

Aus der Klinik für Neurologie
des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf
Fachbereich Humanmedizin
der Universität Hamburg
Direktor: Prof. C. Weiller

**Motorische Exzitabilität und motorische Funktionen
nach Einnahme von Modafinil**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

im Fachbereich Humanmedizin

der Universität Hamburg

Julia Allstadt-Schmitz

Hamburg

2004

Angenommen von dem Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am 17.2.2006.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, Vorsitzender: Prof. Dr. J. Liepert

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. A. Kral

Prüfungsausschuss, 3. Gutachter: Prof. Dr. T. Eschenhagen

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance
ALS	Amyotrophische Lateralsklerose
Ca	Kalzium
EMG	Elektromyogramm
IKF	Intrakortikale Fazilitierung
IKI	Intrakortikale Inhibition
ISI	Interstimulus-Intervall
GABA	γ -Aminobuttersäure
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
MSAP	Muskelsummenaktionspotenziale
Na	Natrium
9HPT	Nine-hole-peg Test
SP	Silent Period
SPS	stiff-person syndrome
S/R	Stimulus-Response
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Die transkranielle Magnetstimulation, physiologische Grundlagen	1
1.2. Physikalische Prinzipien	2
1.2.1. Spulencharakteristika.....	3
1.3. Erkenntnisse zur TMS	4
1.3.1. Die Doppelreizapplikation/IKI,IKF.....	4
1.3.2. Stimulus-Response-Kurve.....	7
1.3.3. Silent Period.....	8
1.3.4. Peripher elektrische Stimulation.....	8
1.3.4.1. M-Antwort und die F-Welle.....	9
1.3.5. Motorische Schwelle.....	10
1.4. Modafinil	10
1.4.1. Pharmakologie.....	10
1.4.2. Pharmakologische Eigenschaften und Wirkmechanismus.....	11
1.4.3. Zulassung und Indikationen.....	12
1.5. Neuropsychologische Tests	13
1.5.1. Nine-hole-peg Test (9HPT).....	13
1.5.2. d2-Test.....	13
1.5.2.1. Ziel/Material.....	13
1.5.2.2. Durchführung und Auswertung.....	14
1.5.2.3. Interpretation.....	14
1.5.3. Tap-Test (Alertness).....	15
1.6. Zielsetzung	16
2. Methode und Probanden	17
2.1.1. Geräte und Materialien.....	17
2.1.3. Modafinilapplikation.....	18
2.2. Durchführung	19
2.2.1. Ablauf der elektrophysiologischen Testbatterie.....	19
2.2.2. Ablauf der neuropsychologischen Testbatterie.....	19
2.2.3. Untersuchungsaufbau.....	20
2.2.4. Statistische Auswertung.....	20
3. Ergebnisse	21
3.1. motorische Schwelle	21

3.1.1. Zusammenfassung.....	22
3.2. Doppelreizapplikation.....	22
3.2.1. Intrakortikale Inhibition IKI.....	22
3.2.1.1. Verum vs. Placebo.....	22
3.2.2. Intrakortikale Fazilitierung IKF.....	23
3.2.2.1. Verum vs. Placebo.....	23
3.2.3. Zusammenfassung/Vergleich.....	24
3.3. Einzelreizapplikation.....	25
3.3.1. Silent Period.....	25
3.3.1.1. Zusammenfassung/Vergleich.....	26
3.3.2. Stimulus-Response.....	26
3.3.2.1. Gruppe Verum.....	26
3.3.2.2. Gruppe Placebo.....	27
3.3.2.3. Zusammenfassung/Vergleich.....	27
3.4. F-Welle nach peripherer elektrischer Stimulation.....	28
1.3.4.1. Zusammenfassung/Vergleich.....	28
3.5. M-Antworten nach peripherer elektrischer Stimulation.....	29
3.5.1. Zusammenfassung/Vergleich.....	29
3.6. F/M Ratio.....	30
3.6.3. Zusammenfassung/Vergleich.....	30
3.7. Nine-hole-peg Test.....	31
3.7.1. Zusammenfassung/Vergleich.....	31
3.8. d2-Test.....	32
3.8.1. Zusammenfassung/Vergleich.....	33
3.9. Tap-Test (Alertness).....	33
3.9.1. Zusammenfassung/Vergleich.....	34
4. Diskussion.....	35
4.1.1. Ruheschwelle.....	35
4.1.2. Intrakortikale Exzitabilität.....	36
4.1.3. Silent Period.....	37
4.1.4. Stimulus-Response.....	38
4.1.5. M-Antworten, F-Wellen, spinale Motoneuronenexzitabilität.....	38
4.1.6. Nine-hole-peg Test.....	40
4.1.7. d2-Test.....	40
4.1.8. Alertness.....	41
4.2. Zusammenfassung.....	42
Tabellenanhang.....	44

Literaturangaben.....	50
Danksagung.....	68
Lebenslauf.....	69
Selbständigkeitserklärung.....	70

1. Einleitung

1.1. Die transkranielle Magnetstimulation, physiologische Grundlagen

(Hess et al. 1987 ; Schiebler et al.1997)

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) induziert einen gepulsten Stromfluss im direkt unter der Magnetspule liegenden Kortexareal.

Als Grundstruktur des Kortex gilt ein sechsschichtiger Aufbau. Allerdings sind die sechs Schichten nicht in allen Gebieten des Kortex gleich groß und gleich differenziert. Im motorischen Kortex sind beim Erwachsenen nur fünf Schichten nachweisbar. Nach entwicklungsgeschichtlichen Kriterien wird der sechsschichtige Kortex auch als Neokortex bezeichnet und entspricht den phylogenetisch jüngsten Teilen der Großhirnrinde.

Vor allem Neurone, deren Axone oder Dendriten parallel zur Hirnoberfläche verlaufen, werden bei der Stimulation depolarisiert, da bei ihnen eine Potenzialdifferenz zwischen verschiedenen Orten der Axone bzw. Dendriten aufgebaut wird. Die Entladung breitet sich orthodrom und antidrom aus.

Die erregten Neuronen können exzitatorische oder inhibitorische Eigenschaften haben, die wiederum eine intrakortikale oder eine kortikofugale Wirkung erzielen.

Bei Erregung des kortikospinalen Traktes werden die Motoneurone entweder direkt in der Region des Axonhügels bzw. an den proximalen Ranvier'schen Ringen gereizt oder über kortikale Interneurone.

Im prämotorischen Kortex (Area 6 nach Brodmann) entstehen die Bewegungsentwürfe zur Kontraktion von Muskelgruppen, die dann im Gyrus praecentralis in Einzelaufgaben unterteilt und zur Ausführung weitergegeben werden. Der primäre motorische Kortex befindet sich im Gyrus praecentralis (Area 4 nach Brodmann). Diese Area 4 zeichnet sich zytoarchitektonisch durch auffällig große Pyramidenzellen aus (Betz-Riesenpyramidenzellen in Schicht V). Die Axone dieser Zellen sind stark myelinisiert (Faserdurchmesser bis zu 20 μm) und schnellleitend. Sie machen bis zu 4 % der efferenten motorischen Fasern des Kortex aus. Die meisten Fasern des motorischen Kortex sind jedoch dünn. Es sind Axone kleiner Zellen der Schichten II, III und VI der Area 4 (40% der efferenten Fasern) und des prämotorischen Kortex (Area 6). Die Betz'schen Riesenzellen sind aufgrund der hohen

Leitungsgeschwindigkeit (50-55 m/s) ihrer Axone (Humphrey u. Corrie 1978) und ihren monosynaptischen Kontakten zu den α -Motoneuronen für die schnelle Willkürmotorik verantwortlich (Fetz u. Cheney 1980). Werden nun per Magnetstimulation die Betz-Zellen durch den intrakraniell induzierten Strom erregt (Amassian et al. 1987), so können kontralateral Muskelantworten in Form von Muskel-Summenaktionspotenzialen (MSAP) bzw. motorisch evozierte Potenziale (MEP) mittels Oberflächenelektroden oder Nadelelektroden abgeleitet werden.

Einfach transkraniell applizierte elektrische oder magnetische Kortexreize rufen einfache Muskelzuckungen hervor, nie jedoch komplexere Bewegungsabläufe.

Im Bereich der oberen Extremität handelt es sich hierbei vorwiegend um Beugebewegungen der kontralateralen Finger, des Handgelenks und des Ellenbogens. Bei Vorkontraktion der Streckmuskeln können mit der TMS jedoch auch Extensionsbewegungen ausgelöst werden, die besonders im Bereich der Finger und des Handgelenks auftreten (Meyer 1992).

1.2. Physikalische Prinzipien

(Hess 1989, Meyer 1992)

Bei der transkraniellen Magnetstimulation macht man sich die Tatsache zunutze, dass sich im neuronalen Gewebe durch ein zeitlich und räumlich veränderliches Magnetfeld, ähnlich wie in einem elektrischen Leiter, ein elektrischer Strom induzieren lässt. Ein kurz dauernder Primärstrom, der eine Spule durchfließt, induziert ein sich schnell änderndes Magnetfeld. Dieses magnetische Feld erzeugt wahrscheinlich in neuronalen Fasern eine Ladungstrennung und somit durch die entstehende Potenzialdifferenz einen elektrischen Strom. Es entsteht ein elektrischer Nervenimpuls.

Als geeignete Leiterstruktur mit Längenausdehnung kommen insbesondere horizontal zur Hirnrinde liegende Nervenzellfortsätze infrage.

Elektrische Stimulation führt zu D- und I-Wellen. Bei höheren magnetischen Reizstärken soll die Hirnstimulation, bei der die kortikalen Neurone direkt depolarisiert und entladen werden (Amassian et al. 1990), der elektrischen entsprechen (Burke et al. 1993). Dabei wird angenommen, dass die D-Welle durch direkte Erregung der Neurone der pyramidalen

Bahn zustande kommt, während die I-Welle durch indirekte Erregung über kortikale Interneurone evoziert wird (Awiszus, Feistner 1994).

Messungen der I-Wellen lassen demnach Schlussfolgerungen über die kortikokortikale Exzitabilität zu (Ziemann, Rothwell 2000).

Um Muskelantworten auszulösen, wird bei der TMS eine Energie von bis zu 450 Joule benötigt. Die dabei im Gewebe wirksame Energie liegt jedoch nur bei etwa 160 μJ . Der hohe erforderliche Energieaufwand liegt vor allem in der verhältnismäßig geringen Leitfähigkeit des Gehirns begründet. Die induzierten Ströme im Hirngewebe betragen nur etwa das 10^{-5} fache der induzierenden Spulenströme. Im leitfähigen Hirngewebe ist der induzierte Strom stark genug, um Axone oder Nervenzellen überschwellig zu erregen. Dies geschieht auch bei noch größerem Abstand zwischen Spule und Nervengewebe, obwohl die Stärke des Magnetfeldes sehr entfernungsabhängig ist und bei größerer Distanz rasch abnimmt. Anders verhält es sich in Geweben mit hohem Widerstand wie Haut, Fett oder Knochen. Die Stromflussstärken dort sind relativ zu gering, um Schmerzrezeptoren zu erregen.

So stellt die Nervenreizung durch kurze, starke Magnetfeldpulse in vielen Fällen eine Alternative zur elektrischen Stimulation dar. Sie ist schmerzfrei und kann berührungsfrei erfolgen, da sich das magnetische Feld der Stimulationsspule in der Luft genauso ausbreiten kann wie im Körpergewebe.

1.2.1. Spulencharakteristika

Die älteste geometrische Form einer Spule, die für die Stimulation mit zeitlich veränderlichen Magnetfeldern eingesetzt wird, ist eine flache Zylinderspule. Das induzierte elektrische Feld weist kreisförmig geschlossene Feldlinien auf, die in einer parallelen Ebene zur Reizspule liegen und eine dem induzierenden Strom entgegengesetzte Richtung haben (Meyer 1992).

Bei der klinischen Anwendung wird die Reizspule zur Stimulation im Bereich der oberen Extremitäten horizontal auf den Vertex gelegt. Die besten Resultate erzielt man bei einer Lokalisation als Schnittpunkt der Mitte der Nasion-Inion-Verbindung und der Mitte der Interaurikularlinie. Um eine optimale Reizwirkung zu gewährleisten, ist es notwendig, die Richtung des Stromflusses in der Spule zu beachten. Bei Stromrichtung im Uhrzeigersinn sind die rechten Extremitäten, bei Stromrichtung gegen den Uhrzeigersinn die linken

Extremitäten besser zu reizen (Hess et al. 1987, Claus 1989). Die größte Reizwirkung ist dabei eher unter den Spulenwindungen als unter dem Spulenzentrum zu erwarten (Cohen et al. 1990).

1.3. Erkenntnisse zur TMS

1.3.1. Die Doppelreizapplikation / IKI,IKF

Die elektrophysiologische Methode der Doppelreizapplikation durch TMS ermöglicht eine differenzierte Untersuchung der Exzitabilität inhibitorischer und exzitatorischer Verbindungen im motorischen Kortex (Kujirai et al. 1993, Ridding et al. 1995a, Ziemann et al. 1996, Di Lazzaro et al. 2002).

Bisherige Untersuchungen zu der Doppelreizapplikation bedienten sich gewöhnlich EMG-Ableitungen motorisch evozierter Potenziale der kleinen Handmuskeln.

Dabei wird einem überschwelligem Reiz ein unterschwelliger magnetischer Stimulus vorgeschaltet. In Abhängigkeit zu dem Interstimulus-Intervall ISI (1-20 ms) wird die Antwort auf den überschwelligem Testreiz partiell unterdrückt, oder es findet eine Fazilitierung des nachfolgenden Potenzials statt.

Liegt das Interstimulus-Intervall bei 1-5 ms, so spricht man von intrakortikaler Inhibition IKI, ist dagegen das Intervall höher (6-20 ms), findet eine intrakortikale Fazilitierung IKF des auf den überschwelligem Testreizes folgenden Potenzials statt (Kujirai et al. 1993, Ziemann et al. 1996b).

Die zwei magnetischen Stimuli orientieren sich an der individuellen Schwellenreizintensität, bei der es überhaupt zu einer Reizantwort kommt. Bei steigender Reizintensität steigt die Amplitude durch zusätzlich rekrutierte Neurone, die ihrerseits eine größere Anzahl motorischer Einheiten aktivieren. Die individuellen Unterschiede der benötigten Reizstärken sind so hoch, dass die Schwellenreizstärke individuell bestimmt werden muss.

Man geht davon aus, dass die intrakortikale Inhibition und Fazilitierung unterschiedlichen Mechanismen unterliegen. Folgende Punkte untermauern das:

- Während die größte Inhibition entsteht, wenn die Reizstärke des konditionierenden Impulses 70% der Reizschwelle beträgt, ist die Fazilitierung bei einem konditionierenden Reiz mit 80% der Reizschwelle am ausgeprägtesten. Inhibition und Bahnung besitzen folglich unterschiedliche Schwellwerte (Ziemann et al. 1996, Kujirai et al. 1993).
- Die IKI ist im Gegensatz zur IKF in ihrer inhibitorischen Wirkung unabhängig von der Orientierung der stimulierenden Spule, also der Richtung des durch den konditionierenden Reiz induzierten Stromes. Die Fazilitierung ist maximal bei posterior-anteriorer Stromrichtung, also senkrecht zum Sulcus centralis, und minimal bei latero-medialer Ausrichtung, demnach parallel zum Sulcus centralis (Ziemann et al. 1996). Demnach wird die Inhibition durch neuronale Elemente gesteuert, die keine bevorzugte Orientierung besitzen, während die Fazilitierung über Neurone mit einer Ausrichtung senkrecht zum Sulcus centralis vermittelt wird.
- Experimente mit drei Reizen, zwei unterschwelligen konditionierenden vor einem überschwelligen Reiz, zeigten, dass die Interaktion zwischen inhibitorischen und fazilitierenden konditionierenden Reizen linear zur Größe des MEP ist (Ziemann et al. 1996a). Die einfachste Erklärung dafür wären zwei unabhängige synaptische Verschaltungen vor einer gemeinsamen Zielzelle.
- Pharmaka, die die Aktivität verschiedener Neurotransmitter modulieren, beeinflussen die IKI und IKF unterschiedlich stark (Ziemann et al. 1997; Schwenkreis et al. 2000; Liepert et al. 1997, 2001a).

