

6 Synaptische Plastizität und das Langzeitgedächtnis

Fassen wir die bisherigen Erkenntnisse über die Beeinflussung des Lernens über den Neurotransmitterhaushalt zusammen: Das dopaminerge System ist der grundsätzliche Antreiber. Es verspricht eine Belohnung und dieses Versprechen wird vom Körper immer wieder ernst genommen. Warum? Weil er die Belohnung im Normalfall in Form der körpereigenen Opiate regelmäßig erhält. In jeden Lernvorgang greift auch das Serotonin ein, das grundsätzlich ein beruhigendes Wohlbefinden induziert, egal, ob die objektive Lernleistung gerade hoch ist oder niedrig. Das serotoninerge System moduliert die anderen Neurotransmitter in ihrer Stärke, ein Eingreifen in dieses chemische Netzwerk kann je nach Konfiguration der anderen Transmitter hemmende wie anregende Auswirkung auf einen Lernvorgang haben. Die »Gegenspieler« vom Serotonin, wie der Neurowissenschaftler Gerhard Roth es ausdrückt, sind Adrenalin und Noradrenalin. Diese garantieren eine eher ungerichtete Grundaufmerksamkeit, einen allgemeinen Lernwillen. Ein Eingriff in das noradrenerge System kann diesen Lernwillen erhöhen, allerdings haben die bisher getesteten Pharmaka einen zugleich stark beruhigenden Effekt. Schließlich fließt ein weiterer Transmitter durch Gehirn und Körper, das Acetylcholin. Diese Substanz ist für die gezielte Aufmerksamkeit und Steuerung des Gedächtnisses zentral. Ein Modifizieren des cholinergen Systems kann die Leistungsfähigkeit des Kurzzeitgedächtnisses erhöhen, zugleich sind aber die Nebenwirkungen erheblich und der Erfolg nur von kurzer Dauer. Es bleibt eine schwierige Aufgabe für die Pharmakologie, Wirkstoffe zu entwickeln, die tatsächlich gezielt auf die jeweiligen Subrezeptoren wirken. Die meisten der heute bekannten Medikamente wirken über die Subgruppen hinweg und setzen damit teilweise neuronale Prozesse in Gang, die gegeneinander arbeiten.

Es existieren eine Reihe weiterer Neurotransmitter, denen eine wichtige Funktion im Gedächtnis nachgewiesen wurde. Um schon einmal zwei zu nennen: Glutamat, das an zwei Subrezeptoren ansetzt, dem AMPA-Rezeptor und dem NMDA-Rezeptor. Des Weiteren GABA, das auf den GABA-Rezeptor

wirkt. Zudem werden immer neue Substanzen entdeckt, die als Zwischenstationen in der Hirn-Signalkaskade dienen, dies sind die so genannten sekundären Botenstoffe (engl. *second messenger*). Ein Beispiel hierfür ist cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat). Die Wirkung der oben genannten primären und sekundären Transmitter hängt eng mit dem Wissen über das Langzeitgedächtnis zusammen.

Seit Anfang der 90er-Jahre hat sich die Einsicht durchgesetzt, dass die frühen Stufen eines Merkvorgangs zwar durch aufmerksamkeitsstärkende Medikamente gefördert werden können, diese Wirkstoffe aber zum einen unerwünschte Nebenwirkungen haben, zum anderen den Übergang in das Langzeitgedächtnis nicht garantieren. Dem folgend verlagert sich seit rund einem Jahrzehnt die Forschung zu den *cognitive Enhancern*. Durch den Fortschritt in der Genforschung hatte man zudem festgestellt, dass bestimmte Eiweiße im Gehirn bei Lernvorgängen wichtig sind. Diese Proteine standen Anfang der 90er-Jahre in dem Verdacht, dass sie an spezifische Abschnitte der DNA andocken und damit die Entfaltung von Genen anstoßen, die wiederum dafür sorgen, dass sich die Struktur einer bestehenden Synapse konstruktiv verstärkt. Es setzte eine Suche nach dem Bauplan der neuronalen Architektur ein, über welche die Neurotransmitter dann fließen.

Dahinter stand der Gedanke: Ist erst der Prozess der Speicherung im ewig wissenden Teil des Gehirns verstanden, können auch Medikamente entwickelt werden, die diesen Speichervorgang optimieren.

Dem heutigen Kenntnisstand nach beinhaltet das Langzeitgedächtnis Informationen, die ihm vor einer halben Stunde zugeführt wurden, aber auch solche Erlebnisse, die bereits dreißig oder gar fünfzig Jahre zurückliegen. Diese enorme Kapazität verwundert und verlockt seit Jahrhunderten die Wissenschaftler und Menschen. Das Langzeitgedächtnis steht bei ihnen für »großes Wissen«, wer sich viel merken und diese Merkinhalte auch noch sinnvoll miteinander verknüpfen kann, der ist schlau und meist auch erfolgreich.

So mancher Gedächtniskünstler leidet unter seiner angeborenen und kultivierten Kapazität: Er kann nicht vergessen. Jede Zahl wird behalten, jedes Verkehrsschild abgespeichert. »Nicht vergessen können ist extrem qualvoll«, sagt Gerhard Roth. Wie schmerzhaft das sein kann, hat sicher jeder Mensch schon einmal erfahren: in einer enttäuschten Liebe. Wem die Gedanken an den oder die Geliebte partout nicht aus dem Kopf verschwinden wollen, dem bereitet das unruhige Tage und schlaflose Nächte. Dies ist zugleich ein weiteres Beispiel dafür, wie machtvoll die Emotionen bei Lernprozessen sind.

Das Langzeitgedächtnis lernt auf zwei Wegen: Entweder durch Wiederholung oder durch eine starke Emotion, auch Schock genannt. Das Gesehene, Gefühlte, Geschmeckte oder sonstwie Erfahrene landet – wie oben erklärt –

zunächst im Kurzzeitgedächtnis und muss von dort aus den Weg ins Langzeitgedächtnis finden. Aus der medizinischen Literatur ist der Fall des Patienten mit dem Kürzel H.M. bekannt, dem Ärzte Mitte der 30er-Jahre des letzten Jahrhunderts den Hippocampus und angrenzende Hirnregionen chirurgisch entfernten: Nach einem Fahrradunfall litt er an epileptischen Anfällen, die man durch den Eingriff eindämmen wollte. Nach der Operation traten die Krämpfe zwar seltener auf, allerdings hatten die Ärzte die damals noch unbekannt Verbindung zwischen Kurz- und Langzeitspeicher gekappt. Dies verursachte eine Amnesie: H.M. konnte sich an vor dem Unfall Erlebtes durchaus erinnern, war aber nicht in der Lage, neue Ereignisse abzuspeichern. So glaubte er beispielsweise bei seinen monatlichen Arztbesuchen stets, er käme das erste Mal zur Nachuntersuchung. Der Fall wurde zum Vorbild für Christopher Nolans Kinofilm »Memento«.

Dreh- und Angelpunkt einer lange währenden Erinnerung ist ihr Eingraben in die Hirnstruktur. Das ist nicht als Metapher zu verstehen, die Synapsen können sich sowohl in ihrer Größe wie in der Stärke ihrer Verbindung zu anderen Nervenzellen verändern. Über diese verstärkten Fasern ist die Transmissionsleistung erhöht.

1999 gelang einem Schweizer Forscherteam der Beweis. Die Wissenschaftler um Dominique Muller nahmen elektronenmikroskopische Aufnahmen von Nervenzellenkontaktstellen auf. Sie »fotografierten« diese Synapsen von Mäusen und Ratten, einmal bevor eine Langzeit-Potenzierung stattgefunden hatte und einmal danach. Auf den Bildern ist sichtbar, wie sich die Kontaktflächen vergrößert haben. Muller, damals Neuropharmakologe am Universitätsspital in Genf, sagte: »Dieses Experiment zeigt, dass unser Hirn äußerst plastisch ist. Die Nervenzellen in unserem Gehirn sind sehr flexibel und können sich schnell verändern und die Kontakte untereinander immer wieder modifizieren.« Es ist eine Errungenschaft der Forschung in der »Dekade des Gehirns«, die enorme Regenerations- und Wandlungsfähigkeit des Gehirns bewiesen zu haben. Dafür wurden die Begriffe der (1) Neurogenese und der (2) synaptischen Plastizität eingeführt.

