

Frederike Bartels und Robin Gierse



„Kaffeepause?“ „ Schon wieder?! Na gut – ich bekomme im Moment sowieso nichts auf die Reihe“.

Die Studenten Hannah und Tom verbringen zusammen ihre Prüfungsphase in der Bibliothek – hauptsächlich um sich gegenseitig zu motivieren und Gesellschaft bei Pausen zu haben [Abb. 1]. Dabei lässt sie ihren Frust raus: „Ich bin schon mit zwei Hausarbeiten im Verzug, aber ich kann mich einfach nicht konzentrieren, selbst Kaffee bringt nichts mehr“. „Hast du schon mal Adderall ausprobiert? Mir hat’s beim Lernen geholfen“ erwidert Tom. „Nein, noch nie gehört, was ist das denn?“

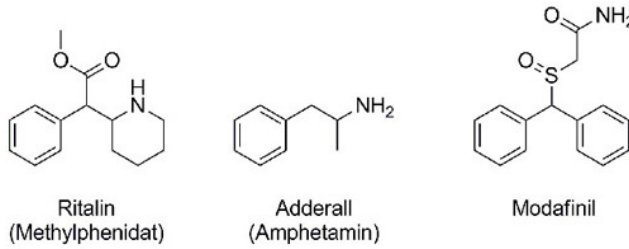
Neben den weit verbreiteten und gesellschaftlich akzeptierten Mitteln wie Koffein und Nikotin zur

Steigerung der geistigen Leistungsfähigkeit sind in den letzten Jahren immer mehr neue Wirkstoffe zum „Gehirndoping“ in den Fokus der Aufmerksamkeit gerückt. Besonders an amerikanischen Universitäten hat die Verbreitung von sogenannten *cognitive enhancers* (CEs) stark zugenommen. Zur Leistungssteigerung werden meistens die zur Behandlung von Hyperaktivität entwickelten Medikamente Adderall (D,L-Amphetamine) und Ritalin (Methylphenidat) sowie in den letzten Jahren zunehmend Modafinil, ein Wirkstoff gegen exzessive Schläfrigkeit (Narkolepsie), konsumiert. Auch in die wissenschaftliche Literatur hat das Thema der Nutzung von CEs Einzug gefunden. Es hat sich eine intensive Debatte über gesundheitliche Risiken sowie ethische Hintergründe entwickelt.

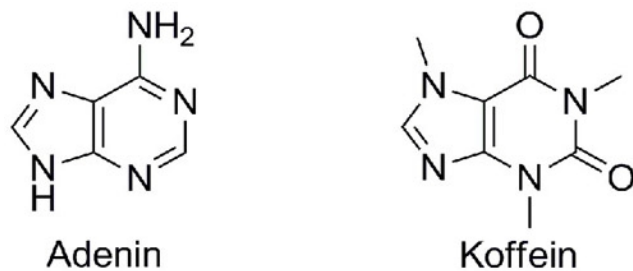
Als wichtige Grundlage für die Diskussion sind Informationen über die Verbreitung der Nutzung, sowie der Nachweis der Wirksamkeit notwendig. In den letzten Jahren wurden viele Studien durchgeführt, die, in Abhängigkeit von der untersuchten Zielgruppe, recht unterschiedliche Ergebnisse lieferten. So schwankt die Nutzung von CEs an einzelnen amerikanischen Colleges von 0 % bis 25 %, oft abhängig vom Wettbewerb zwischen den Studenten und vom Leistungsdruck an der entsprechenden Einrichtung [1]. Ein viele Einzelstudien vergleichender Übersichtsartikel zeigt wiederum eine Verbreitung von 1,7 % bis hin zu 55 % der befragten Studenten. Die Ergebnisse sind auch hier stark von der Universität und dem dort empfundenen Leistungsdruck sowie von dem Geschlecht der Studenten und von der Größe der Studie abhängig. Ein Zusammenfassen der einzelnen Studien ist aufgrund der stark unterschiedlichen Fragestellungen nicht möglich [2]. Die repräsentativste Umfrage unter 10904 Studenten von 119 verschiedenen amerikanischen Colleges und Universitäten kommt zum Schluss, dass 6,9 % der befragten Studenten in ihrem Leben bereits CEs konsumiert haben. Die Studie wurde im Jahre 2001 durchgeführt, es ist davon auszugehen, dass seitdem die Verbreitung noch stark angestiegen ist.