- Als wesentliches Substrat intrakortikaler inhibitorischer Verschaltungen werden GABAerge kortikale Interneurone beschrieben, eventuell GABAerge Korbzellen, die direkten synaptischen Kontakt zu den Pyramidenzellen ausbilden und wahrscheinlich durch die TMS erregt werden (DeFelipe et al. 1989).
- Andere Autoren vermuten als Generator der IKF jedoch die zahlreichen kortikokortikalen projizierenden Pyramidenzellen und ihre Axone. Diese Axone besitzen exzitatorische glutaminerge synaptische Verschaltungen (Keller 1993) und sind hauptsächlich in den oberflächlichen kortikalen Schichten II und IIIa horizontal in anterior-posteriorer Ausrichtung lokalisiert (Ziemann et al. 1996a). Durch diese Lage sind sie besonders leicht zugänglich für die TMS, besonders bei geringer Stimulusintensität und einer Flussrichtung des induzierten Stromes entlang der anterior-posterioren Achse. Die Projektion dieser Neurone zu den kortikospinalen Neuronen der Schicht V ist wahrscheinlich polysynaptisch (Asanuma, Rosen 1973). An der Steuerung scheinen Glutamat (Liepert et al. 1997; Nakamura et al. 1997; Ziemann et al. 1997a) und andere Neurotransmitter wie GABA und Dopamin beteiligt zu sein (Ziemann et al. 1996b, 1997a).

Die Mechanismen, über die sich der konditionierende Reiz auf die Größe des MEP auswirkt, entstehen auf kortikalem Niveau und werden nicht signifikant durch subkortikale oder spinale Mechanismen unterstützt. Zu diesem Ergebnis führten Messungen, in denen mögliche Effekte des konditionierenden Reizes auf die Exzitabilität der spinalen Motoneurone anhand von H-Reflexen untersucht wurden. Dabei zeigten sich keine Änderungen der H-Reflexamplituden, weder für inhibitorische (Kujirai et al. 1993), noch für facilitierende Interstimulusintervalle (Ziemann et al. 1996a). Zu demselben Ergebnis führten Messungen, in denen kortikospinale Potenziale von zervikal epidural implantierten Elektroden ermittelt wurden. Dabei evozierte der konditionierende Reiz keine erkennbaren spinalen Potenziale, während der überschwellige Reiz I-Wellen hervorrief. Bei einem ISI von 1-4 ms induzierte der konditionierende Reiz eine signifikante Inhibition des MEP und aller I-Wellen außer der Ersten, da die erste I-Welle der monosynaptischen Aktivierung der kortikospinalen Neurone zugeschrieben wird. Diese Untersuchungen zeigen, dass die Inhibition nicht kortikospinal, sondern höher liegen muss (DiLazzaro 1998).

Die Tatsache, dass sich bei einigen Erkrankungen bspw. die intrakortikale Inhibition signifikant vermindert, trug zum pathophysiologischen Verständnis bei Erkrankungen wie M.

Parkinson (Ridding et al. 1995b, Hanajima et al. 1996), Dystonie (Ridding et al. 1995c), verschiedenen Formen der Epilepsie (Brown et al. 1996; Caramia et al. 1996; Hanajima et al. 1996; Inghilleri et al. 1998), amyotropher Lateralsklerose (Yokota et al. 1996; Ziemann et al. 1997b), Tourette-Syndrom (Ziemann et al. 1997c) und anderen Erkrankungen (Liepert et al. 1998, 2000; Hanajima 1998, Wessel et al. 1999) bei.

Auch wurde die Methode der Doppelreizapplikation genutzt, um die Art der Wirkung verschiedener Pharmaka zu untersuchen (Ziemann et al. 1996b; Schulze-Bonhage et al. 1996; Liepert et al. 1997, Werhahn et al. 1998, Ziemann et al. 1998, Di Lazzaro 2000; Schwenkreis et al. 2000; Liepert 1997, 2001)

1.3.2. Stimulus-Response-Kurve

Die durch transkranielle magnetische Stimulation evozierten Stimulus-Response-Kurven (S/R) des Motorkortex sind eine Möglichkeit, kortikale Exzitabilität indirekt darzustellen. 1997 wurden sie dazu verwendet, pathologische Veränderungen der kortikalen output maps aufzudecken (Ridding, Rothwell 1997). Die enge Beziehung der (S/R)-Kurven zum kortikalen mapping wurde auch später durch Ray et al. beschrieben (Ray et al. 2002). Die genauen Mechanismen der Interaktion zwischen Stimulus-Response-Kurven und dem kortikospinalen System sind bislang ungeklärt. Verschiedene Modulatoren an GABA-, Na(+), Ca(2+)-Rezeptoren und des dopaminerg-adrenergen Systems wie Lorazepam, Lamotrigin und D-Amphetamin beeinflussen die Stimulus-Response-Kurven signifikant (Borojerdi et al. 2001). Die (S/R)-Kurven werden heute als sensibler Marker der Funktion der motorischen Exzitabilität genutzt (Sandbrink et al. 2000).

1.3.3. Silent Period

Beim vorinnervierten Muskel ist im Anschluss an das primäre, frühe Muskelantwortpotenzial eine abrupte Stille der EMG-Aktivität zu verzeichnen. Anschließend an diese „silent period“ setzt dann die EMG-Aktivität erneut ein. In der Phase der Silent Period ist die Erregbarkeit der spinalen Motoneurone deutlich herabgesetzt, wie anhand von Untersuchungen der Amplituden von H-Reflexen gezeigt wurde. Die spinale Erregbarkeit normalisierte sich jedoch schon, bevor die Silent Period nach Kortexstimulation zu Ende war (Fuhr et al. 1991; Cantello et al. 1992), so dass der inhibitorische Mechanismus zumindest teilweise auf kortikalem Niveau lokalisiert ist. Die Silent Period tritt bei Nadel- und Oberflächen-EMG-Ableitung auf (Calancie et al. 1987, Holmgren et al. 1990). Bei Steigerung der Stimulusintensität verhält sich die Silent Period annähernd proportional länger (Kukowski et al. 1992) und erreicht im Gegensatz zu den Amplituden der motorisch evozierten Potenziale (MEP) (Inghilleri et al. 1993, Triggs et al. 1993, Wilson et al. 1993) keine Sättigung. Eine Erhöhung der tonischen Vorinnervation des Zielmuskels durch vermehrte willkürliche Muskelkraftentwicklung wirkt sich in einer Verkürzung der Silent Period aus (Wilson et al. 1993). Bei hemiparetischen Patienten findet sich im Vergleich zu Gesunden eine verlängerte Silent Period bei Stimulation der paretischen Muskeln (Kukowski et al. 1992). Auch pharmakologisch kann die Dauer der Silent Period beeinflusst werden (Inghilleri et al. 1996; Ziemann et al. 1996b).

1.3.4. peripher elektrische Stimulation

Um Veränderungen der peripher motorischen Erregbarkeit zu überprüfen, wurde die Größe der M-Antwort, der F-Welle und der F-/M-Ratio durch supramaximale elektrische Stimulation des Nervus ulnaris am rechten Handgelenk bestimmt.

1.3.4.1. M-Antwort und die F-Welle

Wird ein peripherer Nerv durch überschwellige elektrische Stimulation erregt, verläuft diese Erregungswelle nicht nur orthodrom zum innervierten Muskel und ruft hier das Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP), die sogenannte M-Antwort, hervor, sondern auch antidrom zur Vorderhornzelle. Dort wird sie wie ein Echo zurückgeworfen und erreicht den Muskel als F-Welle. Durch diese rückläufige Erregung der α -Motoneurone über die Vorderwurzeln und konsekutiver Impulsaussendung zum Muskel kommt somit das Potenzial zustande. Die Erregungswelle durchläuft den Nerv demzufolge nahezu in seiner vollen Länge zweimal. Aus diesem Grund tritt die F-Welle später auf als die direkte Summenantwort. Sie ist deutlich kleiner als das MSAP, da nur ein geringer Anteil des für den Nerven „zuständigen“ Alpha-Motoneuron-Anteils durch den elektrischen Reiz aktiviert wird. Die F-Wellen wurden nach ihrer ursprünglichen Aufnahme in kleinen Fußmuskeln benannt. Sie erscheinen nicht nach jedem Stimulus, sind variabel in ihrer Konfiguration und besitzen eine kleine Amplitude (Fisher 1992). Grund dafür ist die seltene antidrome Stimulierung der individuellen Motoneurone (Schiller u. Stalberg 1978). Die F-Welle ist nicht bei allen Individuen auslösbar. Routinemäßig werden F-Wellen von den Muskeln der Hand, des Fußes oder des Unterschenkels abgeleitet (Fisher 1992).

F-Wellen spiegeln Veränderungen der Exzitabilität der spinalen Motoneurone wider. Die Amplitude und die F-/M-Ratio geben als Parameter der F-Wellen die Proportion und Exzitabilität des Motoneuronenpools an, welcher durch die antidrome Erregung aktiviert wird. Diese Parameter sind beispielsweise erhöht bei Erkrankungen mit einer spastischen Komponente (Eisen u. Odusote 1979; Fox u. Hitchcock 1987). Eine Reduktion der spinalen Exzitabilität wie z.B. bei kataplektischen Attacken (Yokota et al. 1992) vermindern die Amplituden der F-Wellen.

1.3.5. Motorische Schwelle

Eine Reizantwort auf einen transkraniell magnetisch evozierten Reiz findet erst nach Überschreiten einer bestimmten Schwellenreizintensität (ISI) statt. Um bei großen individuellen Unterschieden der dazu benötigten Reizstärken vergleichbare Werte zu erhalten, ist es notwendig, eine jeweils individuelle Schwellenreizstärke zu ermitteln. Die jeweilige motorische Schwelle wurde als die Reizstärke ermittelt, bei der in mindestens 5 von 10 Stimulationen motorisch evozierte Potenziale mit einer Amplitude von mindestens 50 μV bei kompletter Muskelrelaxation generiert werden konnten (Liepert et al. 1997,1998).

1.4. Modafinil

1.4.1. Pharmakologie

Modafinil (Vigil®) ist ein vigilanzsteigernder Wirkstoff zur oralen Einnahme, der mit den ZNS-Stimulanzien Amphetamin und Methylphenidat nicht verwandt ist. Modafinil (2-((Diphenylmethyl)sulfinyl)acetamid) ist ein Racemat mit der Summenformel $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ und einem Molekulargewicht von 273,36.

Modafinil ist ein weißes kristallines Pulver, das in Wasser und Cyclohexan praktisch unlöslich und in Methanol und Azeton geringfügig löslich ist.

Vigil®-Tabletten enthalten 100 mg Modafinil und die folgenden nicht aktiven Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Magnesiumsilicat $2\text{H}_2\text{O}$, Croscarmellose-Natrium, Povodion K90, Talkum und Magnesiumstearat.

1.4.2. Pharmakologische Eigenschaften und Wirkmechanismus

Die Wirkung von ZNS-Stimulanzien, wie z.B. den Amphetaminen, beruht auf der gesteigerten Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin (Heikkila et al. 1975). Man nimmt an, dass diese beiden Substanzen die wichtigsten zentralen Neurotransmitter sind, die sowohl in den Zentren für Erregung und Wachheit aktiv sind, als auch in den Bereichen des Gehirns, die für die lokomotorische Aktivität und Belohnungseffekte zuständig sind. Daneben werden die starken dopaminergen Eigenschaften dieser Stimulanzien für ihre euphorisierende Wirkung und das damit verbundene Missbrauchspotenzial verantwortlich gemacht (Wise, Bozarth 1985). Bei Tieren bewirken amphetaminartige Wirkstoffe Erwachen, einen deutlichen Anstieg der lokomotorischen Aktivität, stereotypes Verhalten und Angstgefühle (Lin et al. 1992; Pechnick et al. 1979; Simon et al. 1994). Diese Wirkungen werden durch postsynaptische Dopaminantagonisten oder durch Wirkstoffe, die die Katecholamin-Synthese hemmen, deutlich inhibiert. In in vitro Modellen regen Amphetamine die Freisetzung von Dopamin aus Synaptosomen an (Raiteri et al. 1975; Bowyer et al. 1984).

Zwar muss der genaue Wirkmechanismus von Modafinil noch bestimmt werden, in pharmakologischen Studien haben sich jedoch bereits deutliche Unterschiede zwischen diesem Wirkstoff und ZNS-Stimulanzien gezeigt (Dackis et al. 2003). Die pharmakologische Hauptwirkung von Modafinil ist die Steigerung der Wachheit, wobei die vigilanzsteigernde Wirkung bei den meisten Arten weder mit einem nennenswerten Anstieg der lokomotorischen Aktivität noch mit dem Auftreten von Angstzuständen verbunden ist (Simon et al. 1994).

Die pharmakologische Hauptwirkung von Modafinil wird – anders als bei Amphetaminen – weder von Dopaminantagonisten noch von Katecholamin-Syntheseinhibitoren gehemmt (Lin et al. 1992; Simon et al. 1995).

In vitro Studien haben darüber hinaus gezeigt, dass Modafinil an keinen der bekannten Neurotransmitter-Rezeptoren signifikant bindet (Mignot et al. 1994). Modafinil hemmt den Dopamin-Transportmechanismus erst bei sehr hohen Konzentrationen; andere Transportsysteme werden von Modafinil überhaupt nicht beeinflusst (Mignot et al. 1994). Des Weiteren wird die Freisetzung von Dopamin aus Synaptosomen nicht angeregt (Simon et al. 1995). Obwohl die Wirkung von Modafinil durch Prazosin, einen α -1 adrenergen Rezeptor-Antagonisten, herabgesetzt wird (Lin et al. 1992), ist es kein direkter oder indirekter α -1

adrenerger Agonist (Mignot et al. 1994). Das α -1 adrenerge System spielt also möglicherweise eine „permissive“ Rolle für die Wirkung von Modafinil. Weiterhin wurde gezeigt, dass die Wirkung von Modafinil mit einer Reduktion der Freisetzung von γ -Aminobuttersäure (GABA) in den Zentren des ZNS assoziiert ist, die bei der Schlaf/Wach-Regulation eine Rolle spielen (Tanganelli et al. 1995).

Wenn auch Amphetamine bei Tieren eine deutliche Steigerung der Wachheit bewirken, ergibt sich als Konsequenz aus der damit verbundenen Schlafvermeidung die Ansammlung einer „Schlafschuld“, die sich in einem Rebound von Non-REM (NREM)-Schlaf niederschlägt (Buguet et al. 1995). Dies ähnelt dem sogenannten „Crash“-Effekt, der beim Menschen nach Verhinderung des Schlafes durch Amphetamine auftritt. Dagegen hat der von Modafinil herbeigeführte Zustand der Wachheit keinen Rebound von NREM-Schlaf zur Folge (Buguet et al. 1995; Edgar, Seidel 1997).

1.4.3. Zulassung und Indikationen

Modafinil ist bei Narkolepsie mit und ohne Kataplexie zugelassen.

Weitere Studien zeigen, dass bei Patienten mit multipler Sklerose, die unter einem chronischen Erschöpfungssyndrom (Fatigue-Syndrom) leiden, eine Tagesdosis von 200mg die chronische Müdigkeit bei allen Formen der multiplen Sklerose vermindert (Rammohan et al. 2002; Zifko et al. 2002; Talbot et al. 2003; Bakshi 2003).

1.5. Neuropsychologische Tests

1.5.1. Nine-hole-peg Test (9HPT)

Der Nine-hole-peg Test besteht aus einem quadratischen Holzbrett à neun Löchern (10mm Durchmesser, 15 mm Tiefe), die jeweils 15mm voneinander getrennt liegen. Dazu gehören neun Holzzylinder (9mm Durchmesser, 32 mm Länge).

Ziel des Testes ist, in möglichst kurzer Zeit mit einer Hand einzeln die Zylinder in die vorgesehenen Löcher zu stecken und sie anschließend einzeln wieder heraus zu nehmen. Dabei wird die Zeit vom Testleiter gestoppt, Testergebnis ist die gestoppte Zeit in Sekunden. Der Nine-hole-peg Test reagiert sensitiv auf Veränderungen der motorischen Leistung, ist aber nicht sinnvoll bei schwerer Beeinträchtigung.

Der Test wird nicht nur als Geschicklichkeitstest bei Kindern (Smith et al. 2000) und Erwachsenen, sondern auch in der klinisch neurologischen Diagnostik (Goodkin et al. 1988; Martina et al. 1999; Einarsson et al. 2003), besonders der Diagnostik nach Schlaganfall (Liepert et al. 2001) verwandt.

1.5.2. d2-Test

1.5.2.1. Ziel/Material

Ziel des Testes ist die Erfassung der Konzentrationsfähigkeit. Dieses Durchstreichverfahren wird nicht nur in der Berufs- und Laufbahnberatung und der pädagogischen Psychologie (Eser 1991), sondern auch in der klinischen Verlaufsdagnostik häufig angewendet (Costa et al. 1998; Kropp et al. 2001; Exton et al. 2002; Seeber et al. 2002). Die Zielgruppe umfasst Jugendliche und Erwachsene von 9 bis 60 Jahren. Mit Aufmerksamkeit und Konzentration wird das Vermögen eines Individuums, "sich bestimmten (aufgaben-)relevanten internen oder externen Reizen selektiv, d.h. unter Abschirmung gegenüber irrelevanten Stimuli, ununterbrochen zuzuwenden und diese schnell und korrekt zu analysieren" beschrieben (Brickenkamp 1991). Einzel betrachtet sind die Aufgaben sehr leicht zu lösen. Die Herausforderung des Tests basiert auf dem Zeitdruck und der monotonen Wiederholung der Aufgaben.

