

Aus dem Neurozentrum des Universitätsklinikums Hamburg-
Eppendorf

Klinik für Neurologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerloff

**Erregbarkeitsveränderungen und
Funktionsverbesserungen bei Multipler Sklerose
und Fatigue unter Modafinil Medikation**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Marek Volkmer

Hamburg, 2006

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am : 08.01.2007

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss die/der Vorsitzende/r: Prof. Dr. C. Gerloff
Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: Prof. Dr. J. Liepert
Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. M. de Wit

Abkürzungsverzeichnis

ADHS	Aufmerksamkeits- Defizit-/ Hyperaktivitäts- Störung
BT	Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen
CPT	Continuous Performance Test
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FDA	Food and Drug Administration
FSS	Fatigue Severity Scale
GABA	Gamma Amino Butter Säure
ICF	intracortical facilitation
ICI	intracortical inhibition
IFN	Interferone
KL	Konzentrationsleistung
MEP	magnetisch evoziertes Potential
MFIS	modifizierte Fatigue Impact Scale
MHC	major histocompatibility complex
MS	Multiple Sklerose
MS- FSS	MS spezifische Fatigue Severity Scale
NHPT	Nine Hole Peg Test
SF	Summer der Fehler
TMS	transkranielle Magnetstimulation
VCWS	Valpar Component Work Sample Test
ZNS	Zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1. Arbeitshypothese und Fragestellung.....	6
2. Einleitung.....	8
2.1 Multiple Sklerose.....	8
2.1.1 Allgemein.....	8
2.1.2 Pathologie	8
2.1.3 Epidemiologie und Genetik	10
2.1.4 Klinik der Multiplen Sklerose.....	11
2.1.4.1 Fatigue.....	12
2.1.5 Verlaufsformen der Multiplen Sklerose	15
2.1.6 Therapie der Multiplen Sklerose	16
2.2 Modafinil	18
2.3 Transkranielle Magnetstimulation	19
2.3.1 physikalische Grundlagen	19
2.3.2 physiologische Grundlagen.....	20
2.3.2.1 Stimulation des motorischen Kortex.....	20
2.3.2.2 Fazilitierung der Reizantworten	21
2.3.2.3 Inhibition der Reizantworten	22
2.3.2.4 Untersuchte Muskeln	23
2.3.3 Sicherheit und Nebenwirkungen der TMS.....	23
2.3.4 TMS in der Forschung	25
3. Material und Methoden.....	26
3.1 Material.....	26
3.2 Methoden	26
3.2.1 Patienten	26
3.2.2 Zeitlicher Ablauf	29
3.2.3 Konzentrations- und motorische Tests.....	30
3.2.3.1 D2 Aufmerksamkeitstest.....	30
3.2.3.2 Nine Hole Peg Test	31
3.2.4 Elektrophysiologische Untersuchungen.....	32
3.2.4.1 Versuchsaufbau	32
3.2.4.2 Versuchsablauf	33
3.2.5 Auswertung.....	35
3.2.5.1 D2 Aufmerksamkeitstest.....	35
3.2.5.2 Nine Hole Peg Test	37
3.2.5.3 TMS.....	37
3.2.5.4 Statistik	39
4. Ergebnisse.....	40
4.1 Konzentrations- und motorische Tests.....	40
4.1.1 D2 Aufmerksamkeitstest.....	40
4.1.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse im D2- Test.....	49
4.1.2 Nine Hole Peg Test	51
4.1.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse im Nine Hole Peg Test.....	54
4.2 Transkranielle Magnetstimulation	54
4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der TMS	61
5. Diskussion.....	62
5.1 Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur	62
5.2 methodische Aspekte.....	68

6. Zusammenfassung.....	69
7. Literaturverzeichnis	70
8. Danksagung	76
9. Lebenslauf	77
10. Eidesstattliche Versicherung	78

1. Arbeitshypothese und Fragestellung

In Deutschland gibt es zurzeit etwa 120.000- 150.000 Patienten, die an der Erkrankung Multiple Sklerose leiden, weltweit sind etwa 1 Million Menschen betroffen. Die Lebensqualität ist oft eingeschränkt, Symptome wie Sehstörungen, motorische Störungen oder Tagesmüdigkeit und vorzeitige Erschöpfung, auch Fatigue genannt, erschweren den Tagesablauf erheblich.

Obwohl die Multiple Sklerose schon seit langer Zeit bekannt ist, sind fundierte Erkenntnisse über die Auslöser der Krankheit noch nicht vorhanden, ebenso wenig gibt es eine medikamentöse Therapie, die zur Heilung führt. Momentan ist die immunmodulatorische Therapie die Behandlung der Wahl.

Fatigue nimmt aufgrund der besonderen Beeinträchtigung sowohl des familiären als auch des beruflichen Lebens einen besonderen Stellenwert ein, zumal fast 80% aller von MS Betroffenen dieses Symptom aufweisen. Die Therapie gestaltet sich zurzeit noch schwierig, möglicherweise ergeben sich neue Perspektiven durch den Wirkstoff Modafinil.

Modafinil ist ein gut verträgliches, psychostimulierendes Medikament mit geringem Abhängigkeitspotential. Es ist in Deutschland seit 2003 gegen Narkolepsie und das Schlafapnoe- Syndrom zugelassen. Bei diesen Patientengruppen hat es zum größten Teil andere traditionelle Stimulantien wie beispielsweise Methylphenidate und D-Amphetamine ersetzt, vor allem wegen seiner guten Effizienz und den deutlich geringeren Nebenwirkungen (Billiard et al., 1994). Dabei ist die Wirkungsweise von Modafinil noch nicht ganz verstanden. Man vermutet eine Beeinflussung der Transmitterausschüttung im zentralen Nervensystem, hier insbesondere Serotonin und Noradrenalin (Ferraro et al., 2000; Gallopin et al., 2004).

Da Medikamente wie Methylphenidate Effekte auf die Aufmerksamkeit, Konzentration sowie verschiedene andere kognitive Leistungen haben, sind Aussagen zu diesen möglicherweise auch bei Modafinil vorhandenen Effekten momentan nicht eindeutig. Bisherige Studien zeigen hier keine einheitlichen Ergebnisse.

So zeigten drei Veröffentlichungen aus UK (Turner et al., 2003; Turner et al., 2004, Turner et al., 2004), dass Modafinil zu einer signifikanten Verbesserung der Kognition führt. Hierfür wurden gesunde Probanden sowie Patienten mit Schizophrenie und ADHS untersucht. In diesen Studien zeigten sich signifikante Verbesserungen vor allem in den Bereichen Reaktionszeit, Merkfähigkeit und räumliches Denken.

Zwei andere Studien aus UK (Randall et al., 2003; Randall et al., 2004) zeigen dagegen bei gesunden Probanden keinerlei Effekte auf die Kognition.

Für Patienten mit MS und Fatigue stellt die Behandlung mit Modafinil möglicherweise eine neue Möglichkeit dar, die Lebensqualität entscheidend zu verbessern (zurzeit noch keine Zulassung in Deutschland für diese Indikation). Eine wie in anderen Studien nachgewiesene Verbesserung der Reaktionszeit würde sich zusammen mit der Reduktion der Müdigkeit besonders positiv auswirken.

Die möglicherweise vorhandenen Effekte von Modafinil auf die Erregbarkeit können klinisch durch die Transkranielle Magnetstimulation untersucht werden. Über magnetisch evozierte Potentiale lassen sich Aussagen treffen über die motorischen Bahnen und die Exzitabilität des motorischen Systems. Bereits in zahlreichen anderen Studien konnten so Wirkungen von Medikamenten aufgezeigt werden, die ebenfalls in die Transmitterausschüttung eingreifen (z.B. Plewnia et al., 2002; Ilic et al., 2002; Übersicht bei Ziemann, 2003).

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob das Medikament Modafinil (Vigil®) im Vergleich zu einem Placebo bei Patienten mit Multipler Sklerose und Fatigue zu Veränderungen der motorischen Erregbarkeit, der Feinmotorik und der Aufmerksamkeit führt. Ein weiteres Ziel bestand darin herauszufinden, falls es diese Effekte gibt, ob diese sich bereits nach einmaliger Einnahme nachweisen lassen, oder erst nach 8 wöchiger regelmäßiger Gabe.

2. Einleitung

2.1 Multiple Sklerose

2.1.1 Allgemein

Die Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste Erkrankung des Nervensystems, die im jungen Erwachsenenalter zu einer bleibenden Behinderung und zu vorzeitiger Berentung führen kann. In der Bundesrepublik Deutschland sind derzeit etwa 120.000- 150.000 Patienten von der Multiplen Sklerose betroffen, weltweit ca. 1 Million Menschen. Sie beginnt meist im frühen Erwachsenenalter und betrifft bevorzugt Frauen.