1. Im Tierversuch ist es schon heute möglich, neue Synapsen wachsen zu lassen. Die Firma Curis aus Cambridge, Massachusetts, entwickelte kleinemolekulare Substanzen, die einen Wachstumsfaktor regeln. Dies nennt sich Neurogenese. Aber die bisherigen Tierstudien haben gezeigt, dass eine einfache Erhöhung der Konzentration von Wachstumsfaktoren nicht automatisch zu einer besseren Funktion der neuronalen Zellen führt – im Gegenteil. Die genaue Einregulierung des Wachstums an genau den richtigen Stellen ist notwendig, aber noch nicht möglich. Und eine unkontrollierte Wucherung von Nervenzellen gilt es unbedingt zu vermeiden.

2. Die synaptische Plastizität beruht auf der so genannten Langzeitpotenzierung (engl. *long-term potentiation*), LTP, die einfach ausgedrückt besagt: Neuronen, die häufig zur gleichen Zeit aktiv sind, gehen gerne Verbindungen miteinander ein. Je häufiger eine Nervenzelle A gleichzeitig mit der Nervenzelle B aktiv ist, umso bevorzugter werden die beiden aufeinander reagieren. Diese Lernregel wurde 1949 von dem Vater der Psychobiologie, Donald Olding Hebb, formuliert. Seither heißt es: »What fires together, wires together.«

Gary Lynch und Glutamat

Es war der Neurophysiologe Gary Lynch, der bereits Anfang der 80er-Jahre als einer der wenigen Forscher daran glaubte, dass sich diese Lernregel auch anatomisch in bestimmten Hirnregionen nachweisen lässt. Aber es sollte fast zwei Jahrzehnte dauern, bis der Nachweis dieser Hypothese gelang. 2005 untersuchten Lynch und sein Kollege Chris Rex in seinem Labor an der Irvine-Universität von Kalifornien den Hippocampus von Ratten im mittleren Alter, deren Gehirn ausgewachsen und altersbedingt schon leicht degeneriert war. Ihr LTP, also die Fähigkeit, sich neue Dinge einzuprägen, war schwächer als bei jungen Tieren. Lynch und Rex vermuteten einen Zusammenhang mit einem Molekül namens Adenosin. Dieses blockiert die Ausschüttung von aktivierenden Neurotransmittern wie Dopamin. Sie applizierten daher einen Wirkstoff in den LTP-geschwächten Hippocampus, von dem bekannt war, dass er wiederum das Adenosin blockiert. Das Ergebnis war verblüffend und so eindeutig wie sonst selten bei neurologischen Versuchen, denn das LTP-Defizit war verschwunden. Wieder einmal schien die Sache klar und auf eine einzelne Substanz reduzierbar: Vergesslichkeit wird durch einen zu hohen Pegel von Adenosin in bestimmten Hirnregionen verursacht. Die bis heute andauernden Studien zeigen aber: Ganz so einfach ist die Sache nicht.

Lynch und der Chemiker Gary Rogers hatten bereits Anfang der 90er-Jahre verschiedene Substanzen auf ihre neurobiologischen Wirkorte hin analysiert. Sie waren auf der Suche nach einem Wirkstoff, der primär am AMPA-Rezeptor agiert. Dieses sind die verbreitetsten Neurotransmitter-Rezeptoren im Zentralnervensystem, auch sie spalten sich in einer Familie von Subrezeptoren auf, von denen zurzeit vier bekannt sind.

Interessanterweise sind AMPA-Rezeptoren aber nicht nur für den Neurotransmitter Glutamat sensibel: Sie bilden zugleich kleine Kanäle, über die elektrischer Strom fließt. Diese werden Ionenkanäle, genauer gesagt, je nach elektrischer Ladung Kationen- beziehungsweise Anionenkanäle genannt. Der AMPA-Rezeptor ist ein Kationenkanal, weil er für positiv geladene Ionen sen-

sibel ist. Seine Aktivierung verändert die elektrische Leitfähigkeit in der Membran der Synapse für wenige Millisekunden.

Lynch und Rogers stießen 1992 auf eine modifizierte Version der chemischen Gruppe der Benzamide. Diese bilden beispielsweise die Grundlage für das Neuroleptikum Sulpirid. Eines dieser molekular deutlich veränderten Benzamide weckte das Interesse der beiden Forscher, weil es sehr spezifisch am AMPA-Rezeptor zu agieren schien. Man taufte es daher »Ampakin«. Damit begann die Geschichte eines Hirndopingmittels, auf dem bis heute große Hoffnungen ruhen.

Risikokapitalgeber klopfen an, aber Rogers war damals bereits bei der 1987 gegründeten »Cortex Pharmaceuticals« angestellt, die bis heute das Patent auf die gesamte Stoffgruppe der Ampakine hält. Die neue Wirkstoffgruppe zeigte in ersten Tierversuchen positive Effekte auf die LTP. Aber erst im neuen Jahrhundert konnte Cortex die FDA überzeugen, eines der Ampakine auch an Menschen testen zu dürfen. Der Wirkstoff hieß CX717 und erhielt den Spitznamen Ampalex. 2005 war Phase I überstanden, die Droge wurde daraufhin in mehreren Phase-II-Versuchen auf unterschiedlichste Indikationen getestet: Alzheimer, AD(H)S und Schlafentzug. Die Idee dahinter war klar: Die Chancen auf einen Erfolg sollten erhöht werden.

Bei erwachsenen AD(H)S-Patienten erzielte CX717 in einer Studie ähnlich gute Ergebnisse wie Stimulanzen oder das gängige Ritalin. Aber dann kam der Schock: Eine Nachbewertung der präklinischen Studien hatte Komplikationen ans Tageslicht gebracht, in einigen Tieren war es zu Zellmutationen gekommen, die FDA ließ daher Anfang April 2006 alle Versuche mit CX717 am Menschen stoppen.

Ein halbes Jahr lang wurde geforscht und verhandelt, im Herbst 2006 nahm die FDA den Bann unter Auflagen zurück. Aber erst seit Ende 2007 wird wieder intensiv an den Ampakinen geforscht. Es liegen demnach nur wenige Daten vor, die einen regelmäßigen Einsatz als cognitive Enhancer bei Kranken, geschweige denn gesunden Probanden rechtfertigen.

Eine Studie wurde von einer Forschungseinheit des US-Verteidigungsministeriums finanziert. Die DARPA (Defense Advanced Research Projects Agency) war hellhörig geworden, denn CX717 wurde von Cortex bereits offen als cognitive Enhancer angepriesen. Aber nicht die sonst bei solchen Versuchen beliebten Piloten durften das Ampakin schlucken, sondern 50 gesunde Nachtarbeiter. Die Enttäuschung war auf allen Seiten groß, als die Männer von der Pharmazie nicht profitierten. Die Tests zeigten keine Verbesserung bei den gestellten Aufgaben gegenüber der Placebo-Gruppe.

Cortex Pharmaceuticals und Lynch sind seit den ersten Studien bescheidener geworden. Um weiter einige Spielbälle im Feld der Möglichkeiten zu halten, laufen Studien an AD(H)S- und Alzheimer-Patienten. Der Rückzug auf

diese beiden pathologischen Bereiche kann durchaus als Eingeständnis interpretiert werden, mit den Ampakinen keine cognitive Enhancer für jedermann entwickelt zu haben. Der Aktienmarkt reagiert sensibel auf schlechte Aussichten, über Jahre schwankte der Kurs zwischen zwei und drei Dollar, zurzeit, im Januar 2008, ist eine Aktie noch 50 Cent wert.

Selbstverständlich kann auch die Vergabe von Ampakinen die Alzheimer-Krankheit nicht therapieren, sie richtet sich auch gar nicht gegen die Verklebung der amyloiden Plaques oder gegen sonst eine der vermuteten Ursachen, sondern hofft darauf, durch die verstärkte LTP-Verschaltung die Krankheits-effekte zu kompensieren.

Das bisherige Wirkungsmodell von Ampakin geht davon aus, dass die Substanz den Ionenkanal etwas länger als gewöhnlich offenhält. Damit strömen mehr Kationen in die neuronale Zelle. Ob diese Stärkung eines Signals, das für die Gedächtnisbildung elementar ist, nun auch zu einer erhöhten Merkfähigkeit führt, ist Gegenstand der aktuellen Forschung.