Das Testblatt zeigt 14 Zeilen zu je 47 Zeichen. Es gilt die Grundzeichen d und p sowie deren Markierungen (ein bis vier senkrechte Striche) zu unterscheiden. Durchzustreichen sind alle d mit zwei Strichen (Targets). Sie sind eingestreut unter d mit mehr oder weniger als zwei Strichen sowie unter p mit ein bis vier Strichen, die alle unmarkiert zu belassen sind. Jede Zeile enthält in unregelmäßiger Abfolge 21 oder 22 Targets. Jede der 14 Zeilen wird als Mini-Test betrachtet, was eine Beobachtung des Leistungsverlaufs ermöglicht. Das Verfahren zählt einerseits die Menge der bearbeiteten Zeichen und andererseits die Qualität dieser Bearbeitung (Anzahl Fehler).

1.5.2.2. Durchführung und Auswertung

Der Test ist als Einzel- oder Gruppenuntersuchung durchführbar. Die reine Testzeit liegt bei 4 Minuten und 40 Sekunden. Der Testleiter braucht eine Stoppuhr, um genau alle 20 Sekunden: "Halt! Nächste Zeile" zu rufen. Allerdings wird dabei die Uhr nicht gestoppt. Probanden und Uhr arbeiten kontinuierlich. Falls das letztbearbeitete Zeichen kein d2 war, bleibt es natürlich unmarkiert. Ein Maßstab am oberen und unteren Rand der Schablonen erleichtert das Ablesen der zeilenweise bearbeiteten Menge an Zeichen. Die Summe der 14 Zeilen bildet den quantitativen Leistungs-Rohwert. Das ist die Gesamtzahl (GZ) der bearbeiteten Zeichen, einschließlich aller Fehler. Der qualitative Leistungsaspekt, die Leistungsgüte, ergibt sich aus dem Fehlerrohwert (F). Der besteht aus den Auslassungsfehlern (F1) und den Verwechslungsfehlern (F2), die addiert und prozentual auf die Leistungsmenge bezogen werden (Messwert F%). Der seit 1994 neu eingeführte Konzentrationsleistungswert (KL) besteht aus der Summe aller zutreffend durchgestrichenen Zeichen, abzüglich der Verwechslungsfehler F2 (Fimm 1998).

1.5.2.3. Interpretation

Bei normalen Probanden sind die Korrelationen der gemessenen Konzentrationswerte mit Intelligenztestleistungen eher positiv aber gering, bei beeinträchtigten Testpersonen (Invalidität, Krankheit oder Drogen) viel deutlicher. Bei dem Test handelt es sich um ein psychometrisch gut abgesichertes Testverfahren, dessen Reliabilität und Validität bei zahlreichen Gesunden- und Patientenstichproben nachgewiesen wurde (Berg, Erlwein 1991; Oehlschlägel et al.1991).

1.5.3. Tap-Test (Alertness)

Die intrinsische Alertness (*Wachsamkeit, Alarmbereitschaft*) bezeichnet die kognitive Kontrolle der Wachsamkeit bzw. Erregung, und wird klassischerweise mit simplen Reaktionstests ohne vorausgehenden Warnton gemessen. Unter phasischer Alertness ist die Fähigkeit zu verstehen, in Erwartung eines Reizes hoher Priorität das Aufmerksamkeitsniveau zu steigern und aufrechtzuerhalten (Sturm, Willmes 2001). Nachweisbar ist die Alertnessreaktion durch die Reaktionsbeschleunigung auf einen durch einen Warnreiz angekündigten, kritischen Reiz. Von besonderem Interesse ist bei diesem Verfahren auch der Verlauf der Einzelreaktionszeiten, da dieser Hinweise auf kurzzeitige Ausfälle der Aufmerksamkeitszuwendung aufdeckt (Fimm 1988). Der neuroanatomische Sitz der Alertness und der Aufmerksamkeit liegt nach intrinsischen und phasischen Alertness-Tests unter bildgebender Darstellung in Verbindungen der rechten Hemisphäre, insbesondere dem anterioren Gyrus cinguli, dem dorsolateralen frontalen Kortex und dem Hirnstamm (Sturm, Willmes 2001). Der Alertness-Reaktionstest ist Bestandteil einer Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann, Fimm 1994). Dabei wird in zwei Testläufen à 20 Signalen die Reaktionszeit in Millisekunden gemessen, die ein Proband benötigt, nach Aufleuchten eines optischen Signals mit dem rechten Zeigefinger auf einen Knopf zu drücken. In zwei weiteren Testläufen wird vor das optische Signal ein akustisches Signal gesetzt. Der Zeitraum zwischen den beiden Signalen variiert um eine bis vier Sekunden. Für den Alertness-Test wie für die anderen sechs Untertests der Aufmerksamkeitstestbatterie wurden anhand einer Stichprobe von 200 gesunden Versuchspersonen im Altersbereich von 20 bis 60 Jahren Normwerte erstellt. Mittlerweile ist das Altersspektrum erheblich erweitert worden (Földényi et al. 2000). Einflüsse von Schulbildung und Alter wurden berücksichtigt. Nach der Testhalbierungsmethode konnten für alle Untertests gute bis sehr gute Reliabilitätskoeffizienten ermittelt werden. Eine Untersuchung zur Konstruktvalidität der Batterie stützt die Annahme, dass Aufmerksamkeit kein einheitliches Konstrukt darstellt. Der Alertness-Test wird sowohl im klinischen Alltag der pädiatrischen als auch adulten Neuropsychologie und Neurologie angewandt (Nebes, Brady 1993; Zoccolotti et al. 2000; Tales et al. 2002).

1.6.Zielsetzung

Die Hauptwirkung von Modafinil besteht in der Steigerung der Wachheit, wobei der genaue Wirkmechanismus noch zu klären ist. Modafinil ist bei Narkolepsie mit und ohne Kataplexie zugelassen. Neuere Studien zeigen, dass bei Patienten mit multipler Sklerose, die unter dem chronischen Erschöpfungssyndrom (Fatigue-Syndrom) leiden, eine Tagesdosis von 200mg die chronische Müdigkeit bei allen Formen der multiplen Sklerose vermindert (Rammohan et al. 2002; Zifko et al. 2002; Talbot et al. 2003; Bakshi 2003). Da das Fatigue-Syndrom einhergeht mit einer abnormalen Exzitabilität (Roelcke et al. 1997; Colombo et al. 2000; Leocani et al. 2001; Filippi et al. 2002), kann die Schlussfolgerung unter Berücksichtigung dieser Arbeiten sein, dass Modafinil seine vigilanzsteigernde Wirkung durch Erhöhung der Exzitabilität erreicht.

Ziel dieser Arbeit soll sein, herauszufinden, ob Modafinil einen Einfluss auf die intrakortikale Exzitabilität und/oder die α -motoneuronale Exzitabilität bei gesunden männlichen Erwachsenen hat. Zudem sollte getestet werden, ob Modafinil Aufmerksamkeit, Reaktionsgeschwindigkeit und Geschicklichkeit beeinflussen kann.

Dies geschieht durch die transkranielle Magnetstimulation, mit der die intrakortikale Inhibition, die intrakortikale Fazilitierung, die kortikale Silent Period und die Stimulus-Response-Kurven gemessen werden. Die periphere motorische Erregbarkeit wird anhand der M-Antworten und F-Wellen dargestellt.

Neuropsychologische Tests wie der d2-Aufmerksamkeitstest, der Nine-hole-peg Geschicklichkeitstest und der Tap-Reaktionstest sollen weitere Möglichkeiten der Wirkung von Modafinil darstellen können.

2. Methode und Probanden

Das Probandenkollektiv setzte sich zusammen aus zehn gesunden männlichen Rechtshändern. Das Durchschnittsalter betrug 28,0 Jahre (23-40 Jahre). Erkrankungen oder andere Faktoren, die eine Messung oder Einnahme von Modafinil ausschließen, wurden bei allen Probanden anamnestisch ausgeschlossen. Dazu gehören als Kontraindikationen der TMS implantiert elektrische Geräte wie Herzschrittmacher, die durch das Magnetfeld irritiert werden könnten. Weitere Kontraindikationen sind Epilepsie und Gravidität. An den Untersuchungstagen blieben die Probanden nüchtern und verzichteten ebenso auf Kaffee, Nikotin und Alkohol. Zwischen den beiden Messungen des ersten Untersuchungstages durften die Probanden eine sehr leichte Mahlzeit einnehmen.

Alle Probanden wurden eingehend über den Untersuchungsablauf aufgeklärt und gaben eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Messungen wurden begonnen nach Erhalt des positiven Votums durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg.

Jeder Proband nahm sowohl Modafinil zum einen Zeitpunkt der Untersuchung, als auch ein Placebo zur zweiten Untersuchungsreihe ein. Es handelte sich hierbei um eine Doppelblindstudie, d.h. weder der Proband noch der Messende wussten um die Beschaffenheit des Präparates. Die beiden Zeitpunkte der Untersuchungen waren im Schnitt um zwei Wochen versetzt. Die Reihenfolge der Einnahme (Placebo/Modafinil) war randomisiert.

Die Messungen fanden jeweils vor, 2 ½ -3 und 24h nach Einnahme des Präparates statt. Der höchste Plasmaspiegel wird bei Einnahme von Modafinil nach 2-4h gemessen (Moachon et al. 1996).

2.1.1. Geräte und Materialien

Die TMS-Stimulation wurde durchgeführt mit einer kreisförmigen Rundspule mit konzentrischen Windungen (14 cm äußerer Durchmesser; Firma Magstim Comp.; Dyfed, UK), die verbunden war mit einem magnetischen Stimulator (Magstim 200 High Power; Firma Magstim Comp.; Dyfed, UK). Für die Doppelreizapplikation war die Spule an ein Bi-

stim-Gerät (Firma Magstim Comp.; Dyfed, UK) angeschlossen, welches zwei magnetische Stimulatoren triggerte.

Die EMG-Aufzeichnung erfolgte über ein Viking IV (Firma Nicolet) und ableitenden Oberflächenelektroden.

Auch die Aufzeichnung der peripher elektrischen Nervenstimulation geschah über diese Oberflächenelektroden, zusätzlich wurden mit einem Reizgerät die elektrischen Impulse (Reizdauer: 0,2 sek, Reizstärke zwischen 30 und 50 mA) appliziert.

2.1.3. Modafinilapplikation

Modafinil (Vigil®) wurde den Probanden oral in einer Dosis von 200 mg verabreicht.

Aufgrund der Doppelblindstudie waren das Präparat wie das Placebo (Zucker) in nicht von einander unterscheidbaren Kapseln.

2.2. Durchführung

2.2.1. Ablauf der elektrophysiologischen Testbatterie

- Bestimmung der motorischen Schwelle bei kortikaler Stimulation
- Transkraniell magnetische Doppelreizapplikation durch einen Reiz von 120% der Schwellenreizstärke mit ISI von 2,3,4,10,12,15 ms in zufälliger Anordnung und unterbrochen von insgesamt 3 Einzelreizapplikationsserien à 8 Reizen
- Transkraniell magnetische Einzelreizapplikation bei 150% der Ruheschwelle mit Vorinnervation zur Bestimmung der Silent Period
- Transkraniell magnetische Einzelreizapplikation bei 110,120,130,150 % der Ruheschwelle zur Bestimmung der Stimulus-Response-Kurve
- peripher-elektrische Stimulation des N. ulnaris zur Bestimmung der M-Antwort und F-Welle

Die Durchführung der elektrophysiologischen Testbatterie dauerte ca. 45 min.

2.2.2. Ablauf der neuropsychologischen Testbatterie

- Nine-hole-peg Test, pro Test zwei Durchgänge
- d2-Test
- Tap-Test (Alertness), vier Durchgänge à 20 Signalen- zwei mit vorausgehendem Warnton, zwei ohne Warnton

Die Reihenfolge der Tests änderte sich zufällig angeordnet. Die Durchführung der neuropsychologischen Testbatterie dauerte ca. 20 min.

2.2.3. Untersuchungsaufbau

Alle Messungen der elektrophysiologischen Testreihe wurden unter Ruhebedingungen im Sitzen in aufrechter Position auf einem Untersuchungsstuhl durchgeführt. Abgeleitet wurden die bei den oben genannten Untersuchungen erzeugten motorischen Antwortpotenziale über dem M. interosseus dorsalis 1 der rechten Hand.

Die Lage der Reizspule war dabei tangential zur Schädeldecke mit Mittelpunkt über dem Vertex. Die optimale Position der Reizspule wurde durch Bewegen entlang des Vertex bestimmt und definiert als der Punkt, bei dem bei Stimulation mit moderater überschwelliger Reizintensität das größte MEP resultierte. Diese Position wurde mit einem roten Stift markiert, so dass die Spule während der gesamten Messung an exakt derselben Stelle positioniert werden konnte.

Zur Reizung der linken Hemisphäre (rechten Körperhälfte) zeigte die mit „B“ bezeichnete Seite der Spule zum Patienten (Strom in Uhrzeigersinn). Die ausreichende Entspannung bzw. Vorinnervation der untersuchten Muskulatur durch den Patienten wurde durch einen Lautsprecher kontrolliert, der an das EMG-Aufnahmegerät angeschlossen war und eine Muskelkontraktion hörbar macht.

2.2.4. Statistische Auswertung

Alle gemessenen Daten wurden für die statistische Auswertung in einer Excel-Datei aufgeführt und für eine statistische Berechnung durch ANOVA (analysis of variance) aufbereitet.

Zur Beurteilung der Gleichheit der Varianzen wurde ein F-Test gemacht. Statistische Signifikanz herrschte dann, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit für die Gleichheit der Mittelwerte der verglichenen Gruppen $<5\%$ betrug.

Die gemessenen Effekte bestanden aus „drug“ (Verum-Placebo) mit zwei Levels, dann „time“ (Zeit) mit drei Levels (vor Einnahme, nach Einnahme und 24h nach Einnahme), dem Interstimulusintervall ISI mit zwei Levels (Inhibition=2,3,4 ms; Fazilitierung =10,12,15 ms), der Intensität mit fünf Levels (110%,120%,130%,150%,150% mit Vorinnervation) und für die Berechnung des TAP-Alertness-Tests dem Effekt Warnton mit zwei Levels (mit, ohne Warnton).

3. Ergebnisse

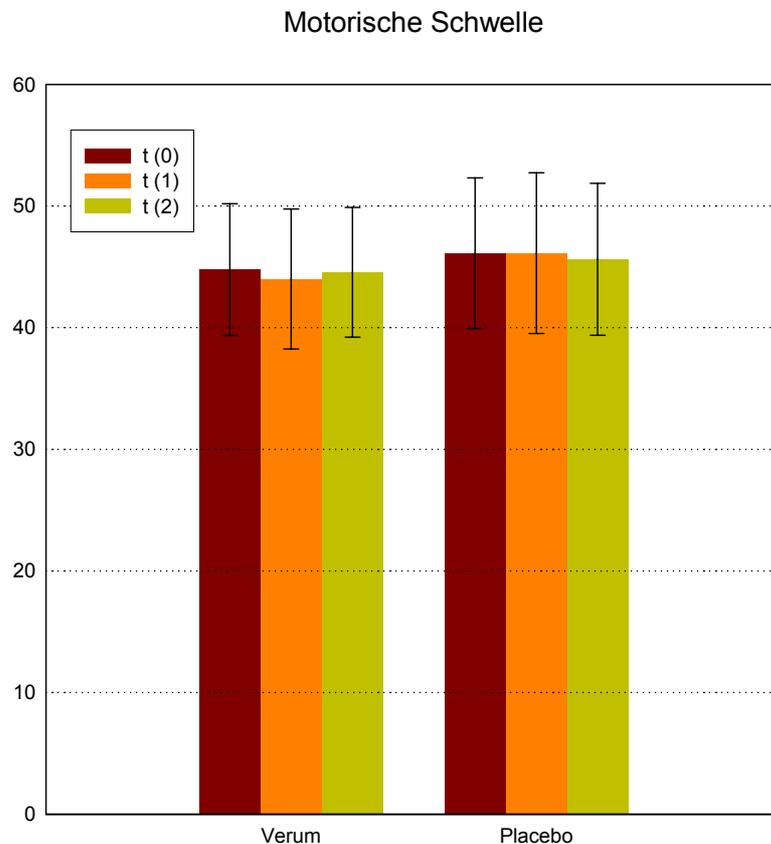
3.1. Motorische Schwelle

Die Mittelwerte m der motorischen Schwellenreizstärke werden in Prozent der maximal möglichen Reizstärke des Gerätes angegeben; s ist die Standardabweichung.