Die steigende zulassungsüberschreitende Anwendung (*Off-Label-Use*) von CEs ist auch gut am Absatz der Medikamente nachzuvollziehen. So hat das Unternehmen *Cephalon*, der Hersteller von Modafinil, eine Erhöhung des Umsatzes von 207 Millionen Dollar im

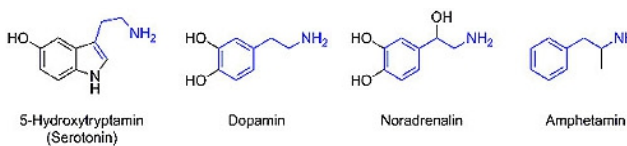
Jahr 2002 auf 1212 Millionen Dollar im Jahr 2012 zu verzeichnen [3]. Modafinil ist zur Behandlung von Narkolepsie zugelassen. Da keine globale „Narkolepsie-Epidemie“ zu erkennen ist, geht die Steigerung des Umsatzes wohl zum größten Teil vom *Off-Label-Use* aus.



**Abbildung 2:** Strukturformeln der als *Neuroenhancer* genutzten Wirkstoffe.



**Abbildung 3:** Strukturvergleich von Adenin und Koffein



**Abbildung 4:** Strukturformel von Amphetamin (Adderall) im Vergleich mit verschiedenen bioaktiven  $\beta$ -Phenylethylaminen, homologe Strukturen sind in Blau dargestellt.

Im Allgemeinen erhöhen Stimulanzien die kognitive Leistungsfähigkeit indem sie die neuronale Aktivität steigern oder Neuroregulatoren freisetzen, welche synaptische Änderungen vereinfachen; das Lernen wird so leichter. Bei der genaueren Betrachtung der Wirkungsweise ist ein deutlicher Unterschied zwischen Koffein und den nun aufstrebenden *CEs* zu erkennen. Koffein (1,3,7-Trimethylxanthin), ein natürliches Alkaloid aus beispielsweise Kaffee, wirkt durch kompetitive Hemmung der Bindung von Adenosin an  $A_{2A}$ -Rezeptoren anregend [Abb. 2][4]. Adenosin dient primär als Effektormolekül, um durch Bindung an den Rezeptor Überanstrengungen einzelner Nervenzellen zu vermeiden. Auch Koffein weist - mit einer schnellen Gewöhnung - ein Charakteristikum von „harten Drogen“ auf. Durch dessen antagonistische Wirkung können weniger Adenosinmoleküle an den Rezeptoren binden, sodass trotz erhöhter Adenosinkonzentration eine langsamere Reizweiterleitung erfolgt. Betroffene Nervenzellen zeigen eine Gewöhnung und bilden mehr Adenosinrezeptoren aus, sodass höhere Koffeinkonzentrationen notwendig sind, um den gleichen Effekt zu erreichen. Durch eine schnelle Rückbildung der Toleranz innerhalb etwa einer Woche sowie wenig Nebenwirkungen bei Langzeitkonsum ist Koffein als Aufputschmittel allerdings gesellschaftlich anerkannt.

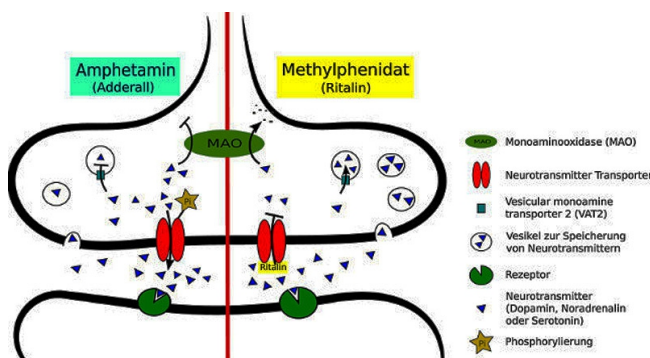
Während Koffein direkt auf die Nervenzellen wirkt, kommt es bei den zur Gruppe der  $\beta$ -Phenylethylamine gehörenden Stimulanzien Methylphenidat (Ritalin) und Amphetamin (Adderall) zu einer Beeinflussung von Teilen des Katecholamin-Haushaltes [Abb. 3].

