

Verbesserung der Hirnfunktion – Hirndoping

Marco Weiergräber und Karl Broich, Bonn

Neuroenhancement, Mood-Enhancement und Hirndoping sind Merkmale einer komplexen gesellschaftlich-medizinischen Entwicklung des 21. Jahrhunderts, die eine aufmerksame und integrative Betrachtungsweise verdienen. Ziel dieser Darstellung ist es, die unterschiedlichen Aspekte des Hirndopings näher zu beleuchten, seine Geschichte, Epidemiologie, die motivationalen Grundlagen der Anwender, die neurophysiologischen Grundlagen sowie die Pharmakologie und Regulatorik der betroffenen Wirkstoffe. Hierzu gehören insbesondere auch die ethischen Aspekte des Hirndopings, deren Bedeutung stärker als zuvor in den Vordergrund gerückt werden sollte. Perspektivisch muss ein gesellschaftlicher Konsens angestrebt werden, wie vor allem in der Zukunft mit den Vor- und Nachteilen des Hirndopings verantwortungsvoll umgegangen werden kann.

Schlüsselwörter: Emotion, Ethik, Kognition, Regulatorik, Vigilanz

Psychopharmakotherapie 2011;18:192–202.

Vigilanz, Kognition und Emotion im philosophisch-wissenschaftlichen Licht

In der Medizingeschichte tritt das für die evolutionäre und kulturelle Entwicklung des Menschen essenzielle Zentralnervensystem (ZNS) erst vergleichsweise spät in das Bewusstsein der Menschheit. So stellte im Altertum die altägyptische und mesopotamische Kultur zwar eine der fortschrittlichsten auf dem Gebiet der medizinischen Entwicklung dar, dennoch wurde die Rolle des ZNS lange verkannt. Während beispielsweise die inneren Organe eines Verstorbenen im Rahmen des Mumifizierungsprozesses entfernt und in sogenannten Kanopen-Krügen aufbewahrt wurden, entfernte man das Gehirn im *Alten Reich* und verwarf es; später verblieb es dann im Neurokranium, allerdings ohne tiefere Bedeutung. Das Herz hingegen ließ man im Thorax zurück. Es war der Sitz der Seele und wurde nach dem Tod gegen die *ma'at*, das heißt Gerechtigkeit und Rechtschaffenheit, aufgewogen. Erst um etwa 500 v. Chr. trat ein erster Wandel in der funktionellen

Gewichtung des ZNS ein: Hippokrates und seine Schüler klassifizierten die Ätiopathogenese der Epilepsien als eine Funktionsstörung des ZNS und stellten sich gegen die damals gängige Auffassung eines von Göttern oder Dämonen medierte *morbus sacer* oder *morbus daemonicus*. Damit rückte das ZNS stärker in das Bewusstsein der Menschen und auch das Interesse am Verständnis kognitiver Prozesse nahm stetig zu. Sowohl wissenschaftliche als auch philosophische Betrachtungen sind hierbei für den Erkenntnisprozess von zentraler Bedeutung und sollen in unsere aktuelle Beurteilung des Hirndopings als artifizielle Form der Augmentation zentralnervöser Funktionen mit einfließen.

Empirismus – Wissen als Resultat von Erfahrungen

Aristoteles (384–322 v. Chr.), ein Schüler Platons, gilt als Vater des sogenannten Assoziationismus. Diese Urform des Empirismus enthält als Kernelemente die sogenannte räumliche und zeitliche Kontiguität von Ereignissen oder Objekten, deren Häufigkeit und Ähnlichkeit (sog. Assoziationsgesetze), auf de-

ren Basis Informationen gespeichert werden. Diese philosophische Denkrichtung des Empirismus warf erstmalig die Frage auf, inwieweit Lernen und Gedächtnis auf Anlage oder postpartalen, umweltbedingten Faktoren sowie Prozessen der Individuation beruht. John Locke (1632–1704) führte diese These fort, indem er den Geist eines Neugeborenen als ein unbeschriebenes Blatt, eine *tabula rasa* definierte. Alles Wissen geht demnach auf Erfahrung zurück, und das individuelle „unbeschriebene Blatt“ füllt sich im Laufe des Lebens kontinuierlich. Dieser Ansatz hatte weitreichende gesellschaftspolitische Konsequenzen, da nun die Entwicklungsmöglichkeiten des Menschen nicht mehr durch seine Anlagen,

Priv.-Doz. Dr. nat. med. Dr. med. Marco Weiergräber (MD, PhD), Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Abteilung Zulassung 4, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, E-Mail: Marco.Weiergraeber@bfarm.de

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

sondern durch seine Lernprozesse (mit) bestimmt werden.

Lockes Theorien hatten unter anderem Auswirkungen auf die Aufklärung und die amerikanischen Unabhängigkeitsbestrebungen. William James (1842–1910) baute die Theorien des Empirismus weiter aus, indem er auch komplexe Lernvorgänge als Verknüpfung angeborener Reflexe interpretierte, die letztlich in sogenannten Assoziationsnetzwerken mündeten. Es folgte der behavioristische Ansatz, der durch die Forschung Iwan Pawlows (1849–1936), Edward Thorndikes (1874–1949), John Watsons (1878–1958) und nicht zuletzt B. F. Skinners (1904–1990) geprägt wurde.

Nativismus – Wissen ist angeboren

Der nativistische Ansatz geht auf Platon (427–347 v. Chr.) zurück. Wissen ist demnach zum Großteil angeboren und geht auf die unsterbliche Seele zurück. René Descartes (1596–1650), ein vehementer Vertreter des sogenannten Körper-Geist-Dualismus, war der Auffassung, dass Körper und Geist getrennte Entitäten darstellen und der Körper gleich einer Maschine funktioniere. So kann ein externer Stimulus über hydraulische Systeme des Körpers reflektorische Reaktionen hervorrufen. Auch Descartes war der Auffassung, dass Wissen mehrheitlich angeboren ist. Gestärkt wurde der Nativismus durch die Arbeiten von Erasmus Darwin (1731–1802) und Charles Darwin (1809–1882) zur natürlichen Selektion, die auch auf kognitive Prozesse applizierbar schien. Noch für Francis Galton (1822–1911) waren die natürlichen Talente des Menschen ausschließlich vererbbar.

Anthropogene Kategorisierungen wie die des Empirismus und Nativismus spiegeln die wissenschaftliche Realität jeweils nur fragmentarisch wider. Schon Gottfried Leibniz (1646–1716) konstatierte, dass drei Viertel des menschlichen Wissens durch Lernen erworben wird und ein Viertel angeboren ist. Auch wenn diese Quantifizierung keine valide wissenschaftliche Grundlage hatte, kann man heute festhalten, dass das „geistige Blatt des Menschen“ zwar schon bei

Geburt einige Lettern trägt, aber noch enorme Kapazitäten zum Ausbau des Wissens und zur Ausgestaltung der Individuation in sich birgt. Die „Schreibgeschwindigkeit“, die „Stilistik“ und den „Kontext“ dieser bei Geburt noch offenen Inhalte zu modulieren, ist Gegenstand von *Neuroenhancement*, *Mood-Enhancement* und *Hirndoping*, das hier näher betrachtet werden soll.

Gesellschaftliche Präsenz des Hirndopings

Neuroenhancement, *Mood-Enhancement* und *Hirndoping* sind gesellschaftliche Phänomene, die zunehmend Bedeutung erlangen [8]. Wie die Anglizismen widerspiegeln, handelt es sich um ein Phänomen, dass vor allem in den USA bereits eine weite Verbreitung gefunden hat. Aber auch in Europa und Deutschland ist die Thematik hochaktuell und beschäftigt die unterschiedlichen Medienformate sowie die Öffentlichkeit. Hieraus resultieren, zum Teil auch motivational bedingt, ganz unterschiedliche Begrifflichkeiten, welche bereits viel über mögliche Einstellungen, Hoffnungen und Vorurteile offenbaren. Paraphrasen sind beispielsweise „kosmetische Pharmakologie, kognitives Enhancement, Nootropika, Neuroenhancement, Gehirndoping, Wettrüsten im Kopf, *Smart Drugs*, *Mind-Doping*, *Neuropusher*, *Brainbooster*, *Viagra for the Brain* oder *Botox for the Brain*“. Es ist zu erwarten, dass die vielfältigen gesellschaftlichen Erwartungen und Ansprüche sowie die neuen medizinischen Entwicklungen die Frage der artifiziellen Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit des Menschen sowie seiner Emotionalität und Motivation in der Zukunft noch mehr in den Vordergrund rücken werden.

Begriffsdefinition – Hirndoping, Neuroenhancement und Mood-Enhancement

Eine allseits anerkannte, allgemeingültige Definition für die Begrifflichkeiten Hirndoping, Neuroenhancement und Mood-Enhancement ist in der Li-

teratur noch nicht zu finden, obwohl es durchaus Harmonisierungstendenzen gibt [16, 27]. Konsens ist, dass Hirndoping eine direkte pharmakologische Modulation von Gehirnfunktionen bedingt. Ihre Applikation ist nicht therapeutisch, nicht ärztlich verordnet und es gibt auch keinen primär- oder sekundärpräventiven Ansatz. Prinzipiell muss sie als Form des Medikamentenmissbrauchs klar vom Drogenkonsum differenziert werden.

