

Neuroenhancement – Hirndoping

Marco Weiergräber und Karl Broich, Bonn

Jüngste pharmakoepidemiologische Studien zeigen, dass pharmakologisches Neuroenhancement (pNE) und Mood Enhancement global expandierende Phänomene mit deutlich unterschiedlich regionaler Ausprägung sind. Soziokulturelle, gesundheitspolitische und regulatorische Aspekte spielen neben der ärztlichen Versorgung und den Verschreibungspraktiken eine zentrale Rolle. In Deutschland sind die Prävalenzen des pNE im weltweiten Vergleich noch gering. Egoistische Motivationen im Rahmen einer kognitiven Leistungssteigerung sowie emotionalen Stabilität und Anpassungsfähigkeit stehen für den individuellen Anwender im Vordergrund. Als Substanzgruppen werden sowohl Genussmittel als auch Arzneimittel herangezogen und umfassen unter anderem Purine, Methylxanthine, Phenylethylamine, Modafinil, Nootropika und Antidepressiva, aber auch Benzo-



Neuroenhancement – Mind Doping

Pharmacological neuroenhancement and mood enhancement are expanding global phenomena influenced by culture, health care systems and drug regulation. The major driving force for neuroenhancement and mood enhancement is increased attention and vigilance, better performance in learning and memory, mood stability and improved social interaction. Most applicants use drugs originally designated for dementia, attention and sleep disorders, and depression. Utilisation of related drugs in terms of pharmacological neuroenhancement (pNE) in healthy individuals is off-label per definition and the acquisition and distribution is illegal depending on national regulations. Here, we provide an overview of the basic definitions in pNE, motivation for pNE and national and global pharmacoepidemiological characteristics of pNE. We then present the different pharmacological classes, i. e. purines and methylxanthines, phenylethylamine, modafinil, nootropics and antidepressants and point out their pharmacodynamical profile. Special attention will be paid to the norepinephrine/dopamine and cholinergic receptors and transporter systems but also to functional interaction with adenosine, serotonin and the glutamate receptor systems. Meta-analysis revealed that efficacy reported in, e. g., ADHD or dementia patients cannot be translated to healthy individuals. A verified positive effect on attention and vigilance has only been reported for some phenylethylamines and modafinil. Given the strong efforts in drug research and development of new antidementive drugs, it is likely that new innovative drugs will dramatically enhance pNE and mood enhancement. Drug regulatory actions and public/political discussions are mandatory to meet the ethical and legal challenges of pNE and mood enhancement in the future.

Key words: antidementives, antidepressants, attention, memory, nootropics, pharmacodynamics, physiology, psychostimulants

diazepine, Betablocker und Cannabis. Pharmakodynamisch sind insbesondere die noradrenergen/dopaminergen und cholinergen Rezeptor- und Transportersysteme oder auch Interaktionen mit dem Adenosin-, Serotonin- und Glutamat-Rezeptorsystem als Target-Strukturen von Bedeutung. Metaanalysen von randomisiert-kontrollierten Studien bei Gesunden zeigen, dass positive Effekte auf Aufmerksamkeit und Vigilanz, Lernen und Gedächtnis bei pNE nicht oder nur in sehr eingeschränktem Maße verifizierbar sind. So sind nur bei einigen Phenylethylaminen und Modafinil belegbare positive Effekte auf Aufmerksamkeit und Vigilanz erkennbar und mit den Wirkungen bei Coffein-haltigen Genussmitteln vergleichbar. Die zukünftige Entwicklung neuer Antidementiva wird die Verfügbarkeit und auch den potenziellen Missbrauch von pNE jedoch weiter beflügeln. Gesellschaftliche Aufklärung, restriktive regulative Maßnahmen und konsequente ärztliche Versorgungspraktiken sind zur Eindämmung des Phänomens Neuroenhancement mit seinen gesellschaftlichen, medizinischen und ethischen Dimensionen zwingend erforderlich. **Schlüsselwörter:** Antidementiva, Antidepressiva, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Nootropika, Psychostimulanzien

Psychopharmakotherapie 2019;26:117–27.

Begriffsdefinition und gesellschaftliche Bedeutung des Neuroenhancement

Neuroenhancement bzw. „Hirndoping“ hat in den letzten Jahren zunehmende mediale und gesellschaftliche Präsenz erfahren und ist auch wissenschaftlich in den Fokus der Betrachtung gerückt [12, 44, 54]. Vielfältige, zum Teil auch populärwissenschaftliche Termini und Paraphrasen wie „Neuroenhancement“, „Neuropusher“, „Brainbooster“, „Mind Doping“, „Smart Drugs“, „Viagra for the Brain“, „Botox for the Brain“, „Cognitive Enhancement“, „Gehirndoping“, „Wettrüsten im Kopf“, „Nootropika“ und „kosmetische Pharmakolo-

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

Prof. Dr. Karl Broich, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, E-Mail: Karl.Broich@bfarm.de

gie“ demonstrieren nicht nur eine weitreichende begriffliche Unschärfe, sie pointieren in ihren Anglizismen auch den Ursprung dieser „Bewegung“. Für eine wissenschaftlich basierte Herangehensweise an das Phänomen des Neuroenhancement ist eine konsentrierte Begriffsbestimmung zunächst unverzichtbar [25, 26, 45]. So beinhaltet pharmakologisches Neuroenhancement (pNE) definitorisch den Versuch gesunder Menschen, fundamentale Leistungsparameter des Gehirns (Aufmerksamkeit und Vigilanz, Lernen und Gedächtnis, etc.) durch die Einnahme rezeptpflichtiger Arzneimittel zu augmentieren. Die Einnahme ist hierbei weder primär- noch sekundärpräventiv indiziert. Die pharmakologisch aktiven Verbindungen sind nicht ärztlich verordnet und der Konsum erfolgt nicht aus Genussgründen [13, 45], obwohl auch Genussmittel als Neuroenhancer Anwendung finden. Insbesondere bei pflanzlichen Inhaltsstoffen, wie dem Coffein oder Ginkgo-biloba-Extrakten, definieren Teleologie, Motivation und Grad der Dosierung den Genuss- oder Enhancement-Charakter. Es existieren daher definitorische Grauzonen, da eine klare Trennung aufgrund begrifflicher und inhaltlicher Unschärfen nur bedingt möglich ist [34]. Nicht unerwähnt bleiben darf, dass auch international rezeptierfähige Arzneimittel und illegale Drogen für das pNE herangezogen werden.

Neben dem pNE existieren weitere Enhancement-Verfahren, die auf chirurgischen, neurotechnologischen Methoden (LF-rTMS [low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation], tDCS [transcranial direct-current stimulation], tiefe Hirnstimulation mittels Tiefenelektroden, ZNS-Interface) oder behavioralen Ansätzen beruhen [34]. Während das chirurgische und neuro/magnetstimulatorische Enhancement vor einigen Jahren noch weitgehend experimentellen oder fiktiven Charakter hatte, wird es in den letzten Jahren vor allem im Zusammenhang mit der Brain-Computer-Interface-Technologie bzw. dem Mensch-Maschine-Hybrid („cybernetic organism“) zunehmend konkret.

Vielfach wird angemerkt, dass die mediale Berichterstattung insbesondere zu pNE die realen Verhältnisse dramatisiert [77]. So wurde pNE unter gesunden Studenten bereits als gewohnheitsmäßiges Prozedere charakterisiert und als Alarmsignal gewertet [65]. In einigen Fällen ist die wissenschaftliche Beweislage für eine derartige Zunahme noch gering. Insbesondere definitorische Unzulänglichkeiten und Inkonsistenzen beeinträchtigten die Aussagekraft zur Prävalenz des pNE in vielen großangelegten Erhebungen und kulturübergreifenden Betrachtungen [49]. So variieren beispielsweise die Angaben zur Lebenszeitprävalenz für den nicht medizinisch indizierten Einsatz von verschreibungspflichtigen Stimulanzien in den USA von 5 % bis 35 % [89, 90], ohne dass die spezifischen persönlichen Zielsetzungen und Erwartungen der Anwendung eruiert worden wären. Erhebungen aus Deutschland legen geringere Prävalenzen nahe und reichen bei Universitätsstudenten beispielsweise von 0,8 % [25] bis zu 2,0 % [46]. Detaillierte

epidemiologische Betrachtungen unter Berücksichtigung der motivationalen Ursachen sind daher essenziell und werden weiter unten vorgestellt.

Motivationale Grundlagen für pNE

Die wesentlichen Motivationen zur Durchführung von pNE durch gesunde Anwender lassen sich systematisch charakterisieren als [34]:

- sogenanntes *kognitives Neuroenhancement*: Die Steigerung geistiger Leistungsparameter im Bereich Aufmerksamkeit, Vigilanz, Lernen und Gedächtnis sowie Konzentrationsfähigkeit steht hier im Vordergrund.
- sogenanntes *emotionales Neuroenhancement (Stimmungsenhancement, Mood Enhancement)*: Eine optimierte Grundstimmung und/oder eine Modulation von Persönlichkeitsmerkmalen wie Interaktionsfähigkeit und soziale Kompetenz stehen im Fokus. Auch eine begleitende positive Wirkung auf kognitive Parameter wird beim emotionalen Enhancement von den Anwendern antizipiert.
- sogenanntes *moralisches Neuroenhancement und negatives Neuroenhancement (Extinktion traumatischer Gedächtnisinhalte)*: Moralisches Enhancement gewinnt zuletzt immer zentralere Aufmerksamkeit. Im Trauma-therapeutischen Bereich ist die Inhibition der Neukonsolidierung potenziell traumatischer Gedächtnisogramme sowie die Auslöschung vorhandener traumatischer Gedächtnisinhalte ein vielversprechendes Anwendungsgebiet. Aber auch eine empathische Limitierung (empathische Ermüdung, empathische Fatigue) im Angesicht von physischer und psychischer Erschöpfung kommt als potenzielles Applikationsfeld infrage. Wie bei kognitivem und emotionalem Enhancement sind die Gefahren des direkten und indirekten moralischen Enhancement, wie Einschränkung von Freiheit und Autonomie, Versagen und moralische Zersetzung, vielfältig [21].

