Gedächtnis für semantisch verarbeitete Wörter von älteren Probanden (FitzGerald et al., 2008). In weiteren Gedächtnisleistungstests, unter anderem solchen für das episodische Gedächtnis, gab es keinen Unterschied zwischen Donepezil und dem Placebo. In einer weiteren Studie verringerte Donepezil nach ca. 17-tägiger Einnahme das Gedächtnis- und das Aufmerksamkeitsdefizit, das mit einem 24-stündigen Schlafentzug einherging (Chuah & Chee, 2008; Chuah et al., 2009).

Insgesamt sind die verfügbaren Belege nicht ausreichend, um die Annahme einer positiven Wirkung von Donepezil auf Gesunde zu untermauern. Außerdem ist fraglich, ob etwaige Effekte dauerhaft wären. Die Nebenwirkungen, über welche die Probanden in diesen Studien klagten, waren die aus der Anwendung bei Alzheimer-Patienten bekannten wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Albträume und Schlaflosigkeit.

Zur längerfristigen Einnahme anderer Acetylcholinesterasehemmer als Donepezil wurden keine Daten gefunden. Dies gilt auch für Memantin: Es wurden insgesamt nur fünf Studien an Gesunden gefunden, allesamt solche zu einmaliger Einnahme; eindeutig positive Effekte wurden nicht nachgewiesen (Hart et al., 2002; Rammsayer, 2001; Rammsayer, 2003; Rammsayer, 2006; Schugens et al., 1997).

Zusammenfassend lassen sich nur sehr wenige Aussagen zu dem Neuroenhancement-Potenzial von Antidementiva treffen. Bislang reicht die Datenlage nicht aus, um verlässliche Aussagen über die Existenz einer verbessernden Wirkung von Antidementiva auf die kognitive Leistungsfähigkeit treffen zu können.

## 6. Diskussion

Auf Grundlage der bisherigen Ergebnisse soll abschließend der Versuch unternommen werden, die Wirkung der dargestellten potenziellen Neuroenhancement-Präparate zusammenfassend zu bewerten. Hiervon ausgehend wird die Frage nach möglichem weiteren Handlungsbedarf gestellt und diskutiert.

Der aktuelle Forschungsstand bietet nur wenige Anhaltspunkte dafür, dass sich Antidepressiva bei kurzfristiger oder langfristiger Einnahme positiv auf die Stimmung gesunder Menschen auswirken könnten. In den meisten Studien zur Wirkung von Antidepressiva bei Gesunden wurde das Medikament nur einmalig verabreicht. Selbst jene Studien, die eine Mehrfachgabe beinhalteten, erstreckten sich zu selten über einen ausreichend langen Zeitraum, um aussagekräftige Resultate zu möglichen Neuroenhancement-Effekten von Antidepressiva zu zeigen. Dies mag daran liegen, dass die Mehrzahl der berücksichtigten Studien nicht zu dem Zweck entworfen worden waren, solche Effekte zu untersuchen. Eventuell „verbessern“ Antidepressiva die Einstellung von Individuen in einer Weise, die mit den gängigen Testverfahren nur schwer zu erfassen ist. Dies würde die Berichte von und über Menschen erklären, die sich angeblich unter dem Einfluss von Antidepressiva „zum Besseren“ verändert haben.

Hinsichtlich der Antidementiva gilt, dass es für die heute eingesetzten Substanzen nahezu keine Studien gibt, die die Wirkung auf Gesunde empirisch untersuchen. Zudem weisen die wenigen vorhandenen derartigen Studien widersprüchliche Ergebnisse auf.

