

Braunschweigische
Wissenschaftliche Gesellschaft

Jahrbuch 2017

Sonderdruck
Seiten 67–74



J. CRAMER Verlag · Braunschweig
2018

Stimulantien – Eine Arzneistoffklasse auf Abwegen?*

KNUT BAUMANN

Institut für Medizinische und Pharmazeutische Chemie, TU Braunschweig,
Beethovenstraße 55, DE-38106 Braunschweig, E-Mail: k.baumann@tu-bs.de

Stimulantien werden heute primär zur Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) eingesetzt. Dieses Krankheitsbild ist durch die Kernsymptome Aufmerksamkeitsstörung (leichte Ablenkbarkeit, Abbruch von Aufgaben), Impulsivität (unüberlegtes Handeln, Unfähigkeit abzuwarten) und Hyperaktivität (überschießende motorische Aktivität, exzessive Ruhelosigkeit) gekennzeichnet. Ein wesentlich selteneres Anwendungsgebiet ist die Narkolepsie. Diese Krankheit ist durch einen unkontrollierbaren Schlafdrang mit der Gefahr von dadurch bedingten Stürzen charakterisiert. Neben diesen beiden medizinischen Anwendungsgebieten werden Stimulantien jedoch auch missbräuchlich eingesetzt. Hier ist der Einsatz als bewusstseinsverändernde Droge wie auch das Hirndoping zu nennen. Unter Hirndoping wird hier die Einnahme ggf. verschreibungspflichtiger Arzneimittel und illegaler Drogen durch Gesunde, mit dem Ziel der geistigen Leistungssteigerung und/oder der Verbesserung der Stimmungslage verstanden¹. Aufgrund dieser missbräuchlichen Verwendung werden Stimulantien sehr kritisch betrachtet. Doch auch deren Einsatz bei ADHS wird mitunter kontrovers diskutiert. Aus diesem Grund werden hier die wissenschaftlichen Belege der Anwendung von Stimulantien bei ADHS und zum Hirndoping kurz dargestellt.

Die Verwendung von Stimulantien bei hyperkinetischen Störungen mutet zunächst verwunderlich an, denn bei exzessiver Ruhelosigkeit wäre eine weitere Stimulation der Betroffenen nicht hilfreich. Tatsächlich kann man den Wirkungsmechanismus von Stimulantien, die bei hyperkinetischen, Patienten zu einer Normalisierung der motorischen Aktivität führen, nicht gut erklären. Stimulantien führen zu einem Anstieg der Neurotransmitterkonzentration von Noradrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt bestimmter Hirnregionen. Dieser Anstieg führt beim Gesunden zur Steigerung des Aktivitätsniveaus und der Wachheit, weshalb diese Stoffklasse „Stimulantien“ genannt wird. Eine mögliche Erklärung für die gegenteilige Wirkung bei ADHS Patienten wird darin vermutet, dass der

* Der Vortrag wurde am 09.06.2017 vor der Plenarversammlung der Braunschweigischen Wissenschaftlichen Gesellschaft gehalten.