Die gegenwärtige, höchst kompetitive Arbeits- und Anspruchskultur in Kombination mit der Idealisierung einer erfüllten privaten Lebenswirklichkeit erfordert dauerhafte Leistungsbereitschaft und Leistungsfähigkeit auf kognitiver Ebene sowie emotionale Stabilität insbesondere unter Stresssituationen. Diese tatsächlichen und/oder gefühlten Belastungsszenarien erfahren im Berufsleben ihre quantitative Beschreibung durch omniprärente Evaluations- und Rating-Prozesse, welche die Produktivität des Menschen auf vermeintlich einfache Weise transparent zu machen scheinen. Hinzu kommen gesellschaftlich-medial indoktrinierte Erwartungshaltungen und Idealisierungsprozesse an ein scheinbar erfülltes Berufs- und Familienleben. So wird der maximale Ausbau von möglichen Talenten und Fähigkeiten, die keiner Restriktion durch individuelle körperliche und geistige Unzulänglichkeiten unterliegen, zur höchsten Maxime. Für eine zunehmende Zahl von Menschen stellt das pNE offensichtlich eine potenzielle Ausweichstrategie aus diesem soziokulturellen Druckszenario dar.

Während sich die Anwendungsmuster von pNE nicht signifikant zwischen Männern und Frauen unterscheiden, gibt es durchaus geschlechtsspezifische Unterschiede in der Motivationslage [47]. Als globale Motive werden eine verbesserte Performanz in Studium, Beruf und sozialer Interaktion angeführt, weiterhin eine Verbesserung der Konzentration, Reduktion von Müdigkeit und Stärkung des Durchhaltevermögens, aber auch die Induktion eines rauschartigen Zustands, Reduktion von Langeweile, Bewältigungsstrategien, Reduktion emotionalen Stresses (Distress), Verbesserung der Relaxation, gesteigerte sexuelle Performanz und Gewichtsverlust. Frauen wenden pNE vornehmlich zur Lernunterstützung an, zur Stärkung des Durchhaltevermögens, zur Reduktion von Müdigkeit, zur Stressreduktion und zwecks Gewichtsreduktion. Bei Männern spielen insbesondere aber auch die Induktion rauschähnlicher Zustände und eine vermeintlich bessere sexuelle Performanz eine entscheidende Rolle [47].

Neben den oben dargelegten ausschließlich egoistischen (Ich-bezogenen) Beweggründen, können auch altruistische (gesellschaftliche) Motive für pNE von Bedeutung sein. Letzteres betrifft insbesondere spezifische Berufsgruppen (z. B. Soldaten, Ärzte) in Ausnahme-/Katastrophensituationen. Unter ethischen Gesichtspunkten bedürfen diese letzteren Applikationsgebiete einer differenzierten Betrachtung.

Positive Erwartungshaltung und kritische Reflektion bei pNE

Positive wie negative Erwartungshaltungen sind gerade im Bereich des pNE von großer Bedeutung. Der DAK Gesundheitsreport 2009 zeigt, dass 25 % der Befragten Hirndoping subjektiv für vertretbar halten. Während noch 50 % befürchten, die Risiken könnten den Nutzen überwiegen (neg. benefit/risk), schätzen 20 % den Nutzen höher ein (pos. benefit/risk). 60 % schließen Hirndoping zu diesem Zeitpunkt kategorisch für sich aus, jedoch nur 3 % aus ethischen Gründen, unter anderem wegen eines unverdienten Vorteils. Trotz eines sprunghaften Anstiegs in den Anwendungsraten (s. u.) äußern viele Menschen Besorgnis hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung. In der EU-Studie NERRI (*Neuroenhancement – Responsible Research and Innovation* von 2013–2016) sprachen sich 76 % der Teilnehmer dafür aus, dass pNE keine Anwendung bei Kindern finden sollte und 74 %, dass es behördliche Kontrolle und Überwachung des pNE geben sollte [7]. Dass die individuellen Leistungen des Einzelnen ohne pharmakologische Unterstützung zu würdigen seien und der Arbeitsdruck abnehmen müsse, favorisierten 69 % bzw. 66 % der Befragten [7]. Paradoxerweise sehen jedoch auch 68 % der Studienteilnehmer pNE als Ausdruck der menschlichen Natur, die physiologischen Limitierungen des ZNS zu überwinden, und 71 % als Maßnahme, mit den gesteigerten Anforderungen des Lebens zurecht zu kommen. Weiterhin sind 43 % der Meinung, dass ein aus pharmakovigilatorischer Sicht „sicherer“ Neuro-

enhancer als Konsumprodukt zur Verfügung stehen sollte [7]. Diese Zahlen demonstrieren das ambivalente Verhältnis der Befragten zum Hirndoping. Viele scheinen sich durch die berufliche und private Lebenswirklichkeit zum pNE genötigt zu fühlen, obwohl sie ihm prinzipiell kritisch oder sogar negativ gegenüberstehen. So lehnen in Deutschland etwa 83 % der Erwerbstätigen das pNE ab [18]. Von den Anwendern berichten 21,6 %, dass beispielsweise Psychostimulanzien nicht die Erwartungen erfüllten, 50,4 % waren zufrieden und bei etwa 25 % wurden die Erwartungen übertroffen [47].

Regulatorisch muss festgehalten werden, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis bei pNE definitorisch immer negativ ist, da jedes Psychostimulans ein mehr oder weniger ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil aufweist, jedoch medizinisch bei gesunden Anwendern nicht indiziert ist und daher regulatorisch keinen krankheitsbezogenen Benefit aufweist.

Pharmakoepidemiologische Charakteristika des pNE

Die praktizierende Klientel des pNE umfasst typischerweise Individuen mit hohem geistigen und/oder emotionalen/sozialen Leistungsanspruch, der oft intrinsisch motiviert ist, aber auch extrinsisch aufoktroiert sein kann. Anwender und suszeptible Gruppen sind vor allem Schüler, Studenten und Arbeitnehmer mit überwiegend kognitiver Tätigkeit, die ein situationsbezogenes sporadisches oder ein habituelles pNE betreiben.

Bereits im Jahre 2009 stellte die DAK in ihrem Gesundheitsreport die Ergebnisse einer Befragung von 20 000 Berufstätigen im Alter von 20 bis 50 Jahren vor, wonach 5 % schon einmal „Medikamente zum Hirndoping“ eingenommen hatten; 50 % zur Verbesserung der Stimmungslage und 43 % zur Bekämpfung von Angstsymptomen [17]. Regelmäßiges Hirndoping gaben insgesamt 2 % der Befragten an, woraus sich extrapolativ eine Gesamtanwenderzahl von 800 000 bis 2 000 000 in Deutschland ergab. Der Gesundheitsreport 2015 der DAK zeigt, dass gegenüber der Befragung von 2008 die Verbreitung des pNE zugenommen hat. Knapp 7 % der Befragten gaben an, einmal im Leben pNE betrieben zu haben, inklusive einer Dunkelziffer geht man von 12 % aus. Bei den aktuellen Anwendern (zum Zeitpunkt der Befragung) erbrachte die Erhebung 3 %, inklusive einer Dunkelziffer von bis zu 6 % [18]. Einen aktuellen, habituellen Konsum gaben 2 % an (inklusive Dunkelziffer 3,5 %) [18]. Eine Erhebung der Zeitschrift *Nature* in 60 Ländern aus dem Jahre 2008 zeigte, dass 20 % der Befragten bereits pNE durchgeführt hatten, 80 % befürworteten Hirndoping, 34 % hatten Medikamente aus dem Internet, 14 % aus der Apotheke und 52 % vom einem Arzt erhalten.

Eine US-Studie aus dem Jahre 2006 ergab, dass 8,1 % der Studierenden in ihrem bisherigen Leben und 5,4 % im vorangegangenen Jahr verschreibungspflichtige Substanzen zum pNE eingenommen hatten [30]. In der „Mainzer Studie“ unter Lei-

tung von Franke/Lieb unter 1000 Schülern und 500 Studenten hatten 1 bis 2 % mindestens einmal Hirndoping betrieben, 10 % schlossen Hirndoping kategorisch aus, 80 % sahen als Voraussetzung an, dass Hirndoping keine Nebenwirkungen, Langzeitschäden und Abhängigkeit bewirkt [45]. In einer Online-Umfrage der Zeitschrift *Gehirn & Geist* (2008) äußerten sich 60 % positiv zum Hirndoping [28]. Weitere „unsystematische“ Erhebungen ergaben, dass 17 bis 25 % der US-Studenten Psychostimulanzien verwenden [30], 7 bis 25 % der Amerikaner nehmen regelmäßig Antidepressiva ein und 20 Millionen Amerikaner konsumieren regelmäßig Fluoxetin [26, 45, 62, 63, 66]. Als weitere Befragungen seien die „HISBUS“-Studie [57, 58] sowie die „Kolibri-Studie“ des Robert-Koch-Instituts [73] angeführt.