Eine weitere Gruppe potenzieller Neuroenhancement-Präparate, denen eine Wirkung auf kognitive Fähigkeiten nachgesagt wird, bilden die Psychostimulanzien. Im Fokus dieser Dissertation standen die Stimulanzien Methylphenidat und Modafinil. Für eine kognitiv verbessernde Wirkung des viel diskutierten Stimulans Methylphenidat liegen keine ausreichenden Belege vor. Aus den vereinzelt positiven Befunden ergeben sich noch am ehesten Hinweise auf eine Verbesserung des Arbeitsgedächtnisses. Der allem Anschein nach schon heute weit verbreitete Gebrauch von Methylphenidat zu nicht-medizinischen Zwecken ist mit diesen Studienergebnissen jedoch kaum zu erklären. Diese Nutzungsweisen könnten zum einen darauf zurückzuführen sein, dass das Medikament auch bei oraler Einnahme eine subtile euphorisierende Wirkung entfalten könnte, die bislang nicht in Studien erfasst wurde. Zum anderen spricht die nachweisbare Wirkung von Methylphenidat auf die

Selbstwahrnehmung dafür, dass die Konsumenten womöglich nur den Eindruck haben, unter Einfluss der Substanz leistungsfähiger zu sein. In diesem Fall sollte der Mangel an objektiven Nachweisen für eine leistungssteigernde Wirkung von Methylphenidat unbedingt an die Öffentlichkeit gebracht werden, denn für eine rein subjektive Leistungsverbesserung dürften nur die wenigsten Menschen das Risiko von Nebenwirkungen in Kauf nehmen wollen.

Die überzeugendsten Daten, die für eine positive Wirkung auf gesunde Menschen sprechen, liegen bislang für das Stimulans Modafinil vor. Sein Enhancement-Effekt scheint sich nicht global auf alle kognitiven Leistungen zu erstrecken und wird teilweise vom Wachheitsstatus der Person zum Zeitpunkt der Einnahme bestimmt. Dieser Befund ist nicht weiter verwunderlich, wenn man bedenkt, dass es sich bei Modafinil in erster Linie um eine wachheitsfördernde Substanz handelt. Dementsprechend wurde ein großer Teil der Studien bei Gesunden unter Schlafentzug durchgeführt. Bei kurzem Schlafentzug ließ sich nach einmaliger Einnahme ein positiver Effekt auf Wachheit, Gedächtnis und exekutive Funktionen nachweisen. Bei längerem Schlafentzug mit mehrmaliger Einnahme von Modafinil blieb die Wachheit erhalten, wohingegen Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen nachließen. Der praktische Nutzen einer wiederholten Einnahme erscheint damit fragwürdig, wenn es Enhancement-Interessenten nicht einfach nur darum geht, länger wach, sondern auch länger leistungsfähig zu bleiben. Außerdem wurde in einer der wenigen Studien, die den Einfluss von Modafinil auf die Selbsteinschätzung erforscht haben, eine Tendenz zur Überschätzung der eigenen kognitiven Leistungsfähigkeit festgestellt.

Unter Berücksichtigung der positiven Ergebnisse ist es dennoch nachvollziehbar, dass das Interesse für Modafinil international ständig ansteigt. Dafür gibt es indirekt Evidenz durch die ständig steigenden Verkaufsraten<sup>6</sup>. Gerade in Deutschland dürfte sich dieser Trend in naher Zukunft fortsetzen, nachdem das Medikament, da sein Abhängigkeitspotenzial als gering eingeschätzt wird, nicht mehr dem Betäubungsmittelgesetz unterliegt. Die Nachfrage für ein Mittel wie Modafinil muss vor dem Hintergrund der wachsenden Anforderungen in der heutigen Gesellschaft betrachtet werden. Viele meinen diesen Anforderungen nur entsprechen zu können, wenn sie Arbeitszeiten unter Missachtung des eigenen biologischen Rhythmus immer länger ausdehnen. Insofern ist es nötig, eine öffentliche Debatte über die sozialen Faktoren zu führen, die die Nachfrage nach Modafinil erzeugen. In diesem Rahmen sollte

---

<sup>6</sup> <http://investors.cephalon.com/phoenix.zhtml?c=81709&p=irol-newsArticle&ID=1218693&highlight=>, abgerufen am 27. August 2010



ferner die Frage diskutiert werden, ob und wie die Nutzung dieses Medikaments zu Neuroenhancement-Zwecken reguliert werden sollte.