Amphetamin entfaltet seine Wirksamkeit aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit den monoaminen Neurotransmittern Dopamin, Noradrenalin und 5-Hydroxytryptamin. [Abb. 4] Diese Transmitter werden in Vesikeln in den präsynaptischen Neuronen gespeichert. Bei einem Stimulus werden die Transmitter durch erhöhte Calciumkonzentrationen, die durch das Aktionspotential bedingt sind, in den synaptischen Spalt mittels Exocytose freigesetzt (s. Abb. 5). Auf der anderen Seite des synaptischen Spaltes befinden sich in der postsynaptischen Membran die Neurotransmitterrezeptoren, die für eine Reizweiterleitung verantwortlich sind.

Die Transmitter-Rezeptorbindung erfolgt reversibel, sodass die Transmitter entweder im synaptischen Spalt abgebaut oder wieder in das präsynaptische Neuron aufgenommen werden können. Die Wiederaufnahme der monoaminen Neurotransmitter folgt einem sekundär aktivem Transportprozess entlang des durch die  $Na^+/K^+$ -ATPase an der

Zellmembran von allen lebendigen Nervenzellen aufgebautem Konzentrationsgradienten. Zusammen mit dem Neurotransmitter wird ein Natriumion mit in die Zelle aufgenommen; Triebkraft dieses Transportes ist der Abbau des elektrochemischen Potentials [5]. Auch Amphetamin (Adderall) wird als Substrat für den entsprechenden Transporter erkannt und hemmt so kompetitiv die Aufnahme von Neurotransmittern aus dem synaptischen Spalt. Weiterhin induziert Amphetamin die enzymatische Phosphorylierung von Serin-Resten am N-Terminus des Dopamin-Transporters (s. Abb. 5). Der eigentlich für die Wiederaufnahme von Transmittern zuständige Transporter wirkt daraufhin als Kanalprotein und setzt in einem Retrotransport genannten Prozess die Neurotransmitter in den synaptischen Spalt frei [6]. Der Transport der wiederaufgenommenen oder neusynthetisierten Neurotransmitter aus dem Cytosol der präsynaptischen Nervenzelle in Vesikel zum Zweck der Speicherung und Wiederfreisetzung wird durch das Membranprotein *vesicular monoamine transporter 2* (VAT2) geleistet. Dieses Protein sowie die für den Abbau von Neurotransmittern zuständige mitochondriale Monoaminoxidase (MAO) werden durch Amphetamin gehemmt (s. Abb.5). Daraus resultieren verringerte Raten des Abbaus sowie der Speicherung der Neurotransmitter in Vesikeln. Dies führt zu einer hohen Konzentration der monoaminen Transmitter im Cytosol der Zelle und begünstigt dadurch den Retrotransport [6]. All diese Effekte bewirken eine erhöhte Hintergrundkonzentration an Transmittern im synaptischen Spalt und dadurch eine verringerte Hemmschwelle und erhöhte Intensität der Reizweiterleitung [7].

Im Gegensatz dazu hemmt Methylphenidat (Ritalin, Abb. 2) primär die Funktion der Katecholamin wiederaufnehmenden Transporter (*Reuptake*-Inhibierung), es kommt so zu einer selektiven Steigerung der Neurotransmitterkonzentration im synaptischen Spalt der Neuronen in Hirnarealen mit erhöhter Aktivität (s. Abb. 5) [8,9,10]. Die Neurotransmitter Dopamin sowie Noradrenalin wirken stimulierend auf den Sympathikus, der im Organismus dafür verantwortlich ist, ihn in einen „*fight-flight-freeze*“-Zustand zu versetzen. Dieser ist in lebensbedrohlichen Situationen von erheblicher Bedeutung und bereitet den Körper auf eine hohe Belastung vor, die u.a. erhöhten Blutdruck, vermehrte Sauerstoffaufnahme, Mobilisierung der letzten Kraftreserven, Aufmerksamkeit sowie die Fokussierung des Bewusstsein auf ein Ereignis hervorruft.