Der Verlauf der MS ist gekennzeichnet durch schubförmige oder progrediente neurologische Störungen, welche zu den unterschiedlichsten Krankheitsausprägungen führen, und nicht selten zu dauerhaften Behinderungen. Als ursächlich hierfür werden autoimmune Vorgänge angesehen.

Ein sehr häufiges Symptom bei Multipler Sklerose ist die Fatigue. Es handelt sich hierbei um eine starke psychische und körperliche Ermüdbarkeit, die schwer zu therapieren ist und für die Betroffenen eine starke Einschränkung ihrer Lebensqualität bedeutet.

Momentan gibt es noch keine Heilung der Multiplen Sklerose. Es gibt jedoch eine Reihe von etablierten Behandlungen, die die Symptome der MS günstig beeinflussen können. Neue Behandlungsmöglichkeiten zur Symptomlinderung und vielleicht einmal zur Heilung sind Gegenstand der aktuellen Forschung.

2.1.2 Pathologie

Es handelt sich bei der Multiplen Sklerose um eine chronisch- entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Als pathophysiologisches Hauptmerkmal sind Defekte der weißen Substanz zu finden, so genannte Entmarkungsherde (Plaques). Die weiße Substanz beinhaltet u.a. die

Myelinscheide, die im ZNS durch die Oligodendrozyten gebildet wird. Sie dient physiologisch der Isolation und Reizweiterleitung und wird bei der MS geschädigt. Die progressive Verschlechterung der Symptomatik trotz Therapie scheint als Ursache einen axonalen Untergang zu haben, der in Sektionspräparaten von MS-Patienten nachgewiesen werden konnte (Trapp et al., 1998).

Histologisch ist der akute Schub charakterisiert durch perivaskuläre entzündliche Infiltrate in der weißen Substanz. Diese Infiltrate bestehen hauptsächlich aus Makrophagen und autoreaktiven T- Zellen (Martino et. al., 1998).

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zunehmend zum Untergang der Oligodendrozyten und damit verbunden zur Störung der neuronalen Erregungsleitung. Bei der chronischen MS findet kein aktiver Myelinabbau mehr statt, es kommt vielmehr zu einer reaktiven Proliferation der Astrozyten mit anschließender Verhärtung (Sklerose) (Lucchinetti et al., 2000). Aufgrund des histopathologischen Befundes lässt sich eine nähere Differenzierung in frühaktive, spätaktive und inaktive demyelinisierende Läsionen vornehmen (Bruck et. al., 1995). Die Entmarkungsherde treten vor allem an bestimmten Prädilektionsherden auf, bevorzugt periventrikulär, im Corpus callosum, im Hirnstamm, im Kleinhirn, im Rückenmark und im Nervus opticus.

Durch Tiermodellversuche bei der allergischen Enzephalomyelitis, einer der MS ähnlichen Erkrankung, entstand die heute gängige Hypothese, dass die MS eine T-Zell- vermittelte Autoimmunerkrankung des ZNS darstellt. In Blut und Liquor von MS Patienten konnten auch entsprechende autoreaktive T-Lymphozyten nachgewiesen werden, diese waren gegen Myelin- und Nichtmyelinantigene des ZNS gerichtet (Hohlfeld et al., 1995).

Welche Mechanismen zu dieser Aktivierung führen, ist noch nicht genau bekannt, es kommen virale und bakterielle Superantigene sowie proinflammatorische Zytokine und molekulares Mimikry in Frage (Wucherpfenning et Strominger, 1995). Ist eine Aktivierung der T- Lymphozyten erfolgt, können diese mittels Matrixmetalloproteinasen und Adhäsionsmolekülen die Blut- Hirn- Schranke durchbrechen und in Hirn und Rückenmark einwandern (Leppert et al., 1995). Im ZNS erfolgt eine Reaktivierung der T-Lymphozyten durch Mikrogliazellen oder Astrozyten, welche die entsprechenden Antigene (Myelinbestandteile) präsentieren.

Der akute Schub wird vermutlich beendet durch die Apoptose der eingewanderten autoreaktiven T-Lymphozyten (Gold et al., 1997).

Man nimmt an, dass die endogenen Regulationsmechanismen am Beginn der Erkrankung noch in der Lage sind, jeden Schub zu beenden und den Gewebeschaden zu limitieren, im weiteren Verlauf jedoch erschöpfen sich diese Maßnahmen und ein Übergang in das chronisch progrediente Stadium erfolgt (Giovannoni et Hartung, 1996).

2.1.3 Epidemiologie und Genetik

Die Betrachtung der geographischen Verteilung der Multiplen Sklerose zeigt, dass die Erkrankungshäufigkeit umso geringer wird, je näher man dem Äquator kommt. Während in Mitteleuropa die Prävalenz der MS 60 bis 100 pro 100.000 Einwohner beträgt, liegt sie z.B. in Teilen Afrikas mit 10 pro 100.000 Einwohner etwa 8 mal niedriger. Dieser Breitengrad- Gradient lässt sich sowohl auf der Nord- als auch auf der Südhalbkugel verfolgen (Poeck und Hacke, 1998).

Aufgrund der geographischen Verteilung zeigte sich, dass die Gebiete mit der höchsten Prävalenz die Ursprungsorte der nordeuropäischen Migration darstellen (Compston, 1990). Wahrscheinlich geht die Ursache dieses Phänomens auf mehr als 2000 Jahre zurück und basiert auf der Beobachtung, dass die Bevölkerungen der nordatlantischen Inseln, die eine hohe Multiple- Sklerose- Prävalenz aufweisen, einer Einwanderung von Wikingern ausgesetzt waren. Es folgten weitere Migrationen von Nordeuropäern und ihren Genen im 19. Jahrhundert.

So kommt die Multiple Sklerose bei den Eskimos und den Bantu gar nicht vor, bei Orientalen etwa 10mal seltener als bei Bevölkerungsgruppen nordeuropäischen und nordamerikanischen Ursprungs in vergleichbarer geographischer Lage. Interessant ist der Fall der Faröer- Inseln. Dort wurde bis 1939 kein Fall von Multipler Sklerose bekannt. Nach dem Einmarsch britischer Truppen im 2. Weltkrieg wurden zwischen 1943 und 1960 24 Erkrankungen registriert.

Diese Migrationshypothese führte zu einer Reihe von Studien. Hier hat sich gezeigt, dass sowohl genetische Faktoren, als auch Rasse und Umweltfaktoren eine Rolle spielen (Compston et al., 1997). Das Erkrankungsrisiko für Migranten, die ihr Geburtsland vor dem 15. Lebensjahr verlassen, gleicht dem der Einwohner des neuen Heimatlandes. Emigrieren die Personen jedoch in höherem Alter, nehmen sie das Erkrankungsrisiko ihres Ursprungslandes mit. Aufgrund dieser Beobachtungen kann eine Verknüpfung der MS mit Umweltfaktoren in bestimmten geographischen Regionen vermutet werden, die in der Kindheit einwirken und nach einer Latenzzeit von einigen Jahren zur Manifestation der Erkrankung beitragen.

Eine familiäre Häufung konnte in Studien bewiesen werden. So findet sich in Zwillingsstudien für eineiige Zwillinge eine Konkordanzrate von 25- 30 %, bei zweieiigen Zwillingen von 2,3 % und für Geschwister von 1,9 % (Ebers et al., 1995). Bis zu 20 % der MS Patienten haben einen ebenfalls betroffenen Verwandten. Das Risiko ist für Verwandte 1. Grades mit 3,4- 5,1 % am höchsten (Sadovnick et al., 1988).

Bei den genetischen Faktoren scheint es eine Assoziation zu bestimmten Allelen des MHC Complexes (engl.: major histocompatibility complex = MHC) zu geben. Es handelt sich bei dem MHC um eine Gruppe von Genen die auf dem Chromosom 6 liegen und für die Humanen Leukozytenantigene (HLA) kodieren. Notwendig sind diese für die Antigenpräsentation bei immunologischen Reaktionen. Es besteht eine schwache Assoziation mit HLA-A3 und HLA-B7, sowie eine starke mit der D2-Region, insbesondere mit HLA-DR2/Dw2. Das Risiko an MS zu erkranken ist für die deutsche Bevölkerung etwa vierfach erhöht wenn das Allel HLA-DR2 exprimiert wird (Oksenberg et al., 1993).