Der Umgang mit den Möglichkeiten für Neuroenhancement bedarf einer umfassenden Debatte. Eine Gruppe prominenter Wissenschaftler forderte beispielsweise die Freigabe von Substanzen zu Neuroenhancement-Zwecken (Greely et al., 2008). Andere, wie z. B. der US President's Council on Bioethics, lehnen eine derartige Nutzung kategorisch ab (The President's Council on Bioethics, 2003). In einem Memorandum (Galert et al., 2009) plädieren deutsche Wissenschaftler (Philosophen, Medizin-Ethiker, Juristen und auf psychiatrischer Seite der Autor sowie die betreuende Hochschullehrerin) für einen keinesfalls unkritischen, aber durchaus offenen Umgang mit derartigen Präparaten: Viele der intuitiven Einwände gegen pharmakologisches Neuroenhancement seien wenig stichhaltig. Enhancement sei die Fortsetzung eines zum Menschen gehörenden geistigen Optimierungsstrebens mit anderen Mitteln.

Sowohl im bioethischen Diskurs als auch in der populärwissenschaftlichen und Nicht-Fachpresse werden Psychopharmaka und namentlich die hier dargestellten Substanzen oft erwähnt. Anlass zur Besorgnis gibt derzeit jedoch, dass für keines dieser Mittel ausreichende Forschungsergebnisse zur Wirksamkeit und langfristigen Sicherheit vorliegen. Für die hier diskutierten Substanzen – vielleicht mit Ausnahme von Modafinil – gilt, dass beim momentanen Stand der Forschung keine gesicherten Aussagen über mögliche Enhancement-Wirkungen getroffen werden können. Das sollte uns bewusst sein, wenn wir uns mit Fragen der Entwicklung und Regulierung von Möglichkeiten des psychopharmazeutischen Neuroenhancements befassen. Sollte sich ein öffentliches Interesse an der Nutzung dieser Möglichkeiten durchsetzen, wären gezielte Forschungsanstrengungen erforderlich, um das Neuroenhancement-Potenzial verfügbarer Substanzen festzustellen oder neue Substanzen dieser Art zu entwickeln. Aber auch ohne dezidiert und spezifisch darauf ausgerichtete Forschungsprojekte ist es wahrscheinlich nur eine Frage der Zeit, bis im Zuge der intensiven Suche nach neuen therapeutischen Wirkstoffen potente Neuroenhancement-Präparate identifiziert werden. Die hier untersuchten Substanzen, aber auch sämtliche Präparate, deren Enhancement-Potenzial derzeit in wissenschaftlichen Studien erprobt wird, waren ursprünglich auf eine therapeutische Zielsetzung ausgerichtet. Aus pharmakologischer Sicht spielt es aber durchaus eine Rolle, ob mit einem Eingriff ein gestörtes System korrigiert oder ein normal funktionierendes optimiert werden soll. Daher wäre es vermutlich erfolgsversprechender, bei der Entwicklung von Neuroenhancement-Präparaten künftig von

vornherein die Zielgruppe der Gesunden in den Blick zu nehmen. Doch solange die öffentliche Meinung zum Neuroenhancement oder „Hirndoping“ von latenter bis offener Ablehnung geprägt ist, dürfte sich kaum ein Pharmaunternehmen zu einer solchen Forschungsstrategie bekennen. Andererseits wird die Pharmabranche trotz der Sorge um ihr Image gewiss nicht die potenziellen Absatzmöglichkeiten für kognitiv und emotional stärkende Mittel bei Gesunden aus den Augen verlieren. Es ist stattdessen sogar zu befürchten, dass Firmen und Ärzte diesen Markt mehr und mehr indirekt bedienen, indem sie immer höhere Standards geistiger und psychischer Gesundheit geltend machen, sodass schon kleine Abweichungen als therapiebedürftig gelten – das bis jetzt Normale wird zunehmend pathologisiert.