erhöhte Spiegel an Dopamin negative Rückkopplungsmechanismen aktiviert, die im Ergebnis zu einer Normalisierung des motorischen Aktivitätsniveaus führt². Die Verbesserung der Aufmerksamkeit lässt sich hingegen geradlinig mit einem anfänglichen Mangel an Neurotransmittern erklären, der durch die Arzneistoffgabe ausgeglichen wird. Dabei wird angenommen, dass die zwei Symptome durch Veränderung der Neurotransmitterkonzentrationen in verschiedenen Hirnregionen kontrolliert werden³. Problematisch im Hinblick auf die missbräuchliche Anwendung der Stimulantien ist die Beobachtung, dass sie den Dopaminspiegel auch in Hirnregionen des körpereigenen Belohnungssystems erhöhen⁴. Substanzen mit dieser Eigenschaft, wie beispielsweise Cocain oder Amphetamine, bergen Suchtpotential. Allerdings spielt der zeitliche Verlauf der Änderung der Dopaminkonzentration im Belohnungszentrum für das Suchtpotential eine große Rolle, sodass sich das Suchtpotential der illegalen Rauschdroge Cocain deutlich von dem der zugelassenen Arzneimittel unterscheidet⁵. Letztere enthalten aus der Klasse der Stimulantien entweder Methylphenidat (Handelsname u.a. Ritalin[®]) oder Amphetamin. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch der bei ADHS zugelassenen Arzneimittel ist das Suchtpotential extrem gering. Dem steht eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit der Stimulantientherapie bei ADHS von Kindern, Jugendlichen⁶ und Erwachsenen⁷ gegenüber, die in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte⁸. Aus diesem Grund wird die medikamentöse Therapie der ADHS bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen als eine wichtige Therapieoption empfohlen⁹. Warum wird der Einsatz von Stimulantien bei guter Wirksamkeit in der Therapie der ADHS dann immer wieder kritisch diskutiert? Die Gründe dafür sind vielfältig. Meist steht aber das Missbrauchspotential, eine zu laxe Diagnosestellung und eine dadurch bedingte mögliche Fehlversorgung, sowie die nicht-medizinische Anwendung zur Verbesserung von Schulleistungen im Mittelpunkt. Hinzu kommt, dass die Verordnung von Stimulantien bei ADHS in den letzten Dekaden stark zugenommen hat. Diese Zunahme ist jedoch nicht durch einen Anstieg der Häufigkeit der Krankheit bedingt, wie es manchmal diskutiert wird. Die sogenannte Prävalenz¹⁰ von ADHS im Kindes- und Jugendalter ist seit etwa drei Dekaden stabil⁹. Allerdings haben die diagnostizierten und behandelten Patienten mit ADHS in diesem Zeitraum zugenommen. Fachkreise sehen als Ursache hier aber eher einen Lückenschluss bei unterdiagnostizierten und zuvor unbehandelten aber behandlungsdürftigen Patienten als eine generelle Überversorgung¹¹. Allen Beteiligten im deutschen Gesundheitssystem war aber auch frühzeitig klar, dass einer Fehlversorgung vorgebeugt werden muss¹² und dass die Therapie in die Hand von Spezialisten gehört. Um die stetig steigenden Verordnungszahlen von Stimulantien in der Therapie der ADHS auf sauber diagnostizierte und behandlungsbedürftige Patienten zurückführen zu können, hat das zuständige Gremium beim Bundesgesundheitsministerium die Richtlinien zur Verordnung von Stimulantien zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen geändert. Eine umfassende Diagnostik und (im Regelfall) alleinige Verordnung von Stimulantien durch Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und Jugend-

lichen ist nunmehr verpflichtend (vgl. BAnz. Nr. 181 (S. 3975) vom 30.11.2010). Diese Änderung hat den weiteren Anstieg der Verordnungen eingedämmt und die öffentliche Diskussion über die Krankheit beruhigt. Eine mögliche Fehlversorgung bleibt jedoch im Fokus der Öffentlichkeit und Fachöffentlichkeit. Im Gegensatz zum großen öffentlichen Interesse existieren zur Versorgungslage bemerkenswerterweise nur wenige wissenschaftliche Studien. Eine jüngere Studie zur Frage der Überdiagnostizierung von ADHS^{13,14} kommt nach Befragung von etwa 1000 Kinder- und Jugendpsychiatern mit einem Rücklauf von etwa 50% zu dem Ergebnis, dass der Anteil falsch-positiver Diagnosen (16.7%) signifikant höher liegt als der Anteil falsch negativer Diagnosen (7%), was auf eine spezifische Verzerrung in Richtung Überdiagnose der ADHS schließen lasse¹⁴. Diese Tendenz ist kritisch zu beurteilen, zieht doch eine positive Diagnose in vielen Fällen eine psychopharmakologische Intervention mit Stimulantien oder eine verhaltenstherapeutische Intervention nach sich. Ungeachtet der Schwierigkeiten bei der Diagnostik der ADHS bleibt festzuhalten, dass die Therapie der ADHS mit den zugelassenen Arzneimitteln aus der Klasse der Stimulantien bei korrekter Diagnose wirksam und sicher ist. In dieser Hinsicht befinden sich die Stimulantien folglich nicht auf Abwegen, sondern sind eine klinisch gut untersuchte Option zur Therapie der ADHS. Der Vollständigkeit halber soll hier ergänzt werden, dass die verhaltenstherapeutischen Interventionen ebenfalls wirksam sind, wobei die Verbesserung der Symptomatik durch eine sorgfältige, engmaschig betreute medikamentöse Therapie in einer Langzeitstudie der reinen Verhaltenstherapie überlegen war^{15,16}.