Cortex Pharmaceuticals hat bis heute mindestens vier Ampakine entwickelt, die bei unterschiedlichen Krankheiten helfen sollen. So wird CX516 an Alzheimer-Patienten und auch gesunden Personen getestet, meist mit mäßigem Erfolg beziehungsweise widersprüchlichen Ergebnissen. Ausgangspunkt war eine Studie, die bereits 1997 im Forschungsinstitut Parexel in Berlin durchgeführt wurde und seither immer wieder zitiert wird, wenn es darum geht, den positiven Effekt des Ampakin CX516 zu demonstrieren. Schaut man sich die von Gary Lynch geführte und in der Zeitschrift *Experimental Neurology* veröffentlichte Studie aber genauer an, kommen Zweifel auf: 65- bis 75-jährige Männer nahmen CX516 oder ein Placebo ein. Danach wurden den Probanden zehn bedeutungslose Wortsilben vorgelesen, fünf Minuten später sollten sie möglichst viele dieser Silben erinnern. Junge Menschen nennen bei einem solchen Test im Durchschnitt vier bis sechs Silben. Die älteren Probanden erinnerten sich ohne CX516 durchschnittlich an eine Silbe, unter Einfluss von CX516 erhöhte sich diese Zahl auf drei. Allerdings war die Untersuchungsgruppe sehr klein, die jeweiligen Untergruppen bestanden nur aus sechs Probanden. Und: Signifikante Unterschiede herrschten nur dort, wo die höchste Dosis von 900 Milligramm verabreicht wurde. Diejenigen, die nur 300 oder 600 Milligramm erhielten, schnitten in den Tests nicht besser ab. Schwerer wiegt aber, dass der positive Effekt nur kurz anhielt: Die besten Ergebnisse wurden 75 Minuten nach der Einnahme erzielt, die Silbentests, die 135 Minuten nach Vergabe durchgeführt wurden, ergaben keine positiven Effekte mehr, im Gegenteil. Hier schnitt die Placebo-Gruppe besser als die anderen ab.

Die Studie wurde gleichwohl als Erfolg gefeiert, nur ein paar Monate später veröffentlichte das gleiche Journal eine Anschlussuntersuchung, die am Karolinska-Krankenhaus in Stockholm durchgeführt wurde. Die dortige

Abteilung für klinische Neurowissenschaft genießt internationales Ansehen, der Studienleiter Martin Ingvar, heute Leiter des Instituts, erweiterte die Testbatterie erheblich. Wieder durften gesunde Männer CX516 zu sich nehmen, in dieser doppelblinden Studie waren sie zwischen 20 und 35 Jahre alt. Wieder war die Gruppe mit 12 Wirkstoff- und 12 Placebo-Probanden sehr klein. Gering war auch die Dosis im Vergleich zur Vorgängerstudie, nämlich nur 300 Milligramm. Die allerdings wurde über fünf Tage verabreicht.

In einem der visuellen Tests zeigte man den Männern Fotografien und die dazugehörigen Biografien von Personen, die sie später wieder richtig zuordnen sollten. In weiteren Tests mussten sie Gerüche wiedererkennen, am Bildschirm durch ein Labyrinth finden, Arten und Positionen von Spielkarten wiederfinden und sich in ihren motorischen Fähigkeiten prüfen lassen.

Die Ergebnisse geben aus gleich mehreren Gründen zu denken. Zum einen ergab der visuelle Biografie-Test einen sehr hohen Wiedererkennungswert. Sowohl die Placebo- als auch die Wirkstoffgruppe erkannten zwischen 10 und 11 der 12 Items innerhalb von zehn Minuten wieder. Wartete man länger, nämlich 24 Stunden, verschlechterte sich der Wert in beiden Gruppen. Über die Nacht hatten viele der Probanden den Zusammenhang zwischen den Fotos und den Lebensläufen vergessen. In der Placebo-Gruppe erinnerte man durchschnittlich nur noch 6,5 Items. In der CX516-Gruppe waren es im Schnitt 7 Items. Die Studie nennt dies einen »signifikanten Unterschied«, angesichts der Teilnehmerzahl von 12 Personen eine mehr als gewagte Aussage.

Auch bei der Geruchserinnerung schnitt die Wirkstoffgruppe besser ab, allerdings galt dies nicht für alle Stoffe, sondern nur für eine Gruppe von speziellen Gerüchen, die bekannt dafür sind, dass sie zumeist schwierig erinnert werden. Klarer waren die Ergebnisse beim Labyrinthtest. Hier schnitten die Wirkstoff-Probanden allerdings nicht an den eigentlichen CX516-Tagen, sondern erst am vierten, dem Ausstiegstag, besser ab. Im Karten- und motorischen Test schließlich kam es zu keiner Vervollkommnung individueller Fähigkeiten. Mehr noch: Die Studie erweckt an dieser Stelle den Eindruck, dass eine eingehendere Analyse sogar negative Effekte hervorgebracht hätte.

Selbst wenn man die Ergebnisse für valide halten würde, ist ihre Aussagekraft für die Praxis des cognitive Enhancements widersprüchlich. Denn CX516 bewegt die unterschiedlichen Gedächtnissysteme zu unterschiedlichen Zeitpunkten auf verschiedene Weise. Die Verfasser der Studie versuchen es positiv zu wenden, indem sie konstatieren, dass die »Effekte des Ampakin CX516 nicht auf bestimmte kortikale Systeme beschränkt« seien. Mit der vorsichtigen Hoffnung, dass die Beeinflussung des AMPA-Rezeptors »zumindest einige Aspekte des Gedächtnis steigern« könnte, gleitet man aus dem Aufsatz heraus.

Seither wird immer mal wieder ein Aufsatz veröffentlicht, der ein Ampakin an gesunden Probanden testet, aber zum einen sind die Untersuchungseinheiten meist erschreckend klein, zum anderen die Ergebnisse ähnlich widersprüchlich wie in der eben analysierten Studie. So stellten Elke Wezenberg und ihr Team von der Radboud-Universität im niederländischen Nijmegen fest, dass der Ampakin-Einfluss auf das Arbeitsgedächtnis nicht nur von der Art des angewendeten Tests abhängig ist: In ihrer Untersuchung verlief nur einer von sieben Gedächtnistests unter Ampakin-Einfluss signifikant besser.

Von den Medien angeheizt wuchs zwischen 2000 und 2005 die Hoffnung, den grundlegenden Mechanismen des Langzeitgedächtnisses auf der Spur zu sein. Biotech-Startups mit klangvollen Namen wie »Memory Pharmaceuticals« und »Helicon Therapeutics« waren entstanden. Dort ging man zwar anderen Spuren nach, das Ziel aber war dasselbe: die Verbesserung von Lernleistung durch die Pharmakologie. Das Interesse der Medien wuchs, 2004 meldete der *Scientific American* in einem Artikel über die Bemühungen der Firmen: »Tuning für das gesunde Hirn – es steht real in Aussicht.«

Durch die ersten, oft auf statistisch tönernen Füßen stehenden Erfolge bestätigt, lehnte man sich weit aus dem Fenster. Lynch äußerte gegenüber der *Technology Review*: »Das Argument, geistige Prozesse wären unter dem Druck der Evolution optimiert worden, hat mich nie überzeugt.« Und weiter: »Die Modulation der AMPA-Rezeptoren stellt eine völlig neue Strategie für das cognitive Enhancement dar.« Bis heute entwickeln Lynch und Cortex immer neue Ampakine, die in Tierversuchen darauf getestet werden, welchen Einfluss sie auf die Merkfähigkeit nehmen. Je nachdem, welches Zwischen- oder Endergebnis eine Studie gerade zeigt, oszilliert der Aktienkurs der Firma Cortex. Ein Phänomen, das von anderen pharmazeutischen Biotechnologiefirmen bekannt ist, die ihr Geschäftsmodell auf einen oder wenige Wirkstoff-Kandidaten bauen.

NMDA und die Doogie-Maus

Neben AMPA existiert mindestens ein weiterer Subrezeptor, an dem der Neurotransmitter Glutamat ansetzt: der NMDA-Rezeptor. Der Name rührt daher, dass dieser Rezeptor durch die Bindung des für ihn spezifischen Agonisten N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) aktiviert werden kann. NMDA kommt im Körper nicht vor, mehr noch, es ist neurotoxisch, führt aber im Experiment zur Öffnung des Rezeptors, der in der Zellmembran sitzt. Er ermöglicht elektrisch geladenen Teilchen (Ionen) den Durchfluss in das Zellinnere. Im Vergleich zu den oben erwähnten AMPA-Rezeptoren vermitteln NMDA-Rezeptoren eine langsamere Stromkomponente. Eine zu starke Aktivierung des NMDA-Rezeptors ist mitverantwortlich für die neurodegenerativen Erkrankungen. Im

Umkehrschluss versuchen Wissenschaftler daher, über den Rezeptor die Auswirkungen dieser Krankheiten zu lindern.