**Abbildung 5:** Schematische Wirkungsweise von Amphetamin (Adderall, links) und Ritalin (rechts) auf eine Synapse. Dargestellt ist die Inhibierung von VAT2 und MAO sowie die Wirkung auf den *Reuptake*-Transporter.

Die Frage, ob und in welchem Umfang *CEs* die Leistungsfähigkeit des Gehirns steigern, ist noch nicht genau geklärt. Wie oft bei der Untersuchung von psychisch wirkenden Stoffen ist die genaue Erfassung und Quantifizierung der Effekte schwierig. Die bisher durchgeführten Studien kommen zu verschiedenen Ergebnissen, zwischen keiner und starker Verbesserung der Leistungsfähigkeit ist alles vertreten [3, 11]. Mit dem zunehmenden empfundenen Leistungsdruck in der industriellen Gesellschaft (vgl. akt. Stressreport in Deutschland [12]) steigt die Bereitschaft zum Konsum von Medikamenten zur Erhöhung der eigenen Leistungsfähigkeit.

Insbesondere an Universitäten scheint die Konkurrenz untereinander, sowie der Druck, gute Noten zu bekommen, sehr hoch zu sein.

Eine große Motivation zur Einnahme von *CEs* ist vor allem die aufputschende Wirkung und die Steigerung des Konzentrationsvermögens. Hierbei steht nicht nur die Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vordergrund, sondern auch die Möglichkeit länger und

besser konzentriert zu arbeiten. Weiterhin schätzten in einer Studie so gut wie alle Teilnehmer ihre Leistung subjektiv besser ein als ohne *CEs* [11]. Der Effekt der Selbstüberschätzung ist sicherlich auch ein Grund für die wachsende Verbreitung unter Studenten.

Neben den konzentrationsfördernden und wachmachenden Wirkungen von *CEs* wird allerdings auch von Nebenwirkungen berichtet. In Leserbriefen an die New-York Times schrieben viele Nutzer von Adderall über sich entwickelnde Abhängigkeiten [13]. Manche berichteten über Erinnerungsschwierigkeiten und Stimmungsschwankungen. Soziale Kontakte wurden vernachlässigt und Freundschaften zerbrochen, da für intensive Nutzer nur noch ihre Arbeit existiert und Studenten im Lernen versinken.

Amphetamine sind vor über 100 Jahren entdeckt worden und wurden seitdem in vielen verschiedenen Anwendungsbereichen eingesetzt. Daher kann für diese Wirkstoffklasse auf ein großes Repertoire an Erfahrungen zurückgegriffen werden. Generell werden Amphetamine als sehr sichere Medikamente eingestuft, allerdings wurde das Abhängigkeitspotential lange Zeit nicht wahrgenommen. Häufige Nebenwirkungen sind Schlafstörung, Appetithemmung, weiterhin eine Steigerung des Blutdruckes und dadurch mögliche kardiovaskuläre Schädigungen sowie erhöhte Reizbarkeit.


Neben den angeführten Nebenwirkungen existieren auch noch nicht geklärte ethische Fragestellungen. Die drei größten Bedenken von Kritikern des Neuro-Enhancement betreffen Fragen im Bereich der Sicherheit, Freiheit und Fairness [14].

*CEs* beeinflussen das komplexeste und wichtigste Organ des Menschen, das Gehirn. Alle neuen Wirkstoffe sollten daher auf ihr Nutzen/Risiko-Verhältnis gründlich untersucht werden. Auch ist, gerade bei den neueren Wirkstoffen Ritalin und Modafinil, noch wenig über die Folgen eines Langzeitkonsums bekannt. Die Sicherheit des Anwenders muss dabei immer im Vordergrund stehen.

Die Frage, inwieweit die steigenden Anforderungen sowie der empfundene Leistungsdruck an Einzelne sowie mögliche gesellschaftliche Vorteile die Verwendung von *CEs* rechtfertigen, übersteigt den Umfang dieses Artikels und wurde von H. Greely *et. al.* umfassend behandelt [14].