Im öffentlichen Fokus stehen Stimulantien seit einigen Jahren außerdem wegen ihres Potenzials zum Hirndoping, das auch „Neuroenhancement“ genannt wird¹⁷. Neben Methylphenidat und Amphetamin, die zur Therapie von ADHS eingesetzt werden, wird hier zusätzlich der Arzneistoff Modafinil (Handelsname u.a. Vigil®) untersucht¹⁸. Modafinil wird medizinisch zur Therapie der exzessiven Schläfrigkeit (mit Narkolepsie) eingesetzt. Die Zulassung zur Therapie der ADHS wurde von amerikanischen Zulassungsbehörden aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen abgelehnt. Dabei handelt es sich um schwere Hautreaktionen, die mitunter tödlich sind, inklusive des Stevens-Johnson-Syndroms, der toxisch epidermalen Nekrolyse und des Hypersensitivitätssyndroms DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Ähnlich wie Methylphenidat und Amphetamin erhöht Modafinil die Neurotransmitterkonzentration von Dopamin und Noradrenalin in bestimmten Hirnregionen und auch im körpereigenen Belohnungssystem¹⁹. Es beeinflusst darüber hinaus auch weitere Neurotransmittersysteme²⁰. Das Suchtpotential wird als geringer als dasjenige der Psychostimulantien vom Amphetamintyp eingeschätzt, könnte jedoch in prädisponierten Patientengruppen zu einer Sucht führen, weshalb erhöhte Aufmerksamkeit bezüglich der Suchtproblematik bei der medizinischen Anwendung nötig ist¹⁹.

Unabhängig davon, mit welchem Arzneimittel ein Versuch des Hirndopings unternommen wird, ist dessen Anwendung durch das Arzneimittelgesetz (AMG) in

Deutschland nicht gedeckt, da Arzneimittel dazu bestimmt sind, Krankheiten zu heilen oder zu lindern (s. §2 Abs. 1 AMG). Für die Anwendung am Gesunden sind sie nicht vorgesehen und sind folglich diesbezüglich auch nicht klinisch geprüft worden. Für den Einsatz von Arzneimitteln erfolgt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Beurteilung durch die Zulassungsbehörden. Nur wenn der Nutzen eine Krankheit zu heilen oder zu lindern die Risiken unerwünschter Arzneimittelwirkungen deutlich übersteigt, erfolgt der Einsatz des entsprechenden Arzneimittels. Für die Anwendung am Gesunden wäre jedwedes Risiko inakzeptabel. Folglich könnten nur Präparate eingesetzt werden, die keine unerwünschten Wirkungen zeigen. Diese Forderung ist sehr weitreichend und würde die erwähnten Stimulantien, die derzeit medizinisch eingesetzt werden, von der Anwendung am Gesunden ausschließen. Für Methylphenidat und Amphetamin wäre das Missbrauchspotential, für Modafinil u.a. das Risiko schwerer Hautreaktionen für die Anwendung am Gesunden inakzeptabel hoch. Um den Einsatz von Arzneimitteln zur geistigen Leistungssteigerung und/oder der Verbesserung der Stimmungslage zu ermöglichen, wäre ein Paradigmenwechsel im deutschen Recht nötig, der derzeit nicht absehbar ist. Die im Folgenden erwähnten klinischen Studien, die den Einfluss von Stimulantien auf die kognitiven Fähigkeiten des Menschen untersuchen, sind vor diesem Hintergrund wissenschaftlich hochinteressant, für die Anwendung der Arzneimittel aber ohne jeden Belang, da ihre Anwendung mit dem Ziel des Hirndopings am Gesunden aus den oben genannten Gründen als nicht bestimmungsgemäß und somit als Missbrauch einzustufen ist.