Hieraus resultiert folgende Definition: *Hirndoping* ist das Bestreben gesunder Menschen ohne Krankheitskorrelat und ohne medizinisch-präventiven Ansatz, die zentralnervöse Leistungsfähigkeit im Bereich Aufmerksamkeit, Vigilanz, Konzentration, Lernen und Gedächtnis sowie Emotionalität und Motivation durch die Einnahme verschreibungspflichtiger Medikamente zu verbessern [27]. Wichtig ist die Abgrenzung des Konsums aus Genussgründen. Viele gesellschaftlich-traditionell legitimierte Produkte, die Methylxanthin-Derivate wie Coffein, Theophyllin und Theobromin oder pflanzliche Extrakte, beispielsweise aus Ginkgo biloba, enthalten und mit dem Vorsatz einer geistigen Leistungssteigerung eingenommen werden, sind frei verkäuflich (sogenannte OTC-Produkte).

Neben diesem pharmakologischen Ansatz auf Basis synthetisch hergestellter sowie natürlicher aktiver Substanzen muss man heutzutage auch physikalisch-technische Verfahren als Mittel zum Neuroenhancement mit einbeziehen. Hierzu gehören unter anderen die transkranielle Magnetstimulation oder auch Stimulationsprozesse über oberflächliche und tiefe Hirnelektroden. Auf Letztere wird im Rahmen dieser Darstellung nicht eingegangen.

Motivation und Zielsetzung bei Neuroenhancement, Mood-Enhancement und Hirndoping

Motivational stehen für das Individuum zunächst die apparenten Aspekte der Steigerung der Aufmerksamkeit, Vigilanz und Konzentration, weiterhin von Lernen und Gedächtnis sowie die Mo-

dulation von Emotionalität und Motivation im Vordergrund. Die Positionierung des Menschen in der modernen Wissens- und Leistungsgesellschaft und der damit einhergehende Anpassungsdruck sind eine entscheidende Triebkraft dieses Prozesses. Gerade im Bereich des emotionalen Enhancement ist aber auch die Vorstellung der Selbstverwirklichung ein zentraler Motivationspunkt. Es mag verlockend erscheinen, Angst- und Erregungszustände oder auch melancholische Grundstimmungen, die Teil eines Individuationsprozesses jedes einzelnen Menschen sein können, medikamentös zu reduzieren, um so die beruflichen Chancen und sozialen Kompatibilitäten in einer Wissens- und Leistungsgesellschaft zu erhöhen. Neben diesem ambivalent zu bewertenden Aspekt sind einige der zu charakterisierenden Substanzen auch in der Lage, die Extinktion traumatischer Ereignisse zu fördern – sie könnten somit therapeutisch relevant sein (siehe unten). Ebenfalls potenziell bedeutsam ist Hirndoping für gesellschaftlich relevante Berufsgruppen, beispielsweise das Militär oder die Ärzteschaft.

Epidemiologie des Hirndopings

Dezidierte Informationen zur Epidemiologie sowie der dynamischen Entwicklung des Phänomens des genuinen Neuroenhancement, Mood-Enhancement und Hirndopings sind essenziell für die medizinische und gesellschaftspolitische Einschätzung dieses neuen Phänomens. Es sollen an dieser Stelle die Ergebnisse einiger nationaler und internationaler Erhebungen vorgestellt werden.

Der Gesundheitsreport der DAK (2009) [11] führt aus, dass im Rahmen einer E-Mail-Befragung von 20 000 Berufstätigen im Alter von 20 bis 50 Jahren verschiedene Angaben zur Einnahme und zum Konsum von Neuroenhancern erhoben wurden. Insgesamt gingen rund 3 000 Antworten ein, wobei jedoch keine Trennung nach aktiven Substanzen und der Häufigkeit ihrer Einnahme gemacht wurde. Es zeigte sich, dass

5 % schon einmal Medikamente zum Zwecke des Hirndopings eingenommen hatten, 50 % zur Verbesserung ihrer Stimmungslage sowie 43 % zur Bekämpfung von Angstsymptomen. 2 % der Antwortenden gaben an, regelmäßig zu dopen. Hieraus wurde in diversen Medien für Deutschland eine Zahl von 800 000 bis 2 000 000 Menschen, die Hirndoping bzw. Neuroenhancement betreiben, extrapoliert. Interessanterweise bezogen 12 % die Medikamente aus dem Internet.

Etwa ein Viertel der Befragten hielten Hirndoping für vertretbar. 50 % befürchteten, die Risiken könnten den Nutzen überwiegen (negatives Nutzen-Risiken-Verhältnis), während 20 % den Nutzen höher einschätzten. Dennoch schließen 60 % Hirndoping für sich aus, von diesen jedoch nur 3 % wegen eines unverdienten Vorteils.

In einer Umfrage der Zeitschrift *Nature* 2008 machten 1 400 Menschen aus 60 Ländern Angaben zur Einnahme von Methylphenidat, Modafinil und Betablockern. Es zeigte sich, dass 20 % der Umfrageteilnehmer bereits entsprechende Substanzen konsumiert hatten, und zwar 62 % Methylphenidat, 44 % Modafinil, 15 % Betablocker sowie in geringerer Anzahl verschiedene andere Amfetaminderivate. Interessanterweise befürworteten 80 % die Anwendung von Hirndoping und in einem kontrovers diskutierten *Nature*-Artikel [18] sprachen sich die Autoren für eine verantwortungsbewusste Liberalisierung im Umgang mit kognitiven Enhancern aus. Auffallend ist auch bei dieser Erhebung, dass 34 % der Umfrageteilnehmer die verschreibungspflichtigen Medikamente aus dem Internet, 14 % aus der Apotheke und 52 % unmittelbar von einem Arzt bezogen.

Einer US-Studie aus dem Jahr 2006 zufolge haben im Jahr 2003 von 19 278 befragten Studierenden im 1. Semester bei 9 161 Antworten insgesamt 8,1 % in ihrem bisherigen Leben und 5,4 % im vorausgehenden Jahr verschreibungspflichtige Substanzen zum Zwecke der geistigen Leistungssteigerung eingenommen [18]. Die sogenannte Mainzer Studie um Franke und Lieb führt diesen

Ansatz weiter aus. Von den 1 000 Schülern und 500 Studenten, die befragt wurden, zeigen die bisher 600 ausgewerteten Befragungen, dass 1 bis 2 % mindestens einmal bereits Hirndoping betrieben haben, 10 % würden unter keinen Umständen Hirndoping betreiben und 80 % sahen als Voraussetzung an, dass Hirndoping keine unerwarteten Arzneimittelwirkungen (UAW) hat, Langzeitschäden oder Abhängigkeit bewirkt, also insgesamt ein positives Nutzen-Risiken-Verhältnis aufweist [27].

In einer Online-Umfrage der Zeitschrift *Gehirn & Geist* (2008) gaben 60 % eine positive Einstellung zu Hirndoping an. In diesem Forum brachte auch 2009 ein deutsches Autorenteam seine liberale Auffassung zum Thema *Neuroenhancement* zum Ausdruck [17]. Weitere Erhebungen aus den USA zeigen, dass 17 bis 25 % der US-Studenten Psychostimulanzien, vor allem Methylphenidat konsumieren [18], 7 bis 25 % der Amerikaner nehmen regelmäßig Antidepressiva ein und 20 Millionen Amerikaner konsumieren regelmäßig Fluoxetin [16, 27, 32–34]. Leider fehlen derzeit spezifische Untersuchungen, in welchen Alters- und Berufsgruppen welche aktiven Substanzen bevorzugt zum Hirndoping eingesetzt werden. Hier zeigt sich die Notwendigkeit breiterer Erhebungen in der Zukunft.

Der evolutionäre Nährboden des Hirndopings – warum ist es heutzutage vergleichsweise einfach praktizierbar?

Das Vorliegen eines potenziell gesellschaftlichen oder individuellen Bedarfs zum kognitiven und emotionalen *Enhancement* impliziert nicht unverzüglich auch dessen Satisfizierung. Es ist daher zu hinterfragen, wie dieser Bedarf derzeit konkret befriedigt wird, zumal per definitionem die im Rahmen von Hirndoping angewandten Substanzen der Verschreibungspflicht unterliegen. Wichtig ist zunächst die Verfügbarkeit und Präsenz der Arzneimittel. Beispielhaft seien an dieser Stelle Daten aus dem Arzneimittelverordnungsreport 2009 von Schwabe und Paffrath

angeführt. Hier zeigt sich, dass die Verordnungszahlen der SSRI-Antidepressiva (selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) von 1998 bis 2008 auf das 7-Fache gestiegen sind (1998: 59 Mio. Tagesdosen – 2008: 426 Mio. Tagesdosen). Für Methylphenidat stiegen die Verordnungszahlen im selben Beobachtungszeitraum um das 10-Fache von 5 Mio. Tagesdosen auf 53 Mio. Tagesdosen [40]. Diese Entwicklung deutet unter anderem auf einen nicht unerheblichen Off-Label-Use hin.