Die Schwellenreizintensität der motorischen Schwelle wurde erreicht, wenn 50% der motorisch evozierten Potenziale einen Wert von mindestens $50 \mu\text{V}$ bei kompletter Muskelrelaxation hatten.

Zeitpunkt 0 bezeichnet den Zeitpunkt vor Einnahme des Präparates, 1 den Zeitpunkt nach Einnahme und 2 den Zeitpunkt 24h nach Einnahme.

(Details siehe Anhang Tab.1)



3.1.1. Zusammenfassung

Es liegt kein signifikanter Unterschied der motorischen Schwellenreizstärken zwischen den einzelnen Untersuchungszeiträumen oder den Gruppen Verum/Placebo vor.

Die statistische Berechnung des p-Wertes für die Variablen Verum/Placebo ergibt 0,386.

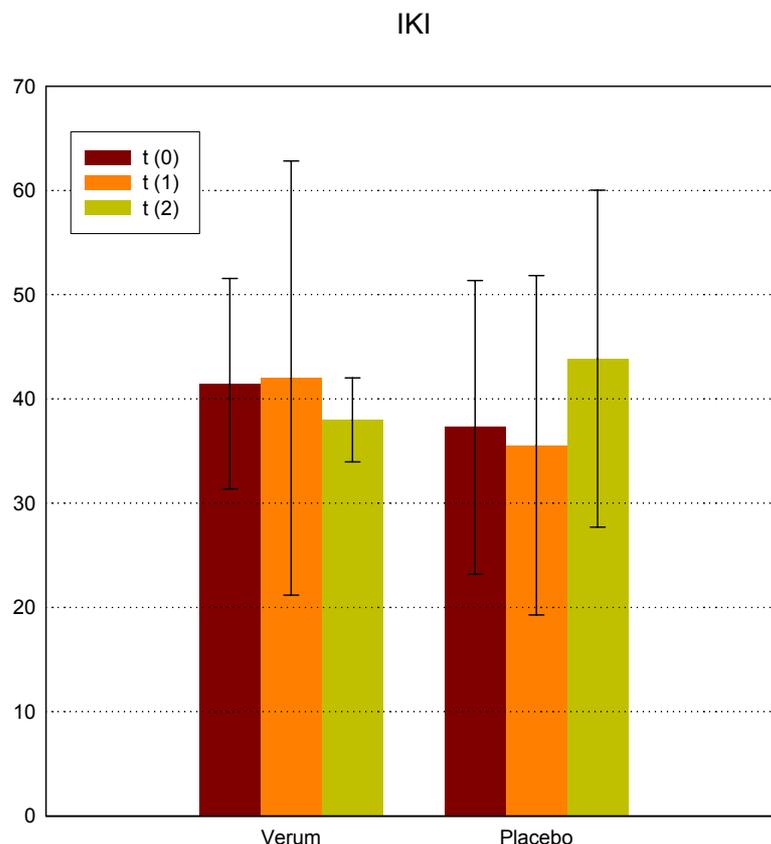
Damit ist der Unterschied nicht signifikant. Auch die drei Zeitpunkte weisen mit einem p-Wert von 0,351 keine signifikanten Unterschiede gegeneinander auf.

3.2. Doppelreizapplikation

3.2.1. Intrakortikale Inhibition IKI

Die inhibitorischen Interstimulusintervalle betragen 2, 3 und 4ms. Zum besseren Vergleich sind die einzelnen Ergebnisse zusammengefasst worden. Die Zahlen beziehen sich auf die Amplituden der MEP nach Doppelstimulation in Prozent der durchschnittlichen Amplitudenhöhe nach Einzelreizung; dargestellt ist der Mittelwert m der Amplituden mit der jeweiligen Standardabweichung s .

3.2.1.1. Verum vs. Placebo (Details siehe Anhang Tab.2 und 3)

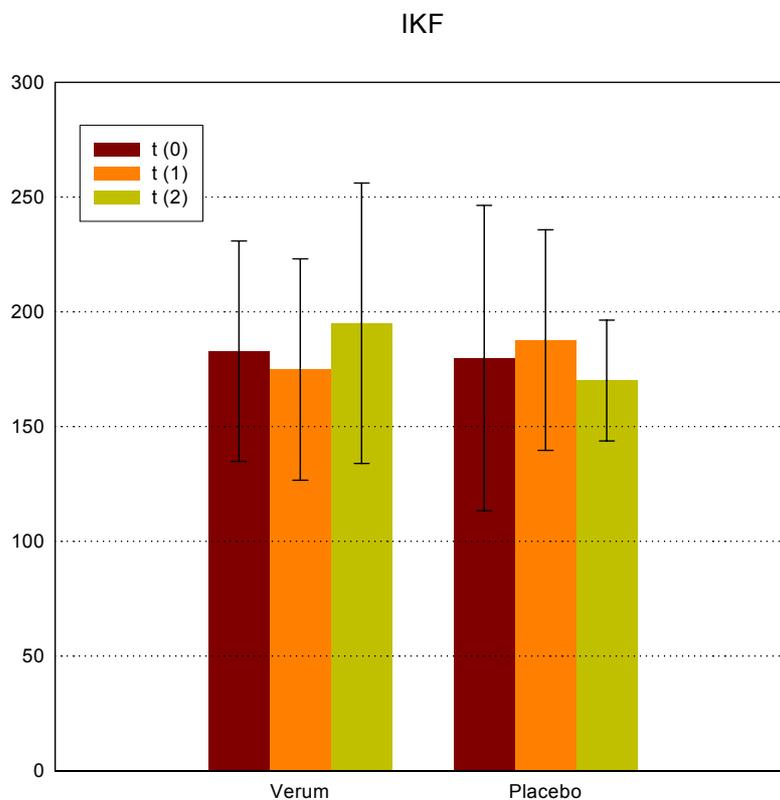


3.2.2. Intrakortikale Fazilitierung IKF

Die fazilitierenden Interstimulusintervalle betragen 10, 12 und 15ms. Zum besseren Vergleich sind die einzelnen Ergebnisse zusammengefasst worden. Die Zahlen beziehen sich auf die Amplituden der MEP nach Doppelstimulation in Prozent der durchschnittlichen Amplitudenhöhe nach Einzelreizung; dargestellt ist der Mittelwert m der Amplituden mit der jeweiligen Standardabweichung s .

3.2.2.1. Verum vs. Placebo

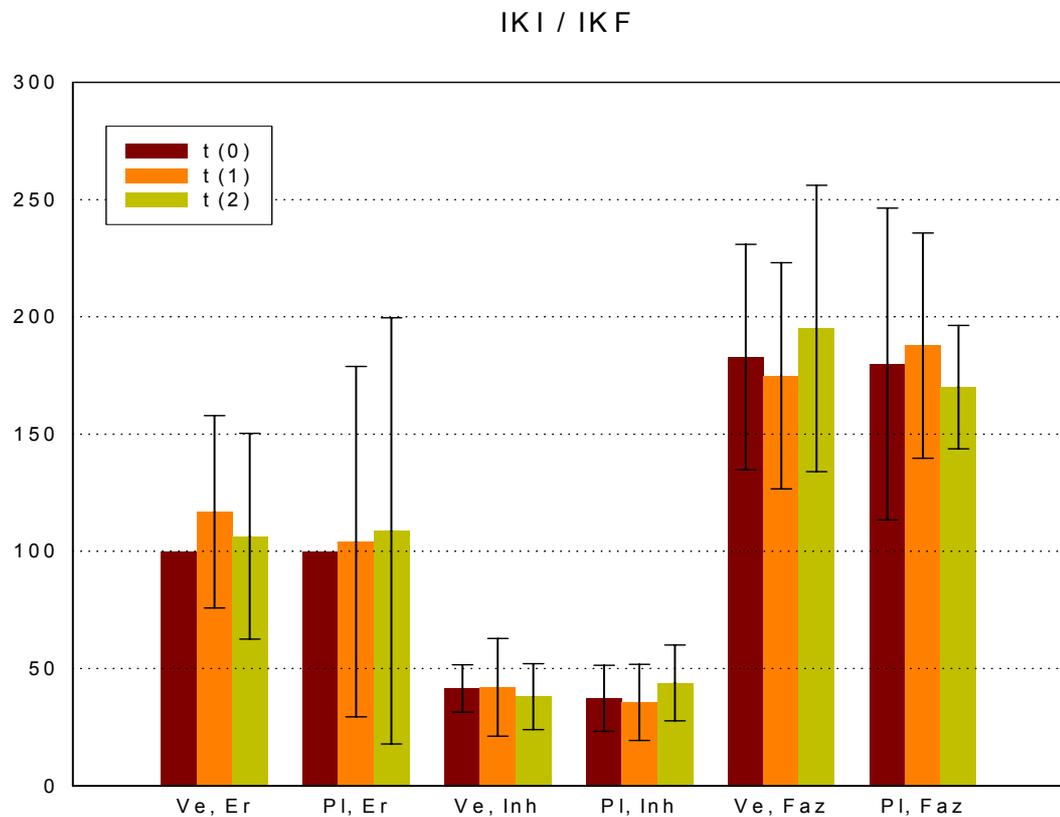
(Details siehe Anhang Tab. 4 und 5)



3.2.3. Zusammenfassung/Vergleich

Um die Daten zu veranschaulichen, wurde der prozentuale Anteil der motorisch evozierten Potenziale nach Doppelreizapplikation zu den Zeitpunkten 1 und 2 auf den Zeitpunkt 0 bezogen dargestellt.

(Details siehe Anhang Tab. 6 und 7).



Sowohl der Vergleich der Mittelwerte der MEP-Amplituden und ihrer Standardabweichungen bei inhibitorischen und fazilitierenden Interstimulusintervallen als auch der Vergleich der prozentualen Darstellung lassen bei den Messungen der Gruppe Verum und Placebo keine

signifikanten Unterschiede feststellen. Die statistische Auswertung durch ANOVA ergibt bei der Berechnung der Effekte Verum gegen Placebo einen p-Wert von 0,738.

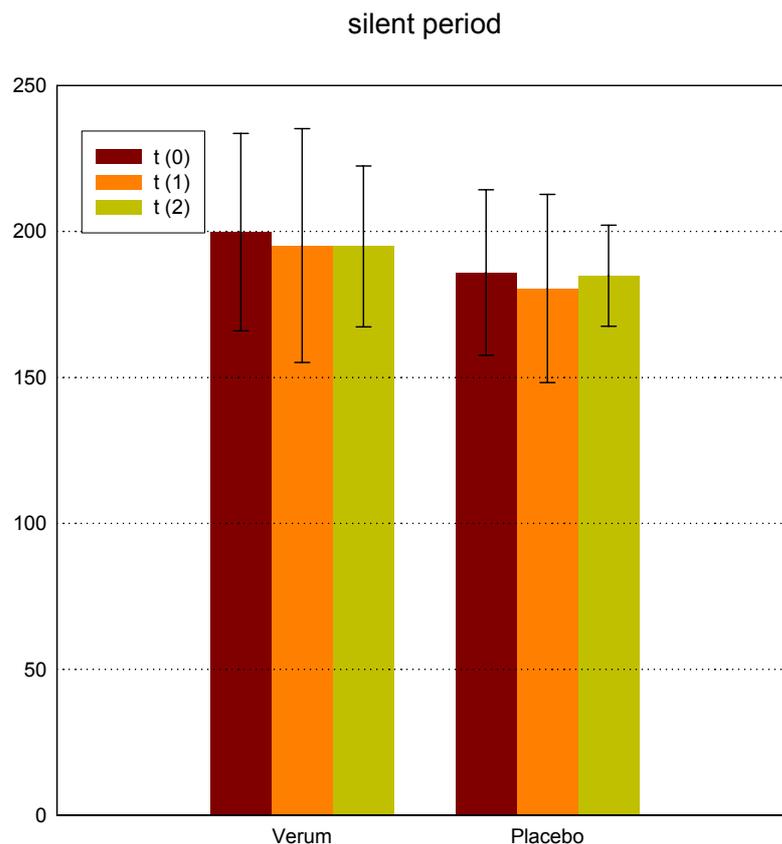
Stellt man die drei Zeitpunkte 0,1,2 gegeneinander, ergibt sich ein p-Wert von 0,701. Es besteht demnach kein signifikanter Unterschied der IKI/IKF durch Einnahme von Modafinil gegenüber der Einnahme von Zucker. Eine Signifikanz durch $p < 0,001$ erscheint lediglich bei der Gegenüberstellung der Interstimulusintervalle inhibitorisch-fazilitierend. Dabei ist der Unterschied der Variablen (inhibitorische ISI, fazilitierende ISI) mit einem p-Wert von 0,0002 gegeneinander signifikant.

3.3. Einzelreizapplikation

3.3.1. Silent Period

Die Y-Achse stellt die Zeit der Silent Period in Millisekunden (ms) dar.

(Details siehe Anhang Tab. 8)



3.3.1.1. Zusammenfassung/Vergleich

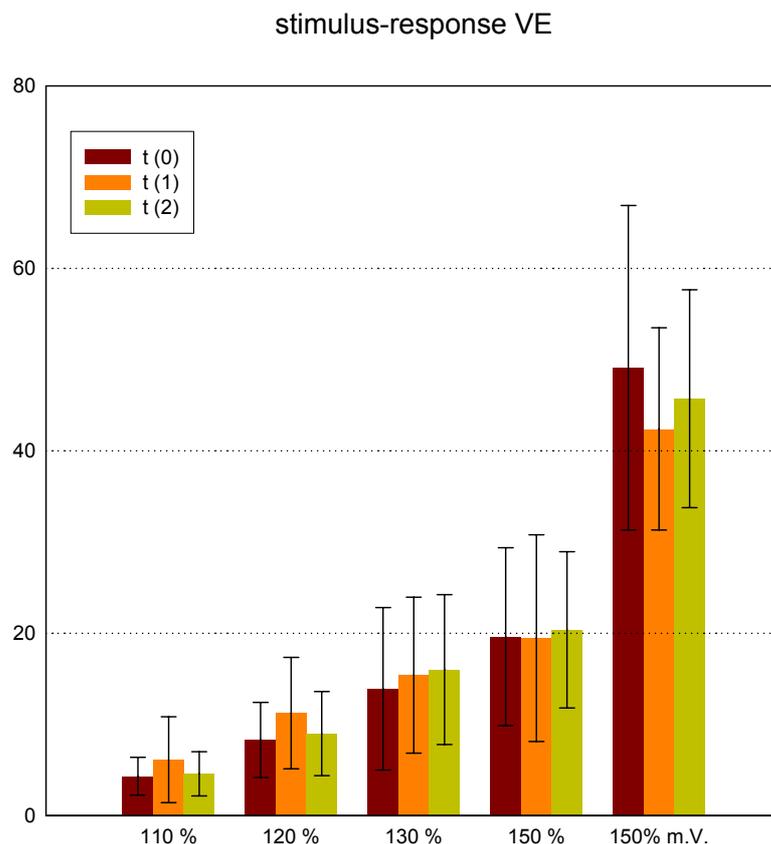
Mit einem p-Wert von 0,199 für die Variablen Verum/Placebo gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Verum/Placebo. Auch weisen die drei Zeitpunkte mit einem p-Wert von 0,958 keine statistisch signifikante Änderung im Verlauf auf.

3.3.2. Stimulus-Response

Die Stimulus-Response-Werte sind in % der jeweiligen M-Antworten dargestellt. Die maximale MEP-Amplitude bei 150 % der Ruheschwelle mit Vorinnervation ist ebenfalls als % der M-Antwort aufgeführt.