Wenn sich hingegen die Ansicht durchsetzen würde, dass pharmazeutisches Neuroenhancement nicht prinzipiell abzulehnen ist, müsste die Pharmabranche die Entwicklung entsprechender Präparate nicht länger unter dem Deckmantel der Therapie durchführen und der Staat könnte sachgerechte Regelungen erlassen. Insbesondere wäre es empfehlenswert, für Neuroenhancement-Präparate höhere Sicherheits- und Wirksamkeitsstandards als in der therapeutischen Pharmaforschung festzusetzen, weil es „nur“ um Leistungs- und Befindlichkeitsverbesserungen statt um Heilung oder Linderung von Beschwerden geht – bei denen man größere Nebenwirkungen in Kauf nimmt und selbst kleinsten Hoffnungschancen nachgeht.

Eines der wichtigsten Ergebnisse dieser Dissertation mag der Nachweis des Mangels an empirischen und experimentellen Daten zu den Neuroenhancement-Effekten bekannter psychotroper Substanzen sein. Gemessen am hier zusammengefassten Stand der Forschung, erscheinen viele Medienberichte über die Möglichkeiten, durch Einnahme von Psychopharmaka positiven Einfluss auf die Stimmung oder auf kognitive Fähigkeiten zu nehmen, als übertrieben. Da solche Berichte viele Menschen dazu animieren könnten, das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen ohne therapeutischen Grund auf sich zu nehmen, ist wichtig hervorzuheben, wie ungewiss das Eintreten der gesuchten Enhancement-Effekte tatsächlich ist. Aber da andererseits absehbar ist, dass in nicht allzu ferner Zukunft wirksame und nebenwirkungsarme Neuroenhancement-Mittel verfügbar sein werden, sollten die Gesellschaft und ihre Regulierungsorgane sich schon heute mit den Fragen befassen, die diese Mittel aufwerfen.

## 7. Literatur

- Academy of Medical Sciences (2008). *Brain science, addiction and drugs*.
- Babcock, Q. & Byrne, T. (2000). Student perceptions of methylphenidate abuse at a public liberal arts college. *J Am Coll Health, 49*, 143-145.
- Ballon, J. S. & Feifel, D. (2006). A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatr, 67*, 554-566.
- Barrett, S. P., Darredeau, C., Bordy, L. E., & Pihl, R. O. (2005). Characteristics of methylphenidate misuse in a university student sample. *Can J Psychiatry, 50*, 457-461.
- Beglinger, L. J., Gaydos, B. L., Kareken, D. A., Tangphao-Daniels, O., Siemers, E. R., & Mohs, R. C. (2004). Neuropsychological test performance in healthy volunteers before and after donepezil administration. *J Psychopharmacol, 18*, 102-108.
- Beglinger, L. J., Tangphao-Daniels, O., Kareken, D. A., Zhang, L., Mohs, R., & Siemers, E. R. (2005). Neuropsychological test performance in healthy elderly volunteers before and after donepezil administration: a randomized, controlled study. *J Clin Psychopharmacol, 25*, 159-165.
- Camp-Bruno, J. A. & Herting, R. L. (1994). Cognitive effects of milacemide and methylphenidate in healthy young adults. *Psychopharmacology, 115*, 46-52.
- Center for Reviews and Dissemination (2001). *Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews*. CRD Publications.
- Chuah, L. Y. & Chee, M. W. (2008). Cholinergic augmentation modulates visual task performance in sleep-deprived young adults. *J Neurosci, 28*, 11369-11377.
- Chuah, L. Y., Chong, D. L., Chen, A. K., Rekshan, W. R., III, Tan, J. C., Zheng, H. et al. (2009). Donepezil improves episodic memory in young individuals vulnerable to the effects of sleep deprivation. *Sleep, 32*, 999-1010.
- DAK-Gesundheitsreport (2009). Schwerpunktthema Doping am Arbeitsplatz. 37-91.
- Daniels, N. (2000). Normal functioning and the treatment-enhancement distinction. *Camb Q Healthc Ethics, 9*, 309-322.
- de Jongh R., Bolt, I., Schermer, M., & Olivier, B. (2008). Botox for the brain: enhancement of cognition, mood and pro-social behavior and blunting of unwanted memories. *Neurosci Biobehav Rev, 32*, 760-776.
- Dumont, G. J., de-Visser, S. J., Cohen, A. F., & van-Gerven, J. M. (2005). Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects. *Brit J Clin Pharmacol, 59*, 495-510.