Zur Beantwortung der Frage, ob und in welchem Umfang Stimulantien die kognitiven Fähigkeiten des Menschen beeinflussen bzw. verbessern können, gibt es eine Vielzahl klinischer Studien, über die ihrerseits systematische Übersichten existieren^{21–23}. Zwar führen Einzelgaben von Methylphenidat und Modafinil typischerweise (nicht immer!) zu einer Verbesserung der Wachheit, der Gedächtnisleistung und der Aufmerksamkeit, insbesondere nach Schlafentzug²². Es ist jedoch überhaupt nicht klar, ob diese Effekte nützlich beim Lernen oder bei der Lösung komplexer Aufgaben in Schule, Studium oder Berufsleben sind. In vielen Studien ist der Einfluss der Arzneistoffe Methylphenidat und Amphetamin auf die sog. exekutiven Funktionen, die eine zielgerichtete Handlungssteuerung zur Aufgabenlösung umfassen, nicht nachweisbar oder schwach²¹. Teilweise resultieren auch Verschlechterungen²¹. Für Modafinil konnte eine Verbesserung exekutiver Funktionen auch ohne Schlafentzug - und hier insbesondere in komplexen Testsituationen - nachgewiesen werden²³. Bei Modafinil handelt es sich somit um eine Substanz, mit der unter Umständen eine gewisse Steigerung kognitiver Fähigkeiten möglich ist. Eine Wundersubstanz, mit der Hirnleistungen „Ohne Limit“ (vgl. gleichnamiger Film) möglich sind, ist es sicherlich nicht. Des Weiteren bleiben trotz dieser gefundenen Effekte viele Fragen offen. Die Effektgröße für Aufgaben des täglichen Lebens ist weiterhin völlig unklar, ebenso wie die optimale Dosis und geeignete Dosisintervalle aussehen könnten. Mögliche AnwenderInnen sind

darüber hinaus unterschiedlich bezüglich ihrer individuellen Begabung und dem Ausgangsniveau der beeinflussten Neurotransmitter. Die insgesamt schwachen und uneinheitlichen Effekte, die eine Vielzahl der Studien zeigt, könnten daher rühren, dass nur bestimmte Subpopulationen profitieren^{21,24}. Aufgrund dieser offenen Fragen ist die Anwendung von Modafinil und der anderen Stimulantien außerhalb klinischer Studien nach wie vor abzulehnen. Es sei nur daran erinnert, dass Modafinil trotz nachgewiesener Wirkungen bei ADHS aufgrund von schwerwiegenden Hautreaktionen nicht zum Einsatz kommt. Warum aber sind trotz der offenen Fragen Gesunde bereit für fragliche Effekte bezüglich Methylphenidat und Amphetamin und mögliche positive Effekte bezüglich Modafinil die Risiken der Anwendung dieser Arzneimittel zu akzeptieren? Ein wahrscheinlicher Grund dafür wird die Überschätzung der Effekte durch die AnwenderInnen sein. In einigen Studien wurden die StudienteilnehmerInnen um eine subjektive Einschätzung ihrer eigenen Leistung gebeten. Diese wurde dann den objektiven Effekten gegenüber gestellt und es konnten jeweils Hinweise auf Selbstüberschätzung der StudienteilnehmerInnen gefunden werden^{22,25,26}. Für die missbräuchliche Anwendung der Stimulantien bedeutet das nichts Gutes, denn diese „gefühlte Stärke“ verleitet wahrscheinlich zu weiterem Miss- bzw. Gebrauch.