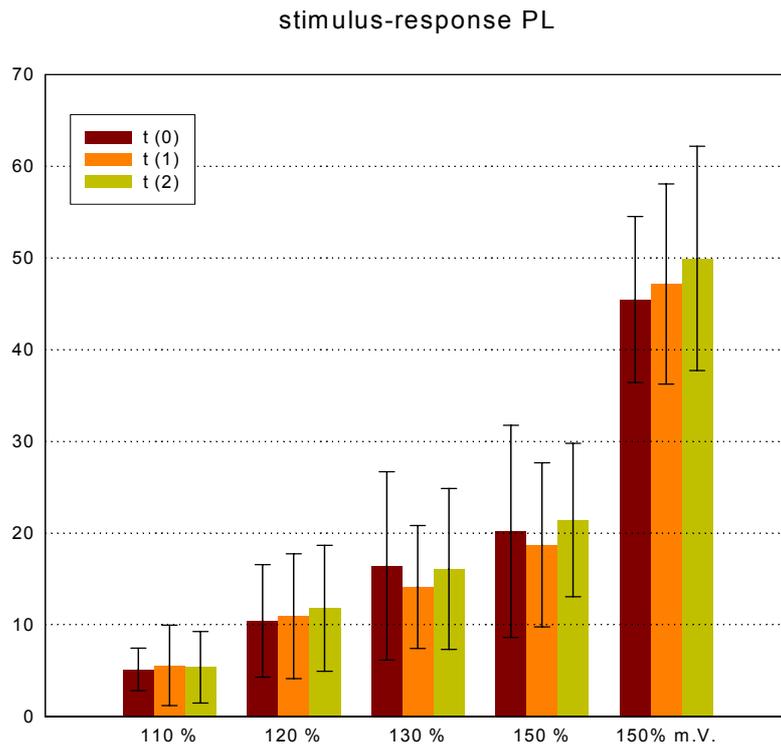
3.3.2.1. Gruppe Verum

(Details siehe Anhang Tab. 9)



3.3.2.2. Gruppe Placebo

(Details siehe Anhang Tab.10)



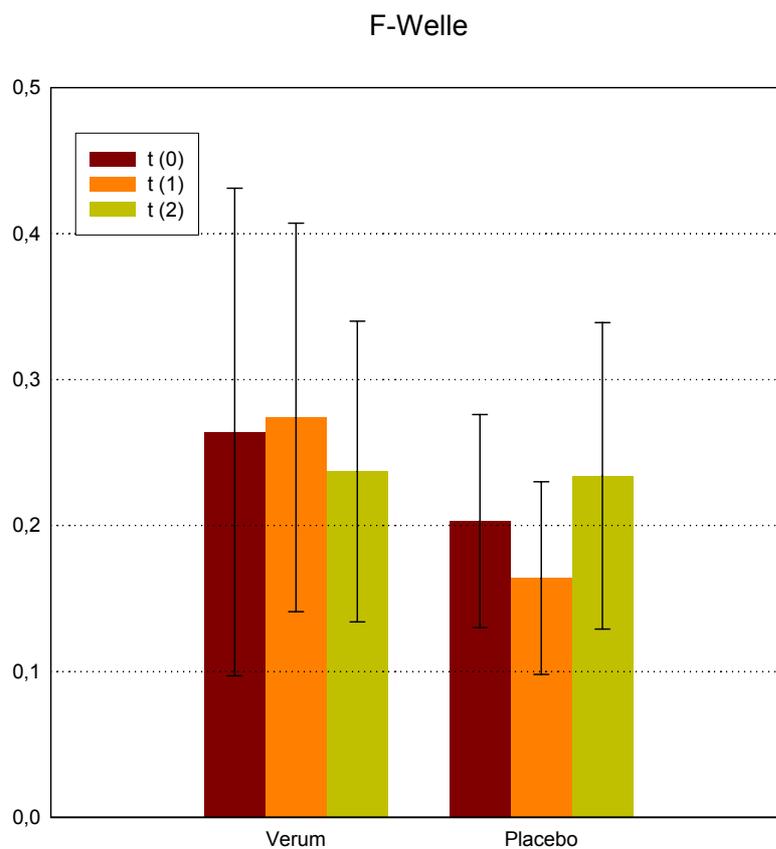
3.3.2.3. Zusammenfassung/Vergleich

Die statistische Berechnung des p-Wertes für die Variablen Verum/Placebo ergibt 0,581. Damit ist der Unterschied nicht signifikant. Auch die drei Zeitpunkte weisen mit einem p-Wert von 0,131 keine signifikanten Unterschiede gegeneinander auf. Nur die einzelnen Intensitäten stehen zum jeweils übernächsten Wert mit $p < 0,001$ in signifikanter Differenz.

3.4. F-Welle nach peripherer elektrischer Stimulation

Dargestellt sind die Mittelwerte m und die Standardabweichungen s der F-Wellen in mV.

(Details siehe Anhang Tab.11)



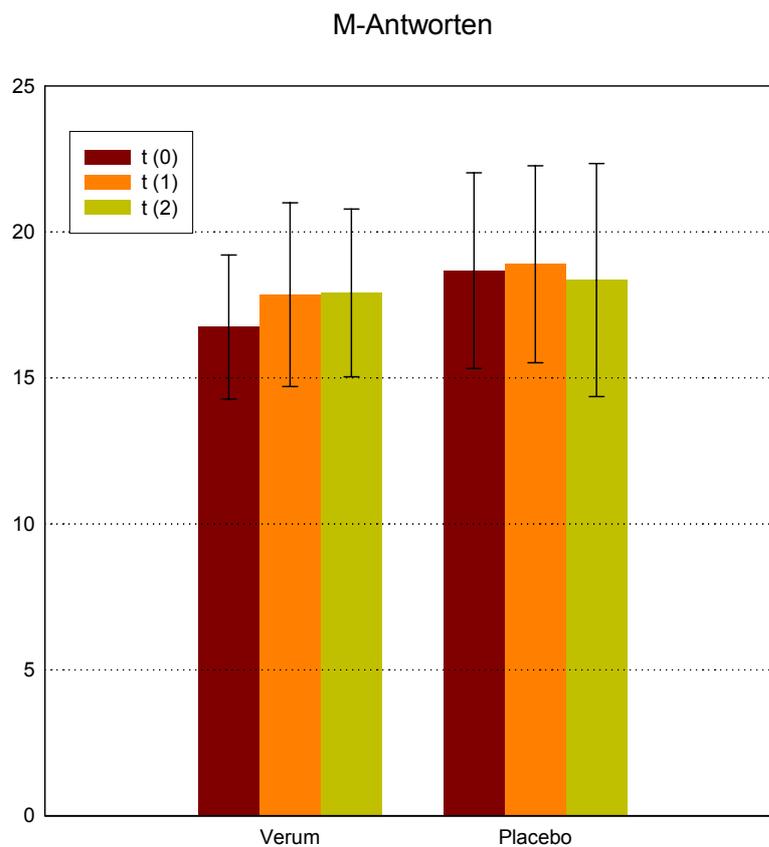
1.3.4.1. Zusammenfassung/Vergleich

Mit einem p-Wert von 0,309 für die Variablen Verum/Placebo gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Verum/Placebo. Auch weisen die drei Zeitpunkte mit einem p-Wert von 0,242 keine statistisch signifikante Änderung im Verlauf auf.

3.5. M-Antworten nach peripherer elektrischer Stimulation

Dargestellt sind die Mittelwerte m und die Standardabweichungen s der M-Antworten in mV.

(Details siehe Anhang Tab.12)

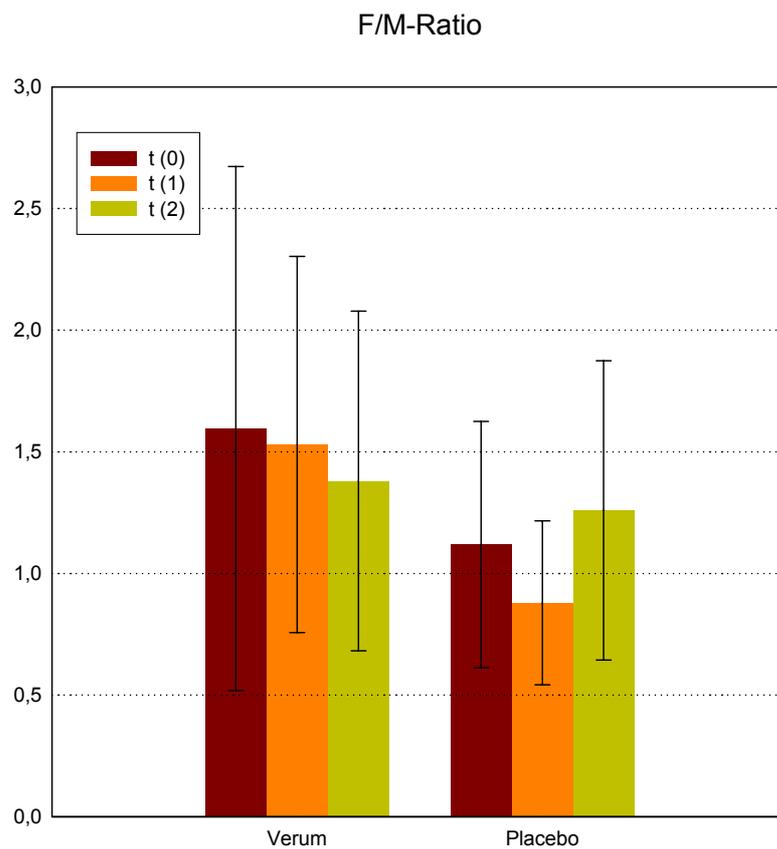


3.5.1. Zusammenfassung/Vergleich

Mit einem p-Wert von 0,252 für die Variablen Verum/Placebo gibt es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen Verum/Placebo. Auch weisen die drei Zeitpunkte mit einem p-Wert von 0,716 keine statistisch signifikante Änderung im Verlauf auf.

3.6. F/M Ratio

(Details siehe Anhang Tab.13)



3.6.3. Zusammenfassung/Vergleich

Es liegt kein signifikanter Unterschied der motorischen Schwellenreizstärken zwischen den einzelnen Untersuchungszeiträumen oder den Gruppen Verum/Placebo vor.

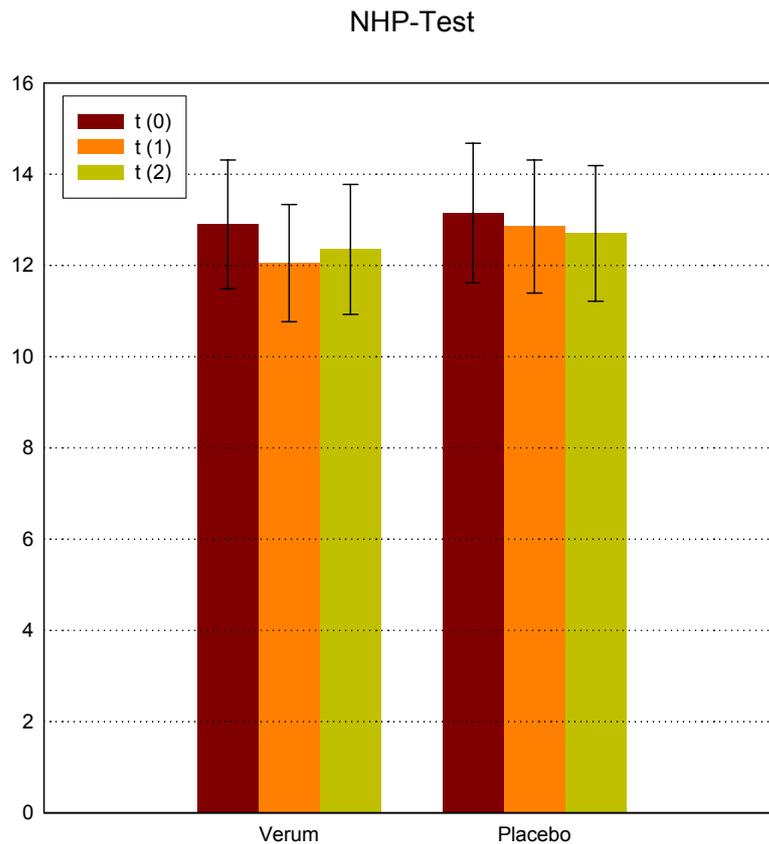
Die statistische Berechnung des p-Wertes für die Variablen Verum/Placebo ergibt 0,177.

Damit ist der Unterschied nicht signifikant. Auch die drei Zeitpunkte weisen mit einem p-Wert von 0,231 keine signifikanten Unterschiede gegeneinander auf.

3.7. Nine-hole-peg Test

Die jeweils zwei Durchgänge pro Testreihe sind der Veranschaulichung halber zusammengefasst dargestellt. Der Mittelwert m und die Standardabweichung s geben die Zeit in sek. an.

(Details siehe Anhang Tab.14)



3.7.1. Zusammenfassung/Vergleich

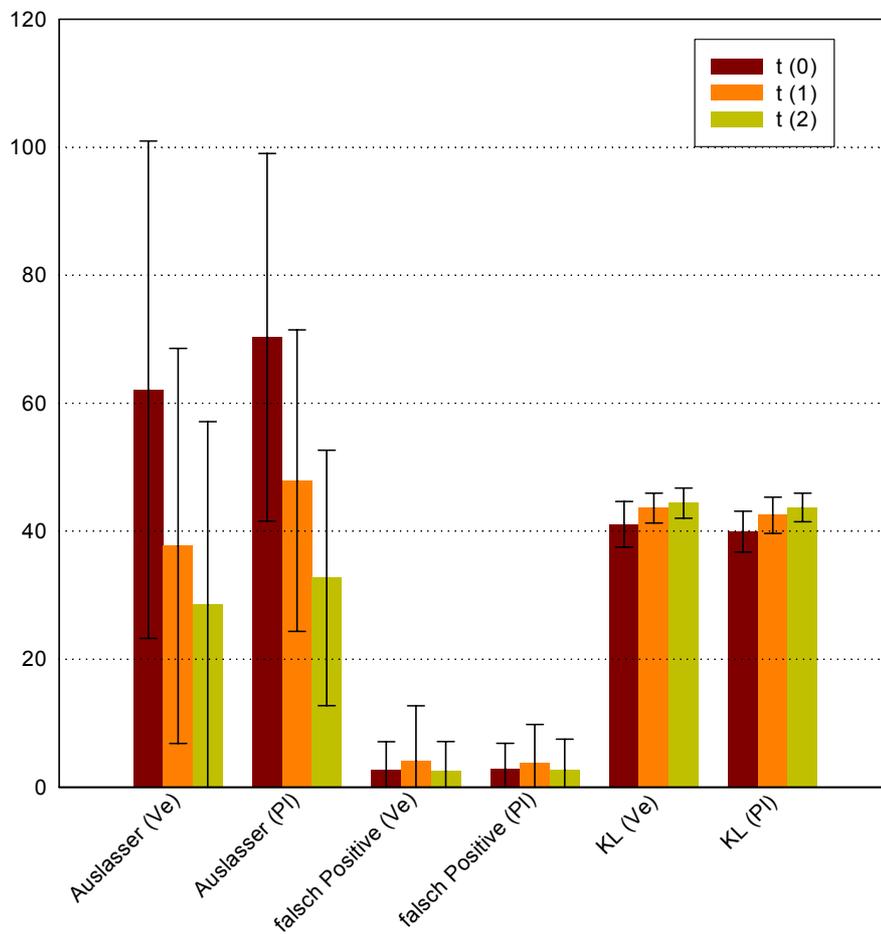
Die statistische Auswertung zeigt, dass es bei den Präparaten Verum/Placebo keine signifikanten Unterschiede in der benötigten Testzeit gibt (p -Wert = 0,13). Jedoch besteht eine signifikant kürzere Testzeit in beiden Gruppen nach Einnahme des Präparates ($p=0,002$). Dabei ist zu verzeichnen, dass der Unterschied der Testzeiten vom ersten Tag (Zeitpunkte 0) gegen den Zeitpunkt 1 an demselben Tag ($p=0,003$) und gegen den nächsten Tag (Zeitpunkt 2, $p=0,011$) signifikant hoch ist, während sich die Zeitpunkte 2 und 3 nicht signifikant unterschiedlich verhalten (p -Wert = 0,89).

3.8. d2-Test

Die Ergebnisse des d2-Testes beinhalten die Auslassungsfehler F1, die Verwechslungsfehler (falsch Positive F2) und den Konzentrationsleistungswert (KL), der aus der Summe aller zutreffend durchgestrichenen Zeichen abzüglich der Verwechslungsfehler F2 besteht.