- Eddy, D., Storm, W., French, J., Barton, E., & Cardenas, R. (2005). An assessment of modafinil for vestibular and aviation-related effects. *United States Air Force Research Laboratory Report, AFRL-HE-BR-TR-2005-0129*.
- FitzGerald, D. B., Crucian, G. P., Mielke, J. B., Shenal, B. V., Burks, D., Womack, K. B. et al. (2008). Effects of donepezil on verbal memory after semantic processing in healthy older adults. *Cogn Behav Neurol*, *21*, 57-64.
- Franke, A. G. & Lieb, K. (2010). Psychopharmakologisches Neuroenhancement und "Hirndoping": Chancen und Risiken. *Bundesgesundheitsbl*, *53*, 853-859.
- Galert, T., Bublitz, C., Heuser, I., Merkel, R., Repantis, D., Schöne-Seifert, B. et al. (2009). Das optimierte Gehirn. Ein Memorandum zu Chancen und Risiken des Neuroenhancements. *Gehirn&Geist*, *11*, 40-48.
- Gilbert, J. G., Donnelly, K. J., Zimmer, L. E., & Kubis, J. F. (1973). Effect of magnesium pemoline and methylphenidate on memory improvement and mood in normal aging subjects. *Int J Aging Hum Dev*, *4*, 35-51.
- Gobbi, G., Slater, S., Boucher, N., Debonnel, G., & Blier, P. (2003). Neurochemical and psychotropic effects of bupropion in healthy male subjects. *J Clin Psychopharm*, *23*, 233-239.
- Greely, H., Sahakian, B., Harris, J., Kessler, R. C., Gazzaniga, M., Campbell, P. et al. (2008). Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature*, *456*, 702-705.
- Gron, G., Kirstein, M., Thielscher, A., Riepe, M. W., & Spitzer, M. (2005). Cholinergic enhancement of episodic memory in healthy young adults. *Psychopharmacology*, *182*, 170-179.
- Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2004). Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *Am J Psychiatr*, *161*, 1256-1263.
- Hart, C. L., Haney, M., Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (2002). Effects of the NMDA antagonist memantine on human methamphetamine discrimination. *Psychopharmacology*, *164*, 376-384.
- Healy, D. (2004). *Let Them Eat Prozac: The Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression*. NYU Press.
- Higgins, J. & Green, S. (2006). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 4.2.6 [updated September 2006]*. The Cochrane Library, Issue 4, 2006. Chichester, UK, John Wiley & Sons, Ltd.
- Holsboer, F., Gruender, G., & Benkert, O. (Hrsg.) (2007). *Handbuch der Psychopharmakotherapie*. Berlin: Springer.
- Knutson, B., Wolkowitz, O. M., Cole, S. W., Chan, T., Moore, E. A., Johnson, R. C. et al. (1998). Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatr*, *155*, 373-379.