Eine weitere wichtige Triebkraft ist die Alterung der Gesellschaft und die zunehmende Bedeutung neurodegenerativer Erkrankungen per se. Die damit assoziierte Forschungstätigkeit legt die Entwicklung neuer Pharmaka mit positiv-vigilatorischer und kognitiver Wirksamkeit nahe, was einen Off-Label-Use derartiger neuer aktiver Substanzen bei Gesunden im Sinne des Hirndopings faszinieren könnte.

Zentraler Aspekt derzeit sind jedoch die Modalitäten der Arzneimittelbeschaffung selbst. Vor allem in den USA spielen sogenannte Abzweigungsstrategien eine nicht unerhebliche Rolle. Ritalin® wird hierbei als „Vitamin R“ oder „Intelligenzpillen“ auf den Schulhöfen und den Campi gehandelt [27]. Am bedeutsamsten ist heutzutage jedoch der Internethandel: Nach Erhebungen der European Alliance for Access of Safe Medicines (EAASM, <http://www.eaasm.eu>) boten im Jahr 2008 auf europäischer Ebene 102 von 106, also 90% der Internetapotheken den Versand von verschreibungspflichtigen Medikamenten ohne Rezept an. Studien in den USA durch die CASA (US National Center on Addition and Substance Abuse, <http://www.casacolumbia.org>) von 2008 bestätigen dies: 85% von 1959 Internetapothekenanbietern ignorierten demnach die Rezeptpflicht. Durch das systematische Unterlaufen der Verschreibungspflicht würde sich auch in Zukunft die individuelle Akquise entsprechender aktiver Substanzen jeglicher regulatorischen Kontrolle entziehen. Der zusätzliche Wegfall der gesellschaftlichen Kontrolle, da anonymisiert betrieben, fördert diesen Vorgang.

Eine Kontrolle des Internethandels ist ein vorrangiges, aber unter realistischer Betrachtung auch schwer zu verwirklichendes Ziel.

Physiologische Grundlagen von Aufmerksamkeit, Vigilanz, Konzentration, Lernen und Gedächtnis sowie Emotion

Aufmerksamkeit und Vigilanz

Sensorische und sensible Informationen werden in spezifischen Thalamuskernen als „Tor zur Großhirnrinde“ verschaltet und zum Kortex projiziert, und zwar in primäre, sekundäre und höhere kortikale Assoziationsareale, die eine komplexe Informationsverarbeitung vermitteln [38]. In den Kortex eingehende Information wird aber auch an den Thalamus redelegiert. Man spricht neuroanatomisch vom sogenannten thalamokortikalen-kortikothalamischen Netzwerk, das auf thalamischer wie kortikaler Ebene Glutamat als Neurotransmitter verwendet. Eine wichtige zwischengeschaltete Struktur ist der GABAerge Nucleus reticularis thalami (NRT).

Die thalamischen Neuronen können zellulär-elektrophysiologisch zwischen drei unterschiedlichen Funktionsmodi wechseln. Hohe Vigilanzstufen und Aufmerksamkeitsniveaus sind auf thalamischer Ebene durch den sogenannten tonischen Funktionsmodus gekennzeichnet, in welchem die kortikal gerichteten Aktionspotenzialmuster den eingegangenen sensorisch-sensiblen Stimulus kodieren. Die Thalamusneurone sind hierbei geringgradig depolarisiert (circa -50 mV). Kommt es zur Hyperpolarisation, durchlaufen die Zellen zunächst den intermediären Modus, bevor sie den sogenannten *rebound burst*-Modus erreichen (circa -70 mV), in welchem repetitiv sogenannte niederspannungsaktivierte Ca^{2+} -Spikes mit superpositionierten Na^{+} -Spikes zusammenfinden. Dieser Modus korreliert mit niedrigen Vigilanzstadien und ist typisch für den sogenannten Schlaf mit langsamen Wellen (*slow-wave sleep*, SWS) [28]. Fehlfunktionen dieses Systems spielen als thalamokortikale Dysrhythmien, beispielsweise im Rahmen

von Absencen, Depressionen und neurodegenerativen Erkrankungen, eine wichtige Rolle.

Das evolutionär vergleichsweise junge thalamokortikale System, welches dem Transfer externer Information zum Kortex, dessen Bewusstwerdung und weiteren Verbreitung dient, wird wie bereits oben angeführt, durch evolutionär ältere Systeme in seiner Aktivität moduliert. Hierbei kommt vor allem der Formatio reticularis mesencephali mit den assoziierten Kernstrukturen eine entscheidende Rolle zu. Bei niedriger Vigilanz ist der exzitatorische Input dieser Strukturen auf das thalamokortikale System gering. Im EEG zeigen sich höheramplitudige und niederfrequente Wellen im Alpha-, Theta-, Delta-Bereich. Im Gegenzug erhöht sich bei hoher Vigilanz der exzitatorische Output der Formatio reticularis mit konsekutiv niedriger Amplitude und höherer Frequenz im EEG im Rahmen von Beta- und Gamma-Aktivität. Weitere extrathalamokortikale Strukturen sind der cholinerge pedunkulopontine und laterodorsale tegmentale Kern sowie der Nucleus basalis Meynert. Der Locus coeruleus projiziert noradrenerg sowie der Raphe-Kern serotonerg.

Neben diesen Strukturen müssen noch zwei Aufmerksamkeitszentren differenziert werden, ein vorderes, präfrontales sowie ein hinteres, posterior-parietal lokalisiertes Zentrum. Das frontale Aufmerksamkeitszentrum wird hierbei vor allem durch das dopaminerge System der ventralen tegmentalen Region (Area tegmentalis ventralis) moduliert, und zwar über D_1 -Rezeptorinhibition exzitatorischer NMDA-(N-Methyl-D-Aspartat-)Inputs aus anderen kortikalen Regionen. Das hintere Aufmerksamkeitszentrum wird vor allem durch den noradrenergen Input des Locus coeruleus beeinflusst, welcher in das thalamokortikale System projiziert und das Signal-Rausch-Verhältnis der Zielzellen im Thalamus und Kortex verbessert, indem die basale neuronale Feuerrate gemindert wird [19]. Beide oben angeführten Systeme sind Bestandteil des sogenannten mesenzephal-limbischen oder mesolimbischen Systems (des sog.

Belohnungssystemen), auf das weiter unten nochmals eingegangen wird.

Lernen und Gedächtnis

Physiologisch differenziert man nach Larry Squire (1987) und Endel Tulving (1995) zwei unterschiedliche Gedächtnissysteme, das implizite (prozedurale, nichtdeklarative) Verhaltensgedächtnis auf der einen Seite sowie das explizite (deklarative, relationale, bewusste, noetische, kognitive) Gedächtnis auf der anderen Seite. Das implizite Gedächtnis umfasst unter anderem „einfache“ Formen wie die Habituation und Sensitivierung, welche wahrscheinlich auf synaptischer Depression bzw. Augmentation beruhen. Auch die von führenden Behavioristen des 20. Jahrhunderts beschriebenen Prozesse der klassischen und instrumentellen (operanten) Konditionierung bedingen Konsolidierungsprozesse des impliziten Gedächtnisses. Ebenfalls in diese Gruppe gehört das sogenannte *skills-* oder *habit-*Lernen, bei dem es sich vor allem um das Erlernen und die Speicherung motorischer Fähigkeiten handelt. Zuletzt sei noch das sogenannte Erfahrungslernen oder *priming* angeführt, ein Ansatz, auf den unter anderem zu Werbezwecken häufig zurückgegriffen wird.

Das explizite Gedächtnis umfasst zwei Hauptkategorien: das biographische (episodische) Gedächtnis sowie das semantische Gedächtnis, das vorwiegend dem Fakten-Lernen dient. Das explizite, deklarative Gedächtnis beinhaltet neuroanatomische Strukturen zur Konsolidierung der Gedächtnisengramme, weiterhin den eigentlichen Speicherort der Gedächtnisinhalte sowie Strukturen zu deren Abrufung, der sogenannten Ekphorie. Die anatomischen Korrelate stellen hierbei das limbische System mit dem Hippocampus, der Kortex als großer assoziativer Speicher (Neokortex, Assoziationskortex) sowie der linke temporofrontale Kortex als zentraler Ort ekphorischer Prozesse dar. Nach Schätzungen von Stevens (1996) kann 1 mm³ kortikales Volumen unter der Voraussetzung einer binären Informationskodierung rund 100 Mega-Byte Informationen abspeichern [42]. Bei einem

geschätzten Gesamt-Kortexvolumen des Menschen von 440 cm³ beliefen sich die Gesamtspeicherkapazität auf 44 Tera-Byte. Inwiefern dies der Realität nahekommt, bleibt offen.