Eine aktuelle, 2018 für Deutschland erfolgte Erhebung ergab für pNE Prävalenzen von 4,3 % für verschreibungspflichtige Arzneimittel ohne medizinische Indikation, 10,2 % für illegale Arzneimittel/Drogen, 20,3 % für Stimmungsaufheller und 23,4 % für Cannabis [3]. In dieser Studie wurde auch deutlich, dass die Anwendung von pNE auch in Zusammenhang mit einer reduzierten psychologischen Resilienz steht [3].

Im universitären Bildungssystem scheinen nicht alle Fachbereiche gleichermaßen betroffen zu sein. In einer Untersuchung bei österreichischen Studenten zeigte sich, dass Studierende technischer Studiengänge und der Informatik am geringsten von pNE betroffen sind (5,4 %). Der prozentuale Anteil der Anwender nahm über die Naturwissenschaften (11,5 %), die Humanwissenschaften/Sozialwissenschaften (11,5 %), Wirtschafts- und Rechtswissenschaften (12,5 %) zu und gipfelte im Bereich der Medizin, Pharmazie und Psychologie mit 14,9 % [20].

Mit dem *Global Drug Survey* (GDS) im Jahre 2015 und 2017 erfolgte zuletzt eine Web-basierte Erhebung der pNE-Praktiken in verschiedenen Ländern der Welt [8, 47]. Der GDS ist vor allem deswegen von Interesse, weil er die mögliche Einflussnahme soziokultureller Unterschiede (z. B. landesspezifische Ökonomie, Bildungswesen, Leistungsdenken) sowie Unterschiede in der Gesundheitsversorgung und nationalen Regulatorik (legaler und illegaler Zugang zu Arzneimitteln, Verschreibungspraktiken, restriktiver oder „liberaler“ Umgang mit Stimulanzien/Drogen) abbildet und nahelegt, welche Einflussnahme diese Faktoren auf die Verbreitung des pNE haben könnten.

Für die nicht rezeptierte Einnahme von Psychostimulanzien wie Methylphenidat, Dexamphetamin etc. zeigt der GDS 2015/2017, dass pNE mit verschreibungspflichtigen Stimulanzien den höchsten Verbreitungsgrad in den USA hat (18,7 % bzw. 21,6 %), gefolgt von Kanada (8,7 % bzw. 12,5 %), den Niederlanden (8,2 % bzw. 13,5 %) und Belgien (3,6 % bzw. 12,4 %). Innerhalb von zwei Jahren sind hier teils dramatische Anstiege zu verzeichnen. In Deutschland liegen die Werte mit 1,5 % bzw. 3,0 % noch vergleichsweise niedrig. Die geringsten Werte finden sich in Österreich mit 0,8 % bzw. 2,3 % [8, 47].

Bei der nicht rezeptierten missbräuchlichen Anwendung von Modafinil zwecks pNE dominieren im GDS 2015/2017 insbesondere UK (3,2 % bzw. 10,0 %), Australien (2,1 % bzw. 5,5 %) und Kanada (0,8 % bzw. 2,7 %). In den USA ist Modafinil zum pNE weniger gefragt (1,4 % bzw. 4,1 %), ebenso in Deutschland (0,2 % bzw. 1,1 %). Jedoch sind die Zahlen mit wenigen Ausnahmen in fast allen erhobenen Ländern signifikant steigend. Österreich ist mit 0,1 % bzw. 1,0 % Anwendungsrate das positive Schlusslicht in der GDS-Statistik [47].

Für illegale Psychostimulanzien (Kokain, Amphetamin, Methamphetamin) zeigt der GDS 2015/2017 wiederum hohe Anwendungsraten in den USA (4,4 % bzw. 14,7 %), Kanada (3,3 % bzw. 12,4 %), UK (1,9 % bzw. 13,3 %), Frankreich (2,3 % bzw. 12,7 %), Niederlande (4,2 % bzw. 14,1 %), Belgien (2,7 % bzw. 10,8 %) und Ungarn (2,8 % bzw. 10,7 %). Neuseeland (0,7 % bzw. 3,3 %), Portugal (1,0 % bzw. 5,8 %) und die deutschsprachigen Länder (Deutschland [1,7 % bzw. 5,5 %], Österreich [1,5 % bzw. 6,7 %], Schweiz [1,4 % bzw. 5,9 %]) weisen die niedrigsten Raten auf [8, 47].

Zusammenfassend weist der GDS 2015 eine globale Anwendungsrate von legalen und illegalen Substanzen zum pNE von 4,9 % aus. Im Jahre 2017 war die Zahl bereits länderübergreifend um 180 % auf 13,7 % gestiegen, in „Spitzenländern“ sogar um über 300 %.

Etwa 25 % der pNE-Anwender eines GDS-Erhebungsjahres gaben an, im folgenden Jahr die Einnahme zu reduzieren, aber weniger als 3 % würden hierfür professionelle Hilfe suchen. Zwei Drittel der Nutzer berichten bis zu zehn Einnahmen pro Jahr, aber eine tägliche, das heißt habituelle Anwendung von Psychostimulanzien war eher die Ausnahme. Intensivanwender (>100 Anwendungen/Jahr) sind vornehmlich Männer (13,5 %), Frauen dagegen deutlich seltener (4,4 %) [8, 47]. Die meisten Anwender nutzen pNE für eine Dauer von ein bis zwei Wochen, beispielsweise im Rahmen von Examina oder bei beruflichen Arbeitsspitzen 1- bis 2-mal pro Jahr [47].

Verfügbarkeit des pNE

Eine Erhebung unter deutschen Erwerbstätigen, die pNE betreiben, zeigte, dass 53,8 % die Präparate für pNE über eine ärztliche Verordnung (Rezept) akquirieren, 22,4 % ohne ein Rezept unmittelbar aus einer Apotheke [18]. Dieses auch in anderen Ländern auftretende Phänomen ist irritierend, da die meisten Arzneimittel zum pNE rezeptpflichtig oder sogar als BTM gelistet sind und es somit bei Lege-artis-Verordnungen, das heißt bei medizinisch Gesunden, gar nicht auftreten dürfte. Ursächlich müssen die Anwender daher dem behandelnden Arzt entweder eine medizinische Notwendigkeit vortäuschen oder ihn direkt um die Verschreibung von pharmakologischen Neuroenhancern bitten. Letzteres wurde von 40,8 % der Hausärzte angegeben [27]. Es bleibt festzuhalten, dass es aus Perspektive der Verordnung diese Fälle eigentlich gar nicht geben sollte und sie von ärztlicher Seite nicht bedient werden dürften.

Zwei weitere wichtige Akquise-Wege sind sogenannte Abzweigungsstrategien und der Internethandel [45]. Bei Abzweigstrategien werden rezeptpflichtige Arzneimittel an dritte Personen weitergegeben. Der Anteil ist mit 14,1 % vergleichsweise gering [18]. Der Internethandel nimmt in Deutschland ebenfalls nur 8,5 % der Fälle ein [18]. Die EAASM (European Alliance for Access of Safe Medicines, <http://www.eaasm.eu>) erhob 2008, dass 90 % der Internetapotheken den Versand von verschreibungspflichtigen Medikamenten ohne Rezept anbieten (formal bei deutschen Online-Apotheken nicht möglich). Das US National Center on Addition and Substance Abuse (CASA, <http://www.casacolumbia.org>) stellte 2008 fest, dass 85 % der Internetanbieter die Rezeptpflicht ignorieren.

Im Vergleich zu den USA wird in Deutschland somit die Verschreibungspflicht offensichtlich weniger durch Abzweigmechanismen und Internethandel unterlaufen als durch nicht indizierte ärztliche Verordnungen.

International zeichnet der GDS ein anderes Bild: Hier ist in 47,8 % der Fälle der Freundeskreis im Sinne einer Abzweigstrategie die Quelle für pNE. Einen Dealer gaben 11,8 %, das Internet 9,1 % als Quelle an. Familienmitglieder mit Rezept traten in 6,1 % für die Beschaffung in Erscheinung, Ärzte dagegen nur in 3,8 %. Hierbei ist auch zu erwähnen, dass die betreffenden Ärzte in einem Viertel der Fälle die Anwender nicht über Risiken und Nebenwirkungen informierten [47].

Substanzgruppen

Auf die physiologischen Grundlagen von Aufmerksamkeit und Vigilanz, Lernen und Gedächtnis sowie Emotionen wird an dieser Stelle nicht näher eingegangen [87]. Im Folgenden werden die wichtigsten Substanzgruppen in Hinblick auf pharmakodynamische Eigenschaften, ihre Wirksamkeit als potenzielle Neuroenhancer und ihr Nebenwirkungsprofil näher betrachtet. Hinsichtlich der nationalen regulatorischen Besonderheiten sei auf die entsprechenden Dokumentationen der nationalen/übernationalen regulatorischen Behörden verwiesen.

Purine und Methylxanthin-Derivate

Zu den bekanntesten Methylxanthinen zählen Coffein, Theophyllin und Theobromin als Bestandteil vieler Genussmittel sowie weitere Derivate wie Bromotheophyllin, Chlorotheophyllin, Aminophyllin, Dipropylcyclopentylxanthin, Doxofyllin und Paraxanthin. Coffein findet sich unter anderem in der Kaffeebohne (*Coffea arabica*: 0,96–2 %), den Blättern des schwarzen Tees (*Thea sinensis*: 3–5 %), Mate (*Lex paraguayensis*: 1,63 %), der Kolanuss (*Cola niida*: 1–2 %), der Kakaobohne (*Theobroma cacao*: 0,05–0,36 %) und Guarana (*Paullinia*-Arten: ca. 10 %). Theophyllin ist Inhaltsstoff von Teeblättern (0,1 %), Theobromin ein Hauptalkaloid der Kakaobohne (1,5–3 %). Der Gehalt an Coffein liegt bei 30 mg/0,33 l Coca Cola, etwa 60 bis 150 mg/Tasse Kaffee und etwa 80 mg/250 ml bei Energy-Drinks. Coffein-Tabletten enthalten bis 200 mg/Stück [26, 37].