2.1.4 Klinik der Multiplen Sklerose

Da bei der MS alle Bereiche des ZNS befallen sein können, gibt es unterschiedliche klinische Symptomatiken. Besonders häufig sind jedoch der Nervus opticus, das periventrikuläre Marklager, das Kleinhirn, der Hirnstamm sowie das Rückenmark betroffen. Auslösende Faktoren können unter anderem

hormonelle Umstellung unter Geburt und Stillzeit sein, Stress, sowie infektiöse Erkrankungen. Besonders häufig werden die folgenden Symptome beobachtet:

- **Optikusneuritis:** eine einseitige Visusminderung, die bis zur Amaurose führen kann (selten), fast immer reversibel ist und oftmals ein erstes Symptom einer sich entwickelnden MS darstellt.
- **Parästhesien:** sie treten sehr früh und häufig im Verlauf der MS auf, auch Schmerzen können vorkommen.
- **motorische Störungen:** oft treten asymmetrische Paresen vor allem an den unteren Extremitäten auf, ebenso sind Spastik und pathologische Reflexe oft vorhanden.
- **Störungen des vegetativen Nervensystems:** häufig treten Blasenentleerungsstörungen, Mastdarmfunktions- und Sexualitätsstörungen auf.
- **Kleinhirnsymptome:** es kommt zu Störungen der Koordination wie z.B. Tremor, Gangataxie oder Nystagmus.
- **kognitive und psychische Symptome:** oft frühzeitig im Krankheitsverlauf klagen die Patienten über starke Ermüdbarkeit (Fatigue) sowie Störungen der Gedächtnisfunktion, auch manisch-depressive Stimmungsschwankungen können in Spätstadien der Erkrankung auftreten.

Eine standardisierte Einschätzung des neurologischen Defizits der Erkrankung kann zum Beispiel durch den von Kurtzke 1983 aufgestellten Expanded Disability Status Scale (EDSS) vorgenommen werden. Hierbei wird anhand der Beeinträchtigung einzelner Funktionssysteme ein Wert zwischen 0 (keine Beeinträchtigung) und 10 (Tod durch MS) ermittelt.

2.1.4.1 Fatigue

Das Fatigue- Syndrom kommt bei ca. 80% aller von Multipler Sklerose betroffenen Patienten vor. Aufgrund der starken Auswirkungen wird meist das Arbeits- und Berufsleben erheblich beeinträchtigt, bis hin zum frühzeitigen Ausscheiden aus dem Beruf oder zum völligen Rückzug im privaten Leben. Die Empfindung des Fatigue- Syndrom wird von den betroffenen MS Patienten unterschiedlich

beschrieben, sowohl anfallsartige Müdigkeit, als auch Symptomverschlimmerung wie z.B. Sehschwäche, Konzentrations- oder Bewegungsschwierigkeiten können auftreten.

Zwischen dem Fatigue Syndrom bei gesunden Menschen und dem Auftreten bei MS Erkrankten gibt es einige Unterschiede. So kommt es in Verbindung mit MS meist zu schnellem, plötzlichem Auftreten, häufig jeden Tag. Auch trotz einer erholsamen Nacht kann die Fatigue morgens vorkommen. Außerdem wird sie oft durch Wärme hervorgerufen oder erschwert und ist normalerweise schwerwiegender als eine normale Fatigue.

Zur Diagnosestellung bzw. Quantifizierung einer Fatigue gibt es eine Reihe von Tests, meist in Form eines Fragebogens wobei bestimmte Aussagen bewertet werden sollen. Auch speziell für Fatigue bei Multipler Sklerose haben sich Skalen durchgesetzt (Abb.1-3).

Aussagen, die der Patient bewerten soll

1. Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin.
2. Körperliche Betätigung führt zu vermehrter Erschöpfung.
3. Ich bin schnell erschöpft.
4. Die Erschöpfung beeinflusst meine körperliche Belastbarkeit.
5. Die Erschöpfung verursacht häufig Probleme für mich.
6. Meine Erschöpfung verhindert körperliche Betätigung.
7. Die Erschöpfung hindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten.
8. Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden.
9. Die Erschöpfung hat Einfluß auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben.

Antworten/Einschätzung (1–7) zur Bewertung der oben aufgeführten Aussagen

- 1, stimmt überhaupt nicht;
- 7, ich stimme absolut damit überein

Abb. 1: Fatigue Severity Scale (FSS) nach Krupp et al., 1989

Aussagen, die der Patient bewerten soll

1. Hitze verstärkt meine Erschöpfung.
2. Lange Zeiten von Inaktivität verstärken die Erschöpfung.
3. Streß verstärkt meine Erschöpfung.
4. Depressive Verstimmung verstärkt meine Erschöpfung.
5. Kühle Temperaturen bessern meine Erschöpfung.
6. Positive Erfahrungen bessern meine Müdigkeit.

Antworten/Einschätzung (1–7) zur Bewertung der oben aufgeführten Aussagen

- 1, stimmt überhaupt nicht;
- 7, ich stimme absolut damit überein

Abb. 2: MS- spezifische Fatigue Severity Scale (MS-FSS) nach Krupp et al., 1995

Aufgrund meiner Erschöpfung während der letzten vier Wochen....	nie	selten	manchmal	häufig	fast immer
1. ... war ich weniger aufmerksam	0	1	2	3	4
2. ... hatte ich Schwierigkeiten, über längere Zeit Dinge zu verfolgen	0	1	2	3	4
3. ... war ich nicht in der Lage, klar zu denken	0	1	2	3	4
4. ... war ich ungeschickt und unkoordiniert	0	1	2	3	4
5. ... war ich vergeblich	0	1	2	3	4
6. ... mußte ich meine körperliche Betätigung einschränken	0	1	2	3	4
7. ... war ich wenig motiviert, Sachen, die mit körperlicher Anstrengung verbunden sind, zu tun	0	1	2	3	4
8. ... war ich wenig motiviert, an sozialen Aktivitäten teilzunehmen	0	1	2	3	4
9. ... war ich limitiert, Sachen außer Haus zu tun	0	1	2	3	4
10. ... hatte ich Schwierigkeiten, körperliche Anstrengungen über längere Zeit durchzuhalten	0	1	2	3	4
11. ... hatte ich Schwierigkeiten, Entscheidungen zu treffen	0	1	2	3	4
12. ... war ich wenig motiviert, Sachen zu tun, bei denen ich mich konzentrieren mußte	0	1	2	3	4
13. ... habe ich mich schwach gefühlt	0	1	2	3	4
14. ... habe ich mich körperlich nicht wohl gefühlt	0	1	2	3	4
15. ... hatte ich Schwierigkeiten, Sachen, bei denen ich mich konzentrieren mußte, zu beenden	0	1	2	3	4
16. ... hatte ich Schwierigkeiten, meine Gedanken zu Hause oder bei der Arbeit zusammenzuhalten	0	1	2	3	4
17. ... war ich nicht in der Lage, Dinge, die körperliche Anstrengung erfordern, zu beenden	0	1	2	3	4
18. ... war mein Denken verlangsamt	0	1	2	3	4
19. ... hatte ich Schwierigkeiten, mich zu konzentrieren	0	1	2	3	4
20. ... habe ich meine körperlichen Aktivitäten eingeschränkt	0	1	2	3	4
21. ... habe ich häufige oder längere Pausen gebraucht	0	1	2	3	4

Anleitung für die Auswertung der MFIS: Die einzelnen Punkte der MFIS können neben der Gesamtauswertung des MFIS drei Untergruppen (physisch, kognitiv und psychosozial) zugeordnet werden. Alle Subskalen sind so aufgebaut, daß höhere Punktwerte einer stärkeren Beeinträchtigung durch die Fatigue entsprechen.
Physische Subskala: Diese Skala reicht von 0 bis 36 Punkten. Sie kommt durch die Addition der Aussagen 4+ 6+ 7+ 10+ 13+ 14+ 17+ 20+ 21 zustande.
Kognitive Subskala: Diese Skala reicht von 0 bis 40 Punkten. Sie kommt durch Addition der Aussagen 1+ 2+ 3+ 5+ 11+ 12+ 15+ 16+ 18+ 19 zustande.
Psychosoziale Subskala: Diese Skala reicht von 0 bis 8 Punkte. Sie kommt durch Addition der Aussagen 8+ 9 zustande. Gesamt MFIS Wert Der Gesamtwert liegt zwischen 0 und 84 Punkten

Zimmermann C et al. Nervenarzt, 1999:566

Abb. 3: Modifizierte Fatigue Impact Scale (MFIS) nach Fisk et al., 1994

Anhand dieser Skalen lassen sich Punktwerte vergeben und es kann somit eine Einschätzung über den Schweregrades der Fatigue gewonnen werden.