Unter zeitlichen Gesichtspunkten der Informationsspeicherung kann man zwischen Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis differenzieren. Das Kurzzeitgedächtnis umfasst das sensorische Gedächtnis (Informationsretentionsdauer < 1 s) sowie das primäre Gedächtnis (Sekunden bis Minuten). Das Langzeitgedächtnis dagegen beinhaltet das sekundäre Gedächtnis (Minuten bis Jahre) sowie das tertiäre Gedächtnis (lebenslange Konsolidierung). Der Prozess des Vergessens, das Verlustigehen von Gedächtnisengrammen, erfolgt durch sogenannte proaktive und retroaktive Interferenz.

Die physiologischen und biochemischen Grundlagen lern- und gedächtnisbezogener Prozesse, auf denen jede pharmakodynamische Interferenz beruhen muss, sind zu einem großen Teil aufgeklärt. Bereits 1946 formulierte Donald Hebb das sogenannte Hebb'sche Prinzip, wonach Lernprozesse auf strukturellen und funktionellen synaptischen Modulationen beruhen. Der seit der Mitte des 20. Jahrhunderts eingeschlagene Weg des „Reduktionismus“ in der Gedächtnisforschung, vor allem durch Studien von Eric Kandel an den Synapsen der Meeresschnecke *Aplysia*, haben unserem Wissen um die zugrunde liegenden Mechanismen neue Horizonte eröffnet. So zeigte sich, dass für die kurzfristige Konsolidierung von Gedächtnisengrammen die Aktivierung intrazellulärer Signaltransduktionskaden eine essenzielle Rolle spielt, beispielsweise mittels zyklischem Adenosinmonophosphat und Proteinkinase A (cAMP, PKA), Phospholipase C und Inositoltriphosphat (PLC, InsP₃) sowie Diacylglycerol und Proteinkinase C (DAG, PKC). Die so vermittelte Modulation vor allem spannungs- und ligandengesteuerter Ionenkanäle über sogenannte Interkonversion, das heißt Phosphorylierung und Dephosphorylierung spezifischer Zielproteine, ermöglicht die räumliche und zeitliche Depression oder Augmentation synaptischer

Aktivität. Für langfristige Konsolidierung von Gedächtnisengrammen sind Interkonversionsprozesse allein jedoch nicht ausreichend. Es sind dann längerfristige biochemische Veränderungen auf Transkriptions- und Translations-ebene notwendig. Eine zentrale Komponente in diesem Zusammenhang ist das CREB (*cAMP response element binding*)-Protein, welches ein positives intra- wie extrazelluläres Gedächtnis-Feedback als auch synaptische Reorganisation vermitteln kann. Das ZNS stellt somit insgesamt eine Struktur von enormer funktioneller und struktureller Plastizität dar. Informationen, das heißt spezifische immaterielle Energiezustände von Raum und Zeit, werden im Rahmen von Lern- und Gedächtnisprozessen auf materieller, synaptisch-neuronaler Ebene kodiert. In eben diese Prozesse soll Hirndoping eingreifen.

Emotionen, Stimmungen und Gefühle

Der phrenologische Ansatz des frühen 19. Jahrhunderts unter Franz Joseph Gall (1758–1828) suggerierte ein zentralisiert strukturiertes Nervensystem, in dem einzelne Funktionen und Modalitäten definierten und umschriebenen Hirnarealen zugeordnet sind. Heute wissen wir, dass dieser Ansatz nicht haltbar ist. Das ZNS ist dezentral aufgebaut und einzelne Funktionen basieren auf komplexen neurophysiologisch-anatomischen Korrelaten. Dies gilt in ganz besonderer Weise für die sogenannten Fundamental- oder Basisemotionen. Derartige Emotionen lassen sich in ihrer Ausprägung durch intrinsische und extrinsische Faktoren modulieren und entäußern sich über drei Antwortkanäle: das Vegetativum, das Neuroendokrinium sowie das motorische System. Die Bewusstwerdung der Emotionen, also die Gefühlsbildung impliziert dagegen die Miteinbeziehung auch höherer kortikaler Areale. Besonders die Fundamentalemotionen Furcht (gerichtet) und Angst (ungerichtet) sind für das Individuum im gesellschaftlichen Kontext von großer Bedeutung. Physiologisch sind bei der Generierung von Furcht und Angst neben den kortikalen

Arealen, die eher modifizierenden oder abschwächenden Charakter auf Furcht- und Angstverhalten haben können, vor allem subkortikale Strukturen, wie die beiden Corpora amygdaloidea zu nennen. Während der basolaterale Anteil der Amygdala eine Schnittstellenstruktur (Interface) darstellt, die mit anderen Hirnstrukturen kommuniziert, generiert der zentrale Abschnitt der Amygdala das Antwortverhalten. So steuert der zentrale Abschnitt unter anderem die Area ventralis tegmentalis, den Locus coeruleus sowie den Nucleus tegmentalis dorsolateralis und führt über Aktivierung des dopaminergen, noradrenergen und cholinergen Systems auch zu behavioralem und EEG-Arousal sowie erhöhter Vigilanz. Furcht und Angstreaktionen sind auch lerngebundene Prozesse. So ist es nicht verwunderlich, dass sowohl der Papez-Neuronenkreis mit Hippocampus, Corpora mammillaria, Fornix und Gyrus cinguli zur Verwaltung kognitiver Gedächtnisinhalte als auch das basolaterale limbische System mit Amygdala, amygdalafugaler Bahn, mediodorsalem Thalamus, thalamokortikalen Fasern, vorderem Basalhirn inklusive Septum und Bandeletta diagonalis zur Verwaltung emotionaler Gedächtnisinhalte den Hippocampus als zentrale kontextuell-integrierende Komponente beinhalten. Gelerntes Furcht- und Angstverhalten lässt sich über eine Extinktion entsprechender Gedächtnisengramme durchaus wieder verlernen, ein Prozess, der vor allem im medialen präfrontalen Kortex lokalisiert ist und für das emotionale Neuroenhancement als bedeutsam erachtet werden kann.

Neuroenhancement und Mood-Enhancement – Substanzgruppen, Pharmakologie und Regulatorik

Purine und Methylxanthinderivate

Zu den zentralwirksamen stimulierenden Psychopharmaka oder Psychostimulanzien zählt man unter anderem die Purine oder Methylxanthinderivate. Hierzu gehören eine Vielzahl von Genussmitteln, die Coffein (Caffein),

Theophyllin und Theobromin beinhalten. Coffein findet sich in variierenden Konzentrationen in Kaffeebohnen (*Coffea arabica*, 0,96–2 %), Blättern des Schwarzen Tees (*Thea sinensis*, 3–5 %), Mate (*Lex paraguarensis*, 1,63 %), Kolanuss (*Cola niida*, 1–2 %), Kakaobohnen (*Theobroma cacao*, 0,05–0,36 %) sowie Guarana (*Paullinia*-Arten, circa 10 %). Theophyllin ist zu circa 0,1 % in Teeblättern, Theobromin zu 1,5 bis 3 % als Hauptalkaloid in der Kakaobohne enthalten. Pharmakodynamisch ging man lange Zeit davon aus, dass eine Hemmung der cAMP-Phosphodiesterase (cAMP-PDE-Inhibition) mit konsekutivem Anstieg des intrazellulären cAMP die Methylxanthinderivateffekte im ZNS vermittelt. Heute weiß man, dass die zentralnervösen Methylxanthinkonzentrationen unter Konsum in der Regel nicht ausreichen, einen relevanten cAMP-PDE-inhibitorischen Effekt zu bewirken. Dieser wird für die peripheren Effekte dieser Stoffgruppe verantwortlich gemacht. In die zentralen Effekte sind P1-Purinorezeptoren, im speziellen A₁- sowie A_{2A}-Rezeptoren involviert, an welchen Methylxanthine antagonistische Effekte vermitteln. Aufgrund der inhibitorischen Wirkung prä- und postsynaptischer A₁-Rezeptoren vermittelt Coffein eine Rezeptor-Disinhibition, welche im intralaminären mediodorsalen Thalamus wie auch im Striatum und der Formatio reticularis zu einer Akzeleration zentralnervöser Prozesse führt [16]. Coffein fördert im Gegensatz zu anderen Psychostimulanzien (siehe unten) die Dopaminfreisetzung präferenziell im präfrontalen Kortex, während die Dopaminliberation im ventralen Striatum als einem Kernbereich des mesolimbischen Belohnungssystems ausbleibt [12, 13]. Damit unterscheidet sich die Pharmakodynamik entscheidend von der direkten pharmakologischen Interaktion anderer Psychostimulanzien mit dem dopaminergen System, die eine viel geringere Habituation aufweist [14, 20, 37].