Auch der AMPA-Rezeptor stand eine Zeitlang in dem Ruf, eine zentrale Verantwortung für das Langzeitgedächtnis zu tragen. Dies ist einer Maus zu verdanken, die für kurze Zeit im Rampenlicht der Öffentlichkeit stand.

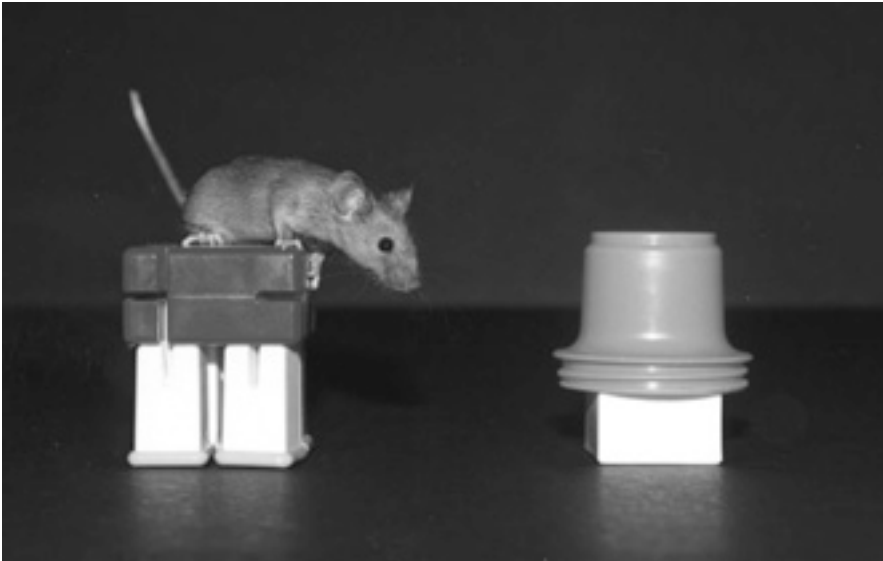


Abb. 5 »Doogie«, die kluge Maus, faszinierte 1999 für kurze Zeit die Öffentlichkeit.
Quelle: Office of Communications, Princeton University

Joe Tsien, ein Neurobiologe von der Princeton University, und seine Kollegen modifizierten 1999 die Gene einer Maus dahingehend, dass das Tier den NR2(B)-Rezeptor überentwickelte. Dieses Protein ist eine Untereinheit des NMDA-Rezeptors. Der Nager zeigt verbessertes Lernverhalten, er lernt schneller und behält das Gelernte auch besser als seine Artgenossen. Tsien benennt die Maus nach einem Kinderarzt, dem TV-Serienstar »Doogie Howser, MD«. Die Sensation ist perfekt. Aber es dauert nicht lange, da wird die Schattenseite des Gen-Versuchs deutlich: Doogie ist ein Weichei, das Tier war durch die Behandlung enorm schmerzempfindlich geworden.

Tsien ging es damals nicht um die Steigerung der Intelligenz des Tieres, er wollte vielmehr erkennen, »was genau im Gehirn beim Lernen passiert und woraus Erinnerungen eigentlich bestehen«. Dadurch, so Tsien in einem Aufsatz im Jahre 2000, »könnten einmal Medikamente gegen Hirnleistungsstörungen wie die Alzheimer-Krankheit ansetzen. Vielleicht ließe sich mit geeigneten Wirkstoffen sogar die Lern- und Merkfähigkeit gesunder Menschen

steigern.« Vier Jahre später klingt das im Fachblatt *Scientific American* erheblich nüchterner. Auf die Pipeline von Memory Pharmaceuticals und Helicon Therapeutics angesprochen, sagt Tsien: »Es sollte mich überraschen, wenn eine der Substanzen in nächster Zeit in die Krankenhäuser käme und den Durchbruch als Medikament schafft. Und noch erstaunter wäre ich, wenn sie keine Nebenwirkungen hätte.«

Nicht nur aufgrund des Doogie-Kunstfehlers gilt der NMDA-Rezeptor seither nicht als primäres Ziel für geistige Kapazitätserhöhungen bei gesunden Menschen. Eher scheint er einsetzbar zu sein, um das gezielte Vergessen zu fördern. NMDA-Antagonisten, wie beispielsweise das von John C. Lilly für seine Bewusstseinsstudien exzessiv gebrauchte Ketamin, haben amnestische Wirkung. Der umgekehrte Doogie-Effekt, so hoffen Psychiater, lässt sich bei vernünftiger Dosierung und parallel angesetzter psychosozialer Behandlung als Antidepressivum nutzen.

Bisher hat es nur ein NMDA-Wirkstoff in die Liste der verschreibungsfähigen cognitive Enhancer geschafft: das Antidementivum Memantin. Das schon 1968 vom Pharmaunternehmen Eli Lilly entwickelte Medikament ist ein Antagonist am NMDA-Rezeptor. Das heißt, der NMDA-Kanal wird durch Memantin teilweise blockiert. Damit sollen zu hohe und damit schädliche Glutamatkonzentrationen im Gehirn kompensiert werden. Letztlich versucht man die Leitfähigkeit des Rezeptors zu verbessern, ohne die ungesunden Auswirkungen hoher Glutamatkonzentrationen zu evozieren. Die unter NMDA-Wissenschaftlern gängige Hypothese der Lernkaskade lässt sich vereinfacht so ausdrücken: Mehr Leitfähigkeit führt zu einer besseren »Verschaltung« der Synapsen, dies führt zu einer erhöhten synaptischen Plastizität und damit zu einer gesteigerten Hirnleistung.

2004 sichtete die oben erwähnte Deanna M. Barch von der Universität Washington die wichtigsten Studien am NMDA-Rezeptor. Aus ihrer Sicht besteht wenig Evidenz dafür, dass Wirkstoffe, die auf diesen Rezeptor zielen, verheißungsvolle Kandidaten für eine Optimierung des Arbeitsgedächtnisses sind.

Von cAMP und cREB

Zeitgleich mit Cortex Pharmaceuticals traten zwei andere Unternehmen auf den Plan, die ebenfalls das Langzeitgedächtnis pharmazeutisch konsolidieren wollten: Die unter der Schirmherrschaft von Eric Kandel stehende Memory Pharmaceuticals und die unter Leitung von Tim Tully stehende Helicontherapeutics. Im Gegensatz zu Cortex wollten diese beiden Firmen nicht am AMPA-Rezeptor ansetzen, sondern sahen in Wirkstoffen, die andere Hirnfunktionen angingen, den Schlüssel zu Erinnerung. Um diese neuen Wirk-

stoffe zu entwickeln, wurde die Ebene der Neurotransmitter verlassen, genauer gesagt, sie wurde weiter ausdifferenziert, denn die Genforschung hielt Einzug in die Pharmazie.

Der Weg vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis wird, so vermuteten die Wissenschaftler, über chemische Substanzen geregelt. Schon früher hatte man entdeckt, dass in den Neuronen ein körpereigenes Molekül schlummert, das so genannte zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP). Dieses ist von Adenosintriphosphat (ATP), dem klassischen Energielieferanten der Zellen, abgeleitet. Beim Kurzzeitgedächtnis wird im Neuron das cAMP aktiviert, welches eine Verbindung zwischen zwei Synapsen kurzzeitig verstärkt. Bei Wiederholungen oder intensiven Erlebnissen kann dieses cAMP aber den Zellkern erreichen und dort Gene aktivieren, die zum Wachstum neuer Nervenzellen aufrufen. Dies tut cAMP aber nicht selbst. Über Zwischenschritte aktiviert es eine weitere Substanz im neuronalen Haushalt, nämlich cREB.

Was genau nun wiederum ist cREB? Der Name steht für »cAMP Response Element-Binding Protein«. Dieses Eiweißmolekül schwimmt nicht wie die Neurotransmitter im synaptischen Spalt, sondern sitzt in den Zellen, aus denen die Synapse gebildet wird.

Das cAMP ist die bekannteste Substanz aus der Klasse der so genannten sekundären Botenstoffe (engl. *second messenger*). Diese heißen so, da sie die Bindung eines Neurotransmitters an seinen Rezeptor ins Innere der Zelle weitermelden.