Methylxanthine sind pharmakodynamisch Adenosin-Rezeptorantagonisten. Die relevanten A₁-Rezeptoren weisen eine prä- und postsynaptische Lokalisation auf und vermitteln inhibitorische Effekte. So kommt es durch Disinhibition im intralaminären mediotalamischen Thalamus zu einer Verbesserung kortikaler Leistungen [26]. Die Wirksamkeit als cAMP-Phosphodiesterase-(PDE-)Inhibitor spielt bei den Methylxanthinen dagegen zentralnervös eher eine untergeordnete Rolle, da diese erst bei höheren Dosierungen bedeutsam wird. Auch eine intrazelluläre Mobilisation von Ca²⁺ aus internen Speichern, beispielsweise im Striatum und der Formatio reticularis, wurde beschrieben. So ist das Coffein als wesentlichster Repräsentant der „Soft-Enhancer“ ein Antagonist an A₁-, A_{2A}-, A_{2B}- und A₃-Rezeptoren, ein Antagonist am IP₃-Rezeptor (IP₃R1) sowie ein Aktivator von Ryanodin-Rezeptoren (RyR1–3). Physiologisch scheint auch eine Fokussierung der zerebralen Durchblutung nach aufgabenspezifischen Kriterien zur Coffeinwirkung beizutragen [61].

Das Nebenwirkungsprofil der Methylxanthine umfasst Dosis- und Anwender-abhängig unter anderem Agitiertheit, Reizbarkeit, Tremor, Schmerzen in der Herzgegend, Pulsunregelmäßigkeiten und Extrasystolie, Übelkeit, Magen-Darm-Störungen, Appetitverlust, Dyspepsien und Vomitus. Aus diesem Grunde stellen Hypertonie, Hyperthyreose, Epilepsie, Manie, Schizophrenie, Ulcus ventriculi et duodeni eine Kontraindikation bei der Aufnahme von Methylxanthinen dar [37, 84].

Metaanalysen von pivotalen, randomisiert-kontrollierten Studien (RCT) bei Gesunden zeigen eine Zunahme von Vigilanz und Aufmerksamkeit sowie eine – zum Teil fragliche – Reduktion von Reaktionszeit und Müdigkeit. Ein positiver Effekt auf die Gedächtnisleistung ließ sich hingegen nicht belegen, ebensowenig auf die Stimmung [26]. Auch die subjektive Selbsteinschätzung wird nicht eindeutig positiv beeinflusst [26].

Phenylethylamin-Derivate (Weckamine)

Zur Gruppe der Weckamine zählen unter anderem Dexamfetamin, Lisdexamfetamin, Amfetamin, Metamfetamin, Phenmetrazin, Methylphenidat, Fenetyllin, Pemolin, Ephedrin, Norephedrin, Levopropylhexedrin, Amfepramon, Mefenorex, Fenfluramin und Fenproporex. Pharmakodynamisch handelt es sich um Modulatoren des dopaminergen und noradrenergen Systems. So fördern einige die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin aus präsynaptischen Nervenendigungen (sog. indirekte dopaminerge und noradrenerge Wirkung) und/oder hemmen die Wiederaufnahme/Rückspeicherung (Reuptake) in die präsynaptische Nervenendigung [24, 26]. Für einige Vertreter sind die Angriffspunkte sehr dezidiert bestimmt. So ist Methylphenidat ein Inhibitor des Dopamin-Transporters (DAT, Protein SLC6A3) und des Noradrenalin-Transporters (NET, Protein SLC6A2), welche den Reuptake vermitteln [11,

74]. Anwendung fanden bzw. finden einige Vertreter der Gruppe als Psychoanaleptika und Anorektika. Pharmakotherapeutisch und regulatorisch relevant ist vor allem die Anwendung von Methylphenidat, Dexamfetamin und Lisdexamfetamin (der BtMVV unterliegend) in der Therapie der ADHS.

Das Nebenwirkungsprofil der Weckamine umfasst Euphorie, gesteigertes Selbstvertrauen, erhöhte Aktivität, Reduktion von Müdigkeit und Schläfrigkeit, motorische Unruhe und Logorrhö. Eventuell können dysphorische Angst- und Spannungszustände und Alterationen des vegetativen Systems auftreten. Erkenntnisse zu Langzeiteffekten sind immer noch unzureichend [1]. Es gibt unter anderem tierexperimentelle Hinweise auf Hirnreifungsstörungen bei hohen Methylphenidat-Dosen [31].

Für Methylphenidat sind die Verordnungszahlen von 1998 bis 2008 um das 10-Fache gestiegen (1998: 5 Mio. Tagesdosen [DDD] – 2008: 53 Mio. Tagesdosen) [80]. Nach weiterem stetigem Anstieg bis 2012 haben die Verordnungszahlen von Methylphenidat seitdem leicht abgenommen und lagen 2017 bei 52 Mio. DDD [81]. Die Verordnungszahlen für Atomoxetin, dessen Wirksamkeit deutlich geringer als bei Methylphenidat eingeschätzt wird, sind dagegen gleichbleibend sehr niedrig (2017: 2 Mio. DDD) [81]. Atomoxetin ist für pNE weitgehend irrelevant. Das 2013 in Deutschland auf den Markt gekommene Lisdexamfetamin (Prodrug des Dexamfetamin mit verzögerter Freisetzungskinetik) erfährt seit der Markteinführung starke jährliche Anstiege und lag 2017 bereits bei 9 Mio. DDD [81]. Auch für Dexamfetamin, das 2015 für die ADHS-Therapie zugelassen wurde, sind seit der Markteinführung hohe Zuwachsraten zu verzeichnen (2017: 0,48 Mio. DDD, +51,7% gegenüber 2016) [81].

Obwohl epidemiologische Studien keinen Prävalenzanstieg des ADHS über Jahrzehnte nahelegen, zeigen Krankenkassendaten eine Zunahme der diagnostizierten und behandelten Fälle von ADHS in den letzten 25 Jahren [79]. Insbesondere auch die Zahl der Erwachsenen mit diagnostiziertem ADHS hat zugenommen, da ein nicht exakt definierbarer Anteil an jugendlichen ADHS-Patienten die Symptomatik im Alter fortführt [19, 79]. Interessanterweise nimmt in Deutschland die Zahl der Verordnungen von Stimulanzien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS-Diagnose (zwischen 2009 und 2014) eher ab, bei Erwachsenen mit ADHS ist die Zahl dagegen stark ansteigend, insbesondere bei den Methylphenidat-haltigen Präparaten [2]. Es mag spekuliert werden, in welchem Ausmaß auch Fälle des pNE in diese Zahlen mit Eingang finden.

Im Rahmen des pNE stellt Methylphenidat zweifellos eines der am häufigsten angewandten Stimulanzien dar [46, 48, 50, 82]. Für Methylphenidat erfolgte zuletzt auch die Indikationserweiterung für ADHS bei Erwachsenen, da bei etwa 25 bis 60% der betroffenen jugendlichen Patienten die ADHS-Symptomatik bis ins Erwachsenenalter persistiert [19]. Die Zahl der Non-ADHS-Anwender mit angeblichem Methylphenidat-

Benefit ist gering [48, 51]. Diejenigen Non-ADHS-Anwender mit positiver pNE-Erfahrung weisen eine hohe Verhaltensimpulsivität auf [48, 51] und haben darüber hinaus eine 7-fach höhere Wahrscheinlichkeit, symptomatisch für ADHS zu sein als eine entsprechende Kontrollgruppe [68]. Psychostimulanzien wie Methylphenidat werden auch als Selbstmedikation bei psychischen Alterationen und bei Schlafentzug genutzt [41], jedoch sind die Grenzen zwischen medizinisch-indizierter Behandlung und selbstmediziertem pNE fließend [54]. Der globale pharmazeutische Markt für die ADHS-Therapie wächst schneller als erwartet, basierend auf den stark expandierenden Märkten vor allem in den USA, Kanada und Australien [76] mit deutlicher Beeinflussung auch der europäischen Situation.

Die epidemiologischen, regulatorischen und pharmakotherapeutischen nationalen Diversitäten in den ADHS-Statistiken haben zunehmend Zweifel an der Validität der medizinischen ADHS-Diagnostik aufkommen lassen [83] und werden unter anderem mit unterschiedlichen diagnostischen Schwellen, Behandlungserwartungen von Klinikern, Krankenkassen, Lehrern, Eltern und behandlingssuchenden Menschen in Verbindung gebracht [32, 83]. Eine neuere systematische Übersichtsarbeit fand keinen Beweis für einen aktuellen Anstieg der Zahl der Kinder, welche ADHS-Kriterien strikt erfüllen [69]. Jedoch gibt es deutliche länderspezifische Unterschiede: in den USA wird ADHS häufiger als behandlungsbedürftige Erkrankung bei Kindern diagnostiziert (10,1% für das Alter von 5 bis 17 Jahren, National Center for Health Statistics, 2015). In Frankreich hingegen liegt die entsprechende Prävalenz nur bei 3,5 bis 5,6% [43] und ADHS wird hier eher psychosozial als pharmakologisch therapiert [14].