Pharmakodynamisch wird darüber hinaus auch von einer rezeptorvermittelten Mobilisation intrazellulärer Calciumionen ausgegangen. Die uner-

warteten Arzneimittelwirkungen, wie Unruhe, Reizbarkeit, Tremor, Schmerzen in der Herzgegend, Pulsunregelmäßigkeiten, Extrasystolen, Palpitationen, Emesis, gastrointestinale Beschwerden, Appetitverlust und Dyspepsien resultieren unmittelbar aus der Physiologie sowie der beschriebenen Pharmakodynamik. Dementsprechend stellen Hypertonie, Hyperthyreose, Epilepsie, Manie, Schizophrenie sowie Ulcus ventriculi et duodeni Kontraindikationen für die Applikation dar. Studien haben gezeigt, dass 1 bis 3 Tassen Kaffee/Tag (entsprechend circa 50 bis 200 mg Coffein) einen schnelleren Gedankenfluss, eine Unterdrückung von Schläfrigkeit und Müdigkeit, wirkungsvollere Ideenassoziationen sowie verbesserte Wahrnehmung sensorischer Reize zur Folge haben. In höheren Dosen treten dagegen Fahrigkeit und Konzentrationsverlust, Logorrhö und Schlafinhibition auf.

Es existieren einige Methylxanthinderivate, beispielsweise Bromtheophyllin, Chlorthophyllin, Aminophyllin, Dipropylcyclopentylxanthine, Doxofyllin oder Paraxanthin, die unter regulatorischen Gesichtspunkten nur von untergeordneter Bedeutung sind. Viele haben theoretischen bzw. grundlagenwissenschaftlichen Wert, für Aminophyllin (Theophyllin und Diethylamin) existieren jedoch vier Zulassungen für die Indikation Asthma bronchiale. Coffein findet sich in Kombination mit anderen Wirkstoffen bei 89 Zulassungen. Bei diesen Kombinationspräparaten handelt es sich vor allem um Analgetika mit dem Indikationsfeld Kopfschmerzen. Insgesamt muss man konstatieren, dass die Methylxanthinderivate in pivotalen Studien ihre Wirksamkeit im Sinne einer Verbesserung der Aufmerksamkeit sowie einer Reduktion von Reaktionszeit und Müdigkeit belegt haben. Gedächtnisleistungen und Stimmungen blieben jedoch unbeeinflusst [16].

Phenylethylaminderivate (Weckamine)

Eine weitere Gruppe der Psychostimulanzien sind die Phenylethylaminderivate (Weckamine), zum Beispiel Amfetamin, Dexamfetamin, Metamfetamin,

Ephedrin, Phenmetrazin, Norpseudoe-phedrin, Fenetyllin, Levopropylhex-edrin, Amfepramon, Mefenorex, Fen-fluramin, Pemolin und Fenproporex. Methylphenidat, auf das weiter un-ten noch im Detail eingegangen wird, weist zwar strukturelle Abweichungen vom Phenylethylamin-Grundgerüst auf, es wird aber aufgrund seiner Pharma-kodynamik hier ebenfalls behandelt. Pharmakodynamisch üben Weckamine dopaminerge und adrenerge Wirkungen aus. Sie können die Freisetzung von Dopamin und Noradrenalin aus prä-synaptischen Nervenendigungen fa-zilitieren, zum anderen aber auch eine Hemmung der Wiederaufnahme (*re-uptake inhibition*) in die Nervenendi-ngungen bewirken [15, 16]. Charakteris-tisch für diese Pharmakodynamik ist das Tachyphylaxie-Phänomen.

Der Indikationsbereich dieser Substanz-gruppe ist mittlerweile stark einge-schränkt: Weckamine fungieren als Psychoanaleptika und als Appetitzüg-ler (Anorektika). In der Therapie sind sie, mit Ausnahmen, weitgehend obso-let. Das Nebenwirkungsprofil umfasst Euphorie, gesteigertes Selbstvertrauen, erhöhte Aktivität bzw. verminderte Mü-digkeit und Schläfrigkeit, motorische Unruhe, Logorrhö, eventuell dyspho-rische Angst- und Spannungszustände sowie vegetative Symptomatik.

Unter regulatorischen Gesichtspunkten sind die meisten Vertreter der Weck-amine obsolet. In den USA ist Amfet-amin für die Indikation Aufmerksam-keitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sowie Narkolepsie zugelassen, Methylphenidat ebenfalls bei ADHS. In Deutschland stehen für Methylphenidat bei ADHS insgesamt 51 verkehrsfähige Arzneimittel zur Verfügung, die sich mit 33 Verfahren zum überwiegenden Teil aus gegenseitigen Anerkennungsver-fahren (MRP; n=25) oder dezentralen Verfahren (DCP; n=8) und in 18 Ver-fahren aus nationalen Anträgen rekrui-tieren. Eine zentrale europäische Zu-lassung gibt es nicht. Der Einsatz von Methylphenidat ist im Sinne einer the-rapeutischen Gesamtstrategie zu sehen, wenn andere Maßnahmen allein sich als unzureichend herausstellen. Wichtig ist,

dass die Behandlung unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstö-rungen bei Kindern erfolgt (zur Erwach-senenindikation siehe unten). Alternativ steht bei Kindern und Jugendlichen ab dem 6. Lebensjahr der selektive Nor-adrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NARI) Atomoxetin mit 22 verkehrsfä-higen Arzneimitteln zur Verfügung. Bei Jugendlichen, bei denen die Symptoma-tik ins Erwachsenenalter fortbesteht und die eindeutig von der Behandlung pro-fitieren, kann es angemessen sein, die Behandlung ins Erwachsenenalter hi-nein fortzuführen. Ein Beginn der Be-handlung mit Atomoxetin im Erwach-senenalter (De-novo-Applikation) wird jedoch nicht als angemessen betrachtet. Auch Atomoxetin kann nur Teil eines therapeutischen Gesamtkonzepts bei der Therapie der ADHS sein.

Einige Vertreter der Phenylethylamine haben Zulassungen als Anorektika. So gibt es derzeit zwei Zulassungen für Ephedrin-haltige Kombinationspräpa-rate, vier Zulassungen für Amfepra-mon- sowie zwei Zulassungen für Si-butramin-haltige Präparate.

Die Phenylethylamine zeigten bei ge-sunden Probanden eine belegbare Wirk-samkeit auf Vigilanz, Aufmerksamkeit, Reaktionszeit und Müdigkeit. Wie bei den Methylxanthinderivaten wurden Gedächtnisleistung und Stimmung aber nicht tangiert [16, 27].

Methylphenidat

Methylphenidat nimmt pharmakolo-gisch, regulatorisch und gesellschaft-lich derzeit eine besondere Stellung ein. Methylphenidat ist zur Behandlung der ADHS bei Kindern ab sechs Jah-ren und Jugendlichen nach Ausschöp-fung anderer Therapiealternativen un-ter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern indi-ziert. Als Spezialist können ein Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin, Fach-arzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Facharzt für Ner-venheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie oder ärztliche Psycho-therapeuten mit einer Zusatzqualifika-tion zur Behandlung von Kindern und

Jugendlichen nach § 5 Abs. 4 der Psy-chotherapie-Vereinbarungen fungie-ren. Im Jahre 2009 stiegen die Verord-nungszahlen Methylphenidat-haltiger Arzneimittel im Vergleich zu 2008 um 5,1 % (von 53 Mio. auf 55,3 Mio. Ta-gesdosen), was die Notwendigkeit einer strikt indikationskonformen Verschrei-bung durch den Spezialisten nochmals unterstreicht. Im April 2011 stimmte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) nach inten-siver Prüfung einem Antrag auf Indi-kationserweiterung des Methylpheni-dat für Erwachsene zu, was zum einen eine Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten betroffener ADHS-Pati-enten darstellt, zum anderen aber auch mehr Handlungssicherheit bei der Ver-ordnung durch den behandelnden Arzt mit sich bringt.

Ätiopathogenetisch spielen bei ADHS neben vielen weiteren extrinsischen und intrinsischen Faktoren auch heredi-täre Komponenten eine Rolle. So finden sich bei ADHS-Patienten genetische Po-lymorphismen, beispielsweise bei Dop-amintransportern, D₄- und D₅-Rezep-toren, der Dopamin-β-hydroxylase, SNAP-25 und 5-HT-Rezeptoren. Diese Veränderungen gehen konsekutiv mit Funktionsstörungen des Dopamin-, Noradrenalin- und Serotonin-Haushalts einher. Erstaunlicherweise zeigte sich, dass ADHS hinsichtlich der Suszeptibi-lität molekulargenetische Überschnei-dungen mit der Genese von Sucht-erkrankungen aufweist. Bei Letzteren finden sich Polymorphismen der Alko-holdehydrogenase, der Aldehyddehy-drogenase, des Cytochrom P450, der D₁-, D₂-, D₄- und D₅-Rezeptoren, der Dopamintransporter sowie der Mono-aminoxidase A (MAO A) [19]. Klinisch-epidemiologisch äußern sich diese Über-schneidungen in der Beobachtung, dass die Lebenszeitprävalenz für komorbi-de Suchterkrankungen in der Allge-meinbevölkerung bei 15 %, bei ADHS-Patienten dagegen bei 50 % liegt; für komorbiden Alkoholmissbrauch/-ab-hängigkeit bei 17 bis 45 %, für komor-biden Drogenmissbrauch/-abhängigkeit bei 9 bis 30 %. Keine Präferenz einzel-ner Suchtmittel bei ADHS-Patienten

gegenüber Kontrollpersonen fand sich dagegen für Cannabis (76% vs. 72%), Cocain (23% vs. 21%), Psychostimulanzien (18% vs. 10%), und Sedativa (14% vs. 10%). Der Konsum von Opioiden (16% vs. 3%), Halluzinogenen (18% vs. 7%) und Nicotin (40% vs. 19%) war dagegen bei ADHS-Patienten höher als in der Kontrollgruppe [34]. Hieraus lässt sich deduzieren, dass ADHS mit einem früheren Beginn einer Suchterkrankung, einer rascheren Progression von Substanzmissbrauch sowie intensiverem Konsum einhergeht.