Des Weiteren lassen sich auch Einteilungen in die drei Dimensionen der Fatigue vornehmen. Die Hauptausprägung kann sowohl physisch oder emotional sein, als auch kognitive Fähigkeiten betreffen. Bei physischer Müdigkeit sind die Hauptsymptome vor allem reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit, Schwäche, unüblicher Schlafbedarf, Müdigkeit und ein erhöhtes Ruhebedürfnis. Die emotionale Müdigkeit wird durch fehlende Motivation, reduzierte Energie, mangelnden Antrieb, Traurigkeit und Angst definiert. Handelt es sich vorwiegend um Konzentrations- und Denkstörungen sowie Schlafprobleme wird die kognitive Müdigkeit umschrieben. Ein möglicher Test um die Fatigue in eben diese drei Dimensionen zu differenzieren ist der Multidimensional Fatigue Inventory Test.

Da sehr viele Patienten mit MS von der Fatigue betroffen sind und es noch keine kausale Therapie gegen MS gibt, nimmt die symptomatische Therapie einen großen Stellenwert ein. Zur Behandlung der Fatigue gibt es eine Reihe von Medikamenten, die eingesetzt werden können.

Zurzeit kommen hier vor allem Amantadin (PK- Merz®), das zentrale Stimulans Pemolin (Tradon®) oder etwa Modafinil (Vigil®) in Frage. Auch 4-Aminopyridin und 3,4-Diaminopyridin können eingesetzt werden, jedoch ist eine Verabreichung aufgrund der Nebenwirkungen umstritten.

2.1.5 Verlaufsformen der Multiplen Sklerose

Es werden grundsätzlich 3 Verlaufsformen unterschieden.

- **schubförmig- remittierender Verlauf:** Es handelt sich die häufigste Gruppe aller Betroffenen. Bei etwa 80% der MS Erkrankten stehen Schubförmig verlaufende Symptome von mindestens 24 stündiger Dauer im Vordergrund. Diese Symptome sind vollständig oder auch nur partiell reversibel.
- **sekundär chronisch- progredienter Verlauf:** bei etwa 50% der Patienten mit primär schubförmig- remittierender MS kommt es innerhalb von 10 Jahren zu einer schleichenden Verschlechterung der Symptomatik ohne Remissionsphasen.

- **primär chronisch- progredienter Verlauf:** Es treten niemals Schübe Der Erkrankung auf, eine langsame Progredienz der Symptomatik steht im Vordergrund. Diese Verlaufsform führt meist frühzeitig zu bleibenden Behinderungen und hat eine schlechte Prognose.

Außerdem existieren Mischformen der Multiplen Sklerose, so z.B. chronisch-progrediente Verläufe mit Schüben.

2.1.6 Therapie der Multiplen Sklerose

Bei der Therapie der Multiplen Sklerose kann man eine Akutbehandlung durch Kortikosteroide sowie eine langfristige Behandlung zur Prophylaxe vom Fortschreiten der Krankheit unterscheiden.

Durch Kortikosteroide kommt es zu einer breiten und unspezifischen Hemmung von Entzündungsmechanismen. Sie eignen sich für die Therapie des akuten Schubs, ein sicherer Effekt auf die Langzeitprognose ist allerdings nicht nachgewiesen.

Die langfristige Behandlung der MS beschränkte sich bis Anfang der 90er Jahre auf unspezifisch wirkende Immunsuppressiva wie Azathioprin und Cyclosporin A sowie Zytostatika wie Mitoxantron, Methotrexat und Cyclophosphamid. Aufgrund eines teilweise ungünstigen Nebenwirkungsprofils werden z.Z. von diesen Substanzen vorwiegend Mitoxantron und Cyclophosphamid verwendet, für die ein Wirkungsnachweis besteht.

Die neueste Gruppe von Medikamenten zur Langzeitbehandlung von MS stellen die Interferone (IFN) dar. Sie wurden erstmals 1957 von Isaacs et al. beschrieben (Isaacs et al., 1957). Es handelt sich um natürlich vorkommende Proteine, von denen es über 20 verschiedene gibt.

Die Interferone zeigen die folgenden vier Wirkqualitäten:

- **immunmodulierend:** Betroffen sind vornehmlich die Aktivierung der T-Zellen in all ihren Subfamilien und die der natürlichen Killerzellen, die Aktivierung von Makrophagen und der B-Zellen mit der Antikörperproduktion. Ebenso die Induktion von HLA-Antigenen, TNF- α und TNF- β , und die Expression des Fc- Anteils des IgG.

- **antiviral:** Interferone, insbesondere das IFN- β , sind wirksam gegen alle Bislang geprüften humanpathogenen Viren in vitro (es fehlt demnach eine Virusspezifität), gegen alle akuten Viruserkrankungen in vivo und gegen chronische Viruserkrankungen, wenn das Virusgenom noch nicht im Zellgenom integriert ist.
- **antiproliferativ:** Interferone wirken auf alle sich teilenden Zellen. Der Mechanismus scheint auf der Fähigkeit der Interferone zu beruhen, den Zellzyklus im Übergang von der G1- zur G2- Phase anzuhalten. Besonders bei sich schnell teilenden Geweben tritt diese teilungshemmende Eigenschaft hervor, gleichgültig ob es sich um gut- oder bösartiges Gewebe handelt.
- **zelldifferenzierend:** Durch Einflussnahme auf endokrine Wachstumsfaktoren, der Hemmung oder Induktion von Onkogenen und der Modulation der Expression tumorassoziierter Antigene nehmen Interferone Einfluss auf neoplastische Zellen. Diese differenzieren von entarteten, entdifferenzierten Zellen wieder zu normalen Zellen.

Zurzeit sind in Deutschland 3 β - Interferone zur Behandlung der schubförmig-remittierend verlaufenden MS zugelassen: Interferon- β 1a (Avonex™), Interferon- β 1a (Rebif®) und Interferon- β 1b (Betaferon®).

2.2 Modafinil

Es handelt sich bei Modafinil um ein Medikament, das 1998 erstmals von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA für die Behandlung von Menschen, die an Narkolepsie leiden, zugelassen wurde. Auch das Militär hat es erfolgreich als Muntermacher an Piloten getestet, selbst nach 40 Stunden Dauereinsatz arbeiteten die Piloten exakt und konzentriert, ohne dass Ermüdungserscheinungen auftraten.

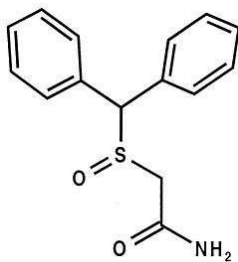


Abb. 4: Strukturformel von Modafinil

Die Wirkung von Modafinil ist nicht genau bekannt. Studien haben gezeigt, dass Modafinil die Serotonin Ausschüttung im zentralen Nervensystem beeinflussen kann (Ferraro et al., 2000). Neue pharmakologische Veröffentlichungen zeigen außerdem eine Blockierung der Wiederaufnahme von Noradrenalin an den schlafherzeugenden Neuronen (Gallopín et al., 2004). Dieser Mechanismus könnte für die schlafhemmende Wirkung verantwortlich sein.

In Deutschland ist Modafinil seit 2003 sowohl für die Behandlung der Narkolepsie als auch für die des Schlafapnoe- Syndrom zugelassen. Es gibt jedoch auch andere Patientengruppen, bei denen Modafinil mit positivem Effekt eingesetzt werden konnte. So z.B. in Studien bei Patienten mit Depressionen (Menza et al., 2000), Parkinson (Hogel et al., 2002), oder Schizophrenie (Turner et al., 2004).

Modafinil ist betäubungsmittelpflichtig, da es eine stimulierende Wirkung aufweist. Das tatsächliche Abhängigkeitspotential wird jedoch als sehr gering eingestuft.

2.3 Transkranielle Magnetstimulation

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine neurophysiologische, nicht invasive Methode, mit der kortikale Neuronen durch ein zeitlich veränderliches Magnetfeld in ihrer elektrischen Aktivität beeinflusst werden können. Die moderne TMS wurde erstmals 1985 von Anthony Barker zur Stimulation des motorischen Kortex angewandt und wird in der neurologischen Diagnostik eingesetzt, um die Integrität der motorischen Bahnen zu untersuchen und die zentrale Latenz magnetisch evozierter Potentiale (MEP) zu messen.