(Details siehe Anhang Tab. 15 und 16)

d2



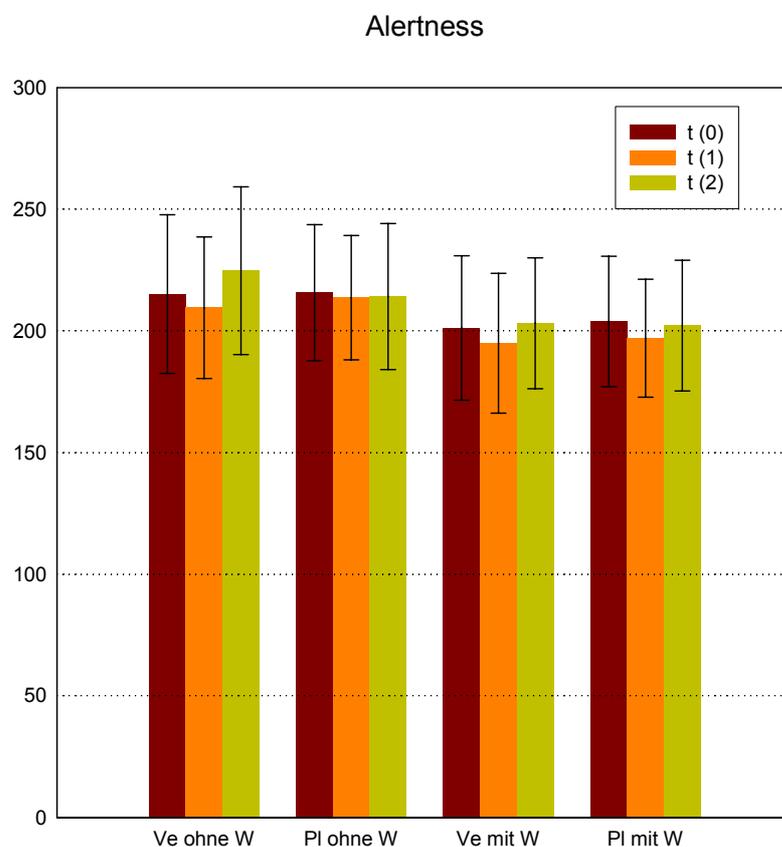
3.8.1. Zusammenfassung/Vergleich

Der Vergleich der Präparate Modafinil/Placebo zeigt keinen signifikanten Unterschied ($p=0.549$). Man erkennt allerdings hoch signifikante Verbesserungen der Ergebnisse über die drei Messungen hinweg ($p<0.001$). Dabei sind die Unterschiede der einzelnen Zeitpunkte gegeneinander mit p -Werten von 0,0002 (Zeitpunkt 1 vs. Zeitpunkt 2 sowie Zeitpunkt 1 vs. Zeitpunkt 3) statistisch signifikant, während sich die Zeitpunkte 2 und 3 nicht signifikant voneinander unterscheiden (p -Wert = 0,018).

3.9. Tap-Test (Alertness)

Dargestellt sind die Mittelwerte m und die Standardabweichungen s der Reaktionszeiten in Millisekunden ms.

(Details siehe Anhang Tab.17)



3.9.1. Zusammenfassung/Vergleich

Es liegt kein signifikanter Unterschied der motorischen Schwellenreizstärken zwischen den einzelnen Untersuchungszeiträumen oder den Gruppen Verum/Placebo vor.

Die statistische Berechnung des p-Wertes für die Variablen Verum/Placebo ergibt 0,941.

Damit ist der Unterschied nicht signifikant. Die drei Zeitpunkte weisen mit einem p-Wert von 0,076 keine signifikanten Unterschiede gegeneinander auf, jedoch lässt sich der Übungseffekt diese Tests in dem relativ geringen p-Wert erahnen. Einzig die Effekte mit/ohne Warnton weisen signifikante Unterschiede auf, diese sind jedoch präparatunabhängig.

4. Diskussion

Im Folgenden werden die Untersuchungsergebnisse auf ihre Relevanz hin diskutiert, Aufschluss über den Wirkstoff Modafinil zu geben.

4.1.1. Ruheschwelle

Magnetische Stimuli aktivieren bevorzugt horizontal zur Hirnrinde liegende Nervenzellfortsätze. Es wird angenommen, dass die Aktivierung sowohl durch schwellennahe Reizstärken, als auch durch höhere Reizintensitäten die Exzitabilität der Zellmembranen widerspiegeln, da beide Möglichkeiten der Aktivierung vom Membranpotenzial der Zielzellen abhängig sind.

Die Exzitabilität der Zellmembranen wird bestimmt durch ihre Permeabilität und hängt damit von den Ionenkanälen ab. Werden diese Ionenkanäle in ihrer Eigenschaft pharmakologisch verändert, kann eine solche Modulation die motorische Schwelle anheben. Dies geschieht durch Substanzen wie Valproinsäure oder Natrium- und Kalziumkanalblocker wie Carbamazepin, Diphenylhydantoin, Lamotrigin und Losigamon (Reutens et al. 1993; Mavroudakis et al. 1994; Ziemann et al. 1996b).

Modafinil hat in unserer Untersuchung keine signifikanten Veränderungen der motorischen Schwelle verursacht.

Es lässt sich demnach vermuten, dass Modafinil die Ionenkanäle nicht beeinflusst und dadurch keine Änderungen des Membranpotenzials bewirkt.

4.1.2. Intrakortikale Exzitabilität

Das Phänomen der intrakortikalen Inhibition (IKI) und Fazilitierung (IKF), hervorgerufen durch transkranielle Doppelreizapplikation, ermöglicht die Darstellung der Exzitabilität inhibitorischer und exzitatorischer Verbindungen im motorischen Kortex (Kujirai et al. 1993, Ridding et al. 1995a, Ziemann et al. 1996, Di Lazzaro et al. 2002). Entscheidend dabei ist die Aktivität kortikaler Interneurone, die zu den kortikospinalen Neuronen projizieren (Ziemann et al. 1996a). Der Effekt, dass sich ein unterschwellig konditionierender Reiz auf die Amplitude des nachfolgend durch überschwellige Reizstärke evozierten MEP auswirkt, erfolgt am ehesten auf kortikaler Ebene. Kujirai et al. untersuchten den Unterschied der elektrischen transkraniellen Stimulation zur magnetischen im Hinblick auf die Supprimierung eines Kontroll MEP. Dieser Effekt erschien nur bei der magnetischen transkraniellen Stimulation. Würde die Inhibierung der Reizantwort nicht auf kortikaler Ebene verlaufen, sondern subkortikal, wäre der Supprimierungseffekt bei beiden Formen der Stimulation gleich.

Desweiteren zeigten Kujirai et al., dass sich die spinale Erregbarkeit, dargestellt durch Auslösung von H-Reflexen, durch unterschwellige TMS-Applikation nicht ändert. Es ist demnach sehr unwahrscheinlich, dass der konditionierende Reiz eine absteigende kortikospinale Erregung auslöst (Kujirai et al. 1993). Für die kortikale Ebene, auf der IKI und IKF erfolgen, spricht weiterhin, dass der konditionierende Reiz, der bei der Inhibierung und Fazilitierung vorgeschaltet ist, nicht die spinalen Motoneurone aktiviert (Ziemann et al. 1996a). Auch die Schwelle für die Aktivierung einer Fazilitierung bewirkt keine kortikospinale Aktivität, so dass die IKF nicht über rekurrente Kollaterale der kortikospinalen Zellen evoziert werden kann (Ziemann et al. 1996a).

So basieren die intrakortikale Inhibition und Fazilitierung auf der Aktivierung inhibitorischer und exzitatorischer Interneurone, die zu den kortikospinalen Neuronen im Motorkortex als gemeinsame Zielzellen projizieren (Ziemann et al. 1996a).

Viele Untersuchungen zeigen, dass die intrakortikale Inhibition die Aktivität von GABAergen inhibitorischen Interneuronen widerspiegelt (Ziemann et al. 1996b; Chen et al. 1998). Sie kann verstärkt werden durch Medikamente, die die GABAerge Transmission erhöhen (Ziemann et al. 1995, 1996b) oder solche, die wie Lorazepam am GABA-Rezeptor agonistisch wirken (DiLazzaro 2000). Erkrankungen, die wahrscheinlich mit einer verminderten Erregbarkeit GABAerger Neurone einhergehen, weisen eine geringere IKI auf, so z.B. die ALS (Salerno, Georgesco 1998) oder M. Parkinson (Ridding et al. 1995b,

Hanajima et al. 1996). Auch andere Pharmaka bewirken ähnlich signifikante Veränderungen der intrakortikalen Inhibition. Atropin (Liepert et al. 2001), das wie der Dopaminantagonist Haloperidol (Ziemann et al. 1997a) auch die IKF beeinflusst und der Serotonin 1B/1D Rezeptoragonist Zolmitriptan (Werhahn et al. 1998) führen ebenfalls zu solchen Veränderungen der IKI.

Die exzitatorischen interneuronalen Verbindungen werden u.a. durch Glutamat vermittelt, so dass die intrakortikale Fazilitierung durch anti-glutamaterge Pharmaka wie Riluzol (Liepert et al. 1997; Schwenkreis et al. 2000) oder Dextromethorphan (Ziemann et al. 1998) supprimiert werden kann. GABAerge Pharmaka wie Lorazepam (Ziemann et al. 1996b) und Äthanol (Ziemann et al. 1995) unterdrücken ebenfalls die intrakortikale Fazilitierung.

Unsere Untersuchungen ergaben, dass die Einnahme von Modafinil keine signifikante Veränderung der intrakortikalen Inhibition sowie der intrakortikalen Fazilitierung bewirkte. Somit beeinflusst Modafinil demnach wohl nicht die kortikalen Interneurone, die für die intrakortikale Inhibition und Fazilitierung verantwortlich gemacht werden und durch die oben genannten Pharmaka beeinflussbar sind.

4.1.3. Silent Period

Viele Untersuchungen zeigen, dass die Silent Period zumindest zum Teil auf hemmenden Effekten auf kortikaler Ebene beruht (Fuhr et al. 1991, Cantello et al. 1992). Inghilleri et al. zeigten, dass der späte Anteil der Silent Period auf intrakortikale Mechanismen zurückzuführen ist (Inghilleri et al. 1993).

1993 demonstrierten sowohl Wilson et al. als auch Roick et al. intrakortikale Inhibition als Grundlage der magnetisch evozierten Silent Period (Wilson et al. 1993, Roick et al. 1993). Auf der Ebene der Neurotransmitter verläuft die kortikale Inhibition über GABA (Krnjevic et al. 1966). Werden GABA-Rezeptoren durch Diazepam moduliert, ergeben Messungen eine Verkürzung der SP-Zeit (Inghilleri et al. 1996), während Gabapentin, Carbamazepin und Lorazepam die Silent Period verlängern (Ziemann et al. 1996b; 1996c). In unseren Untersuchungen ergab die Einnahme von Modafinil keine Änderung der Silent Period. Es ist somit anzunehmen, dass Modafinil keinen Einfluss auf die Silent Period vermittelnden Neurone hat.

4.1.4. Stimulus-Response

Die Stimulus-Response-Kurven (S/R) des Motorkortex spiegeln die kortikale Exzitabilität wider. Untersuchungen ergaben, dass die S/R-Kurven durch Lorazepam, einem GABA-Agonisten, Lamotrigin, einem Na(+)- und Ca(+)-Kanalinhistor, und D-Amphetamin, einem indirekten Agonisten des dopaminerg-adrenergen Systems signifikant beeinflusst werden (Borojerdi et al. 2001). Die TMS-evozierten S/P-Kurven werden als sensibler Marker der motorischen Exzitabilität genutzt, z.B. in Untersuchungen der supraspinalen GABAergen Exzitabilität bei SPS (stiff-person syndrome), (Sandbrink et al. 2000).

Modafinil hat in unseren Messungen keine Veränderung der S/R-Kurven bewirkt. Dies deckt sich mit den Untersuchungen zur intrakortikalen Exzitabilität durch IKI/IKF, in denen ebenfalls Modafinil im Gegensatz zu GABA-Rezeptormodulatoren zu keinem Effekt führte.

4.1.5. M-Antworten, F-Wellen, spinale Motoneuronenexzitabilität

Das Muskelsummenaktionspotenzial (MSAP), die sogenannte M-Antwort, wird hervorgerufen durch überschwellige Stimulation eines peripheren Nerven. Die Erregungswelle verläuft orthodrom zum innervierten Muskel, so dass die M-Antwort die neuromuskuläre Verbindung widerspiegelt.

Wird diese neuromuskuläre Transmission durch Substanzen wie Botulinum Toxin gehemmt, so verringert sich die Amplitude der M-Antwort (Borojerdi et al. 2003).

Veränderungen der Exzitabilität der spinalen Motoneurone spiegeln sich in den F-Wellen, die durch eine rückläufige Erregung der α -Motoneurone über die Vorderwurzel und konsekutiver Impulsaussendung zum Muskel zustande kommen.

Parameter dieser F-Wellen sind ihre Amplitude und die F/M-Ratio. Diese stellen die Proportion und Exzitabilität des durch antidrome Erregung aktivierten Motoneuronenpools dar.

Da das Verhältnis zwischen exzitatorischen und inhibitorischen postsynaptischen Potenzialen der spinalen Motoneurone die F-Wellen beeinflusst, lassen sich durch die Untersuchung der F-Wellenamplituden Veränderungen der motoneuronalen Exzitabilität messen und darstellen.

Erhöhungen der genannten Parameter gehen einher mit Krankheiten, die eine erhöhte Erregbarkeit des spinalen Motoneuronenpools verursachen, z.B. spastische Symptome (Eisen u. Odusote 1979; Fox u. Hitchcock 1987). F-Wellenamplituden, die vermindert sind, finden sich bei Zuständen, die zu einer Reduktion der spinalen Exzitabilität führen, z.B. den kataplektischen Attacken (Yokota et al. 1992).

In unserer Untersuchung gab es keine signifikanten Veränderungen der F-Wellenamplituden sowie der M-Antworten, deshalb auch keine Unterschiede der F/M-Ratio nach Einnahme von Modafinil.

Folglich hat Modafinil keinerlei signifikanten Einfluss auf die Exzitabilität des spinalen α -Motoneuronenpools und der neuromuskulären Verbindungen.

4.1.6. Nine-hole-peg Test

Der Nine-hole-peg Test ist insbesondere zur Überprüfung feinmotorischer Geschicklichkeit geeignet und reagiert sensitiv auf Veränderungen der motorischen Leistung.

Beeinträchtigungen der Motorik durch neurologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose (Goodkin et al. 1988; Einarsson et al. 2003) oder Schlaganfall (Liepert et al. 2001) gehen mit pathologischen Ergebnissen des Nine-hole-peg-Testes einher.

Zu Verbesserungen der motorischen Leistung beim gesunden Probanden nach Einnahme von Präparaten gibt es bislang keine Studien. Nach Einnahme von Modafinil gab es im Vergleich zum Placebo keine signifikanten Unterschiede, so dass man annehmen kann, dass Modafinil bei Gesunden nicht zu einer Verbesserung der Feinmotorik führt.

Es besteht jedoch bei Einnahme beider Präparate eine signifikante Verbesserung der Testzeiten. Dies lässt sich durch einen Übungs- bzw. Lerneffekt erklären, der sowohl bei Modafinil, als auch bei Einnahme des Placebos eintritt.

4.1.7. d2-Test

Der Aufmerksamkeits-Belastungstest d2 wird verwendet zur Erfassung der Konzentrationsfähigkeit. Im Gegensatz zu vielen Untersuchungen, in denen die Konzentrationsfähigkeit signifikant sank durch neurologische, psychiatrische und andere Störungen, finden sich in der Literatur nur wenige Studien zur Erhöhung der Konzentrationsleistung bei gesundem Probandenkollektiv nach Einnahme von pharmakologisch wirksamen Substanzen. Substanzen wie Koffein, Taurin und Glucoronolacton bewirken eine solch signifikante Steigerung der Konzentration (Seidl et al. 2000). Dies wird erklärt durch die Wechselwirkung von Koffein mit purinergen (adenosinergen) Rezeptoren und der Rezeptormodulation durch Taurin.

In unseren Untersuchungsreihe ergab die Einnahme von Modafinil keine Steigerung der Konzentrationsleistung. Ähnlich wie bei dem Nine-hole-peg Test sind jedoch unabhängig vom Präparat hoch signifikante Verbesserungen der Ergebnisse über die drei Messungen hinweg zu verzeichnen, die sich durch Übungseffekte erklären lassen.

4.1.8. Alertness

Der Subtest zur Alertness in der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung spiegelt zum Einen die kognitive Kontrolle der Wachsamkeit bzw. Erregung (intrinsische Alertness) und zum Anderen die Fähigkeit der Steigerung der Aufmerksamkeit durch Reaktionsbeschleunigung auf einen Warnton hin (phasische Alertness) wider (Sturm, Willmes 2001).

.Neurologische Erkrankungen wie Morbus Alzheimer, Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Verletzungen (Nebes, Brady 1993; Zoccolotti et al. 2000; Wallesch et al. 2001; Tales et al. 2002) gehen mit signifikanten Verlängerungen der Reaktionszeiten einher. Modafinil beeinflusste in unseren Untersuchungen die Alertness nicht. Der fehlende Effekt ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei ausgeruhten, gesunden Probanden keine weiteren relevanten Steigerungen der Alertness möglich sind.