Das mesolimbische Belohnungssystem, auf das bereits eingegangen wurde, ist Teil des Motivationssystems und spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung von Suchterkrankungen [10, 29]. Die wichtigsten involvierten Strukturen sind das ventrale Tegmentum, der Präfrontalkortex, Nucleus caudatus, Putamen, Nucleus accumbens, Hippocampus und die Corpora amygdaloidea. Die Präsentation drogenassoziierter Reize wie auch die Substanzeinnahme bewirkt eine erhöhte Aktivität im Striatum und der Amygdala. Die striatale Aktivität weist eine negative Korrelation mit Hyperaktivität und Impulsivität auf. So scheint eine bei ADHS-Patienten zu beobachtende verminderte Aktivität im Striatum mit einer erhöhten Impulsivität und einer höheren Vulnerabilität gegenüber Suchterkrankungen zu korrelieren [19]. Das verminderte Ansprechen auf Belohnung impliziert ein kompensatorisches Neugierverhalten (sensation seeking), welches mit einer erhöhten Komorbidität von Suchterkrankungen assoziiert ist [19].

Wissenschaftlich, aber auch medizinisch-gesellschaftlich stehen die Aspekte eines möglichen Missbrauchspotenzials von Methylphenidat, sein potenziell protektiver Effekt bezüglich späteren Substanzkonsums sowie die Frage der Behandlung suchtkranker Patienten mit Methylphenidat im Zentrum des Interesses. Die Resultate zum Missbrauchspotenzial sind inkonsistent [34]. Kollins et al. (2001) [24] beschreiben bei i. v. appliziertem Methylphenidat bei Ratten und Rhesusaffen ein Sucht-

potenzial. Andere tierexperimentelle Studien lieferten jedoch widersprüchliche Ergebnisse. So fanden Brandon et al. (2001) [6] bei Ratten nach Methylphenidat-Behandlung eine erhöhte Neigung zu Cocainkonsum, andere Studien dagegen sprachen deutlich gegen eine suchterzeugende Wirkung von Methylphenidat [1, 9]. Kollins et al. (2001, 2003) [22, 24] kommen in einer Metaanalyse von 32 klinischen Studien sowie unter Berücksichtigung von pharmakokinetischen Eigenschaften zu dem Schluss, dass bei Vorliegen von ADHS und oraler Methylphenidat-Applikation keine Hinweise für ein Missbrauchspotenzial vorliegen. Es existieren zwar auffallende Komorbiditäten von Abhängigkeitserkrankungen und ADHS-Diagnose, diese beruhen allerdings mit großer Wahrscheinlichkeit auf dem gestörten Dopaminhaushalt bei ADHS-Patienten selbst [7, 23, 43]. Aufgrund der Darreichungsform (Tablettenform) und der dadurch bedingten langsamen zentralnervösen Anflutung kommt es weiterhin nicht zu pulsartigen Dopaminfreisetzungen, was das Abhängigkeitspotenzial deutlich reduziert oder nivelliert [3, 4].

Die Pathoneurophysiologie und Pharmakodynamik des Methylphenidat erlauben die Spekulation, dass die Applikation zum einen suchtpreventiven Charakter haben kann und zum anderen auch bei der Behandlung Suchtkranker Wirksamkeit zeigen könnte. Insgesamt ist die Datenlage heterogen [34]. Während Wilson and Levin (2005) einen potenziell protektiven Effekt im Jugendalter finden, zeigte die amerikanische MTA-Studie (MTA Cooperative Group, 1999) keinen eindeutig protektiven Effekt in den Nachuntersuchungen. Zwei aktuelle Studien konnten weder einen positiven noch einen negativen Einfluss einer Methylphenidat-Medikation von Kindern mit ADHS auf die Entstehung einer Suchterkrankung im späteren Erwachsenenalter belegen [5, 30]. Noch schwieriger gestaltet sich derzeit die Beurteilung eines möglichen Benefits Suchtkranker durch eine Methylphenidat-Therapie. Das Studiendesign umfasst bislang häufig nur Einzel-

fallberichte oder Studien mit geringem Stichprobenumfang [34]. Dennoch muss man konstatieren, dass es Hinweise auf eine Reduktion von Substanzkonsum gibt, wie auch zwei kleinere Studien mit reduziertem Cocainkonsum unter Methylphenidat-Gabe nahelegen [26, 41]. Andere Placebo-kontrollierte Studien ergaben weniger eindeutige Resultate [39]. Die Studienlage ist derzeit noch uneinheitlich und aufgrund der Bedeutungsschwere dieses Aspekts sind pivotale doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien in der Zukunft wünschenswert.

Cocain

Ebenfalls zur Gruppe der Psychostimulanzien gehört das Cocain. Seit über 2000 Jahren kauen amerikanische Indianer Blätter der Koka-Pflanze (*Erythroxylon coca*), die das Alkaloid Cocain enthalten. Es hat sich gezeigt, dass die erhöhte körperliche Leistungsfähigkeit nach Aufnahme allerdings auch mit einer reduzierten Lebenserwartung der Indianer vergesellschaftet ist. Regulatorisch ist Cocain derzeit ohne Bedeutung. Während es früher zur Oberflächenanästhesie am Auge verwandt wurde, findet sich derzeit keine therapeutische Anwendung. Als Rauschgift hat es ein starkes Abhängigkeitspotenzial. Ähnlich wie die Weckamine greift auch Cocain in den Dopamin- und Noradrenalin-Haushalt ein. Es hemmt die Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme in präsynaptischen Nervenendigungen und vermittelt auf diese Weise die psychomotorisch stimulierenden und euphorisierenden Effekte.

Modafinil

Pharmakodynamisch entfaltet auch Modafinil seine Wirkung über eine präsynaptische Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und Noradrenalin. Weiterhin scheint eine Modulation GABAerger und glutamaterger Neurotransmissionssysteme eine Rolle zu spielen. In den USA ist Modafinil für die Narcolepsie mit Kataplexie, imperativem Schlafdrang und hypnagogen Halluzinationen zugelassen, außerdem für das chronische Schichtarbeitersyndrom so-

wie das Schlafapnoe-Syndrom mit exzessiver Tagesschläfrigkeit, wenn andere Maßnahmen, beispielsweise CPAP-Beatmung (CPAP: *continuous positive airway pressure*) nicht ausreichend wirksam sind [2]. In Europa wurde im Rahmen eines Risikobewertungsverfahrens (nach Direktive 2001/83/EC, Art. 31) das Indikationsspektrum im November 2010 einzig auf die Narkolepsie eingeschränkt. In den USA finden Untersuchungen zur Wirksamkeit von Modafinil bei ADHS statt. In Deutschland existieren neun Zulassungen, aus sieben dezentralen (MRP, DCP) sowie zwei nationalen Verfahren.

Nebenwirkungen von Modafinil sind Tachykardien, Hypertonie, Palpitationen, Tremor, Unruhe, Kopfschmerzen, Vertigo, Mundtrockenheit, gastrointestinale Symptome (Vomitus, Diarrhö), Visuseinschränkungen, Benommenheit, Schlaflosigkeit. Berichte über Missbrauch und schwerwiegende Nebenwirkungen, wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN) oder *Drug Rash with Eosinophilia and systemic Symptoms* (DRESS) sind vorhanden [31, 35]. Die Ergebnisse pivotaler Studien zur Wirksamkeit von Modafinil bei Gesunden sind indifferent [16, 33]. Einzig für die Reaktionszeit zeigte sich eine deutliche Reduktion. Daher wird Modafinil derzeit als eine der wenigen Substanzen angesehen, die ansatzweise den Ansprüchen eines *Neuroenhancement* genügen [17].