Die Debatte um die Anwendung psychoaktiver Substanzen zum Hirndoping ist sehr stark polarisiert²⁷. Hier wurde ein Standpunkt vertreten, der die Risiken der Arzneimittelanwendung bei Gesunden und die Zweckbestimmung von Arzneimitteln in den Vordergrund stellt. Die alleinige Betrachtung von Hirndoping als „Arzneimittelmissbrauch“ lässt die Chancen der Anwendung außer Acht. Ebenso birgt die strikt ablehnende Haltung des Hirndopings als Arzneimittelmissbrauch die Gefahr, dass ein Schwarzmarkt für vermeintlich wirksame Substanzen entsteht. Der Begriff „Neuroenhancement“ wird meist verwendet, wenn auch die möglichen Vorteile der Anwendung psychoaktiver Substanzen und die individuelle Freiheit der Selbstoptimierung in den Vordergrund gestellt werden. Welche Sichtweise man auch immer einnehmen mag, beide Seiten haben sehr gute Argumente, so wirft die mögliche Anwendung von psychoaktiven Substanzen zum Neuroenhancement eine Reihe wichtiger, ungeklärter Fragen auf. Würde man Substanzen mit angemessenem Risikoprofil freigeben, dann stellt sich die Frage nach der Bezahlung der Anwendung. Bei privat zu tragenden Kosten, ist die soziale Gerechtigkeit dieses Kostenmodells zu hinterfragen. Ebenso stellt sich die Frage der „fairen“ Anwendung. Wenden einige Bevölkerungsteile Neuroenhancement an, so wird dieses nicht ohne Folgen für die restliche Bevölkerung bleiben²⁸. Ist Neuroenhancement - gerade in direkten Konkurrenzsituationen - transparent zu machen oder wird es in bestimmten Situationen gar verboten werden und erfolgen dann Kontrollen? Des Weiteren könnte die Anwendung von psychoaktiven Substanzen zum Neuroenhancement Persönlichkeitsveränderungen mit sich bringen, die die Authentizität der AnwenderInnen gefährdet. Dieses sind nur einige offensichtliche Fragen, die vor einer Freigabe von Substanzen zum Neuroenhancement zu klären wären.

Abschließend soll nicht unerwähnt bleiben, dass es eine Reihe von Alternativen zum psycho-pharmakologischen Hirndoping gibt²⁹. Ein gesunder Lebensstil mit ausgewogener Ernährung³⁰, ausreichend Schlaf^{31,32}, einem gesunden Maß an aerobem Ausdauersport^{33,34}, der Kenntnis von Stressbewältigungstechniken²⁹ gepaart mit guter Arbeitsplanung und ggf. der Anwendung von Kaffee oder Tee (bzw. Coffein) in Phasen von Ermüdung²⁹ wird ein Hirndoping in den meisten Fällen unnötig machen. Es sollte ein Ziel unserer Gesellschaft sein, diesen Lebensstil zu ermöglichen und zu fördern bevor wir uns den Chancen, Risiken und ethischen Fragen der Anwendung von möglichen psychoaktiven Substanzen zum Neuroenhancement zuwenden.