- Kramer, P. (1993). *Listening to Prozac*. New York, NY: Penguin Books.
- Larriviere, D., Williams, M. A., Rizzo, M., & Bonnie, R. J. (2009). Responding to requests from adult patients for neuroenhancements: guidance of the Ethics, Law and Humanities Committee. *Neurology*, *73*, 1406-1412.
- Lee, H. & Birks, J. (2004). Ginkgo biloba for cognitive improvement in healthy individuals. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Protocols 2004 Issue.1*. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.
- Lieb, K. (2010). *Hirndoping: Warum wir nicht alles schlucken sollten*. Mannheim: Artemis & Winkler.
- Lieb, K. (2010b). *Neuropharmacological Cognitive Enhancement: Chances and Risks*. Cognitive Enhancement: Ethics and Society; Sept. 14., Mainz, Deutschland.
- Luber, B., Kinnunen, L. H., Rakitin, B. C., Ellsasser, R., Stern, Y., & Lisanby, S. H. (2007). Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: frequency- and time-dependent effects. *Brain Res*, *1128*, 120-129.
- Luber, B., Stanford, A. D., Bulow, P., Nguyen, T., Rakitin, B. C., Habeck, C. et al. (2008). Remediation of sleep-deprivation-induced working memory impairment with fMRI-guided transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex*, *18*, 2077-2085.
- Maher, B. (2008). Poll results: look who's doping. *Nature*, *452*, 674-675.
- McCabe, S. E., Teter, C. J., Boyd, C. J., & Guthrie, S. K. (2004). Prevalence and correlates of illicit methylphenidate use among 8th, 10th, and 12th grade students in the United States, 2001. *J Adolesc Health*, *35*, 501-504.
- Minzenberg, M. J. & Carter, C. S. (2008). Modafinil: A Review of Neurochemical Actions and Effects on Cognition. *Neuropsychopharmacology*, *33* (7), 1477-502.
- Muller, U., Suckling, J., Zelaya, F., Honey, G., Faessel, H., Williams, S. C. et al. (2005). Plasma level-dependent effects of methylphenidate on task-related functional magnetic resonance imaging signal changes. *Psychopharmacology*, *180*, 624-633.
- Naylor, H., Halliday, R., & Callaway, E. (1985). The effect of methylphenidate on information processing. *Psychopharmacology (Berl)*, *86*, 90-95.
- Racine, E. & Forlini, C. (2008). Cognitive Enhancement, Lifestyle Choice or Misuse of Prescription Drugs? *Neuroethics*, *3*, 1-4.
- Rammsayer, T. H. (2001). Effects of pharmacologically induced changes in NMDA-receptor activity on long-term memory in humans. *Neurobiol Learn Mem*, *8*, 20-25.
- Rammsayer, T. H. (2003). NMDA receptor activity and the transmission of sensory input into motor output in introverts and extraverts. *Q J Exp Psychol B*, *56*, 207-221.
- Rammsayer, T. H. (2006). Effects of pharmacologically induced changes in NMDA receptor activity on human timing and sensorimotor performance. *Brain Res*, 407-416.

- Repantis, D., Laisney, O., & Heuser, I. (2010a). Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacol Res*, *61*, 473-481.
- Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O., & Heuser, I. (2009). Antidepressants for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Poiesis Prax*, *6*, 139-174.
- Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O., & Heuser, I. (2010b). Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res*, *62*, 187-206.
- Schöne-Seifert, B. & Talbot, D. (2010). (Neuro-)Enhancement. In Helmchen, H. & Sartorius, N. (Hrsg.), *Ethics in Psychiatry* (2nd ed.), Berlin: Springer.
- Schugens, M. M., Egerter, R., Daum, I., Schepelmann, K., Klockgether, T., & Loschmann, P. A. (1997). The NMDA antagonist memantine impairs classical eyeblink conditioning in humans. *Neurosci Lett*, *224*, 57-60.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests; Administration, norms, and commentary*. (2nd ed.) New York: Oxford University Press, Inc.
- Stoops, W. W., Lile, J. A., Fillmore, M. T., Glaser, P. E., & Rush, C. R. (2005). Reinforcing effects of methylphenidate: influence of dose and behavioral demands following drug administration. *Psychopharmacology*, *177*, 349-355.
- Strauss, J., Lewis, J. L., Klorman, R., Peloquin, L. J., Perlmutter, R. A., & Salzman, L. F. (1984). Effects of methylphenidate on young adults' performance and event-related potentials in a vigilance and a paired-associates learning test. *Psychophysiology*, *21*, 609-621.
- Sulzer, D., Sonders, M. S., Poulsen, N. W., & Galli, A. (2005). Mechanisms of neurotransmitter release by amphetamines: a review. *Prog Neurobiol*, *75*, 406-433.
- Talbot, M. (2009). Brain Gain. *The New Yorker*.
- Teter, C. J., McCabe, S. E., Cranford, J. A., Boyd, C. J., & Guthrie, S. K. (2005). Prevalence and motives for illicit use of prescription stimulants in an undergraduate student sample. *J Am Coll Health*, *53*, 253-262.
- Teter, C. J., McCabe, S. E., LaGrange, K., Cranford, J. A., & Boyd, C. J. (2006). Illicit use of specific prescription stimulants among college students: prevalence, motives, and routes of administration. *Pharmacotherapy*, *26*, 1501-1510.
- The Economist (2008). All on the mind. *The Economist*.
- The President's Council on Bioethics (2003). *Beyond Therapy: Biotechnology and the Pursuit of Happiness*. Washington, D.C.
- Tse, W. S. & Bond, A. J. (2002). Serotonergic intervention affects both social dominance and affiliative behaviour. *Psychopharmacology*, *161*, 324-330.