Der Signalweg ist also folgender: Ein Botenstoff wie Glutamat oder Dopamin dockt über den synaptischen Spalt an einen Rezeptor an. Der Weg des Neurotransmitters endet an der Membran der Zielzelle, die keine direkte Passage zulässt. Hier beginnt die Aufgabe eines Botenstoffs, der Transfer des Primärsignals und seine Übersetzung in sekundäre, intrazelluläre Signale. Als Kopplungsstellen fungieren die jeweiligen Rezeptoren und Subrezeptoren in der Zellmembran. Auf der Innenseite des Rezeptors wird ein Enzym aktiviert, welches aus ATP den sekundären Botenstoff cAMP synthetisiert. Das cAMP wiederum aktiviert nun selbst bestimmte Enzyme, die für weitere Katalyseschritte notwendig sind. Diese Enzyme hängen eine Phosphatgruppe an zellinterne organische Moleküle an, ein Vorgang, der Phosphorylierung genannt wird. Dies führt zu vielfältigen Effekten, unter anderem erhöht sich die elektrische Leitfähigkeit, wichtiger aber ist: cREB entsteht. Das Molekül bildet den vorläufigen Endpunkt einer komplexen Kaskade der Signalübertragung.

Es war die Arbeit des Neurowissenschaftlers und späteren Nobelpreisträgers Eric Kandel, die den oben beschriebenen tiefen Einblick in die neuronale Signalkaskade gab. In den 80er-Jahren untersuchte er wieder einmal die bei ihm aufgrund ihrer besonders großen Nervenfasern so beliebte *Aplysia*-Schnecke und wagte einen Versuch: Er injizierte dem Tier Moleküle, die an cREB

andockten und es blockierten. Die Folge: Es wurden keine Informationen mehr langfristig gespeichert. Später wurden genveränderte Mäuse, bei denen das Gen für das cREB-Protein ausgeschaltet war, durch Käfige geschickt: Sie fanden ihr Futter nicht mehr. Seither gilt das cREB-Protein unter den Experten als eine Art Hauptschalter für die Bildung von Langzeiterinnerungen.

Aber was genau tut cREB im Zellinneren, wenn es durch ein Signal von außen aktiviert wird, es selbst speichert ja keine Erinnerung ab? Es kann aber, und das war die Sensation, für die Kandel den Nobelpreis erhielt, bestimmte Gene an- oder ausschalten. Dafür bindet es an genau definierte Abschnitte der DNA. Die Bindung bewirkt ein verstärktes Umschreiben spezifischer Gene in die Ribonukleinsäure (RNA). Dies wird in der Genetik als »Transkription« bezeichnet, cREB ist daher ein so genannter »Transkriptionsfaktor«.

Funktionen der RNA in der Nervenzelle

Eine Nervenzelle ist eine auf Erregungsleitung spezialisierte Körperzelle. In jeder neuronalen Zelle existieren zwei Arten von genetischem Material: die Desoxyribonukleinsäure (engl. *DNA*) und die Ribonukleinsäure (engl. *RNA*). Die Synthese der RNA findet im Zellkern durch Aufspaltung eines Abschnitts der DNA statt. Eine wesentliche Funktion der RNA in der Nervenzelle ist die Umsetzung genetischer Information in Proteine. Eine bestimmte Sorte von RNA, die so genannte Boten-RNA (mRNA, engl. *messenger RNA*), kopiert die in einem Gen auf der DNA liegende Information und trägt sie zu kleinen Körperchen im Inneren aller lebenden Zellen, den Ribosomen. Dort wird mit Hilfe dieser Information die Synthese bestimmter Proteine (früher »Eiweiße« genannt) angeschoben. Diese sind dem momentanen Stand der Forschung nach elementar für den Aufbau des Langzeitgedächtnisses.

Die RNA, bei deren Transkription cREB mithilft, trägt den Bauplan für synapsenverstärkende Proteine in sich. Über den Umweg über die Gene schieben cAMP und cREB also die Synthetisierung von »Gedächtnisproteinen« an. Die Erkenntnis war ein tiefer Einblick in den biochemischen Prozess, wie eine Zelle durch ein Signal von außen angeregt werden kann, ein bestimmtes Gen zu aktivieren. Nachdem diese Prozesse durch Kandel und andere aufgedeckt worden waren, war klar, dass Wissenschaftler hierin den molekularen Schlüssel zum Langzeitgedächtnis sehen. Wieder einmal schien eine Substanz für die Konsolidierung flüchtiger Gedächtnisinhalte verantwortlich zu sein. Um cREB ist bis heute ein ganzer Forschungszweig und eine Industrie entstanden, die hofft, an dieser Stelle den Zentralschalter für die Erinnerung gefunden zu haben. Der Gedankengang der Forscher war naheliegend, denn aus ihrer Sicht ist mehr cREB gleichbedeutend mit erhöhtem Potenzial zur Verfestigung syn-

aptischer Verknüpfungen. Die Essenz der Idee: Anstatt sich mit dem unberechenbaren Neurotransmitterhaushalt herumzuschlagen, setzt man auf die Genforschung. Diese muss nur alle Gene identifizieren, die an der Bildung von Erinnerungen beteiligt sind, sodann sei es möglich, das Gedächtnis über die Proteinprodukte dieser Gene zu manipulieren.

Der Auftritt des Meisters

Mitte der 90er-Jahre versuchte man am Cold Spring Harbor Laboratorium auf Long Island, New York, die Erkenntnisse über cAMP und cREB praktisch umzusetzen. Tim Tully und Jerry Yin veränderten die Gene von Taufliegen so, dass in deren Synapsen mehr cREB verfügbar war. Der Erfolg war verblüffend: Innerhalb von einem Trainingsdurchgang merkten sich die Fliegen, wie eine bestimmte Aufgabe zu lösen war. Ihre unbehandelten Artgenossen mussten die Lektion zehn Mal durchlaufen, bevor sie sie behielten. Die wissenschaftliche Gemeinschaft wurde hellhörig, andere Forscher probierten die Genmanipulation an Meeresschnecken und Mäusen aus, und auch hier wurden Lerninhalte sehr viel schneller ins Langzeitgedächtnis übernommen. Konnte dies auch beim Menschen klappen?

Um dies zu eruieren gründete Eric Kandel zusammen mit anderen Forschern 1998 die Biotech-Firma Memory Pharmaceuticals in Montvale, USA. Dort versucht man sich seither am cREB-Pfad. Ob bei Mäusen oder Menschen: Der molekulare Haushalt im Zellinneren ist direkt schwer beeinflussbar; um gleichwohl mehr aktives cREB zur Verfügung zu stellen, arbeiteten die Wissenschaftler einen Plan aus. Man hatte entdeckt, dass der sekundäre Botenstoff cAMP – wie andere Transmitter auch – von einem Enzym abgebaut wird. Dieses Enzym ist die Phosphodiesterase (PDE). Man entwickelte daher einen Wirkstoff, der die Phosphodiesterase blockiert, einen so genannten Phosphodiesterasehemmer. Diese Substanz ist bis heute Gegenstand von Hoffnungen und Kontroversen, ihr Name: MEM 1414.

MEM 1414 sorgt wie andere Phosphodiesterasehemmer dafür, dass mehr cAMP zur Verfügung steht und damit der Signalweg Richtung cREB länger aufrechterhalten wird. 2002 stieg der Pharmakonzern Roche ein und testete MEM1414 an Alzheimer-Kranken. Ein erster Haken zeigte sich schnell: Phosphodiesterasehemmer sind keine unbekanntenen Substanzen, Koffein beispielsweise ist einer. Wie bei Pharmazeutika üblich geht es nicht nur um die Wirkung, sondern auch um die Nebenwirkung. Frühere Versuche mit Phosphodiesterasehemmern hatten in Japan zur Zulassung als Antidepressivum geführt, Ärzte und Patienten zeigten sich unzufrieden, denn die Substanz führte bei vielen Patienten zu starker Übelkeit. Im menschlichen Organismus sind bis Ende 2007 sechs verschiedene PDEs nachgewiesen worden, die unter-

schiedlich in den Geweben lokalisiert sind. Wichtig ist für zukünftige cognitive Enhancer, die für die Lernvorgänge relevanten Esterasen auszuschalten, aber dabei nicht nebenbei noch andere Abbauhelfer zu hemmen. So kommt beispielsweise die Phosphodiesterase vom Typ 5 häufig im Schwellkörper des Penis vor. Das bekannte Viagra (Wirkstoff: Sildenafil) hemmt diese Esterase, was zu dem erwünschten Effekt führt.