4.2. Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in der Zielsetzung aufgestellte Hypothese, Modafinil könne aufgrund seiner aktivierenden, vigilanzsteigernden Wirkung die motorische kortikale und/oder α -motoneuronale Exzitabilität erhöhen, nicht bestätigt werden konnte. Zu der obengenannten Hypothese führten Studien, in denen Modafinil bei Patienten mit multipler Sklerose, die unter einem chronischen Erschöpfungssyndrom (Fatigue-Syndrom) leiden, die Müdigkeit stark vermindert (Rammohan et al. 2002; Zifko et al. 2002; Bakshi 2003; Talbot et al. 2003). Dies geschah mit einer Dosis von 200 mg pro Tag, die ebenfalls in unserer Untersuchung verwendet wurde. Die Möglichkeit, dass Modafinil bei höherer Dosis doch noch zu Exzitabilitätsänderungen führen kann, ist theoretisch gegeben, allerdings zeigen Studien, dass eine Dosis von 400 mg Modafinil im Gegensatz zu 200 mg keine Verbesserung des Fatigue-Syndroms bewirkt (Zifko et al. 2002).

Dass Modafinil nicht die kortikal-motorische Exzitabilität beeinflusst, steht jedoch nicht im direkten Kontrast zu den bisherigen Untersuchungen, die den allgemeinen Wirkmechanismus von Modafinil im ZNS darlegen. Modafinil ist mit einer Reduktion der Freisetzung von γ -Aminobuttersäure (GABA) in den Zentren des ZNS assoziiert, die bei der Schlaf/Wach-Regulation eine Rolle spielen (Tanganelli et al. 1995).

Die Einnahme von Modafinil reduziert die Aktivität von GABAergen Neuronen im ventrolateral-präoptischen Bereich (VLPO) des Hypothalamus. Diese Neurone hemmen die Aktivität von wachheitsfördernden histaminergen Neuronen im Nucleus tuberomammillaris während des Schlafes. Somit kann die durch Modafinil hervorgerufene Disinhibition eine Aktivierung dieses histaminergen Pfades bewirken und zu kortikaler Erregung und Wachheit führen (Ferraro et al. 1999; Perez de la Mora et al. 1999; Ishizuka et al. 2003).

Die obengenannten Ergebnisse bedeuten deswegen nur, dass Modafinil nicht auf die GABAergen inhibitorischen Interneurone wirkt, die durch die TMS-induzierte IKI/IKF und Stimulus-Response-Kurven dargestellt werden.

Auch die Frage, ob eine größere Probandenmenge als 10 ein anderes Ergebnis hervorgebracht hätte, bleibt hier offen. In den bisherigen TMS-Messungen waren Probandengruppen von 10-12 Personen jedoch ausreichend, medikamentös induzierte Effekte nachzuweisen.

Die Untersuchungen zu dem d2-Test sowie zu dem Nine-hole-peg Test zeigten keine Unterschiede zwischen Modafinil und Placebo, jedoch statistisch signifikante Veränderungen

im Zeitverlauf. Es erfolgte also ein Lerneffekt, der jedoch nicht medikamentös induziert war. Genauso war der Unterschied im Alertness-Reaktionstest zwischen den Testreihen mit und ohne Warnton statistisch signifikant, jedoch nicht auf das Präparat zurückzuführen. Die neuropsychologischen Testergebnisse unserer Untersuchung stehen in relativem Kontrast zu denen von Turner et al. Dort wurde an 60 Probanden dargelegt, dass die Einnahme von Modafinil kognitiv verbessernde Effekte zur Folge hat (Turner et al. 2003). Allerdings hatten Turner et al einen signifikanten Effekt in einem Test gefunden, der von uns nicht verwendet wurde. Es handelte sich dabei um das vorwärts und rückwärts Wiederholen von Zahlen. Auch die größere Probandenzahl in Turner et al.'s Untersuchung könnte dazu beigetragen haben, dass ein signifikanter Effekt gefunden wurde.

In zukünftigen Studien erscheint es somit erfolgversprechender, Effekte von Modafinil auf kognitive Funktionen bei Gesunden genauer zu differenzieren.

Auch wenn Modafinil keine Wirkung auf motorische Exzitabilität und motorische Funktionen bei Gesunden hatte, schließt dieses jedoch nicht aus, dass die Substanz bei Patienten mit motorischen Defiziten messbare Exzitabilitätsveränderungen bewirken könnte.

Der Einsatz anderer Verfahren wie z.B. elektroenzephalographische Frequenzanalysen mag darüber hinaus Hinweise für die Wirkungsweise von Modafinil erbringen (Chapotot et al. 2003).

Tabelle 1:

motorische Schwelle

	m (Verum)	s (Verum)	m (Placebo)	s (Placebo)
Zeitpunkt 0	44,778	5,411	46,125	6,193
Zeitpunkt 1	44	5,754	46,125	6,604
Zeitpunkt 2	44,556	5,336	45,625	6,244

Tabelle 2:

Intrakortikale Inhibition IKI, Gruppe Verum

Zeitpunkt	Mittelwert m	Standardabweichung s
0 (vor der Einnahme)	41.468	10.088
1 (nach Einnahme)	41.997	20.822
2 (24h nach Einnahme)	37.991	14.036

Tabelle 3:

Intrakortikale Inhibition IKI, Gruppe Placebo

Zeitpunkt	Mittelwert m	Standardabweichung s
0 (vor der Einnahme)	37.287	14.078
1 (nach Einnahme)	35.56	16.27
2 (24h nach Einnahme)	43.865	16.166

Tabelle 4:

Intrakortikale Fazilitierung IKF, Gruppe Verum

Zeitpunkt	Mittelwert m	Standardabweichung s
0 (vor der Einnahme)	182.855	48.064
1 (nach Einnahme)	174.86	48.202
2 (24h nach Einnahme)	195.056	61.083

Tabelle 5:

Intrakortikale Fazilitierung IKF, Gruppe Placebo

Zeitpunkt	Mittelwert m	Standardabweichung s
0 (vor der Einnahme)	179.834	66.475
1 (nach Einnahme)	187.682	48.015
2 (24h nach Einnahme)	170.049	26.321

Tabelle 6:

Zusammenfassung Einzelreize,IKI,IKF auf Zeitpunkt 0 bezogen, Gruppe Verum

Zeitpunkt	Einzelreize m (s)	Inhibition m (s)	Fazilitierung m (s)
0 (vor der Einnahme)	100 (0)	41.468 (10.088)	182.855 (48.064)
1 (nach Einnahme)	116.844 (41.021)	41.997 (20.822)	174.86 (48.202)
2 (24h nach Einnahme)	106.399 (43.87)	37.991 (14.036)	195.056 (61.083)

Tabelle 7:

Zusammenfassung Einzelreize,IKI,IKF auf Zeitpunkt 0 bezogen, Gruppe Placebo

Zeitpunkt	Einzelreize m (s)	Inhibition m (s)	Fazilitierung m (s)
0 (vor der Einnahme)	100 (0)	37.287 (14.078)	179.834 (66.475)
1 (nach Einnahme)	104.1 (74.712)	35.56 (16.27)	187.682 (48.015)
2 (24h nach Einnahme)	108.714 (90.853)	43.865 (16.166)	170.049 (26.321)

Tabelle 8:

Die silent period wurde gemessen in ms; m ist der Mittelwert, s die Standardabweichung.

Zeitpunkt	m (Verum)	s (Verum)	m (Placebo)	s (Placebo)
0 (vor Einnahme)	199.74	33.836	185.958	28.35
1 (nach Einnahme)	195.135	40.046	180.453	32.212
2 (24h nach E.)	194.827	27.552	184.826	17.279

Tabelle 9:

stimulus response, Gruppe Verum

Zeitpunkt	110 % m (s)	120 % m (s)	130 % m (s)	150 % m (s)	150% m.V. m (s)
0 (vor E.)	4.317 (2.071)	8.291 (4.124)	13.905 (8.91)	19.618 (9.758)	49.094 (17.787)
1 (nach E.)	6.135 (4.698)	11.24 (6.109)	15.404 (8.544)	19.457 (11.335)	42.395 (11.088)
2 (24h nach E.)	4.581 (2.42)	8.986 (4.615)	16.012 (8.211)	20.372 (8.572)	45.6951 (11.944)

Tabelle 10:

stimulus response, Gruppe Placebo

Zeitpunkt	110 % m (s)	120 % m (s)	130 % m (s)	150 % m (s)	150 % m.V.(s)
0 (vor E.)	5.134 (2.312)	10.416 (6.132)	16.403 (10.27)	20.179 (11.562)	45.461 (9.054)
1 (nach E.)	5.567 (4.384)	10.932 (6.806)	14.11 (6.699)	18.711 (8.94)	47.153 (10.91)
2 (24h nach E.)	5.354 (3.889)	11.791 (6.865)	16.073 (8.774)	21.421 (8.366)	49.951 (12.222)

Tabelle 11:

F-Welle nach peripherer elektrischer Stimulation.

Zeitpunkt	m (Verum)	s (Verum)	m (Placebo)	s (Placebo)
0 (vor Einnahme)	0.264	0.167	0.203	0.073
1 (nach Einnahme)	0.274	0.133	0.164	0.066
2 (24h nach E.)	0.237	0.103	0.234	0.105

Tabelle 12:

M-Antworten nach peripherer elektrischer Stimulation

Zeitpunkt	m (Verum)	s (Verum)	m (Placebo)	s (Placebo)
0 (vor Einnahme)	16.737	2.467	18.67	3.352
1 (nach Einnahme)	17.844	3.147	18.888	3.377
2 (24h nach E.)	17.904	2.873	18.348	3.989

Tabelle 13:

F/M Ratio

Zeitpunkt	m (Verum)	s (Verum)	m (Placebo)	s (Placebo)
0 (vor Einnahme)	1.596	1.077	1.119	0.506
1 (nach Einnahme)	1.573	0.773	0.879	0.337
2 (24h nach E.)	1.38	0.698	1.259	0.615

Tabelle 14:

Nine-hole-peg Test.

Zeitpunkt	m (Verum)	s (Verum)	m (Placebo)	s (Placebo)
0 (vor Einnahme)	12.9	1.411	13.15	1.526
1 (nach Einnahme)	12.05	1.284	12.85	1.459
2 (24h nach E.)	12.35	1.424	12.7	1.487

Tabelle 15:

d2, Gruppe Verum

Zeitpunkt	m (s) (Auslasser F1)	m (s) (falsch Positive F2)	m (s) (KL)
0 (vor Einnahme)	62.1 (38.855)	2.6 (4.521)	41.079 (3.562)
1 (nach Einnahme)	37.7 (30.861)	4.1 (8.619)	43.61 (2.34)
2 (24h nach Einnahme)	28.5 (28.609)	2.5 (4.631)	44.381 (2.356)

Tabelle 16:
d2, Gruppe Placebo

Zeitpunkt	m (s) (Auslasser)	m (s) (falsch Positive)	m (s) (KL)
0 (vor Einnahme)	70.3 (28.723)	2.9 (3.961)	39.922 (3.2)
1 (nach Einnahme)	47.9 (23.556)	3.7 (6.1)	42.493 (2.821)
2 (24h nach Einnahme)	32.7 (19.945)	2.7 (4.797)	43.717 (2.231)

Tabelle 17:
Tap-Test (Alertness)

Zeitpunkt	m (s) Verum ohne W	m (s) Verum mit W	m (s) Placebo o.W	m (s) Placebo m. W
0 (vor Einnahme)	215.09 (32.61)	201.19 (29.683)	215.71 (27.923)	203.86 (26.838)
1 (nach Einnahme)	209.47 (29.105)	194.9 (28.756)	213.62 (25.565)	196.96 (24.239)
2 (24h nach E.)	224.74 (34.513)	203.11 (26.927)	214.09 (30.015)	202.18 (26.895)

Literaturangaben

Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*. 1987 Jan;20(1):74-93.

Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M. A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990 Sep-Oct;77(5):390-401.

Asanuma H, Rosen I. Spread of mono- and polysynaptic connections within cat motor cortex. *Exp Brain Res*. 1973 Mar 19;16(5):507-20.

Awiszus F, Feistner, H. Quantification of D- and I-wave effects evoked by transcranial magnetic brain stimulation on the tibialis anterior motoneuronenpool in man. *Exp Brain Res*. 1994;101(1):153-8.

Baker SN, Olivier E, Lemon RN. Recording an identified pyramidal volley evoked by transcranial magnetic stimulation in a conscious macaque monkey. *Exp Brain Res*. 1994;99(3):529-32.

Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler*. 2003 Jun;9(3):219-27.

Berg D, Erlwein M. Gute Resultate im Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (Test d2) nur aufgrund hoher Konzentrationsfähigkeit? *Psychologie in Erziehung und Unterricht* 1991;38: 59-62.

Borojerdi B, Battaglia F, Muellbacher W, Cohen LG. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 2001 May; 112 (5):931-937.

Borojerdi B, Cohen LG, Hallett M. Effects of botulinum toxin on motor system excitability in patients with writer's cramp *Neurology* 2003;61:1546-1550

Bowyer JF, Spuhler KP, Weiner N. Effects of phencyclidine, amphetamine and related compounds on dopamine release from and uptake into striatal synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984 Jun;229(3):671-80.

Brickenkamp R. Fehlinterpretationen von Testleistungen. *Diagnostica* 1991; 37: 52-57.

Brown P, Ridding MC, Werhahn KJ, Rothwell JC, Marsden CD. Abnormalities of the balance between inhibition and excitation in the motor cortex of patients with cortical myoclonus. *Brain.* 1996 Feb;119 (Pt 1):309-317.

Buguet A, Montmayeur A, Pigeaut R, Naitoh P. Modafinil, D-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. Effects on two nights of recovery sleep. *J Sleep Res.* 1995 Dec;4(4):229-241.

Burke D, Hicks RG, Gandenia SC, Stephen J, Woodforde I, Crawford M. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical Stimulation. *J Physiol.* 1993 Oct;470:383-93.

Calancie B, Nordin M, Wallin U, Hagbarth KE. Motor-unit responses in human wrist flexors and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. *J Neurophysiol.* 1987 Nov;58(5):1168-85

Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation. The silent period after the motor evoked potential. *Neurology.* 1992 Oct;42(10):1951-9.

Caramia MD, Gigli G, Iani C, Desiato MT, Diomedi M, Palmieri MG, Bernardi G. Distinguished forms of generalized epilepsy using magnetic brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996 Jan;98(1):14-9.

Chapotot F, Pigeau R, Canini F, Bourdon L, Buguet A. Distinctive effects of modafinil and d-amphetamine on the homeostatic and circadian modulation of the human waking EEG. *Psychopharmacology (Berl).* 2003 Mar;166(2):127-38.

Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci.* 1998 May 1;18(9):3443-50.

Claus D. Die transkranielle Stimulation der motorischen Hirnrinde. *Z EEG-Labor, Gustav Fischer Verlag* 1989;11: 11-15.

Cohen L, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation: Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1990 Apr;75(4):350-7.

Colombo B, Martinelli Boneschi F, Rossi P, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, Comi G. MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol.* 2000 Jul; 247 (7): 506-509.

Costa M, Stegagno L, Schandry R, Bitti PE. Contingent negative variation and cognitive performance in hypotension. *Psychophysiology.* 1998 Nov;35(6):737-44.

Dackis CA, Lynch KG, Yu E, Samaha FF, Kampman KM, Cornish JW, Rowan A, Poole S, White L, O'Brien CP. Modafinil and cocaine: a double-blind, placebo-controlled drug interaction study. *Drug Alcohol Depend.* 2003 May 1;70(1):29-37.

DeFelipe J, Hendry SH, Jones EG. Visualisation of chandelier cell axons by parvalbumin immunoreactivity in monkey cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Mar;86(6):2093-7.

Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC.

Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res.* 1998 Mar;119(2):265-8.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2000 May; 111(5): 794-799.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Berardelli A, Mazzone P, Insola A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Tonali PA, Rothwell JC. Direct demonstration of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the excitability of the human motor cortex. *Exp Brain Res*. 2002 Jun;144(4):549-53. Epub 2002 Apr 30.

Edgar DM, Seidel WF. Modafinil induces wakefulness without intensifying motor activity or subsequent rebound insomnia in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997 Nov;283(2):757-69.

Einarsson U, Gottberg K, Fredrikson S, Bergendal G, von Koch L, Holmqvist LW. Multiple sclerosis in Stockholm County. A pilot study exploring the feasibility of assessment of impairment, disability and handicap by home visits. *Clin Rehabil*. 2003 May;17 (3): 294-303.

Eisen A, Odusote K. Amplitude of the F wave: a potential means of documenting spasticity. *Neurology*. 1979 Sep;29(9 Pt 1):1306-9.

Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. Localizing the site of magnetic brain stimulation. *Neurology*. 1990 Apr;40(4):666-70.