2.3.1 physikalische Grundlagen

Das Prinzip des TMS beruht auf der physikalischen Theorie der Elektrodynamik. Einer von der Stromstärke I durchflossene Spule mit n Schlingen pro Meter (m) erzeugt ein einem Permanentmagnet ähnliches Magnetfeld B .

$$B \sim n \cdot I$$

Induktion:

Die Veränderung eines Magnetfeldes B über die Zeit t erzeugt ein elektrisches Feld E , das senkrecht auf den Feldlinien des Magnetfelds B steht.

$$E \sim dB/dt$$

Wenn man geladene Teilchen (z.B. Ionen des Nervensystems) in ein E-Feld bringt, wirkt eine Kraft auf diese, abhängig von der Ladung der Ionen sowie Richtung und Dichte des E-Felds (Feldlinien von + zu -). Dieses Prinzip findet seine Anwendung auch bei der TMS. Die Richtung des induzierten E-Feldes ist der des Stroms in der Spule entgegengesetzt

(Abb. 5).

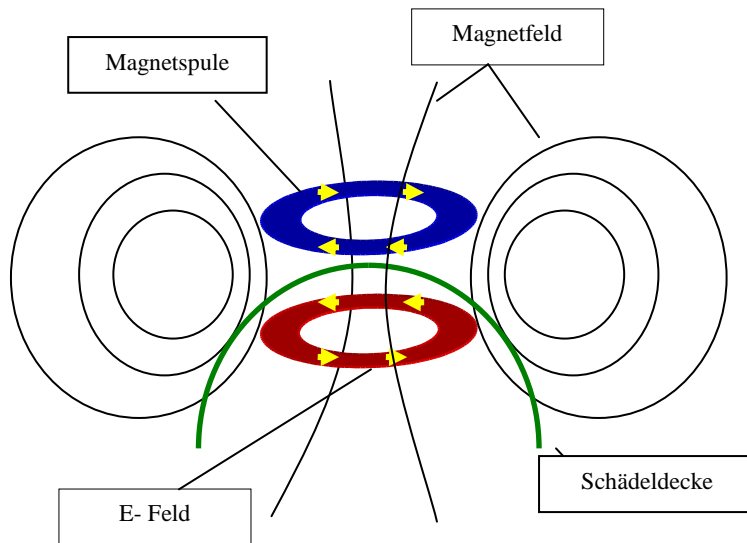


Abb. 5: Schematische Darstellung des Stroms I (blau), des Magnetfeldes und des E-Feldes (rot) und deren Richtungen bei einer TMS

Die Form des magnetischen Feldes und somit Richtung und Stärke des induzierten E- Feldes wird von der Spulenform bestimmt. Es gibt sowohl Rundspulen als auch achtförmige Spulen. Die runde Spulenform erzeugt ein relativ großflächiges elektrisches Feld und bewirkt dadurch die Stimulation von großen Kortexarealen. Durch Anlegen nur eines Bogens der Spule wird die Spezifität der Stimulation erhöht. Eine achtförmige Spule wird aus zwei runden Spulen gebildet. Die Ströme in den zwei Spulen sind gegenläufig. Durch die Addition der Magnetfelder unter dem Berührungspunkt der Spulen wird hier ein lokal sehr begrenztes E- Feld induziert. Dieser Bereich beträgt in etwa 2x2 cm. Die äußeren Anteile des E-Feldes wirken normalerweise nicht stimulierend, da die Spule meist am Verbindungspunkt am Kopf anliegt, und so die „Flügel“ der Spule zu weit vom Kopf entfernt sind, um ein wirksames E-Feld im Kopf ausbilden zu können.

2.3.2 physiologische Grundlagen

2.3.2.1 Stimulation des motorischen Kortex

Wird der motorische Kortex durch transkranielle Magnetstimulation erregt, kommt es zur Reizweiterleitung über das descendierende kortikospinale motorische System. Bei überschwelliger Stimulation kann man im Zielmuskel ein magnetisch

evoziertes Potential (MEP) ableiten. Es handelt sich hierbei um eine Weiterleitung der Erregung über mehrere Synapsen und Nerven. Zuerst erfolgt über die Stimulation eine Aktivierung des motorischen Kortex, dann läuft die Erregung über kortikospinale Bahnen.

Der Impuls wird auf spinaler Ebene an der Vorderhornzelle umgeschaltet und über das periphere Motorneuron zum Zielmuskel weitergeleitet. Als Effektoren der transkraniellen Reizung sind die in Area 4 nach Brodmann (primär motorischer Kortex) sitzenden schnell leitenden großkalibrigen Pyramidenzellen anzusehen.

Heute geht man davon aus, dass eine transsynaptische Erregung der Pyramidenzellen durch den Magnetreiz erfolgt und diese eine Serie von absteigenden Impulswellen generieren (= indirekte Wellen / I-Wellen) (Hess und Ludin, 1988). Dafür spricht, dass bei direkter elektrischer Stimulation des motorischen Kortex, bei der die Pyramidenzellen direkt am Axonhügel oder am ersten Schnürring erregt werden, D- Wellen (direkte Wellen) entstehen. Diese haben eine im Durchschnitt 2 ms kürzere Latenzzeit (Hess und Ludin, 1988). Erst bei höheren Reizstärken kann auch bei der Magnetstimulation die gleiche Latenzzeit wie bei der elektrischen Reizung erreicht werden.

Wahrscheinlich werden bei höherer Reizstärke die Pyramidenzellen auch direkt am Axonhügel aktiviert und daher D- und I-Wellen erzeugt (Day et al., 1989).

Durch die deszendierenden Erregungswellen kommt es zu einer vorwiegend monosynaptischen Erregung der spinalen α -Motoneurone. Es werden jedoch mehrere erregende postsynaptische Potentiale benötigt, um diese Motoneurone bis zur Entladungsschwelle zu depolarisieren. Es gibt jedoch Möglichkeiten, diesen Bedarf durch fazilitierende Maßnahmen deutlich zu reduzieren und dadurch die Reizantwort des Muskels steigern (siehe 2.3.2.2).

2.3.2.2 Fazilitierung der Reizantworten

Eine Besonderheit der MEP ist die Tatsache, dass die Muskelantworten durch willkürliche tonische Kontraktion des Zielmuskels verändert werden können, man nennt diesen Vorgang Fazilitierung. Das bedeutet, dass es bei willkürlicher Vorinnervation und gleich bleibenden Reizstärken zu einer Amplitudenvergrößerung der Muskelantworten sowie einer Absenkung der motorischen Schwelle kommt (Hess et al., 1987). Die Ursache hierfür liegt unter

anderem in einer Voraktivierung der Alpha- Motoneurone. Aufgrund einer stärkeren Synchronisierung kommt es bereits beim ersten oder zweiten Korteximpuls zu einer Weiterleitung. Die Fazilitierung ist vom Ausmaß der Vorinnervation abhängig, ab einer Vorinnervation von etwa 10% der Maximalkraft lässt sich ein Plateau beobachten (Hess und Ludin 1988). Auch andere Faktoren wie zum Beispiel Augen- oder Gesichtsbewegungen sowie das Vorstellen eines Bewegungsablaufes können die Amplitude beeinflussen. Daher muss bei Durchführung einer Messung darauf geachtet werden, dass die Probanden möglichst eine entspannte Haltung einnehmen sowie eine Vorinnervation unterlassen. Durch geeignete graphische oder akustische Darstellung der Muskelaktivität lässt sich dies auch während der Messung kontrollieren und ggf. korrigieren.

2.3.2.3 Inhibition der Reizantworten

Bei der TMS kommt es sowohl zu exzitatorischen, als auch zu inhibitorischen Verhaltenseffekten der Neurone. Zurückzuführen ist dies auf eine zufällige Aktivierung von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen in dem Stimulationsareal. Dies ist sowohl vom ausgeschütteten Transmitter, der bei Depolarisation an der Synapse freigesetzt wird, als auch von den Rezeptoren an der Postsynapse abhängig. In der vorliegenden Arbeit wurde die kortikale postexzitatorische Innervationsstille (silent period) untersucht.

Bei der silent period führt ein transkranieller Magnetreiz zu einer Suppression der Muskelaktivität in einem zuvor aktivierten Muskel. Diese Abschwächung kehrt dann wieder zur Baseline zurück, manchmal mit einem Overshoot.

Die Länge und Tiefe dieser „silent period“ hängt u.a. von der Aufgabe, der Muskelkontraktion und der Stimulusintensität ab.

Man nimmt an, dass der frühe Anteil der silent period auf eine verminderte spinale Erregung zurückzuführen ist, der spätere Anteil dagegen kortikalen Ursprungs ist und über die Erregung inhibitorischer (GABA-B-erger) kortikaler Interneurone vermittelt wird (Werhahn et al., 1999; Chen et al., 2000).

2.3.2.4 Untersuchte Muskeln

Am besten für die Magnetstimulation eignen sich die kleinen Handmuskeln, da sie ein relativ großes kortikales Repräsentationsgebiet im primär motorischen Kortex und eine niedrige motorische Schwelle aufweisen.