Im April 2005 schied Roche aus der MEM-1414-Kollaboration wieder aus, die Ergebnisse der Studie waren nicht vielversprechend genug. Mittlerweile hatte Memory Pharmaceuticals eine Nachfolgesubstanz zu MEM 1414 entwickelt und dieser den Arbeitstitel MEM 1917 gegeben. Die Indikationsfelder wurden erweitert, nun sollten beide Substanzen auf ihre Wirksamkeit bei Depressionen getestet werden. Seither ist es still geworden um die beiden Wirkstoffe. Die Firma spricht davon, einen »angemessenen Plan für sie auszuarbeiten«. Anders formuliert: Das einstmals gefeierte MEM 1414 ist in den Schubladen des Unternehmens verschwunden.

Seit einigen Jahren versucht man sich auch bei Memory Pharmaceuticals an den bekannten Rezeptoren für Neurotransmitter. Ein Wirkstoff mit Namen MEM 3454 ist ein Agonist am oben erwähnten nikotinischen Acetylcholinrezeptor. Er soll selektiv am Alpha-7-Subrezeptor wirken, ist aber bislang nicht über die klinischen Versuche der Phase I hinausgekommen. Damit ist Memory Pharmaceuticals in der Realität der pharmazeutischen Industrie angekommen. Die Ochsentour klinischer Prüfungen ist zeit- und geldaufwendig. In Phase III klinischer Tests hat es noch keine Substanz geschafft. Auf dem Höhepunkt des Hypes um Memory Pharmaceuticals im Jahre 2004 handelten Börsianer die Aktie am NASDAQ mit über 10 Dollar, im Januar 2008 war sie noch um die 0,50 Cent wert.

Auch das Unternehmen »Helicon Therapeutics« mit seinem Wirkstoff HT-0712 hatte im Zuge der Aufregung um den cREB-Signalpfad die Phosphodiesterase vom Typ 4 dazu auserkoren, als cognitive Enhancer in kranken wie gesunden Menschen zu wirken. Bei Mäusen klappt das recht gut, nur liegen bis heute wenige Versuche am Menschen vor. In einer Studie, die von Erin MacDonald von der kanadischen Lethbridge-Universität geleitet wurde, verbesserte HT-0712 die Rekonvaleszenz nach Hirndurchblutungsstörungen. Eine weitere Studie mit HT-0712 wird zurzeit ausgewertet, hier nahmen 60- bis 80-jährige Männer und Frauen mit altersbedingten kognitiven Einschränkungen den Wirkstoff ein. Die Ergebnisse sollten ursprünglich bereits Anfang 2007 veröffentlicht werden, noch ein Jahr später gab es keine Meldung, aber Anzeichen: Der Kooperationspartner Inflazyme Pharmaceuticals hat sich aus dem Projekt zurückgezogen.

Fazit: Es muss sich noch beweisen, ob die pharmakologische Beeinflussung des cREB-Signalwegs tatsächlich ein wirkmächtiger biologischer Ansatzpunkt

ist. Der Neurowissenschaftler Hans Joachim Markowitsch von der Universität Bielefeld sagt: »Allein bei AMPA-Rezeptoren oder bei cREB anzusetzen, wird nicht viel Verbesserung bringen.« Er vergleicht das Gehirn mit einem Orchester, in dem die Ersetzung des ersten Geigers auch nicht das ganze Ensemble optimieren kann.

Mittlerweile stellen Wissenschaftler sogar infrage, dass die Proteinprodukte eines Gens der alleinige Schlüssel zum Gedächtnis sind. In einer Meta-Analyse weisen Pepe Hernandez und Ted Abel von der Pennsylvania-Universität in Philadelphia, USA, darauf hin, dass immer mehr Studie zeigen: Das Innere der Nervenzellen ist nicht alleine für die langfristige Konsolidierung von Gedächtnisinhalten verantwortlich. So sind auch die signalaufnehmenden Teile der Synapsen, die Dendriten, in der Lage, die durch cREB angestoßene Proteinproduktion zu modulieren. Dies bedeutet aber, dass cREB und die sich dadurch expressierenden Gene wiederum nur eine Zwischenstation auf dem Weg zum Langzeitgedächtnis sind. Die Forschung ist der anatomischen Ausbildung des Langzeitgedächtnisses auf der Spur, als sehr viel schwerer hat sich die Beantwortung der sich logisch anschließenden Frage herausgestellt: Was geschieht, wenn das Gehirn die gespeicherte Information wieder ins Bewusstsein holt?

Der unbekannt Pirat

In der altgriechischen Sprache umschreibt der Begriff »nous« den Verstand, allgemeiner auch den Geist. Anfang der 20er-Jahre des letzten Jahrhunderts bediente sich der Herz-Jesu-Philosoph Pierre Teilhard de Chardin des Begriffs, um eine anzustrebende Phase der geistigen Entwicklung der Menschheit zu beschreiben: die Noosphäre. In dieser Phase sollen die Geistesinhalte aller Menschen zu einer Art »höherem Bewusstsein« zusammenwachsen. In den 60er-Jahren wird der Gottvater der Medientheoretiker, Marshall McLuhan, die Noosphäre als »kosmische Membran« bezeichnen, die sich durch die elektrische Erweiterung unserer verschiedenen Sinne rund um den Globus gelegt hat.

1964 experimentieren Wissenschaftler im belgischen Pharmaunternehmen UCB (Union Chimique Belge) mit einer bis dahin wenig beachteten Gruppe von Stoffen, die allesamt Abkömmlinge der Glutaminsäure sind. Im Körper dient die Glutaminsäure als Neurotransmitter und wird GABA (γ -Aminobuttersäure) genannt. Man weiß zu diesem Zeitpunkt bereits, dass dieser Neurotransmitter im Gehirn bei der Schlafentstehung beteiligt ist. Die Pharmabranche war auf der Suche nach nebenwirkungsarmen Schlafmitteln, denn 1961 waren in Deutschland die ersten Contergan-geschädigte Kinder zu Welt

gekommen, noch zwei Jahre später steht Europa unter dem Schock dieses Skandals.

Leiter der Experimente bei UCB ist der Pharmakologe Corneliu E. Giurgea. Auf Basis von GABA synthetisiert man schließlich eine Substanz, die zunächst nach der Versuchsreihe UCB-6215 genannt wird. Später wird der Wirkstoff »Piracetam« getauft werden. Erste Experimente zeigen jedoch: Die Eigenschaften des Moleküls sind grundverschieden von Schlafmitteln. Die Versuchstiere sind eher angeregt als sediert, scheinen allerdings keine Nebenwirkungen zu erleiden. Giurgea verspricht sich viel von der Substanz und tatsächlich zeigen die ersten Versuche an Ratten nicht nur eine außerordentlich gute Verträglichkeit, sondern vor allem ein Potenzial zur Beeinflussung des Lernverhaltens. Die Ähnlichkeit zu GABA lässt zunächst viele Pharmakologen darauf schließen, dass UCB-6215 am GABA-Rezeptor wirkt, eine Vermutung, die sich in Tierversuchen aber nicht bestätigt.

Das Team um Giurgea und Forscher von Universitäten weiten die Erforschung der Substanz aus und es werden Daten zusammengetragen. Schaut man sich diese ersten und spätere Tierversuche heute genauer an, so fallen Unzulänglichkeiten auf: Meist wird das Nervensystem der Nager zunächst mit einer Droge oder einem Elektrostoß irritiert, um anschließend die Wirkung von UCB-6215 auf den geschwächten Organismus zu testen. So leitet man beispielsweise bei Hasen eine Überdosierung mit Barbituraten ein, gibt anschließend UCB-6215 und spricht später von »neuroprotektiven Eigenschaften« von Piracetam. Andere Versuche versetzen Mäuse mit Hilfe von hohen Dosen Scopolamin, ein Wirkstoff, der unter anderem in Nachtschattengewächsen vorkommt, in Amnesie und interpretieren eine anschließende Besserung des Zustands durch Piracetam-Vergabe als Erfolg. Eine oft zitierte Studie von Otto Wolthuis vom Medical Biological Laboratory in Rijswijk will die Wirkung von UCB-6215 auf die Aufmerksamkeit von Ratten erforschen. Er verabreicht den Nagern daher 100 Milligramm (per Kilogramm Körpergewicht) UCB-6215 und sie schneiden in den meisten Tests besser ab als die nüchternen Kollegen. Allerdings, und das wird seither übersehen, nicht besser als die Tiere, die von Wolthuis mit 2mg/kg Metamphetamin aufgeputscht werden.