Eser, K. Zur Prognostischen Validität des Aufmerksamkeits-Belastungs-Tests (Test d2) bei lernbehinderten und verhaltensauffälligen Jugendlichen in der Berufsvorbereitung. *Zeitschrift für Arbeits- und Organisationspsychologie* 1991;35: 137-188.

Exton MS, Baase J, Pithan V, Goebel MU, Limmroth V, Schedlowski M. Neuropsychological performance and mood states following acute interferon-beta-1b administration in healthy males. *Neuropsychobiology*. 2002; 45(4): 199-204.

Ferraro L, Antonelli T, Manganeli S, O'Connor WT, Perez de la Mora M, Mendez-Franco J, Lambert FA, Fuxe K. The vigilance promoting drug modafinil increases extracellular glutamate levels in the medial preoptic area and the posterior hypothalamus of the conscious rat: prevention by local GABAA receptor blockade. *Neuropsychopharmacology*. 1999 Apr; 20(4): 346-356.

Fetz EE, Cheney PD. Post spike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J Neurophysiol* 1980 Oct;44(4):751-72..

Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, Comi G. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage*. 2002 Mar;15 (3): 559-567.

Fimm B. Analyse und Standardisierung einer neuropsychologischen Aufmerksamkeits-Testbatterie. Psycholog. Institut der Universität Freiburg 1988: Unpublished thesis.

Fimm B. Der Aufmerksamkeitsbelastungstest d2 in seiner 8. Auflage, Report Psychologie 1998 (2)23: 147-153.

Fisher MA. AAEM Minimonograph #13: H reflexes and F waves: physiology and clinical indications. *Muscle Nerve*. 1992 Nov;15(11):1223-33.

Földényi M, Giovanoli A, Tagwerker-Neuenschwander F, Schallberger U, Steinhausen H. Reliabilität und Retest-Stabilität der Testleistungen bei 7-10jährigen Kindern in der computergestützten TAP. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 2000;11(1): 1-11.

Fox JE, Hitchcock ER. F-wave as a monitor of motor neuron excitability: the effect of deafferentation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Apr;50(4):453-9.

Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Aug;81(4):257-62.

Goodkin DE, Hertsgaard D, Seminary J. Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests. *Arch Phys Med Rehabil*. 1988 Oct;69(10):850-4.

Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Ogata K, Kanazawa . Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J Neurol Sci*. 1996 Sep 1;140(1-2):109-16.

Hanajima R ,Ugawa Y. Impaired motor cortex inhibition in patients with ALS : evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1998 Dec;51(6):1771-2.

Heikkila RE, Orlansky H, Mytilineou C, Cohen G. Amphetamine; evaluation of D- and L-isomers as releasing agents and uptake inhibitors for 3H-dopamine and 3H-norpinephrine in slices of rat neostriatum and cerebral cortex. *J Pharmacol Exp Ther*. 1975 Jul;194(1):47-56.

Hess CW. Die mittels Kortexreizung motorisch evozierten Potentiale (MEP). In: Stöhr M, Dichgans J, Diener HC, Buettner UW (Hrsg.) *Evozierte Potentiale*. Springer Verlag Heidelberg 1989, 2. Auflage: 589-624.

Hess CW , Mills KR, Murray NMF. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. J Physiol. 1987 Jul;388:397-419. Erratum in: J Physiol (Lond) 1990 Nov;430:617.

Holmgren H, Larsson LE, Pedersen S. Late muscular responses to transcranial stimulation in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1990 Mar;75(3):161-72.

Humphrey DR, Corrie WS. Properties of pyramidal tract neuron system within a functionally defined subregion of primate motor cortex. J Neurophysiol 1978, Jan;41(1):216-243.

Inghilleri M, Beradelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cerebromedullary junction. J Physiol. 1993 Jul;466:521-34.

Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M. Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. Exp Brain Res. 1996 Jun; 109 (3): 467-72.

Inghilleri M, Mattia D, Berardelli A, Manfredi M. Asymmetry of cortical excitability revealed by transcranial stimulation in a patient with focal motor epilepsy and cortical myoclonus. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998 Feb;109(1):70-2.

Ishizuka T, Sakamoto Y, Sakurai T, Yamatodani A. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. Neurosci Lett. 2003 Mar 20;339(2):143-146.

Keller A. Intrinsic synaptic organization of the motor cortex. *Cereb Cortex*. 1993 Sep-Oct;3(5):430-41.

Krnjevic K, Randic M, Straughan DW. Nature of cortical inhibitory process. *J Physiol*. 1966 May;184(1):49-77.

Kropp P, Linstedt U, Niederberger U, Gerber WD. Contingent negative variation and attentional performance in humans. *Neurol Res*. 2001 Sep;23 (6): 647-50.

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell, JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 1993 Nov;471:501-19.

Kukowski B, Haug B. Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during sustained muscle contraction, in normal man and in patients with stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1992 Jul-Aug;32(7-8):373-8.

Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Cursi M, Rossi P, Martinelli V, Comi G. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement--EEG evidence. *Neuroimage*. 2001 Jun;13 (6 Pt 1): 1186-1192.

Liepert J, Schwenkkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm*. 1997;104(11-12):1207-14.

Liepert J, Wessel K, Schwenkreis P, Trillenber P, Otto V, Vorgerd M, Malin JP, Tege M. Reduced intracortical facilitation in patients with cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand.* 1998 Nov;98(5):318-23.

Liepert J, Storch P, Fritsch A, Weiller C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin. Neurophysiol.* Apr 2000,111 (4): 671-676.

Liepert J, Uhde I, Graf S, Leidner O, Weiller C. Motor cortex plasticity during forced-use therapy in stroke patients: a preliminary study. *J Neurol.* 2001 Apr; 248 (4):315-321.

Liepert J, Schardt S, Weiller C. Orally administered atropine enhances motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study in human subjects. *Neurosci Lett.* 2001a Mar 16;300(3):149-52.

Lin JS, Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvet M. Role of catecholamins in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res.* 1992 Sep 25;591(2):319-26.

Martina IS, van Doorn PA, Schmitz PI, Meulstee J, van der Meche FG. Chronic motor neuropathies: response to interferon-beta1a after failure of conventional therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Feb;66(2):197-201.

Mavroudakis N, Caroyer JM, Brunko E, Zegers de Beyl D. Effects of diphenylhydantoin on motor potentials evoked with magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994 Dec;93(6):428-33.

Meyer, B.U. (Hrsg.) *Die Magnetstimulation des Nervensystems. Grundlagen und Ergebnisse der klinischen und experimentellen Anwendung.* Springer-Verlag 1992, 27-137.

Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC. Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep*. 1994 Aug;17(5):436-7.

Moachon G, Kanmacher I, Clenet M, Matinier D. Pharmacokinetic profile of modafinil. *Drugs today* 1996;32 (Suppl 1): 23-33.

Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol*. 1997 Feb 1;498 (Pt 3):817-23.

Nebes RD, Brady CB. Phasic and tonic alertness in Alzheimer`s disease. *Cortex* 1993 Mar; 29 (1): 77-90.

Oehlschlägel J, Moosbrugger H. Überraschende Validitätsprobleme im Aufmerksamkeits-Belastungs-Test d2. *Report Psychologie* 9, 1991 16-25.

Pechnick R, Janowsky DS, Judd L. Differential effects of methylphenidate and D-amphetamine on stereotyped behaviour in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*. 1979 Nov;65(3):311-5.

Perez de la Mora M, Aguilar-Garcia A, Ramon-Frias T, Ramirez-Ramirez R, Mendez-Franco J, Rambert F, Fuxe K. Effects of the vigilance promoting drug modafinil on the synthesis of GABA and glutamate in slices of rat hypothalamus. *Neurosci Lett*. 1999 Jan 15;259(3):181-185.

Raiteri M, Bertollini A, Angelini F, Levi G. D-Amphetamine as a releaser or reuptake inhibitor of biogenic amines in synaptosomes. *Eur J Pharmacol.* 1975 Nov;34(1):189-95.

Rammohan KW, Rosenberg JH, Lynn DJ, Blumenfeld AM, Pollak CP, Nagaraja HN. Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Feb;72(2):179-183.

Ray J, McNamara B, Boniface S. Acquisition and expression of proximal and distal upper limb stimulus-response curves to transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 2002 Feb; 25 (2): 202-206.

Reutens DC, Berkovic SF, Macdonell RAL, Bladin PF. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. *Ann Neurol.* 1993 Sep;34(3):351-5.

Ridding MC, Taylor JL, Rothwell, JC. The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1995a Sep 1;487 (Pt 2):541-8.

Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1995b Feb;37(2):181-8.

Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995c Nov;59(5):493-8.

Ridding MC, Rothwell JC. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997 Oct;105(5): 340-344.

Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunnschweiler H, Huber S, Ammann W, Plohm A, Dellas S, Maguire RP, Missimer J, Radu EW, Steck A, Leenders KL. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology*. 1997 Jun; 48 (6): 1566-71.

Roick H, von Giesen HJ, Benecke R. On the origin of the postexcitatory inhibition seen after transcranial magnetic brain stimulation in awake human subjects. *Exp Brain Res*. 1993;94(3):489-98.

Salerno A, Georgesco M. Double magnetic stimulation of the motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Aug;107(2):133-9.

Sandbrink F, Syed NA, Fujii MD, Dalakas MC, Floeter MK. Motor cortex excitability in stiff-person syndrome. *Brain* 2000 Nov; 123(Pt 11): 2231-39.

Schiebler TH, Schmidt W, Zilles K (Hrsg.). *Anatomie*. Springer-Verlag, 7. Auflage 1997; 734-742, 808-16.

Schiller HH, Stalberg E. F responses studied with single fibre EMG in normal subjects and spastic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1978 Jan;41(1):45-53.

Schulze-Bonhage A, Knott H, Ferbert A. Effects of carbamazepine on cortical excitatory and inhibitory phenomena: a study with paired transcranial magnetic stimulation in awake human subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Sep;99(3):267-73

Schwenkreis P, Liepert J, Witscher K, Fischer W, Weiller C, Malin JP, Tegenthoff M. Riluzole suppresses motor cortex facilitation in correlation to its plasma level. A study using transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2000 Dec;135(3):293-299.

Seeber A, Meyer-Baron M, Schaper M. A summary of two meta-analyses on neurobehavioural effects due to occupational lead exposure. *Arch Toxicol*. 2002 Apr;76(3):137-45.

Seidl R, Peyrl A, Nicham R, Hauser E. A taurine and caffeine-containing drink stimulates cognitive performance and well-being. *Amino Acids*. 2000;19 (3-4): 635-42.

Simon P, Panissaud C, Costentin J. The stimulant effect of modafinil on wakefulness is not associated with an increase in anxiety in mice. A comparison with dexamphetamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 May;114(4):597-600.

Simon P, Hèmet C, Ramassamy C, Costentin J. Non-amphetaminic mechanism of stimulant locomotor effect of modafinil in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995 Dec;5(4):509-14.

Smith YA, Hong E, Presson C. Normative and validation studies of the Nine-hole Peg Test with children.

Percept Mot Skills. 2000 Jun; 90(3 Pt 1):823-43.

Sturm W, Willmes K. On the Functional Neuroanatomy of Intrinsic and Phasic Alertness.

Neuroimage. 2001 Jul;14(1 Pt 2):76-84.

Talbot K, Stradling J, Crosby J, Hilton-Jones D. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. Neuromuscul Disord. 2003 Jun;13(5):357-64.

Tales A, Muir JL, Bayer A, Jones R, Snowden RJ. Phasic visual alertness in Alzheimer`s disease and ageing. Neuroreport 2002 Dec 20; 13 (18): 2557-2560.

Tanganelli S, Perez-De-La Mora M, Ferraro L, Mendez-Franco J, Beani L, Rambert FA, Fuxe K. Modafinil and cortical gamma-aminobutyric acid outflow. Modulation by 5-hydroxytryptamine neurotoxins. Eur J Pharmacol. 1995 Jan 24;273(1-2):63-71.

Triggs WJ, Cros D, Macdonnell RA, Chiappa KH, Fang J, Day BJ. Cortical and spinal motor excitability during the transcranial magnetic stimulation silent period in humans. Brain Res. 1993 Nov 19;628(1-2):39-48.

Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ. Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. Psychopharmacology 2003; 165: 260-269.

Werhahn KJ, Forderreuther S, Straube A. Effects of the serotonin1B/1D receptor agonist zolmitriptan on motor cortical excitability in humans. *Neurology*. 1998 Sep; 51(3): 896-898.

Wessel K, Otto V, Liepert J, Nitschke MT, Tegenthoff M. Changed intracortical facilitation and silent period in the motor cortex of patients with cerebellar degeneration. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;51:289-95

Wilson SA, Lockwood RJ, Thickbroom GW, Mastaglia FL. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci*. 1993 Feb;114(2):216-22.

Wise RA, Bozarth MA. Brain mechanisms of drug reward and euphoria. *Psychiatr Med* 1985, 3(4): 445-460.

Yokota T, Shimizu T, Hayashi H, Hirose K, Tanabe H. F-response during cataplexy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 Jan;55(1):75-6.

Yokota T, Yoshino A, Inaba A, Saito Y. Double cortical stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996 Dec;61(6):596-600.

Ziemann U, Lönnecker S, Paulus W. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain*. 1995 Dec;118 (Pt 6):1437-46.

Ziemann U, Rothwell, JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol.* 1996a Nov 1;496 (Pt 3):873-81.

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996b Sep;40(3):367-78.

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res.* 1996c Apr;109(1):127-35.

Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997a Dec;105 (6): 430-437.

Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W. Impaired motor cortex inhibitions in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 1997b Nov;49(5):1292-8.

Ziemann U, Paulus W, Rothenberger A. Decreased motor inhibition in Tourette disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Am J Psychiatry.* 1997c Sep;154(9):1277-84

Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology.* 1998 Nov; 51 (5): 1320-1324.

Ziemann U, Rothwell JC. I-waves in motor cortex. *J Clin Neurophysiol.* 2000 Jul;17(4):397-405.

Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol.* 2002 Aug; 249(8): 983-987.

Zimmermann P, Fimm B. Test for Attention Performance (TAP). *Psytest 1994, Würselen.*

Zoccolotti P, Matano A, Deloche G, Cantagallo A, Passadori A, Leclercq M, Braga L, Cremel N, Pittau P, Renom M, Rousseaux M, Truche A, Fimm B, Zimmermann P. Patterns of attentional impairment following closed head injury: A collaborative european study. *Cortex.* 2000 Feb;36(1):93-107.

Danksagung

Ganz besonders herzlich danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Joachim Liepert einmal für Anregung und Einweisung in diese Arbeit und zum anderen für die große Unterstützung, den Optimismus und die Begeisterungsfähigkeit, die wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Des weiteren danke ich den zehn Probanden, die sich freundlicherweise für die Testreihen zur Verfügung stellten.

Nicht zuletzt gilt mein Dank der Neurologie der Uniklinik Hamburg, die mir ihre apparativen und räumlichen Möglichkeiten zugänglich gemacht hat.

LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name, Vorname Allstadt-Schmitz, Julia
Geburtsdatum 18.11.1978
Geburtsort Bonn

Ausbildung

1985 - 1989 Grundschule
1989 - 1998 Beethovengymnasium Bonn, Abschluss mit Abitur
1998 Beginn Medizinstudium an der Universität Hamburg (UKE)
2001 Physikum
2002 1.Staatsexamen
2003/04 Studium an der Université Victor Segalen, Bordeaux
2004 2.Staatsexamen
2005 3.Staatsexamen
2006 Promotionsprüfung

Famulaturen

2001 Dermatologie, AK St. Georg, Hamburg
2002 Unfallchirurgie und Radiologie, Universitätskrankenhaus Köln
2003 Traditionell chinesische Medizin und Innere Medizin, Beijing Traditional Chinese Medical University und Beijing Hospital in Peking, China
2003 Pädiatrische Dermatologie, Hôpital Pellegrin – Enfants, Bordeaux
2004 Psychiatrie, Hôpital Charles Perrens, Bordeaux

Praktisches Jahr

2004/05 Chirurgie, Universitätsspital Zürich
2005 Psychiatrie, Uniklinikum Hamburg-Eppendorf / Universitätsspital Zürich
2005 Innere Medizin, Universitätsspital Zürich / Uniklinikum Hamburg-Eppendorf

Veröffentlichung (Koautor): Motor excitability and motor behaviour after modafinil ingestion – a double-blind placebo-controlled cross-over trial. Journal of Neurotransmission 2004 111: 703-711.

Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich ausdrücklich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Motorische Exzitabilität und motorische Funktionen nach Einnahme von Modafinil

in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, Juli 2004

Julia Allstadt-Schmitz