Länderspezifische Unterschiede rekrutieren sich somit aus den individuellen nationalen Gesundheitsinstitutionen, Unterschieden in der Zulassung und Verschreibungspraktik [6, 35, 64] und den Zugangsmöglichkeiten zu verschreibungspflichtigen Psychostimulanzien [85]. So ist beispielsweise Adderall™ (Dexamfetamin, Amfetamin) in den USA zur Behandlung von ADHS zugelassen und bei amerikanischen Studenten zum pNE auch vorherrschend [85]. In den meisten europäischen Ländern ist das Arzneimittel in dieser Wirkstoffkombination aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht zugelassen. Während Amfetamin die Aufmerksamkeit und Wachheit bei Non-ADHS-Anwendern verbessert, wird die Kreativität wahrscheinlich negativ beeinflusst [23]. Wie bei anderen Stimulanzien auch, sind diese Effekte stark dosisabhängig [36].

RCT-basierte Metaanalysen an gesunden Probanden haben gezeigt, dass Methylphenidat und Dexamfetamin positive Auswirkungen auf Aufmerksamkeit und Vigilanz sowie Reaktionszeiten haben. Hinsichtlich der Gedächtnisleistungen zeigte sich jedoch keine eindeutige Verbesserung [26, 45]. Auch Stimmung und subjektive Selbsteinschätzung werden nicht positiv beeinflusst, hohe Dosen wirken euphorisierend [11, 26].

Modafinil

Pharmakodynamisch ist Modafinil ein atypischer Dopamin-Reuptake-Inhibitor am DAT (Dopamin-Transporter) der Präsynapse. Darüber hinaus soll Modafinil vergleichbare Effekte am Noradrenalin-Transporter (NET) haben [59]. Weiterhin moduliert Modafinil die GABAerge und glutamaterge Neurotransmission. Diese Mechanismen führen zu einem Anstieg des Dopamin-Niveaus im ZNS und fördern auf diese Weise die Aufmerksamkeit und Vigilanz. Indikationen des Modafinils sind/waren unter anderem die Narkolepsie, das chronische Schichtarbeitersyndrom und das Schlafapnoesyndrom mit exzessiver Tagesschläfrigkeit, wenn andere Maßnahmen (CPAP) nicht suffizient sind [4]. Das Nebenwirkungsprofil beinhaltet unter anderem Tachykardie, Hypertonie, Palpitationen, Tremor, Unruhe, Kopfschmerzen, Schwindel, Mundtrockenheit, gastrointestinale Symptome (Vomitus, Übelkeit, Diarrhö), Visuseinschränkungen, Benommenheit, Schlaflosigkeit, das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) und DRESS-Syndrom (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) [52, 67].

Während Modafinil in deutschsprachigen Ländern selten als kognitiver Neuroenhancer Anwendung findet [49, 50], ist es der am meisten angewendete Neuroenhancer in UK [82]. Randomisiert-kontrollierte Studien an gesunden Probanden deuten auf einen eugeroischen Effekt mit Zunahme von Aufmerksamkeit und Vigilanz bei Reduktion von Reaktionszeit und Müdigkeit hin. Hinsichtlich einer möglichen positiven Einflussnahme auf die Gedächtnisleistungen sind die Befunde jedoch indifferent. Hinweise auf positive kognitive Effekte bei Gesunden wurden beschrieben [22, 71]. Mehr noch als bei Methylphenidat soll es auch positive Wirkung auf die Stimmung und emotionale Prozessierung haben [9, 15, 26, 63, 78].

Kokain

Pharmakodynamisch wirkt Kokain über eine Inhibition der Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme an DAT und NET in präsynaptischen Nervenendigungen. Auch antagonistische Effekte an den Serotonin-Rezeptoren 5-HT_{3A} und 5-HT_{3AB} wurden beschrieben. Kokain-Konsum erhöht die körperliche Leistungsfähigkeit, wirkt psychomotorisch stimulierend und euphorisierend. Nicht zuletzt aufgrund des starken Abhängigkeitspotenzials ist Kokain therapeutisch/regulatorisch nicht bedeutsam.

Nootropika (Antidementiva, Psychoenergetika)

Das medizinisch-pharmakologische Anwendungsgebiet der Nootropika liegt vor allem im Bereich der demenziellen Erkrankungen. Pharmakodynamisch gehören hierzu Vertreter aus der Gruppe der Acetylcholinesterase-(AChE-)Inhibitoren wie Donepezil, Tacrin und Rivastigmin. Tacrin und Rivastigmin sind darüber hinaus auch Butyrylcholinesterase-(BChE-)Inhibitoren und führen zu erhöhten ACh-Konzentrationen

an zentralen Synapsen. Tacrin weist als Besonderheit auch eine negative allosterische Modulation von muskarinergen M₁- und M₂-ACh-Rezeptoren auf. Bei Galantamin kommt es neben der AChE-Inhibition zusätzlich zu einer allosterischen Modulation des nikotinischen ACh-Rezeptors (AChN-R) mit verstärkter Wirkung des endogenen Acetylcholins. Anwendungsindikationen sind die leichte bis mittelschwere Form der Alzheimer-Demenz sowie die leichte bis mittelschwere Demenz im Rahmen des Parkinson-Syndroms. Das Nebenwirkungsprofil dieser Gruppe beinhaltet in substanzspezifischer Weise gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Vomitus, Diarrhö), Kopfschmerzen, Tremor, Appetitlosigkeit, Harninkontinenz, dosisabhängige Halluzinationen, Erregungszustände und Aggressivität.

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

Vinpocetin, ein Derivat des Vinca-Alkaloids Vincamin, ist ein PDE-1A- und 1C-Inhibitor. Es soll den zerebralen Blutfluss verbessern und neuroprotektive Effekte durch Inhibition spannungsgesteuerter Ca²⁺-Kanäle (Ca_v) vermitteln. Deanol (Dimethylaminoethanol) stellt eine Vorstufe für die ACh-Synthese dar.

Spezielle Aufmerksamkeit in der Gruppe der Nootropika hat Memantin erlangt. Memantin ist ein nichtkompetitiver, partieller NMDA-Rezeptorantagonist zur Therapie der moderaten bis schweren Alzheimer-Demenz. Nebenwirkungen umfassen Hypertonie, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Obstipation, bei Überdosierung auch Müdigkeit, Benommenheit, Schwächegefühl, Schwindel, Agitiertheit und gastrointestinale Symptome. Die Verordnungszahlen für Cholinesterase-Inhibitoren sind innerhalb der Antidementiva am höchsten und steigen seit 2005 fast linear an. Dies gilt in geringerem Maße auch für Memantin, wobei dessen Verordnungszahlen seit 2014 relativ stabil sind (2017: 34 Mio. DDD). Bei den Cholinesterasehemmern (2017: 63 Mio. DDD) dominiert Donepezil (2017: 36 Mio. DDD, +9,3% gegenüber 2016), Rivastigmin (2017: 13,9 Mio. DDD, -1,2% gegenüber 2016) und Galantamin (2017: 7,5 Mio. DDD, +0,8% gegenüber 2016) [81]. Rückläufig sind die Zahlen für Piracetam (2017: 7 Mio. DDD) [81]. Für Nicergolin findet sich dagegen eine Zunahme der Verordnungszahlen (2017: 1 Mio. DDD) [81].

Für Donepezil, Rivastigmin und Memantin haben RCT-basierte Metaanalysen bei Gesunden keine eindeutigen Belege für positive Effekte auf Aufmerksamkeit, Vigilanz, Reaktions-

zeit, Müdigkeit und Gedächtnis erbracht [26, 60, 63]. Es wurden bei älteren Probanden unter Donepezil sogar Verschlechterungen der Gedächtnisfunktion beschrieben [5].

Ginkgo biloba

Das standardisierte Ginkgo-biloba-Extrakt EGb761 beinhaltet etwa 22 bis 27 % Flavonglykoside, 5 bis 7 % Terpenlactone mit den Diterpenen Ginkgolid A, B, C, J und M, das Sesquiterpen Bilabolid sowie eine Reihe weiterer Komponenten [91]. Pharmakodynamisch wurde Ginkgo-biloba-Extrakt eine Rolle als polyvalenter Radikalfänger zugesprochen [38], weiterhin eine Verbesserung der Mikroperfusion und eine Reduktion der Blutviskosität durch Inhibition des Plättchen-aktivierenden Faktors [91], Verbesserung der Neurotransmission im cholinergen, dopaminergen und glutamatergen System [40] sowie Abschwächung der Beta-Amyloid-Aggregation [70]. Die Verordnungszahlen für Ginkgo-biloba-Extrakte sind seit 2008 weitgehend stabil und auf einem deutlich geringeren Niveau als bei den Nootropika [81].

Die Wirksamkeit von Ginkgo-biloba-Extrakten bei Patienten mit Demenz oder geringen kognitiven Beeinträchtigungen wird weiterhin diskutiert. Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2009 sieht keine eindeutige Evidenz eines klinischen Nutzens für Demenz-Patienten [10, 86, 91], während aktuelle Metaanalysen in diesem Indikationsfeld positive Effekte bei geringem Nebenwirkungsprofil nahelegen [33, 92]. Metaanalysen von pivotalen randomisiert-kontrollierten Studien an gesunden Probanden lassen erwartungsgemäß in noch geringerem Maße eventuelle positive Effekte hinsichtlich Aufmerksamkeit und Vigilanz, Reaktionsgeschwindigkeit, Müdigkeit und Gedächtnis erkennen.