Des Weiteren lässt sich das primär motorische Handareal aufgrund seiner oberflächlichen Lage im Bereich der Hirnkonvexität problemlos stimulieren.

2.3.3 Sicherheit und Nebenwirkungen der TMS

In den vergangenen Jahren wurde die Methode der TMS intensiv durch Tierversuche und Probandenstudien untersucht. In keiner der zahlreichen bisherigen Studien mit einer Ausnahme (Gates et al., 1992) waren pathologische Befunde oder nachhaltige Veränderungen des zerebralen Blutflusses nach TMS nachweisbar (Tsubokawa et al., 1989; Sgro et al., 1991).

Counter (1993) untersuchte die Auswirkung einer intensiven TMS- Anwendung (1000 Stimuli, 2,0 Tesla) an Kaninchen. In dieser Studie fanden sich weder Veränderungen in den kernspintomographischen Bildern, noch fanden sich in den histopathologischen Untersuchungen am Gehirn nachweisbare strukturelle Schädigungen.

Ebenso wenig konnten während der Anwendungen schädliche Auswirkungen auf Vitalparameter wie Herzfrequenz oder Atmung festgestellt werden.

Bei einigen Patienten wird die TMS insbesondere bei höheren Intensitäten und Frequenzen in unterschiedlichem Maß als unangenehm empfunden. Dies ist auf eine gleichzeitige Erregung von oberflächlichen Muskeln und sensorischen Nervenfasern zurückzuführen und kann im Einzelfall die Anwendung der TMS limitieren. Ein vorübergehendes Auftreten von Spannungskopfschmerzen wird je nach Studie mit einer Häufigkeit zwischen ca. 5% bis 20% berichtet (George et al., 1999).

Über mögliche Langzeitfolgen ist bisher wenig bekannt, jedoch wird TMS seit über 10 Jahren angewandt und Informationen über schädliche Langzeiteffekte gibt es zurzeit nicht. Ein nicht zu vernachlässigendes Risiko ist die Möglichkeit, dass insbesondere durch hochfrequent repetitive TMS (rTMS) epileptische Anfälle ausgelöst werden können. Bisher sind weltweit bei mindestens 8 Personen nach rTMS epileptische Anfälle aufgetreten (Wassermann, 1998).

In einer Studie zur Sicherheit bei der Anwendung von TMS stellte Pascual- Leone (Pascual-Leone et al., 1993) Sicherheitskriterien vor.

Diese beinhalteten den Ausschluss bei einer vorbestehenden Krampfbereitschaft, die Durchführung von TMS nur unter ärztlicher Aufsicht, sowie die jeweilige Ermittlung der individuellen motorischen Schwelle.

Wegen der Gefahr der Erhitzung oder Bewegung müssen Probanden mit metallischen Gegenständen im Kopf oder in der Nähe des Kopfes sowie Probanden mit Herzschrittmachern, Medikamentenpumpen etc. ausgeschlossen werden.

Auch in der vorliegenden Arbeit wurden diese Sicherheitsrichtlinien erfüllt. Eine ausführliche Übersicht über Sicherheitsaspekte bei TMS findet sich bei Lorberbaum und Wassermann aus dem Jahre 2000.

<u>Nebenwirkungen</u>	<u>Kontraindikationen</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Epileptische Anfälle (Einzelfälle) • vorübergehende Kopfschmerzen • Kurzzeiteffekte auf Stimmung, neuropsychologische Leistungen, Hormonspiegel u.a. • Verschiebung der Hörschwelle (so weit bekannt, vorübergehend) 	<ul style="list-style-type: none"> • Metallische Objekte im Kopf (ausgenommen Zahnprothesen) • Implantierte Pumpensysteme • Herzschrittmacher • Cochlea- Implantate • Erhöhter intrakranieller Druck, Schädel-Hirn-Trauma, Infarkte, neurochirurgische Eingriffe • Epilepsie oder epileptische Anfälle in der Vorgeschichte • Schwangerschaft

Abb. 6: Sicherheitsrichtlinien zur Durchführung der TMS, nach Pascual- Leone 1993

2.3.4 TMS in der Forschung

Die TMS wird heute in der Forschung in vielfältiger Weise eingesetzt. Es gibt eine große Zahl an Veröffentlichungen, deren zentraler Anteil neue neurophysiologische und neuropsychologische Befunde sind.

Schon von Beginn an wurde TMS als eine Methode des Brain-Mapping, d.h. zur funktionellen Lokalisierung kortikaler Rindenzonen eingesetzt. Die topographischen Untersuchungen motorischer kortikaler Repräsentationen sind u.a. von Wassermann, Levy und Classen beschrieben (Wassermann et al., 1992, 1993; Levy et al., 1991; Classen et al., 1998). Ferner konnte die Plastizität der motorischen Gehirnfunktionen nach Lernen (Pascual-Leone et al., 1999), nach Schlaganfällen (Giesen et al., 1994) und bei anderen erworbenen und angeborenen Hirnveränderungen (Cohen et al., 1991) nachgewiesen werden.

Durch Applikation von rTMS über der Broca-Region konnte erstmals non-invasiv eine reversible, vollständige Inhibition der Sprachproduktion während der Stimulation induziert werden (Pascual-Leone et al., 1991; Epstein et al., 1996).

Auch zur Therapie von verschiedenen Krankheitsbildern kann TMS eingesetzt werden. Bei Parkinson-Patienten führte rTMS über dem motorischen Kortex zu einer Abnahme der Wahlreaktionszeiten und einer Zunahme der Bewegungsgeschwindigkeit bei gleich bleibender Fehlerrate. Der Effekt hielt mehrere Stunden an. Der genaue Wirkungsmechanismus ist noch unklar.

Zur Behandlung von Depressionen kann rTMS, ähnlich wie die Elektrokrampftherapie, jedoch ohne die Auslösung eines epileptischen Anfalls eingesetzt werden.

In Untersuchungen von George et al., 1995 kam es nach wiederholter links frontaler rTMS (80% der motorischen Schwelle, mit 20 Hz für 2s über 5 Tage) zu einer anhaltenden Remission der depressiven Symptomatik.

3. Material und Methoden

3.1 Material

Test d2 - Prof. Dr. Rolf Brickenkamp (9. Auflage: 2002)

Nine Hole Peg Test

Magnetstimulator Magstim 200 HP (The Magstim Comp., Dyfeld, UK)

Bistim- Einheit (The Magstim Comp., Dyfeld, UK)

Rundspule mit einem Durchmesser von 14 cm (The Magstim Comp., Dyfeld, UK)

Nervenstimulator Digitimer D 180 (Digitimer Ltd., UK)

Analog-Digital-Konverter CED1401 (Cambridge Electronic Design Cambridge, UK)

Tönnies Elektromyographen (Tönnies Medizinische Elektronik Freiburg, Deutschland)

EKG Klebeelektrode (Red Dot 3M, 3M Health Care, Deutschland)

Datenanalyseprogramm Signal V.2.10 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK)

SPSS Version 13.0 (SPSS GmbH Software, Deutschland)

3.2 Methoden

3.2.1 Patienten

Im Zeitraum von 2003- 2005 wurden 23 Patienten im Alter von 24 – 64 Jahren (Mittelwert 42,9 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Es handelte sich hierbei um 15 Frauen und 8 Männer, 17 waren Rechtshänder, 6 Linkshänder (Tabelle 1). Die Patienten stammten alle aus dem Patientenkollektiv der am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf durchgeführten HAGIL- Studie. Es bestand hierbei eine enge Zusammenarbeit mit der Neurologischen Poliklinik des UKE.

Die Hagil Studie (Studennummer 2011 der Hamburger Ethikkommission) ist eine plazebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie zum Wirksamkeitsnachweis von Modafinil bei Fatigue bei Multipler Sklerose.

Patient	Geschlecht	Alter	Händigkeit
1	w	53	r
2	m	47	r
3	w	46	r
4	w	43	r
5	w	55	r
6	m	64	r
7	m	24	r
8	w	44	l
9	m	36	l
10	w	30	r
11	w	53	r
12	m	37	l
13	m	52	r
14	w	50	r
15	w	27	r
16	w	36	r
17	w	46	r
18	w	35	l
19	w	32	l
20	m	35	r
21	m	49	l
22	w	53	r
23	w	41	r

Tabelle 1: Patientendaten (Alter: Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung; Geschlecht: m= männlich, w= weiblich; Händigkeit: r= Rechtshänder, l= Linkshänder)

Die Studienmedikation bestand aus 100 mg Modafinil (Vigil®) täglich in der ersten Studienwoche, sowie 200 mg Modafinil (Vigil®) tgl. ab der 2. Studienwoche für weitere 7 Wochen. Die andere Hälfte der Patienten erhielt ein in gleicher Weise dosiertes Placebo.