Literatur

- [1] FRANKE, A.G. & K. LIEB (2010): Pharmakologisches Neuroenhancement und „Hirndoping“: Chancen und Risiken. – Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz **53**: 853–859.
- [2] HUSS, M., M. GERLACH & S. WALITZA (2004): Methylpehnidat; M. Schulte-Markwort & A. Warnke, Eds.; – Thieme: Stuttgart.
- [3] SOLANTO, M.V. (2002): Dopamine Dysfunction in AD/HD: Integrating Clinical and Basic Neuroscience Research. – Behavioural Brain Research **130**: 65–71.
- [4] BYMASTER, F. (2002): Atomoxetine Increases Extracellular Levels of Norepinephrine and Dopamine in Prefrontal Cortex of Rat A Potential Mechanism for Efficacy in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. – Neuropsychopharmacology **27**: 699–711.
- [5] KOLLINS, S.H., E.K. MACDONALD & E.R. RUSH (2001): Assessing the Abuse Potential of Methylphenidate in Nonhuman and Human Subjects: A Review. – Pharmacology Biochemistry and Behavior **68**: 611–627.
- [6] ATKINSON, M. & C. HOLLIS (2010): NICE Guideline: Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Archives of Disease in Childhood. – Education and Practice Edition **95**: 24–27.
- [7] KOOIJ, S.J.J., S. BEJEROT, A. BLACKWELL, H. CACI, M. CASAS-BRUGUÉ, P.J. CARPENTIER, D. EDVINSSON, J. FAYYAD, K. FOEKEN, M. FITZGERALD, M. et al. (2010): European Consensus Statement on Diagnosis and Treatment of Adult ADHD: The European Network Adult ADHD. – BMC Psychiatry **10**: 67.
- [8] Attention Deficit Hyperactivity Disorder: Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults; National Clinical Practice Guideline 72; British Psychological Society; Royal College of Psychiatrists: Leicester, London, 2009.
- [9] BANASCHEWSKI, T., K. BECKER, M. DÖPFNER, M. HOLTSMANN, M. RÖSLER & M. ROMANOS (2017): Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung: Eine aktuelle Bestandsaufnahme. – Deutsches Ärzteblatt **114**: 149–159.

- [10] SCHLACK, R., H. HÖLLING, B.-M. KURTH & M. HUSS (2007): Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). – Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz **50**: 827–835.
- [11] SCHUBERT, I. & G. LEHMKUHL (2017): Verlauf und Therapie von ADHS und der Stellenwert im Erwachsenenalter. – Deutsches Ärzteblatt **114**: 139–140.
- [12] CASPERS-MERK, M. (2002): Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom: Keine „Modeerkrankung“. – Deutsches Ärzteblatt **99**: A1644-A1645.
- [13] BRUCHMÜLLER, K., J. MARGRAF & S. SCHNEIDER (2012): Is ADHD Diagnosed in Accord with Diagnostic Criteria? Overdiagnosis and Influence of Client Gender on Diagnosis. – Journal of Consulting and Clinical Psychology **80**: 128–138.
- [14] BRUCHMÜLLER, K. & S. SCHNEIDER (2012): Fehldiagnose Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom? – Psychotherapeut **57**: 77–89.
- [15] The MTA Cooperative Group (2004): National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD Follow-up: 24-Month Outcomes of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. – Pediatrics **113**: 754–761.
- [16] The MTA Cooperative Group (1999): A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. – Archives of General Psychiatry **56**: 1073–1086.
- [17] WEIERGRÄBER, M., D. EHNINGER & K. BROICH (2017): Hirndoping - Neuroenhancement: Pharmakodynamik des Neuroenhancement und physiologische Grundlagen. – Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten **40**: 154–164.
- [18] KUMAR, R. (2008): Approved and Investigational Uses of Modafinil. – Drugs **68**: 1803–1839.
- [19] VOLKOW, N.D., J.S. FOWLER, J. LOGAN, D. ALEXOFF, W. ZHU, F. TELANG, G.-J. WANG, M. JAYNE, J.M. HOOKER, C. WONG et al. (2009): Effects of Modafinil on Dopamine and Dopamine Transporters in the Male Human Brain: Clinical Implications. – JAMA **301**: 1148–1154.
- [20] MINZENBERG, M. J. & C.S. CARTER (2008): Modafinil: A review of neurochemical actions and effects on cognition. – Neuropsychopharmacology **33**: 1477–1502.
- [21] Smith, M. E. & M.J. Farah (2011): Are Prescription Stimulants “Smart Pills”? The Epidemiology and Cognitive Neuroscience of Prescription Stimulant Use by Normal Healthy Individuals. – Psychological Bulletin **137**: 717–741.
- [22] REPANTIS, D., P. SCHLATTMANN, O. LAISNEY, I. HEUSER, I. (2010): Modafinil and Methylphenidate for Neuroenhancement in Healthy Individuals: A Systematic Review. – Pharmacological Research **62**: 187–206.