Alkohol und Benzodiazepine

Alkohol und Benzodiazepine werden im Rahmen von pNE nur indirekt im Sinne einer Dämpfung von Angst- und Spannungszuständen eingesetzt. Der GDS 2017 verzeichnet hier für Alkohol die höchsten Raten in Ungarn (29,4%), Frankreich (22,8%), Kanada (22,7%), Brasilien (21,4%) und USA (20,9%). Die geringste Rate weist Deutschland mit 10,3% auf. Für die anxiolytisch wirksamen Benzodiazepine liegen die deutschsprachigen Länder wiederum im untersten Bereich (Deutschland 1,9%; Österreich 2,7%, Schweiz 2,9%), während Brasilien und USA mit 11,5% bzw. 14,0% stark dominieren [8, 47].

Beta-Rezeptorenblocker

Betablocker, die unter anderem die somatischen Begleiterscheinungen von Stress- und Spannungszuständen abmildern können, sind beim pNE gering vertreten. In Deutschland greifen nach DGS 2017 0,5% der Teilnehmer hierauf zurück. In Brasilien (2,0%), USA (2,0%) und Portugal (3,3%) liegen die Zahlen höher [8, 47].

Cannabis

Wie Alkohol, Benzodiazepine und Betablocker werden auch Cannabinoide in Form von Cannabis zum indirekten kognitiven pNE angewandt. Sie sollen gleichsam zu einer Reduktion von Nervosität und Angst und verbesserter Relaxation und Performanz am Folgetag führen [44, 47, 49, 50, 58]. Die Cannabis-Einnahme zum pNE ist nach den Befunden des GDS 2017 am stärksten in den USA (52,5%) und Kanada (42,5%) ausgeprägt, am geringsten in Neuseeland (14,6%), Australien (17,4%) und auch noch in den deutschsprachigen Ländern Deutschland (11,0%), Österreich (17,6%) und Schweiz (15,1%) [8, 47]. Restriktive Zugangsmaßnahmen scheinen das Phänomen hier zumindest eindämmen zu können.

Weitere potenzielle Enhancer

Erwähnt seien hier das Neuropeptid Cerebrolysin® [55] und Montelukast aus der Gruppe der Leukotrien-Rezeptorantagonisten zur Behandlung des Asthma bronchiale. Bei Letzterem zeigte sich im Tierexperiment eine signifikante Zunahme von Lern- und Gedächtnisfunktionen bei älteren Tieren, daneben auch eine gesteigerte Neurogenese [53].

Auch Nahrungsergänzungsmittel/Phytotherapeutika gelangen zunehmend in den Fokus der Anwender. Obwohl insbesondere Vitamine (Vitamin A, Vitamin-B-Komplex, Vitamin E) für die regelrechte Entwicklung und Funktion des Gehirns notwendig sind und Vitaminmangelzustände mit gravierenden Schäden vergesellschaftet sein können, führt die Aufnahme jenseits der empfohlenen Tagesdosis jedoch zu keinen positiven Effekten im Sinne einer kognitiven Leistungssteigerung [39].

Antidepressiva – Mood-Enhancer

Im Rahmen des *Mood-Enhancement* wichtige Wirkstoffe umfassen unter anderem Fluoxetin, Citalopram, Dapoxetin, Escitalopram, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin und Venlafaxin. Pharmakodynamisch handelt es sich vor allem um selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), selektive Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI) oder selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Die wichtigsten Nebenwirkungen dieser Gruppen umfassen gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Obstipation), Nervosität, Schlaflosigkeit und Benommenheit. Bei Überdosierungen kann ein serotonerges Syndrom auftreten mit Tachykardie, Hypertonie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Unruhe, Halluzinationen, Tremor, Hyperreflexie und Krampfanfällen.

Für Antidepressiva findet sich mit 1491 Mio. DDD 2017 die zuletzt höchsten der stetig steigenden Verordnungszahlen. Die SSRI- und SNRI-Verordnungszahlen nehmen kontinuierlich zu mit 677 Mio. DDD bzw. 280 Mio. DDD für das Jahr 2017. Die trizyklischen Antidepressiva nehmen dagegen langsam ab und liegen mit 248 Mio. DDD 2017 nur noch auf Platz 3 [81].

Im Rahmen der Neurorehabilitation sollen Antidepressiva positive Effekte auf die Neuroplastizität haben [56]. Es gibt aber auch Hinweise, dass SSRI die neuronale Konnektivität zwischen kortikalen und subkortikalen Arealen negativ beeinflussen [75]. Motivation für gesunde Individuen zur Einnahme der Mood-Enhancer sind eine Verbesserung der Stimmung und sozialen Interaktionsfähigkeit, Reduktion oder Extinktion sozialer Ängste und Beseitigung unsicheren Auftretens. RCT-basierte Metaanalysen bei gesunden Probanden zeigen jedoch keine positiven Auswirkungen auf die geistige Leistungsfähigkeit, in einigen Fällen sogar Anzeichen einer negativen Beeinflussung. Positive Effekte auf die Stimmung waren nicht feststellbar [26, 63].

Experimentelle Ansätze und potenzielle kognitive Enhancer im Zulassungsstadium

Insbesondere im angloamerikanischen Raum haben sich Biotech-Firmen der Entwicklung von Neuroenhancern zugewandt. Beispiele für experimentelle Substanzen sind hier beispielsweise Rolipram, D-Cycloserin und Ampakin. Bei Rolipram handelt es sich pharmakodynamisch um einen PDE4A-, 4B-, 4C-, 4D-Inhibitor, der zu einem intrazellulären cAMP-Anstieg führt und ebenfalls eine CREB-Aktivitätssteigerung zur Folge hat. D-Cycloserin fungiert als partieller Agonist am NMDA-Rezeptor der mit LTP-Enhancement und Furchtextinktion vergesellschaftet ist. Wirksamkeit zeigt sich bei Höhenphobikern und in Studien zu expositionsbasierten Psychotherapieverfahren [62, 72]. Ampakine sind allosterische positive Modulatoren von AMPA-(Non-NMDA-)Rezeptoren. Sie verstärken die glutamaterge Aktivität im Gehirn und führen unter anderem zu einer Erhöhung von Wachstumsfaktoren (z. B. BDNF). Ein Vertreter dieser Gruppe, das Aniracetam, hat unter anderem anxiolytische Wirkung vermittelt durch Interaktion mit D₂-Rezeptoren, nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren (AChN-R) und 5-HT_{2A}-Rezeptoren. Weiterhin führt Aniracetam zu einer allosterischen Potenzierung von AMPA-Rezeptoren (GluA1–4-Rezeptoren).

Viele innovative Ansätze zur Therapie der demenziellen Erkrankungen sind in den letzten Jahren fehlgeschlagen. Die forcierte Entwicklung neuer Antidementiva impliziert also auch unmittelbar das Potenzial einer zweckentfremdeten Utilisation im Sinne des pNE. Eine Erhebung der *Clinicaltrials.gov* zeigte, dass sich mit Stand 30. Januar 2018 insgesamt 112 neue Wirkstoffe zur Therapie der Alzheimer-Demenz in klinischen Studien der Phasen I bis III befanden. Hiervon gehörten 63 % zu sogenannten Disease-modifying Drugs, 12 % sollen der symptomatischen Therapie von neuropsychiatrischen Begleiterscheinungen und Verhaltensstörungen dienen und 22 % sind als symptomatische kognitive Enhancer eingestuft [16].

In Phase III befindet sich mit Insulin zur intranasalen Applikation (Humulin) ein Wirkstoff in Erprobung, welcher die zelluläre Signalübertragung und Neurogenese auf metabolischer Ebene im Sinne eines kognitiven Enhancement steigern

soll. Ebenfalls in Phase III ist mit Octohydroaminoacridin ein neuer AChE-Hemmer als kognitiver Enhancer. Weitere Phase-III-Komponenten haben Angriffspunkte an Sigma- und NMDA-Rezeptoren, dem serotonergen, noradrenergen und Orexin-System, welche unter anderem neuropsychiatrische Symptome wie Agitiertheit und Schlafstörungen verbessern sollen [16].

In Phase II befinden sich 21 kognitive Enhancer, die unter anderem das Sigma- und muskarinerge Rezeptorsystem sowie das Glycin-Transportersystem affizieren. Weitere Komponenten sind Modulatoren von Proteinkinasen (PKC, Tyrosinkinase Fyn), PDE3-Antagonisten, AChE-Inhibitoren, NMDA-Modulatoren sowie Modulatoren von neurogenen Peptidhormonen, Wachstumsfaktoren und oxidativem Stress [16].

In Phase-I-Studien befinden sich vier kognitive Enhancer in Form von GABA-Modulatoren, AChE- bzw. BChE-Inhibitoren sowie Muskarin- und Serotonin-Rezeptormodulatoren [16].

Wie viele dieser Antidementiva mit potenziellem Enhancement-Charakter schließlich zur Zulassung und Markteinführung gelangen, bleibt abzuwarten [16, 29]. Zweifellos wird mit der Entwicklung neuer Wirkstoffe insbesondere im Bereich der demenziellen Erkrankungen das Repertoire an potenziell verfügbaren Arzneimitteln zum pNE bei Gesunden zunehmen.