Die Patienten wurden für die HAGIL- Studie sorgfältig ausgewählt, um größtmögliche Strukturgleichheit zu erzielen. Mittels eines vorher festgelegten Kriterienkatalogs wurden die Patienten auf ihre Eignung zur Teilnahme an der Studie untersucht. Nur wenn alle Kriterien erfüllt wurden, war eine Teilnahme möglich. Die entsprechende Kriterienliste ist in Abbildung 7 dargestellt.

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Sichere Multiple Sklerose (McDonald Kriterien) • Keine Steroidtherapie in den letzten 4 Wochen • EDSS < 7.0 • Keine immunsuppressive Therapie in den letzten 4 Wochen • Kein Interferon am Tag vor der Untersuchung • Patienten müssen Versuchsablauf und dessen Erfordernisse und Risiken verstehen (kein höheres kognitives Defizit) • FSS \geq 4.0 (7 stufig) bzw. FSS \geq 3.0 (5 stufig) 	<ul style="list-style-type: none"> • Unsichere Diagnose • Aktueller Schub • Neue Medikation, die Müdigkeit induzieren könnte innerhalb der letzten 4 Wochen • Schwere Depression (HALEMS) • Größere neuropsychologische Defizite oder psychiatrische Auffälligkeiten • Andere schwere Begleiterkrankung • Minderjährigkeit • Kontraindikation für Modafinil • Überempfindlichkeit für Modafinil • Abhängigkeitserkrankung in der Vorgeschichte

Abb. 7: Kriterien für den Einschluss in die HAGIL- Studie

Beim HAGIL- Studieneinschluss wurden alle Patienten schriftlich auf die Möglichkeit hingewiesen, weitergehend an den hier durchgeführten Untersuchungen teilzunehmen. Bei interessierten Patienten wurde bei der Einschlussuntersuchung auf die Eignung zur Magnetstimulation (siehe Kapitel 2.3.3) insbesondere Kontraindikationen geachtet. Alle Untersuchungen wurden von einem erfahrenen Neurologen durchgeführt.

Falls keine Ausschlusskriterien bestanden, haben die Patienten schriftlich ihre Zustimmung auf den entsprechenden Studienformblättern erklärt.

Von den 23 für die Magnetstimulation eingeschlossenen Patienten erhielten 13 das Medikament Modafinil sowie 10 ein Placebopräparat nach o.a. Schema. Die Medikation wurde separat von den Medikamenten der HAGIL Studie verblindet, so dass auch bei der hier beschriebenen Fragestellung ein plazebokontrolliertes,

randomisiertes Doppelblindstudiendesign eingehalten wurde. Alle Medikamente wurden im Rahmen der HAGIL- Studie verabreicht, von meiner Seite erfolgte keine Medikamentenapplikation.

3.2.2 Zeitlicher Ablauf

Der d2- Test, der Nine Hole Peg Test sowie die Messungen mittels TMS wurden zu 3 Zeitpunkten durchgeführt (Abb. 8). Ohne Medikation, 2,5- 3 Stunden nach Ersteinnahme sowie nach 8wöchiger Einnahme. Der Zeitpunkt zur Messung ca. 3 Stunden nach Ersteinnahme wurde unter Berücksichtigung des maximalen Modafinil Plasmaspiegel gewählt (Moachon et al., 1996). Dieses Vorgehen wurde bereits bei vorangegangenen Studien zur Untersuchung von medikamenteninduzierten Änderungen der motorischen Erregbarkeit mittels TMS verwendet (Ilic et al., 2002; Liepert et al., 1997, 2001).

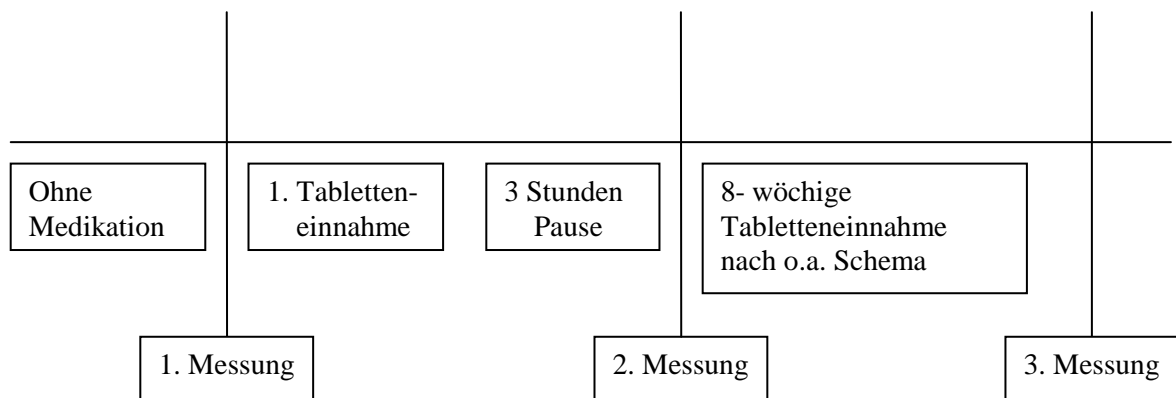


Abb. 8: Darstellung des zeitlichen Studienablaufes

Aufgrund von Medikamentennebenwirkungen (z.B. Kopfschmerzen, Übelkeit, Infektionen, Nervosität, Angstzustände und Schlaflosigkeit) und daraus resultierenden Studienabbrüchen bzw. mangelnder Eignung für alle Untersuchungen variieren die Patientenzahlen bei den einzelnen Tests. Die jeweilige Anzahl der Patienten wird im Ergebnis teil angegeben.

3.2.3 Konzentrations- und motorische Tests

3.2.3.1 D2 Aufmerksamkeitstest

Zur Messung der Aufmerksamkeit der Patienten wurde hier der d2-Aufmerksamkeitstest von R. Brickenkamp (1962; 9. Auflage: 2002) verwendet. Es handelt sich hierbei um einen der am häufigsten verwendeten psychologischen Tests in Deutschland. Er wird unter anderem bei folgenden Untersuchungen angewandt: Verkehrspsychologie (Kraftfahrer; medizinisch-psychologische Untersuchungsstellen des TÜV; Gefahrguttransporte), klinisch-psychologische Forschung (Vergleich von Patientengruppen, Therapieverlaufskontrolle, Rehabilitation), Pharmakopsychologie, Pädagogische Psychologie / Schulpsychologie, Sportpsychologie, Militärpsychologie.

Der Test ist entworfen worden, um die individuelle, "auf externe visuelle Reize bezogene Konzentrationsleistung" (Brickenkamp, 1994) zu ermitteln.

Konzentrationsleistung wird dabei verstanden als die Koordination der Verhaltenskomponenten Tempo/ Quantität, Qualität und zeitlicher Verlauf der Leistung.

Die quantitative Komponente ist im d2-Test durch die zeitliche Begrenzung gegeben, die qualitative Komponente ist durch das Erfordernis gegeben, den Details der dargebotenen Reize genaueste Aufmerksamkeit zu widmen.

Die Aufgabe besteht für die Versuchspersonen darin, aus einer Reihe von ähnlichen Reizen (Buchstaben "p", "d" mit jeweils keinem, einem oder zwei Strichen oberhalb oder unterhalb des Buchstabens) diejenigen herauszufinden und anzustreichen, bei denen es sich um ein "d" mit zwei Strichen (also entweder zwei Striche oberhalb, zwei Striche unterhalb, oder ein Strich oberhalb und ein Strich unterhalb des Buchstabens d) handelt (Abb. 9).

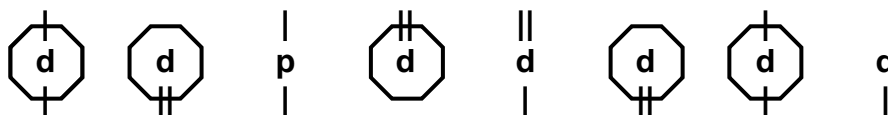


Abb. 9: Beispiel der durchzustreichenden Zeichen des d2- Testes

Das Verhältnis durchzustreichende / nicht durchzustreichende Zeichen beträgt 1:1,2. Insgesamt sollen 14 Zeilen mit jeweils 47 Zeichen bearbeitet werden, wobei jedoch pro Zeile eine zeitliche Begrenzung von 20 Sekunden vorgesehen ist, die durch den Versuchsleiter kontrolliert wird.