- Tse, W. S. & Bond, A. J. (2003). Reboxetine promotes social bonding in healthy volunteers. *J Psychopharmacol*, *17*, 189-195.
- Tse, W. S. & Bond, A. J. (2006). Noradrenaline might enhance assertive human social behaviours: an investigation in a flatmate relationship. *Pharmacopsychiatry*, *39*, 175-179.
- Turner, D. C., Robbins, T. W., Clark, L., Aron, A. R., Dowson, J., & Sahakian, B. J. (2003). Relative lack of cognitive effects of methylphenidate in elderly male volunteers. *Psychopharmacology*, *168*, 455-464.
- Volkow, N. D. (2006). Stimulant medications: how to minimize their reinforcing effects? *Am J Psychiatr*, *163*, 359-361.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Logan, J., Alexoff, D., Zhu, W., Telang, F. et al. (2009). Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications. *JAMA*, *301*, 1148-1154.
- Volkow, N. D. & Swanson, J. M. (2003). Variables that affect the clinical use and abuse of methylphenidate in the treatment of ADHD. *Am J Psychiatr*, *160*, 1909-1918.
- Wilens, T. E., Adler, L. A., Adams, J., Sgambati, S., Rotrosen, J., Sawtelle, R. et al. (2008). Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *47*, 21-31.
- World Health Organisation (2001). *The World Health Report 2001 - Mental Health: New Understanding*. Genf: New Hope.
- Yesavage, J. A., Mumenthaler, M. S., Taylor, J. L., Friedman, L., O'Hara, R., Sheikh, J. et al. (2002). Donepezil and flight simulator performance: effects on retention of complex skills. *Neurology*, *59*, 123-125.

## Anhang

### Anteilerklärung

Der Promovend Dimitrios Repantis hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

#### **Publikation 1:**

Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O., Heuser, I. *Antidepressants for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review*. Poiesis Prax (2009); 6, 139-174.

60 Prozent

*Beitrag im Einzelnen:* Entwicklung und Definition der Fragestellung in Zusammenarbeit mit der Seniorautorin, Studienplanung und Konzeption der geplanten Datenerhebung, Bestimmung der Recherchekriterien, Entwicklung und Testung der Suchstrategien, Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Studien, Datenerhebung, Beteiligung an der Dateneingabe, Beteiligung an der Durchführung der Metaanalysen, Manuskripterstellung, Veröffentlichung der Ergebnisse (corresponding author).

#### **Publikation 2:**

Repantis, D., Laisney, O., Heuser, I. *Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review*. Pharmacol Res (2010); 61, 473-481.

75 Prozent

*Beitrag im Einzelnen:* Entwicklung und Definition der Fragestellung in Zusammenarbeit mit der Seniorautorin, Studienplanung und Konzeption der geplanten Datenerhebung, Bestimmung der Recherchekriterien, Entwicklung und Testung der Suchstrategien, Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Studien, Datenerhebung, Beteiligung an der Dateneingabe, Beteiligung an der Testung und Ausschluss einer mögliche Metaanalyse, Manuskripterstellung, Veröffentlichung der Ergebnisse (corresponding author).