Nootropika (Antidementiva, Psychoenergetika)

Zu dieser Gruppe gehören unter anderem Donepezil (151 Zulassungen, davon 98 dezentral, DCP, MRP), Rivastigmin (354 Zulassungen, davon 332 zentral oder dezentral), Galantamin und Tacrin. Alle genannten aktiven Substanzen sind Acetylcholinesteraseinhibitoren, Rivastigmin zusätzlich auch ein Butyrylcholinesterasehemmer sowie Galantamin ein allosterischer Modulator des nikotinischen Acetylcholinrezeptors. Indikationsgebiet sind vor allem die leichte bis mittelschwere Form der Alzheimer-Demenz sowie die leichte bis mittelschwere Demenz im Rahmen eines

Parkinson-Syndroms. Als Nebenwirkungen können gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Vomitus, Diarrhö), Kopfschmerzen, Tremor, Appetitlosigkeit, Harninkontinenz, dosisabhängig auch Halluzinationen, Erregungszustände und aggressives Verhalten auftreten. Obwohl Donepezil in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie, in der die Leistungsfähigkeit von Piloten im Flugsimulator evaluiert wurde, in einigen Parametern Verbesserungen bewirkte, ist die Gesamtdatenlage für Donepezil wie für die übrigen Nootropika bei gesunden Probanden als indifferent einzustufen [33]. Valide Hinweise auf eine Wirksamkeit im Rahmen eines Hirndopings finden sich nicht [16]. Dies gilt auch für Memantin, den aktiven Metaboliten von Amantadin (Adamantan-Derivat) [36]. Pharmakodynamisch handelt es sich um einen partiellen Antagonisten an NMDA-Rezeptoren. Indiziert ist Memantin bei der mittelgradigen bis schweren Alzheimer-Demenz. Derzeit existieren 82 zentrale Zulassungen. Das Nebenwirkungsprofil umfasst Hypertonie, Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit, Obstipation, bei Überdosierung auch Müdigkeit, Benommenheit, Schwächegefühl, Schwindel, Agitiertheit und gastrointestinale Symptome.

Antidepressiva – Mood-Enhancers

Pharmakodynamisch handelt es sich bei den *Mood-Enhancers* vor allem um selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSNRI). Beispiele sind Fluoxetin (64 Zulassungen, 14 dezentral), Fluvoxamin (31 Zulassungen, 8 dezentral), Citalopram (181 Zulassungen, 107 dezentral), Escitalopram (62 Zulassungen, 36 dezentral), Paroxetin (81 Zulassungen, 60 dezentral) und Sertralin (114 Zulassungen, 65 dezentral).

Bei Gesunden sollen sie insbesondere der Verbesserung der Stimmung und sozialen Funktionstüchtigkeit dienen, soziale Ängste mindern und ein sicheres Auftreten fördern. Das Nebenwirkungsprofil umfasst gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit, Vomitus, Diarrhö,

Obstipation), Nervosität, Schlaflosigkeit und Benommenheit. Bei Überdosierung kann es zum sogenannten serotonergen Syndrom mit Tachykardie, Hypertonie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Unruhe, Halluzinationen, Tremor, Hyperreflexie und Krampfanfällen kommen. Hinsichtlich der Wirksamkeit der SSRI und SSNRI als Mood-Enhancer auf kognitive und Stimmungsparameter zeigten sich bei Gesunden keine positiven Effekte, eventuell muss sogar eine negative Beeinflussung kognitiver Funktionen in Betracht gezogen werden [16, 33].

Neuere Entwicklungen

Während die Wirksamkeit der oben angeführten Substanzen in Hinblick auf eine Steigerung kognitiver Leistungsfähigkeit und der Gedächtnisleistung bei Gesunden gering beziehungsweise nicht belegbar ist, gibt es neuere Substanzen, die durchaus vielversprechend erscheinen. Hierzu gehört Rolipram, ein Phosphodiesterase-4-Inhibitor, der einen Anstieg des intrazellulären cAMP bewirkt. cAMP kann über eine Aktivierung des CREB-Proteins zur Modulation von Transkription und Translation führen, ein Prozess, der gerade bei der lang andauernden Konsolidierung von Gedächtnisengrammen von entscheidender Bedeutung ist [33]. Einige PDE-Inhibitoren sind bereits in frühen Phasen klinischer Prüfungen. Es handelt sich hierbei auch pharmakodynamisch um kognitive *Enhancer* im eigentlichen Sinne. Weitere Ansätze sind Agonisten an der Alpha7-Untereinheit des nikotinischen Acetylcholinrezeptors. Eine interessante Komponente stellt das D-Cycloserin dar [33]. Eigentlich als Antituberkulotikum bekannt, hat D-Cycloserin als partieller Agonist an NMDA-Rezeptoren einen positiven Effekt auf LTP (*long-term potentiation*)-Enhancement sowie die Extinktion von Furcht. So konnte seine Effektivität bei Höhenphobikern und in Studien zur Augmentation expositionsbasierter Psychotherapieverfahren gezeigt werden.

Zu den neuartigen Entwicklungen auf dem Gebiet der Gedächtnis-*Enhancer* gehören auch die Vertreter der Ampa-

kin-Familie. Pharmakodynamisch üben sie eine allosterische Modulation von AMPA-(Non-NMDA-)Rezeptoren durch. Neben der Verstärkung der glutamatergen Aktivität im Gehirn kommt es auch zu einer Erhöhung von Wachstumsfaktoren, beispielsweise BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*). Aufgrund neurophysiologischer Untersuchungen geht man von einem positiven Effekt auf Lern- und Gedächtnisprozesse aus. Mittlerweile werden auch Phase-II-Studien mit Ampakinen durchgeführt. Ein Gefahrenpotenzial bei Langzeitapplikation könnte unter Berücksichtigung der Pharmakodynamik in einer Verschlechterung psychischer Erkrankungen, beispielsweise Zwangserkrankungen, Angststörungen sowie posttraumatischer Stressreaktionen liegen.

Synopsis

Auf der Basis randomisierter kontrollierter Studien bei gesunden Probanden ist die Wirksamkeit der heute zum Hirndoping und Mood-Enhancement zur Verfügung stehenden Präparate deutlich zurückhaltend einzustufen. Während Vertreter der Methylxanthine und Phenylethylamine deutliche Effekte auf Vigilanz, Aufmerksamkeit und Reaktionszeit haben, ist eine Wirksamkeit der anderen Substanzgruppen in den übrigen Bereichen nicht belegbar oder von fragwürdiger Ausprägung. Während eine Wirksamkeit bei Patienten in den entsprechenden Indikationen also erwiesen ist, finden sich bei Gesunden bislang nur in Ausnahmefällen sogenannte „On-Top“-Effekte. Mit der Entwicklung neuer Wirkstoffe ist zu erwarten, dass sich dies in Zukunft ändert. Für die gegenwärtige Situation muss man aber konstatieren, dass zur geistigen Leistungssteigerung ein traditionell-gesellschaftliches Konsumgut wie Kaffee mindestens ebenso effizient ist wie Psychostimulanzien vom Phenylethylamintyp oder Modafinil.

Neuroethik und Perspektiven

Die ethischen Aspekte des Hirndopings können an dieser Stelle nicht allumfassend erläutert werden. Ihnen soll aber

an dieser Stelle der ihnen gebührende Platz eingeräumt werden, vor allem als Ausgleich zu einer stark biomedizinisch-pharmakologisch geführten Debatte [5, 8, 25]. Neuroenhancement und Hirndoping können für das Individuum Nutzen und Vorteile mit sich bringen. Beispiele sind die Aufmerksamkeitssteigerung, potenzielle kognitive Leistungssteigerung und Schlafreduktion, die sich positiv auf Beruf, Karriere und die gesamte familiär-gesellschaftliche Planung auswirken können. Auch Mood-Enhancer mit stimmungsaufhellender und antriebssteigernder Wirksamkeit könnten hier unterstützend wirken. Auch stressassoziierte psychosomatische Begleiterscheinungen mögen durch die Einnahme entsprechender Präparate reduzierbar sein. Die Verbesserung exekutiver Funktionen, die Effizienzsteigerung mentaler Prozesse wird durch Hirndoping pharmakologisch kontrollierbar. Unter der Annahme eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses kann diese Argumentation im Sinne des gesellschaftlichen Allgemeinwohls durchaus nachvollzogen werden. Beispielhaft kann hier die Anwendung bei medizinischem Personal, Rettungskräften und Militärangehörigen in Ausnahmesituationen angeführt werden.

Hirndoping verändert aber auch auf molekularer und neurophysiologischer Ebene die Struktur und Funktion des Gehirns, affiziert dessen Plastizität und greift somit in die Prozesse der Individuation sowie Ich-Bildung und Ich-Entwicklung ein. Dieser Sachverhalt ist umso schwerer zu gewichten, als die Einnahme entsprechender Präparate ohne medizinische Indikation erfolgt, also bei einem nach medizinischen Kriterien gesunden Menschen. Es muss deshalb kritisch hinterfragt werden, inwieweit die Motivation der Einnahme eher einer Erleichterung von Lebensumständen („Ersetzen der Mühsal des Lernens“) oder hedonistischen Gesichtspunkten („Glück ohne Umwege“) genügt und inwieweit sich dies mit einem Nutzen-Risiko-Begriff im regulatorischen Sinne überhaupt vertragen kann. Die Motivation des Hirndopings ist also eine zentrale ethische Kategorie, über deren Bedeu-

tung man sich im Rahmen der Entwicklung des Einzelnen, seiner Charakterformation und seines Bestandteils einer Solidargemeinschaft bewusst werden muss.