Ethische Aspekte des pNE

Der apparente Vorteil des pNE für das Individuum scheint zunächst deutlich erkennbar: die kognitive Leistungssteigerung, Schlafreduktion, Stimmungsaufhellung, Antriebssteigerung, Verbesserung exekutiver Funktionen, Reduktion psychosomatischer Begleiterscheinungen, Effizienzsteigerung und Kontrollierbarkeit mentaler Prozesse, „Hedonismus – Glück ohne Umwege“, die individuelle komplikationslose Anpassung an äußere und innere Ansprüche und die Ersetzung der „Mühsal des Lernens“. Demgegenüber steht das futuristische Schreckensszenario einer „enhanceten“ Leistungsgesellschaft, in welchem Hirndoping die Sinnhaftigkeit von Leistung untergräbt, unfairen Wettbewerb schaffen könnte und die Solidargemeinschaft schädigt, gesellschaftliche Ungerechtigkeiten fördert, Gruppendynamische Zwänge hervorruft und unser Persönlichkeits- und Menschenbild nachhaltig verändert. Unter neuroethischen Gesichtspunkten ist insbesondere die ethische Sonderstellung des Gehirns zu berücksichtigen, die Infragestellung der Subjektqualität des Menschen und dessen Authentizität, Neuroenhancement als „Betrug“, die Frage der Verteilungsgerechtigkeit sowie gesellschaftlicher Anpassungsdruck (Ausweichstrategien, virtueller Zwang).

Der Anwendung von pNE stehen neben ethischen Aspekten auch konkrete medizinisch-pharmakologische Risiken gegenüber: immer noch zu wenige epidemiologische Studien, ein teilweise umfangreiches Nebenwirkungsprofil und damit verbundene Langzeitfolgen sowie zuletzt mangelnde „Wirksamkeit“ bei Gesunden sind hier zu betonen.

Schlusswort

Die derzeitige Datenlage lässt nur bei Methylphenidat, Amfetaminen und Modafinil eine verifizierbare positive Einflussnahme auf Aufmerksamkeit und Vigilanz erkennen. Die von den Anwendern antizipierten Verbesserungen von Gedächtnisfunktionen und Stimmungen sind dagegen metaanalytisch bei gesunden Probanden nicht verifizierbar. Neuropsychologische Vergleichsstudien mit Coffein, Dexamfetamin und Modafinil an jungen, gesunden Probanden zeigen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Aufmerksamkeit und Vigilanz [42, 88]. Berücksichtigt man, dass auch gesellschaftlich „legitimiertes Enhancement“, beispielsweise mittels Coffein-haltiger Getränke, vergleichbare Effekte auf Aufmerksamkeit und Vigilanz hat, so sind Letztere aufgrund des deutlich besseren „Nutzen-Risiko“-Verhältnisses unbedenklicher. Mit der Entwicklung neuer Nootropika mag sich dies in der Zukunft jedoch ändern.

Jüngste pharmakoepidemiologische Studien zeigen, dass pNE global zunimmt. Im angloamerikanischen Raum ist die Verbreitung am stärksten, in Deutschland sind die Zahlen noch niedrig, aber ebenfalls steigend. Länderspezifische soziokulturelle Aspekte und Eigenarten der jeweiligen Gesundheitssysteme haben hierauf einen zentralen Einfluss. So tragen in Deutschland der hohe Bildungsgrad der Anwender, die kritische Haltung gegenüber den Risiken der Neuroenhancer und die Beschaffungshürden zu den offensichtlich noch vergleichsweise niedrigen Anwenderraten bei. Kritisch zu bewerten ist die Beobachtung, dass ein offensichtlich erheblicher Teil der Anwender in Deutschland Neuroenhancer mittels ärztlicher Verordnung erhält, was regulatorische Restriktionen aushebelt. Bei Einhaltung zulassungsbezogener Regularien ist dagegen im positiven Fall von einer – wenn nicht vollständigen – so doch wirkungsvollen Eindämmung des pNE auszugehen. Eine Fortsetzung der ethischen und gesellschaftlichen Debatte, Studien und Einbindung von Expertenwissen und internationale Regulierungen sind dringend notwendig, um das Phänomen auch global nicht eskalieren zu lassen.

Interessenkonflikterklärung

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

- Allroggen M, Udvardi PT, Plener PL, Köchl M, et al. Langzeiteffekte von Psychostimulanzien – Welche Auswirkungen sind uns aus prä-/klinischen Studien bekannt. *Psychopharmakotherapie* 2010;17:125–31.
- Bachmann CJ, Philipsen A, Hoffmann F. ADHD in Germany: Trends in diagnosis and pharmacotherapy. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:141–8.
- Bagusat C, Kunzler A, Schlecht J, Franke AG, et al. Pharmacological neuroenhancement and the ability to recover from stress – a representative cross-sectional survey among the German population. *Subst Abuse Treat Prev Policy* 2018;13:37.
- Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006;67:554–66.
- Balsters JH, O'Connell RG, Martin MP, Galli A, et al. Donepezil impairs memory in healthy older subjects: behavioural, EEG and simultaneous EEG/fMRI biomarkers. *PLoS One* 2011;6:e24126.
- Banjo OC, Nadler R, Reiner PB. Physician attitudes towards pharmacological cognitive enhancement: safety concerns are paramount. *PLoS One* 2010;5:e14322.
- Bard I, Gaskell G, Allansdottir A, da Cunha RV, et al. Bottom up ethics – neuroenhancement in education and employment. *Neuroethics* 2018;11:309–22.
- Barratt MJ, Ferris JA, Zahnow R, Palamar JJ, et al. Moving on from representativeness: testing the utility of the global drug survey. *Subst Abuse* 2017;11:1178221817716391.
- Battleday RM, Brem AK. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:391.
- Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003120.
- Busardo FP, Kyriakou C, Cipolloni L, Zaami S, et al. From clinical application to cognitive enhancement: the example of methylphenidate. *Curr Neuropharmacol* 2016;14:17–27.
- Cakic V. Smart drugs for cognitive enhancement: ethical and pragmatic considerations in the era of cosmetic neurology. *J Med Ethics* 2009;35:611–5.
- Coenen CG, Gammel S, Heil R, Woyke A. Die Debatte über „Human Enhancement“. Bielefeld: transcript Verlag, 2010.
- Conrad P, Bergey MR. The impending globalization of ADHD: notes on the expansion and growth of a medicalized disorder. *Soc Sci Med* 2014;122:31–43.
- Cope ZA, Minassian A, Kreitner D, MacQueen DA, et al. Modafinil improves attentional performance in healthy, non-sleep deprived humans at doses not inducing hyperarousal across species. *Neuropharmacology* 2017;125:254–62.
- Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimers Dement (N Y)* 2018;4:195–214.
- DAK. DAK-Gesundheitsreport 2009.
- DAK. DAK-Gesundheitsreport 2015.
- Dalsgaard S, Ostergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet* 2015;385:2190–6.
- Dietz P, Iberl B, Schuett E, van Poppel M, et al. Prevalence estimates for pharmacological neuroenhancement in Austrian university students: its relation to health-related risk attitude and the framing effect of caffeine tablets. *Front Pharmacol* 2018;9:494.
- Earp BD, Douglas T, Savulescu J. Moral Neuroenhancement. In: Johnson LSM, Rommelfanger KS (Hrsg.). *The Routledge Handbook of Neuroethics*. New York (NY): Wellcome Trust-Funded Monographs and Book Chapters, 2017.
- Esposito R, Cilli F, Pieramico V, Ferretti A, et al. Acute effects of modafinil on brain resting state networks in young healthy subjects. *PLoS One* 2013;8:e69224.
- Farah MJ, Haimm C, Sankoorikal G, Smith ME, et al. When we enhance cognition with Adderall, do we sacrifice creativity? A preliminary study. *Psychopharmacology (Berl)* 2009;202:541–7.
- Foley KF. Mechanism of action and therapeutic uses of psychostimulants. *Clin Lab Sci* 2005;18:107–13.
- Franke AG, Bonertz C, Christmann M, Huss M, et al. Non-medical use of prescription stimulants and illicit use of stimulants for cognitive enhancement in pupils and students in Germany. *Pharmacopsychiatry* 2011;44:60–6.
- Franke AG, Lieb K. [Pharmacological neuroenhancement and brain doping: Chances and risks]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;53:853–9.
- Franke AG, Papenburg C, Schotten E, Reiner PB, et al. Attitudes towards prescribing cognitive enhancers among primary care physicians in Germany. *BMC Fam Pract* 2014;15:3.
- Galert T, Bublitz C, Heuser I, Merkel R, et al. Das optimierte Gehirn. *Gehirn & Geist* 2009.
- Goldman DP, Fillit H, Neumann P. Accelerating Alzheimer's disease drug innovations from the research pipeline to patients. *Alzheimers Dement* 2018;14:833–6.
- Greely H, Sahakian B, Harris J, Kessler RC, et al. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature* 2008;456:702–5.
- Grund T, Lehmann K, Bock N, Rothenberger A, et al. Influence of methylphenidate on brain development – an update of recent animal experiments. *Behav Brain Funct* 2006;2:2.
- Hamed AM, Kauer AJ, Stevens HE. Why the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder matters. *Front Psychiatry* 2015;6:168.
- Hashiguchi M, Ohta Y, Shimizu M, Maruyama J, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *J Pharm Health Care Sci* 2015;1:14.
- Hildt E. *Neuroethik*. Stuttgart: UTB, 2012.
- Hotze TD, Shah K, Anderson EE, Wynia MK. „Doctor, would you prescribe a pill to help me ...?“ a national survey of physicians on using medicine for human enhancement. *Am J Bioeth* 2011;11:3–13.
- Husain M, Mehta MA. Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends Cogn Sci* 2011;15:28–36.