#### **Publikation 3:**

Repantis, D., Schlattmann, P., Laisney, O., Heuser, I. *Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review*. Pharmacol Res. (2010); 62, 187-206.

70 Prozent

*Beitrag im Einzelnen:* Entwicklung und Definition der Fragestellung in Zusammenarbeit mit der Seniorautorin, Studienplanung und Konzeption der geplanten Datenerhebung, Bestimmung der Recherchekriterien, Entwicklung und Testung der Suchstrategien, Literaturrecherche und Auswahl der relevanten Studien, Datenerhebung, Beteiligung an der Dateneingabe, Beteiligung an der Durchführung der Metaanalysen, Manuskripterstellung, Veröffentlichung der Ergebnisse (corresponding author).

Betreuende Hochschullehrerin

Promovend

---

Prof. Dr. Isabella Heuser

---

Dimitrios Repantis



## **Lebenslauf**

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

## Publikationsliste

Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I (2009) *Antidepressants for Neuroenhancement in Healthy Individuals: a systematic review*. *Poiesis Prax* 6:139-174.

Repantis D, Laisney O, Heuser I (2010) *Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine for Neuroenhancement in Healthy Individuals: a systematic review*. *Pharmacol Res*; 61, 473-481.

Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I (2010) *Modafinil and Methylphenidate for Neuroenhancement in Healthy Individuals: a systematic review*. *Pharmacol Res*; 62, 187-206.

Repantis D (2009) *Die Wirkung von Psychopharmaka bei Gesunden*. In: Wienke A, Eberbach WH, Kramer HJ, Janke K (Hrsg.), *Die Verbesserung Des Menschen: Tatsächliche Und Rechtliche Aspekte Der Wunscherfüllenden Medizin*. Springer, Heidelberg/New York; 63-68.

Galert T, Bublitz C, Heuser I, Merkel R, Repantis D, Schöne-Seifert B, Talbot D (2009) *Das Optimierte Gehirn. Ein Memorandum Zu Chancen Und Risiken Des Neuroenhancements*. *Gehirn&Geist* 11; 40-48.

Repantis D, Peters O (2010) *Kognitive Störung Und Demenz: Frühe Symptome Bei Chorea Huntington*. *Neurotransmitter* 01.2010.

Luborzewski A, Repantis D, Quante A (2010) *Dissoziative Anfälle bei Persönlichkeitsstörung*. *Neurotransmitter* 03.2010.

### **Selbständigkeitserklärung**

„Ich, Dimitrios Repantis, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Psychopharmakologische Interventionen für Neuroenhancement bei gesunden Menschen*“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 09. Oktober 2011

Dimitrios Repantis

## **Danksagung**

Ich danke insbesondere Frau Prof. Dr. Isabella Heuser für die stetige und konstruktive Betreuung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit.

Ebenso danke ich für die anregende Zusammenarbeit mit Herrn Christoph Bublitz LL.B., Herrn Dr. Thorsten Galert, Herrn Prof. Dr. Reinhard Merkel, Frau Prof. Dr. Bettina Schöne-Seifert und Frau Davinia Talbot M.A.. Während der über dreijährigen Zusammenarbeit in unserer Forschungs Kooperation haben sie mich in vielen kritischen und freundschaftlichen Diskussionen zu kreativer Arbeit ermuntert und haben mich dabei an ihrer großen Erfahrung teilhaben lassen.

Für eine stetige und hilfreiche Unterstützung bei statistischen Fragen möchte ich Herrn PD. Dr. Peter Schlattmann und Frau Dipl.-Psych. Oona Laisney danken.

Ein besonderer Dank gilt allen Wissenschaftlern deren Ergebnisse ich analysieren durfte.

Mein herzlicher Dank geht auch an meine Freunde für deren Unterstützung, die kritischen Lesungen meiner Manuskripte und ihre konstruktiven Vorschläge, die mir eine wertvolle Hilfe waren.

Nicht zuletzt danke ich meine Familie für ihren unermüdlichen Beistand.