Die Risiken und Nachteile des Hirndopings konzentrieren sich vornehmlich auf die medizinisch-pharmakologisch-regulatorische Ebene. Pivotal Studien an Gesunden zeigen deutlich, dass mit wenigen Ausnahmen die Beeinflussung vor allem kognitiver Fähigkeiten gering bis nicht vorhanden ist. Es resultiert mehrheitlich ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die genannten aktiven Substanzen, die Studienzahlen sind vergleichsweise gering und Informationen im Rahmen von Langzeitbehandlungen spärlich. Hinzu kommt, dass es keine ärztliche Indikation gibt, sondern eher eine Tendenz zur Indikationsaufweichung resultieren könnte. Bereits jetzt zeigen epidemiologische Erhebungen den Off-Label-Gebrauch deutlich an. Neuroethisch ist dem Hirndoping anzulasten, dass es die Subjektqualität des Menschen, das „Selbst“ und dessen Authentizität in Frage zu stellen scheint. Gerade diesen nicht materialisierbaren und quantifizierbaren Aspekt scheinen wir in einer rein biomedizinisch geführten Argumentation des potenziell „Machbaren“ in unserer Leistungsgesellschaft aus den Augen zu verlieren. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass Hirndoping auch Implikationen auf den freien Willen des Einzelnen haben kann. Neben gruppenspezifischen (virtuellen) Zwängen und Ausweichstrategien stehen Fragen der Gerechtigkeit, Fairness und der Verteilungs- und Zugangsmöglichkeiten zu entsprechenden Präparaten im Vordergrund einer integrativen Debatte.

Obwohl die Sinnhaftigkeit von Forschung im Bereich des Neuroenhancement teilweise infrage gestellt wird [21] und derzeit wenige bis keine Substanzen eine positive Wirksamkeit auf Kognition und Gedächtnis ausüben, wird die Forschung zur Verbesserung kognitiver Vorgänge bei demenziellen Erkrankungen weiter voranschreiten und indirekt einen Nährboden für exzessiven Off-Label-Use darstellen können. Eine

zeitnahe Klärung unseres Umgangs mit Neuroenhancement, Mood-Enhancement und Hirndoping erscheint sinnvoll, um für die Entwicklungen der Zukunft gerüstet zu sein. Dies impliziert eine Fortsetzung der ethischen und gesellschaftlichen Debatte mit Konsensbildung und Einbindung von Experten, die Expansion von Studien sowie internationale Regulierungen.

Anmerkung der Autoren

Die Zulassungsdaten spiegeln den Stand vom 27.6.2011 wider.

Interessenkonflikt

Die Autoren bestätigen, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Neuroenhancement, mood enhancement and mind doping

Neuroenhancement, mood enhancement and mind-doping are part of a complex social development of the 21st century, demanding for a careful and integrative medicinal discussion. The goal of this overview is to illustrate the various aspects of mind-doping, its medical history, epidemiology, the underlying motivations, the neurophysiological background and pharmacological and regulatory issues related to active substances involved. A specific focus is put on the ethical implications of neuro- and mood enhancement. The pros and cons of mind-doping need to be balanced carefully and a social consensus is clearly inevitable for a responsible handling of cognitive and mood enhancers in the future.

Key words: Cognition, emotion, ethics, regulation, vigilance

Literatur

- Andersen SL, Arvanitogiannis A, Pliakas AM, LeBlanc C, et al. Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Nat Neurosci* 2002;5:13–4.
- Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: Potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006;67:554–66.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Does the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder with stimulants contribute to drug use/abuse? A 13-year prospective study. *Pediatrics* 2003;111:97–109.
- Biederman J, Monuteaux MC, Spencer T, Wilens TE, et al. Stimulant therapy and risk for subsequent substance use disorders in male adults with ADHD: a naturalistic controlled 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2008;165:597–603.
- Biedermann F. Argumente für und wider das Cognitive Enhancement – Eine kritische Kurzübersicht. *Ethik in der Medizin* 2010;22:317–29.
- Brandon CL, Marinelli M, Baker LK, White FJ. Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:651–61.
- Bukstein O. Substance abuse in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Medscape J Med* 2008;10:24.
- Cakic V. Smart drugs for cognitive enhancement: ethical and pragmatic considerations in the era of cosmetic neurology. *J Med Ethics* 2009;35:611–5.
- Carlezon WA Jr., Mague SD, Andersen SL. Enduring behavioral effects of early exposure to methylphenidate in rats. *Biol Psychiatry* 2003;54:1330–7.
- Chen BT, Hopf FW, Bonci A. Synaptic plasticity in the mesolimbic system: therapeutic implications for substance abuse. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1187:129–39.
- DAK. Analyse der Arbeitsunfähigkeitsdaten. Schwerpunktthema Doping am Arbeitsplatz. DAK Gesundheitsreport 2009.
- Di CG. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation. *Drug Alcohol Depend* 1995;38:95–137.
- Di CG. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* 2002;137:75–114.
- Di CG, Bassareo V. Reward system and addiction: what dopamine does and doesn't do. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7:69–76.
- Foley KF. Mechanism of action and therapeutic uses of psychostimulants. *Clin Lab Sci* 2005;18:107–13.
- Franke AG, Lieb K. [Pharmacological neuroenhancement and brain doping: Chances and risks]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2010;53:853–9.
- Galer T, Bublitz C, Heuser I, et al. Das optimierte Gehirn. *Gehirn & Geist* 2009.
- 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.
- Himelstein J, Newcorn JH, Halperin JM. The neurobiology of attention-deficit hyperactivity disorder. *Front Biosci* 2000;5:D461–78.
- Kalivas PW, Volkow ND. The neural basis of addiction: a pathology of motivation and choice. *Am J Psychiatry* 2005;162:1403–13.
- Kipke R, Heimann H, Wiesing U, Heinz A. Neuroenhancement – Falsche Voraussetzungen in der aktuellen Debatte. *Dtsch Arztebl* 2010;117:2384–7.
- Kollins SH. Comparing the abuse potential of methylphenidate versus other stimulants: a review of available evidence and relevance to the ADHD patient. *J Clin Psychiatry* 2003;64(Suppl 11):14–8.
- Kollins SH. A qualitative review of issues arising in the use of psycho-stimulant medications in patients with ADHD and co-morbid substance use disorders. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1345–57.
- Kollins SH, MacDonald EK, Rush CR. Assessing the abuse potential of methylphenidate in nonhuman and human subjects: a review. *Pharmacol Biochem Behav* 2001;68:611–27.
- Lariviere D, Williams MA, Rizzo M, Bonnie RJ. Responding to requests from adult patients for neuroenhancements: guidance of the Ethics, Law and Humanities Committee. *Neurology* 2009;73:1406–12.
- Levin FR, Evans SM, McDowell DM, Kleber HD. Methylphenidate treatment for cocaine abusers with adult attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1998;59:300–5.
- Lieb K. Hirndoping: Warum wir nicht alles schlucken sollten. Mannheim: Artemis & Winkler, 2010.
- Llinas RR, Steriade M. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *J Neurophysiol* 2006;95:3297–308.
- Mameli M, Luscher C. Synaptic plasticity and addiction: Learning mechanisms gone away. *Neuropharmacology* 2011:E-pub ahead of print.
- Mannuzza S, Klein RG, Truong NL, Moulton JL III, et al. Age of methylphenidate treatment initiation in children with ADHD and later substance abuse: prospective follow-up into adulthood. *Am J Psychiatry* 2008;165:604–9.
- Mariani JJ, Hart CL. Psychosis associated with modafinil and shift work. *Am J Psychiatry* 2005;162:1983.
- Normann C, Berger M. Neuroenhancement: status quo and perspectives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258(Suppl 5):110–4.
- Normann C, Boldt J, Maio G, Berger M. [Options, limits and ethics of pharmacological neuroenhancement]. *Nervenarzt* 2010;81:66–74.
- 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.
- 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.
- Repantis D, Laisney O, Heuser I. Acetylcholinesterase inhibitors and memantine for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review. *Pharmacol Res* 2010;61:473–81.
- Robbins TW, Everitt BJ. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 1996;6:228–36.
- Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:105–18.
- Schubiner H, Saules KK, Arfken CL, Johanson CE, et al. Double-blind placebo-controlled trial of methylphenidate in the treatment of adult ADHD patients with comorbid cocaine dependence. *Exp Clin Psychopharmacol* 2002;10:286–94.
- Schwabe U, Paffrath D. Arzneimittelverordnungs-Report 2009. Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
- Somoza EC, Winhusen TM, Bridge TP, et al. An open-label pilot study of methylphenidate in the treatment of cocaine dependent patients with adult attention deficit/hyperactivity disorder. *J Addict Dis* 2004;23:77–92.
- Stevens CF. Strengths and weaknesses in memory. *Nature* 1996;381:471–2.
- Wilens TE. The nature of the relationship between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 11):4–8.