Wieder einmal herrscht Aufregung in pharmazeutischen Kreisen. Rodney Bryant von der Universität von Tennessee in Memphis geht schließlich so weit, Piracetam an Goldfischen zu testen.

Lange bevor überhaupt die klinischen Versuche am Menschen mit Piracetam anlaufen, ist Giurgea entschlossen, mit dem Mittel eine neue Klasse von Medikamenten zu begründen: In Anlehnung an Pierre Teilhard de Chardin wählt er den Begriff »Nootropic« und führt ihn Anfang der 70er-Jahre in die wissenschaftliche Literatur ein. Ein paar Jahre später, in einem Übersichtsaufsatz von 1977, definiert er Nootropika als »psychotrope Wirkstoffe, die

direkt und selektiv mit den höheren, integrativen Aktivitäten des Großhirn interferieren«.

Das klingt großartig, verspricht aber mehr, als es halten kann. »Selektiv« wirkt Piracetam nicht, denn noch ist überhaupt nicht bekannt, in welchen Hirnregionen die Substanz primär ansetzt, von spezifischen Rezeptoren ganz zu schweigen. Aber aufgrund der oft niederschmetternden Wirkungen von Psychopharmaka in den 60er-Jahren kommt das Versprechen der »Selektivität« gut an. Neben den Stimulanzien wie Koffein und Amphetamin und den damals zugelassenen Antidepressiva (MAO-Hemmer und Trizyklika) möchte Giurgea eine weitere Klasse einführen: die Lernpillen, die, wie er sagt, »GABA-bezogen« die Aufnahmekapazität erweitern. Die Wissenschaftsgemeinde wird dieser Aufforderung zum großen Teil nicht folgen, zu schwammig sind die Studien, zu unsicher der Erfolg beim Menschen. Der Begriff »Nootropika« wird heute in der engeren medizinischen Literatur kaum noch verwendet, man spricht lieber von Anti-Dementiva. Gehalten hat sich der Begriff vor allem in Anti-Aging-Journalen, transhumanistischen Postillen und englischsprachigen Hirn-Fitness-Magazinen und Internetseiten.

Nackte Zahlen

Piracetam wird 1971 zunächst in Frankreich zugelassen. UCB bringt das Mittel unter dem Namen »Nootropil« auf den Markt. Andere Ländern wollen folgen, doch die Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Später wird der britische Neurologe Simon Shorvon im *Lancet* von einer Zeit »unkontrollierter Versuche und überzogener Behauptungen« sprechen.

In Deutschland ist Piracetam bis heute als Antidementivum zugelassen. Mehr noch, es ist das am häufigsten genutzte Mittel in der Republik, wenn es um die Linderung der leichten Demenz bis hin zu schweren Formen von Alzheimer geht. 2007 wurden noch immer über 20 Millionen Tagesdosen des Medikaments von Ärzten verschrieben. Seit Jahren geißelt die Fachliteratur wie beispielsweise der Arzneiverordnungsreport von Ulrich Schwabe und Dieter Paffrath die Vergabe von Piracetam und möchte bei Demenz lieber Donepezil und Memantin verschrieben sehen. Langsam folgen die praktischen Ärzte, wie Abbildung 6 zeigt, sind die Verschreibungen von UCB-1615 rückläufig. Setzt der Trend sich fort, ist spätestens 2010 mit einer Wachablösung bei den Antidementiva zu rechnen. Piracetam sieht damit einem ähnlichen Schicksal entgegen wie Ginkgo biloba, das über Jahrzehnte noch viel häufiger verschrieben wurde und zu seinen Spitzenzeiten Mitte der 90er-Jahre fünf Mal so häufig zum Einsatz kam wie Piracetam.

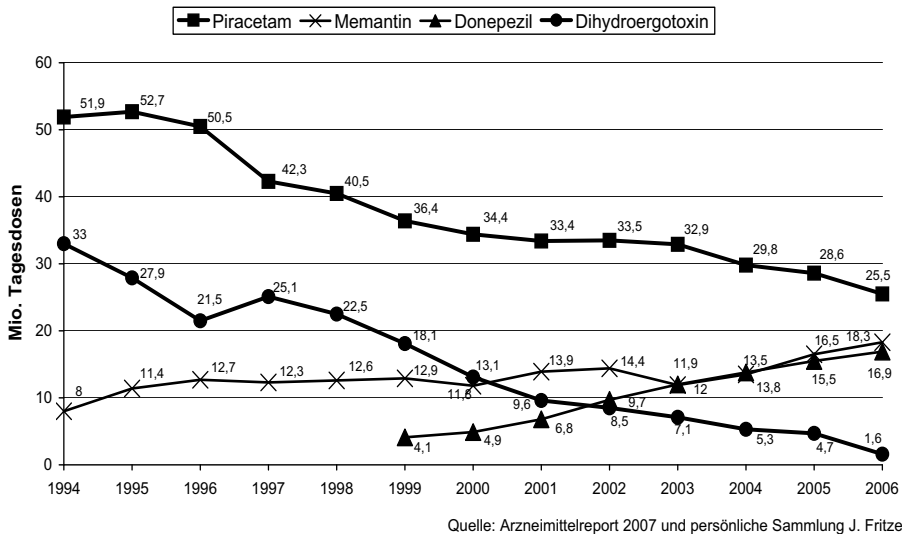


Abb. 6 Antidementiva-Verordnungen in Deutschland 1994-2006

Andere Länder, andere Sitten. In Norwegen darf Piracetam nicht bei Demenzen, wohl aber bei Schüttelkrämpfen verschrieben werden. In Großbritannien ist es für altersbedingte Gedächtnisstörungen nie erlaubt worden, wohl aber als Begleitmedikation bei einer antiepileptischen Therapie. In den USA nimmt es die wohl seltsamste Stellung ein: Aufgrund seiner guten Verträglichkeit und der geringen Nebenwirkungen ist es als Nahrungsergänzungsmittel frei erhältlich, zugleich aber für keine Krankheit als wirksames Behandlungsmittel von der FDA eingestuft worden.

Der Erfolg von Nootropil (Piracetam) ist so gewaltig, dass UCB nach eigenen Angaben davon ein neues Forschungslabor im belgischen Braine-l'Alleud aufbauen kann. Nootropil ist bis heute eines der wichtigsten UCB-Produkte.

Der UCB-Wissenschaftler Giurgea konnte zwar keine Klassifikation durchsetzen, gleichwohl läutete er eine neue Ära der Wirkstoffforschung ein. Nach dem Erfolg von Piracetam versuchen sich andere Unternehmen an der Weiterentwicklung des Wirkstoffs, über die Jahre kommen immer neue Pyroglutamate auf den Markt, die nach ihrem Vorbild mit x-Racetam enden: Oxiracetam (1987), Pramiracetam (1993) und Aniracetam (ebenfalls 1993), um nur einige zu nennen. Letzteres diente Gary Lynch und Gary Rogers als Vorbild bei der Entwicklung des oben erwähnten CX516, denn Ampakin ist ein Derivat von Aniracetam. Nur wollte dies 2004, zu den Hochzeiten des Hypes um die vermeintlich neuen Wege des Gehirndopings, niemand wissen.

Wie denn nun?

Auch vier Jahrzehnte nach der Entdeckung von Piracetam ist der genaue Wirkmechanismus der Substanz noch immer nicht geklärt. Die Bandbreite ist groß: Zum einen protegiert der Stoff den Glukose-Abbau, zum anderen scheint er die Physik der Zellmembran auf noch unbekannte Weise zu beeinflussen. Studien haben zudem eine Wirkung auf das cholinerge System und den Glutamat-Haushalt festgestellt.