An der zunehmenden Verbreitung von *CEs* in Amerika ist allerdings zu erkennen, dass immer mehr Studenten sich entscheiden *CEs* zu nutzen, um mit dem steigenden Leistungsdruck an Universitäten mithalten zu können.

Hannah und Tom müssen jedenfalls selbst entscheiden, ob sie für bessere Noten das Risiko der Nutzung von *CEs* eingehen, immerhin sind diese in Deutschland bis auf Koffein noch verschreibungspflichtig.

Kontakt:	Schlauer Fuchs
 <p>Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Biochemie der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald verfasst (s. <a href="#">Woche 23</a>).</p> <p>Die Autoren, Frederike Bartels und Robin Gierse, sind Studierende im Masterstudiengang Biochemie an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald</p> <p>(E-Mail: <a href="mailto:frederike.bartels@stud.uni-greifswald.de">frederike.bartels@stud.uni-greifswald.de</a> und <a href="mailto:robinmatthias.gierse@stud.uni-greifswald.de">robinmatthias.gierse@stud.uni-greifswald.de</a>).</p> <p>Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Sabine Müller (E-Mail: <a href="mailto:smueller@uni-greifswald.de">smueller@uni-greifswald.de</a>).</p> 	<p>Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p>Wann, etwa, wurden die Amphetamine entdeckt?</p>

## Literatur:

[1] McCabe S.E., Knight J.R., Teter C.J.: Wechsler H.: Non-medical use of prescription drugs among US college students: prevalence and correlates from a national survey. Society for the Study of Addiction, 2005, 99, 96-106.

[2] Smith M.E., Farah M.J.: Are prescription Stimulants „Smart Pills“ ? The Epidemiology and Cognitive Neuroscience of Prescription Stimulant Use by Normal Healthy Individuals. Psychol Bull. 2011, 137(5),717-741.

[3] Annual Reports der Firmen Cephalon (2002): [[http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=81709&p=irol-reportsannual\\_28.05.2013](http://phx.corporate-ir.net/phoenix.zhtml?c=81709&p=irol-reportsannual_28.05.2013)] TEVA (2012):[[http://phx.corporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MTM5NTgzfENoaWxkSUQ9LTF8VHlwZT0z&t=1\\_28.05.2013](http://phx.corporate-ir.net/External.File?item=UGFyZW50SUQ9MTM5NTgzfENoaWxkSUQ9LTF8VHlwZT0z&t=1_28.05.2013)]

[4] Huang Z., Qu W., Eguchi N., Chen J., Schwarzschild M. A., Fredholm B.B., Urade Y., Hayaishi O.: Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine. Nature neuroscience, 2005, 8 (7), 858–859.

[5] Iversen L. L.: Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission. British Journal of Pharmacology, 1971, 41, 571-591.

[6] Steinhilber D., Schubert-Zsilavecz, M., Roth H. J.: Medizinische Chemie, Deutscher Apotheker Verlag 2010, 2. Auflage.

[7] Heal D. J., Smith S.L., Gosden J., Nutt D.J.: Amphetamine, past and present – a pharmacological and clinical perspective. Journal of Psychopharmacology. 2013, 27, 479-496.

[8] Wilens T.E.: Effects of Methylphenidate on the Catecholaminergic System in Attention- Deficit/Hyperactivity Disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology, 2008, 28 (3), 32-37.

[9] Wilens T. E.: Mechanism of Action of Agents Used in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Journal of Clinical Psychiatry, 2006, 67, 32-38.

[10] Iversen L.: Speed, Ecstasy, Ritalin: the Science of Amphetamines. Oxford University Press, 2008, 2. Auflage.

[11] Ilieva I., Boland J., Farah M. J.: Objective and subjective cognitive enhancing effects of mixed amphetamine salts in healthy people. Neuropharmacology, 2012, 64, 496-505.

[12] Lohmann-Haislah A.: Stressreport Deutschland 2012: Psychische Anforderungen, Ressourcen und Befinden. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2012.