- [23] BATTLEDAY, R.M. & A.-K. BREM (2015): Modafinil for Cognitive Neuroenhancement in Healthy Non-Sleep-Deprived Subjects: A Systematic Review. – *European Neuropsychopharmacology* **25**: 1865–1881.
- [24] ADVOKAT, C. (2010): What are the cognitive effects of stimulant medications? Emphasis on adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). – *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **34**: 1256–1266.
- [25] BRAY, C. L., K.S. CAHILL, J.T. OSHIER, C.S. PEDEN, D.W. THERIAQUE, T.R. FLOTTE, P.W. STACPOOLE (2004): Methylphenidate Does not Improve Cognitive Function in Healthy Sleep-Deprived Young Adults. – *Journal of Investigative Medicine* **52**: 192–201.
- [26] ILIEVA, I. J. BOLAND & M.J. FARAH (2013): Objective and Subjective Cognitive Enhancing Effects of Mixed Amphetamine Salts in Healthy People. – *Neuropharmacology* **64**: 496–505.
- [27] RACINE, E. & C. FORLINI (2010): Cognitive Enhancement, Lifestyle Choice or Misuse of Prescription Drugs? – *Neuroethics* **3**: 1–4.
- [28] HYMAN, S.E. (2011): Cognitive Enhancement: Promises and Perils. – *Neuron* **2011** **69**: 595–598.
- [29] DRESLER, M., A. SANDBERG, K. OHLA, C. BUBLITZ, C. TRENADO, A. MROCZKO-WĄSOWICZ, S. KÜHN & D. REPANTIS (2013): Non-pharmacological Cognitive Enhancement. – *Neuropharmacology* **64**: 529–543.
- [30] MEEUSEN, R. (2014): Exercise, Nutrition and the Brain. – *Sports Medicine* **44**: Suppl 1, 47– 56.
- [31] BOONSTRA, T.W., J.F. STINS, A. DAFFERTSHOFER & P.J. BEEK (2007): Effects of Sleep Deprivation on Neural Functioning: An Integrative Review. – *Cellular and Molecular Life Sciences* **64**: 934–946.
- [32] VAN DONGEN, H.P.A., G. MAISLIN, J.M. MULLINGTON, D.F. DINGES (2003): The Cumulative Cost of Additional Wakefulness: Dose-Response Effects on Neurobehavioral Functions and Sleep Physiology From Chronic Sleep Restriction and Total Sleep Deprivation. – *Sleep* **26**: 117–126.
- [33] HILLMAN, C.H., K.I. ERICKSON & A.F. KRAMER, A. F. (2008): Be Smart, Exercise Your Heart: Exercise Effects on Brain and Cognition. – *Nature Reviews. Neuroscience* **9**: 58–65.
- [34] SMITH, P. J. , J.A. BLUMENTHAL, B.M. HOFFMAN, H. COOPER, T.A. STRAUMAN, K. WELSH-BOHMER, J.N. BROWNDYKE & A. SHERWOOD (2010): Aerobic Exercise and Neurocognitive Performance: A Meta-Analytic Review of Randomized Controlled Trials. – *Psychosomatic Medicine* **72**: 239–252.