Im Laufe der 90er-Jahre mausert sich Piracetam zur beliebten »Smart-Drug«. Auch Ward Dean und John Morgenthaler preisen in ihrem Standardwerk für Nootropika »Smart Drug & Nutrients« Piracetam als »Intelligenz-treibstoff«. Biochemiker wie James South werden nicht müde, auf die diversen Studien hinzuweisen, die den Erfolg von Piracetam beweisen sollen. Es wächst eine Generation von Nootropika-affinen, experimentierfreudigen Konsumenten heran, die meist mehrere cognitive Enhancer nehmen. South selbst veröffentlicht seine tägliche Dosis im *International Antiaging System Bulletin*: »2,4 g Piracetam, 2 bis 4 Mal täglich, 300 mg Pramiracetam, zwei Mal täglich, ebenfalls zwei Mal am Tag 375 mg Aniracetam und 400 mg Oxiracetam, dazu 100 bis 200 mg Pyritionol und zwischen 4,5 und 6,75 mg Hydergin, und gelegentlich 2,5 bis 7,5 mg Vinpocetin, vor allem, wenn ich schreibe.«

Das Internet begünstigt die Verbreitung der Nachricht von den natürlichen und chemischen Schlaumachern. In den Foren bilanzieren Smart-Drugs-Nutzer ihre Erfahrungen, viele sind begeistert, andere »merken nichts«. Ende der 90er-Jahre ebbt die Welle ab. Wer heute einen Eindruck von den umtriebigen Usern von alten und neuen cognitive Enhancern erhalten will, der wird im international besuchten Drugs-Forum (www.drugs-forum.co.uk/forum/) und beim »Immortality Institute« (www.imminst.org) fündig. Es ist kein Zufall, dass die Anhänger des pharmazeutisch gestützten cognitive Enhancements sich unter dem Dach einer Organisation versammeln, deren Ziel Unsterblichkeit zu Lebzeiten ist. Die Ränder der Nootropika- und Smart-Drugs-Bewegung haben sich schon immer für die Ausweitung der letzten Grenzen interessiert. Piracetam-Entwickler Giurgea sagte Mitte der 70er-Jahre in einem Interview: »Der Mensch wird nicht die nächsten Millionen Jahre passiv drauf warten, dass die Evolution ihm ein besseres Gehirn offeriert.«

Zu einer umfassenden Klärung der Frage, ob und in welchen Fällen Piracetam hilft, setzt im Jahr 1997 die Cochrane Collaboration an. Die Verschreibungszahlen für Piracetam sind hoch in Europa, die Alterspyramide dreht sich, das Thema Alzheimer und die milden Formen der kognitiven Störungen ist virulent. Man plant daher eine Meta-Analyse der vielen Daten. Der Einsatz der Cochrane-Organisation führt zu einer Erhellung im dunklen Dickicht der widersprüchlichen Ergebnisse und gibt zugleich Zeugnis davon, wie Phar-

maunternehmen einen Markt sichern wollen. Unter Leitung des australischen Altersheilkundlers Leon Flicker sichtet man alle bis dahin veröffentlichten Studien, die Piracetam an Demenzkranken, MCI-Patienten und Menschen mit noch leichteren kognitiven Beeinträchtigungen angewendet haben. 2001 veröffentlicht man erstmals Ergebnisse, 2005 ein zweites Mal, weil in der Zwischenzeit Studien dazugekommen waren.

Zunächst einmal sind die Wissenschaftler überrascht, dass nur wenige Studien überhaupt wissenschaftlichen Ansprüchen genügen. Zwei unabhängig voneinander arbeitende Gutachter kommen für Cochrane zu dem Schluss, dass sich von den 80 Studien, die zwischen 1972 und 2005 durchgeführt wurden, nur 23 überhaupt zur weiteren Analyse eignen. Bei den anderen 57 Studien waren entweder die Originaldaten nicht mehr verfügbar oder aber das Studiendesign war ungenügend. Leon Flicker fällt eine Meta-Studie aus dem Jahre 2002 auf, die von Tony Waegemans und anderen Wissenschaftlern herausgegeben wurde. Waegemans ist Mitarbeiter bei UCB, auch die anderen Autoren stehen in enger Verbindung zu dem Konzern. In dem Aufsatz bezieht man sich unter anderem auf zehn Studien, die zwischen 1973 und 1981 durchgeführt worden sein sollen, und behauptet sogar, die Analyse nach den strengen Vorgaben der Cochrane Collaboration vorgenommen zu haben. Insgesamt kommen die Wissenschaftler um Waegemans zu dem Schluss, dass ihre Meta-Analyse »überwältigende Beweise für die allgemeine Wirksamkeit von Piracetam in unterschiedlichen Gruppen älterer Testpersonen mit kognitiven Schwächen bereitstellt«. Flicker forscht nach und bittet zunächst Waegemans, später UCB mehrmals, ihm die angesprochenen, zum Teil unveröffentlichten Studien zukommen zu lassen. Aber der Konzern weigert sich. Flicker und sein Mitautor John Grimley Evans kommen aufgrund der vielen unveröffentlichten und nicht mehr erreichbaren Daten zu dem Schluss, dass »die Möglichkeit eines Publikationsbias besteht«. Anders formuliert: Die Mühen der Meta-Analyse können ins Leere laufen, weil ohnehin fast nur Studien mit positiven Ergebnissen publiziert wurden.

Die 23 dennoch analysierten Tests zeigen zunächst wiederum die gute Verträglichkeit von Piracetam. Nur eine Studie prüft die Wirkung der Substanz über einen längeren Zeitraum als sechs Monate, gerade bei einer chronischen Krankheit wie Alzheimer oder MCI ein seltsames Vorgehen, wie Flicker und Grimley Evans andeuten. In der alltäglichen Praxis erhält die Mehrheit der Patienten Piracetam oder andere Antidementiva über lange Zeit, oft Jahre, ausgerechnet die klinischen Studien begnügen sich aber mit unter drei Monaten.

Die Autoren schließen: Die positiven Effekte von Piracetam auf kognitive Fähigkeiten sind nicht beweiskräftig. Aus den zur Verfügung stehenden Datensätzen lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Piracetam

und Placebo ableiten. Die Hinweise auf positive Effekte halten die Autoren aber für so weit gegeben, dass weitere Forschungen gerechtfertigt seien.

Spätestens seit der Arbeit der Cochrane Collaboration ist es ruhig geworden um Piracetam. Denn auch die ernst zu nehmenden Studien, die das Medikament an gesunden Probanden getestet haben, kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Selbst in den Foren des »Immortality Institute« hält man Piracetam nicht für den Schlüssel zur Weisheit. Die Substanz gilt in doppelter Hinsicht als harmlos.

Es bleibt die Verwunderung, dass die biomolekularen Wirkmechanismen von Piracetam selbst 40 Jahre nach seiner Einführung noch immer ungeklärt sind. Das hält den Raum für Spekulationen offen. Die gute Verträglichkeit, die geringen Nebenwirkungen und die Tatsache, dass über die letzten 40 Jahre keine negativen Langzeitfolgen des Konsums bekannt geworden sind, dies alles wird dafür sorgen, dass Piracetam auch weiterhin als cognitive Enhancer gilt.

Kognitive Kompetenzkräuter

Wer heute durch den Botanischen Garten in Jena streift, der wandelt auf den Spuren Goethes. Der Deutschen liebster Dichter war ein Pflanzenexperte, wobei es ihm eine Pflanze besonders angetan hatte: Der Ginkgo-Baum. 1792 ließ er einen männlichen Ginkgo in dem von ihm beaufsichtigten Botanischen Garten einpflanzen: Er steht heute noch. Schon Ende des 18. Jahrhundert war bekannt, dass Ginkgos uralt werden können. Aus Asien eingeführt, entzog sich die Pflanze den gängigen Klassifikationen, denn trotz seiner laubblattähnlichen Blätter ist der Ginkgo kein Laubbaum, sondern eine nacktsamige Pflanze, allerdings auch kein Nadelholz. Bis heute gilt er unter Botanikern als einziger noch lebenden Vertreter einer eigenständigen Gruppe, die vor Millionen Jahren ihre Blütezeit erlebt hat.

Schon im 18. Jahrhundert umgab den Ginkgo ein Mythos, der durch Goethes Leidenschaft und sein berühmtes Gedicht über den Ginkgo noch verstärkt wurde. Es beginnt mit den Worten:

*Dieses Baums Blatt, der von Osten
Meinem Garten anvertraut,
Giebt geheimen Sinn zu kosten,
Wie's den Wissenden erbaut.*

Seither ist der Ruf von Ginkgo als geistförderndes Tonikum etabliert. Ein knappes Jahrhundert später pflanzt wieder ein Mann einen Ginkgo in die Erde. Es ist der junge Apotheker Willmar Schwabe, der in Leipzig an homöopathischen Arzneimitteln forscht. Auch dieser Baum steht noch heute.