37. Iglseider B. [Doping for the brain]. *Z Gerontol Geriatr* 2018;51:143–8.
38. Kampkotter A, Pielarski T, Rohrig R, Timpel C, et al. The Ginkgo biloba extract EGB761 reduces stress sensitivity, ROS accumulation and expression of catalase and glutathione S-transferase 4 in *Caenorhabditis elegans*. *Pharmacol Res* 2007;55:139–47.
39. Kane RL, Butler M, Fink HA, Brasure M, et al. Interventions to prevent age-related cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer's-type dementia. Rockville (MD): AHRQ Comparative Effectiveness Reviews, 2017.
40. Kehr J, Yoshitake S, Ijiri S, Koch E, et al. Ginkgo biloba leaf extract (EGB 761(R)) and its specific acylated flavonol constituents increase dopamine and acetylcholine levels in the rat medial prefrontal cortex: possible implications for the cognitive enhancing properties of EGB 761(R). *Int Psychogeriatr* 2012;24(Suppl 1):S25–34.
41. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications. *Harv Rev Psychiatry* 1997;4:231–44.
42. Killgore WD, Kahn-Greene ET, Grugle NL, Killgore DB, et al. Sustaining executive functions during sleep deprivation: A comparison of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil. *Sleep* 2009;32:205–16.
43. Lecendreux M, Konofal E, Faraone SV. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder and associated features among children in France. *J Atten Disord* 2011;15:516–24.
44. Liakoni E, Schaub MP, Maier LJ, Glauser GV, et al. The use of prescription drugs, recreational drugs, and „soft enhancers“ for cognitive enhancement among Swiss secondary school students. *PLoS One* 2015;10:e0141289.
45. Lieb K. *Hirndoping: Warum wir nicht alles schlucken sollten*. Mannheim: Artemis & Winkler, 2010.
46. Mache S, Eickenhorst P, Vitthum K, Klapp BF, et al. Cognitive-enhancing substance use at German universities: frequency, reasons and gender differences. *Wien Med Wochenschr* 2012;162:262–71.
47. Maier LJ, Ferris JA, Winstock AR. Pharmacological cognitive enhancement among non-ADHD individuals-A cross-sectional study in 15 countries. *Int J Drug Policy* 2018;58:104–12.
48. Maier LJ, Haug S, Schaub MP. The importance of stress, self-efficacy, and self-medication for pharmacological neuroenhancement among employees and students. *Drug Alcohol Depend* 2015;156:221–7.
49. Maier LJ, Haug S, Schaub MP. Prevalence of and motives for pharmacological neuroenhancement in Switzerland – results from a national internet panel. *Addiction* 2016;111:280–95.
50. Maier LJ, Liechti ME, Herzig F, Schaub MP. To dope or not to dope: neuroenhancement with prescription drugs and drugs of abuse among Swiss university students. *PLoS One* 2013;8:e77967.
51. Maier LJ, Wunderli MD, Vonmoos M, Rommelt AT, et al. Pharmacological cognitive enhancement in healthy individuals: a compensation for cognitive deficits or a question of personality? *PLoS One* 2015;10:e0129805.
52. Mariani JJ, Hart CL. Psychosis associated with modafinil and shift work. *Am J Psychiatry* 2005;162:1983.
53. Marschallinger J, Schaffner I, Klein B, Gelfert R, et al. Structural and functional rejuvenation of the aged brain by an approved anti-asthmatic drug. *Nat Commun* 2015;6:8466.
54. Maslen H, Faulmuller N, Savulescu J. Pharmacological cognitive enhancement – how neuroscientific research could advance ethical debate. *Front Syst Neurosci* 2014;8:107.
55. Masliah E, Diez-Tejedor E. The pharmacology of neurotrophic treatment with Cerebrolysin: brain protection and repair to counteract pathologies of acute and chronic neurological disorders. *Drugs Today (Barc)* 2012;48(Suppl A):3–24.
56. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev MA, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(11):CD009286.
57. Middendorff E, Poskowsky J. *Hirndoping bei Studierenden in Deutschland*. In: Gaßmann R, Merchelewicz M, Koeppel A (Hrsg.). *Hirndoping – Der große Schwindel*. Weinheim, Basel: Betz Juventa, 2013: 12.
58. Middendorff E, Poskowsky J, Isserstedt W. *Formen der Stresskompensation und Leistungssteigerung bei Studierenden*. Hannover: Hochschul-Informations-System GmbH, 2012.
59. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1477–502.
60. Morasch KC, Aaron CL, Moon JE, Gordon RK. Physiological and neurobehavioral effects of cholinesterase inhibition in healthy adults. *Physiol Behav* 2015;138:165–72.
61. Mulderink TA, Gitelman DR, Mesulam MM, Parrish TB. On the use of caffeine as a contrast booster for BOLD fMRI studies. *Neuroimage* 2002;15:37–44.
62. Normann C, Berger M. Neuroenhancement: status quo and perspectives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl 5):110–4.
63. Normann C, Boldt J, Maio G, Berger M. [Options, limits and ethics of pharmacological neuroenhancement]. *Nervenarzt* 2010;81:66–74.
64. Ott R, Lenk C, Miller N, Neuhaus Buhler R, et al. Neuroenhancement – perspectives of Swiss psychiatrists and general practitioners. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13707.
65. Partridge BJ, Bell SK, Lucke JC, Yeates S, et al. Smart drugs „as common as coffee“: media hype about neuroenhancement. *PLoS One* 2011;6:e28416.
66. Paslakis G, Kiefer F, Diehl A, Alm B, et al. [Methylphenidate. Therapy option for adults with ADHD and comorbid substance use disorder?]. *Nervenarzt* 2010;81:277–88.
67. Pelissier-Alicot AL, Piercecchi-Marti MD, Bartoli C, Kuhlmann E, et al. Abusive prescription of psychostimulants: a study of two cases. *J Forensic Sci* 2006;51:407–10.
68. Peterkin AL, Crone CC, Sheridan MJ, Wise TN. Cognitive performance enhancement: misuse or self-treatment? *J Atten Disord* 2011;15:263–8.
69. Polanczyk GV, Willcutt EG, Salum GA, Kieling C, et al. ADHD prevalence estimates across three decades: an updated systematic review and meta-regression analysis. *Int J Epidemiol* 2014;43:434–42.
70. Ramassamy C, Longpre F, Christen Y. Ginkgo biloba extract (EGB 761) in Alzheimer's disease: is there any evidence? *Curr Alzheimer Res* 2007;4:253–62.
71. Repantis D, Laisney O, Heuser I. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacol Res* 2010;61:473–81.
72. Ressler KJ, Rothbaum BO, Tannenbaum L, Anderson P, et al. Cognitive enhancers as adjuncts to psychotherapy: use of D-cycloserine in phobic individuals to facilitate extinction of fear. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1136–44.
73. RKI. *Kolibri – Studie zum Konsum leistungsbefördernder Mittel in Alltag und Freizeit – Ergebnisbericht*. Berlin: RKI, 2011.
74. Rosenberg MD, Zhang S, Hsu WT, Scheinost D, et al. Methylphenidate modulates functional network connectivity to enhance attention. *J Neurosci* 2016;36:9547–57.
75. Schaefer A, Burmann J, Regenthal R, Arelin K, et al. Serotonergic modulation of intrinsic functional connectivity. *Curr Biol* 2014;24:2314–8.
76. Scheffler RM, Hinshaw SP, Modrek S, Levine P. The global market for ADHD medications. *Health Aff (Millwood)* 2007;26:450–7.
77. Schleim S, Quednow BB. How realistic are the scientific assumptions of the neuroenhancement debate? Assessing the pharmacological optimism and neuroenhancement prevalence hypotheses. *Front Pharmacol* 2018;9:3.
78. Schmidt A, Muller F, Dolder PC, Schmid Y, et al. Acute effects of methylphenidate, modafinil, and MDMA on negative emotion processing. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018;21:345–54.
79. Schubert I, Lehmkühl G. The natural course and treatment of ADHD, and its place in adulthood. *Dtsch Arztebl Int* 2017;114:139–40.
80. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneimittelverordnungs-Report 2009*. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
81. Schwabe U, Paffrath D. *Arzneimittelverordnungs-Report 2018*. Aktuelle Zahlen, Kosten, Trends und Kommentare. Berlin/Heidelberg: Springer, 2018.
82. Singh I, Bard I, Jackson J. Robust resilience and substantial interest: a survey of pharmacological cognitive enhancement among university students in the UK and Ireland. *PLoS One* 2014;9:e105969.
83. Singh I, Filipe AM, Bard I, Bergey M, et al. Globalization and cognitive enhancement: emerging social and ethical challenges for ADHD clinicians. *Curr Psychiatry Rep* 2013;15:385.
84. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, et al. The safety of ingested caffeine: A comprehensive review. *Front Psychiatry* 2017;8:80.
85. Varga MD. Adderall abuse on college campuses: a comprehensive literature review. *J Evid Based Soc Work* 2012;9:293–313.
86. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851–9.
87. Weiergraber M, Ehninger D, Broich K. Neuroenhancement and mood enhancement – Physiological and pharmacodynamic background. *Med Monatsschr Pharm* 2017;40:154–64.
88. Wesensten NJ, Killgore WD, Balkin TJ. Performance and alertness effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil during sleep deprivation. *J Sleep Res* 2005;14:255–66.
89. Wilens TE. The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 11):4–8.
90. Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008;47:21–31.
91. Yang G, Wang Y, Sun J, Zhang K, et al. Ginkgo biloba for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Top Med Chem* 2016;16:520–8.
92. Yuan Q, Wang CW, Shi J, Lin ZX. Effects of Ginkgo biloba on dementia: An overview of systematic reviews. *J Ethnopharmacol* 2017;195:1–9.