Die Testdurchführung erfolgte in einem ruhigen Raum, wobei der Patient an einem Tisch saß. Zuerst wurde der Test gemäß der Testanleitung genau erklärt, eventuelle Fragen der Patienten wurden geklärt. Danach wurde ein Probedurchlauf in dem dafür vorgesehenen Feld durchgeführt, um eventuell noch bestehende Unklarheiten auszuschließen. Erst jetzt erfolgte der eigentliche Test, wobei wie oben angegeben pro Zeile 20 Sekunden zur Verfügung standen und insgesamt 14 Zeilen zu bearbeiten waren. Die Zeiterfassung erfolgte durch einen handelsüblichen Chronographen des Untersuchers.

3.2.3.2 Nine Hole Peg Test

Zur Messung der feinmotorischen Leistungen wurde der Nine Hole Peg Test verwendet. Es handelt sich hierbei um einen sehr häufig verwendeten Steck/Zeittest. Er wird u.a. verwendet, um motorische Fähigkeiten in der Neurologie, besonders auch bei Multipler Sklerose, zu beurteilen (Goodkin et al., 1988; Storr et al., 2006). Auch bei Wirksamkeitsnachweisen von Medikamenten wird er eingesetzt. So beruht der Erfolg einer Studie über die Anwendung von Methotrexat bei MS- Patienten letztendlich auf dessen positivem Ausgang (Goodkin et al., 1995).

Der Test wird an einem Holz- oder Plastikblock mit 9 Löchern durchgeführt. Auf ein Kommando hin wird die Stoppuhr gestartet und der Patient beginnt, so schnell wie möglich, neun Steckhölzchen in die Löcher zu stecken. Sind alle Löcher gefüllt, müssen alle Steckhölzchen wieder entfernt werden. Dabei darf immer nur mit der dominanten Hand (rechts- oder linkshändig) gearbeitet werden, und jedes Steckhölzchen ist einzeln zu bewegen. Die Zeit, die benötigt wird, um alle Hölzer einmal ein- und wieder auszustecken, wird gemessen.

Der Test wurde in ruhiger Umgebung durchgeführt um Ablenkungen der Patienten zu vermeiden. An einem Tisch wurde der Test aufgebaut und in o.a. Weise

durchgeführt. Da es bei diesem Test einen großen Lerneffekt gibt, mussten alle Patienten vor der entscheidenden Zeitbeurteilung 2 Versuche durchführen. Erst danach erfolgte die entscheidende Messung, wobei 2 Durchläufe gewertet wurden. Auch hier wurde die Zeit durch den Chronographen des Untersuchers erfasst.

3.2.4 Elektrophysiologische Untersuchungen

3.2.4.1 Versuchsaufbau

Bei der Magnetstimulation saßen die Patienten während des Versuchs in einem bequemen Sessel, um möglichst eine entspannte Atmosphäre zu schaffen. Die Hand, an der die Ableitungen erfolgten, lag entspannt auf einem Kissen, der Arm leicht gebeugt. Mit der Magnetstimulation wurden nun durch kortikale Stimulation magnetisch evozierte Potentiale (MEP) ausgelöst (s.u.), die mit Oberflächenelektroden vom Musculus interosseus dorsalis I abgeleitet wurden.

Vor dem Anbringen der Oberflächenelektroden wurde die Haut mit Elektrodenpaste bestrichen, um den Hautwiderstand zu senken. Die Elektroden wurden mit Pflaster fixiert. Die aktive Elektrode wurde hierbei direkt über dem Muskelbauch des Zielmuskels platziert, die Referenzelektrode an der lateralen Seite des Zeigefingermittelgliedes. Ein Erdungskabel wurde am entsprechenden Unterarm mittels einer EKG Klebelektrode (Red Dot 3M, 3M Health Care, Deutschland) angebracht.

Der M. interosseus dorsalis I wurde zuvor durch Abduktion des Zeigefingers ertastet und mit den Elektroden versehen. Um sicherzustellen, dass der Muskel nicht vorinnerviert war, wurde dem Patienten und dem Untersucher während der gesamten Messung ein Audiosignal der Muskelaktivität dargeboten. So konnte der Patient bei Bedarf aufgefordert werden, sich zu entspannen oder die Position des Armes etwas zu verändern.

Es wurde mit dem Magnetstimulator -Magstim 200 HP sowie einer Standardrundspule mit einem Durchmesser von 14 cm gearbeitet. Zur Messung der Doppelimpulse wurde des Weiteren eine Bistim Einheit verwendet, um zwei Magnetstimulatoren zusammen zu schalten. Alle Geräte waren von „The Magstim

Comp., Dyfeld, UK“. Die bei den Untersuchungen verwendete Reizstärke wird in Prozent der maximalen Reizintensität des Gerätes angegeben.

Die registrierten Muskel-Summenaktionspotentiale wurden mittels eines Tönnies Elektromyographen (Bandpassfilter zwischen 10 Hz und 1 kHz; Tönnies Medizinische Elektronik, Freiburg, Deutschland) verstärkt und mit Hilfe eines Analog-Digital-Konverters (Cambridge Electronic Design, CED 1401, Cambridge, UK) in digitale Signale umgewandelt.

Auf einem PC mit dem Datenanalyseprogramm Signal V.2.10 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) wurden die Daten aufgezeichnet.

3.2.4.2 Versuchsablauf

Zuerst wurde die kortikale Region aufgesucht, deren Stimulation MEP's im Zielmuskel hervorrief. Dies erfolgte durch Reize mit sicher überschwelliger Intensität, wobei die Spule über dem Schädel bewegt wurde. Aufgrund der grafisch dargestellten Reizantwort am Computer wurde die Position der Spule mit einem Stift an derjenigen Stelle markiert, die zur größtmöglichen Amplitude führte. Somit konnte auch nach Absetzen der Spule jederzeit die entsprechende Position wieder aufgefunden werden.

Dann erfolgte das Festlegen der individuellen motorischen Schwelle. Hierbei handelt es sich um die prozentuale Ausgangsleistung des Magnetstimulators, bei dem ein MEP von 50-100 μ V in 5 von 10 Fällen gemessen werden kann. Dieses Schwellenkriterium liegt zwischen dem Kriterium von 20 μ V, das von Mills (Mills et Nithi, 1997) festgelegt wurde, und dem Schwellenkriterium von 100 μ V, das Rossini verwendet hat (Rossini et al., 1994).

Um diese Schwelle zu ermitteln, wurde die Spule an der markierten Position aufgesetzt und die Ausgangsleistung des Stimulators wurde von sicher überschwellig langsam reduziert, bis sich bei 5 von 10 Reizen noch eine entsprechende Reizantwort erzeugen ließ. Die dazu nötige Leistung des Magnetstimulators wurde anschließend als 100% Schwelle dem Patienten zugeordnet. Jetzt erfolgten die eigentlichen Messungen, wobei immer in derselben Reihenfolge 4 verschiedene Aufbauten verwendet wurden.

- **Paired pulse**

Als paired pulse bezeichnet man einen magnetischen Doppelreiz, d.h. es werden 2 Reize mit festzulegenden Abständen erzeugt. Die Abstände zwischen den Pulsen wurden auf 2, 3, 6, 7, 10, und 15 ms festgelegt. Es wurden insgesamt 72 Magnetreize gegeben, wobei es sich um 48 Doppelreize (je 8 mit den o.a. Abständen) und 24 Einzelreize handelte. Die Stimulusabfolge wurde durch den Stimulationsrechner randomisiert.

Als Stimulusintensität wurde ausgehend von der patienteneigenen Schwelle (s.o.) eine Intensität von 80% für den ersten, konditionierenden Reiz und 120% für den Testreiz verwendet.

Durch diesen Aufbau kann die intracortical inhibition (ICI) und intracortical facilitation (ICF) gemessen werden (siehe Auswertung) (Kujirai et al., 1993).

- **Silent period**

Als silent period bezeichnet man eine Zeitspanne, in der der Patient nach einem Magnetreiz nicht in der Lage ist, EMG- Aktivität zu generieren.

Bei dieser Messung musste der Patient mit einer definierten Kraft, welche über einen mitangeschlossenen Kraftmesser registriert wurde, einen kleinen Gummiball zusammen drücken. Bei dem so vorinnervierten Muskel ist im Anschluss an den Magnetreiz eine abrupte Stille der EMG-Aktivität zu verzeichnen. Die Dauer dieser Phase ist insbesondere von der Stimulationsintensität abhängig und verlängert sich bei höheren Reizstärken. Dieser Zeitraum wird als silent period bezeichnet.

Es wurden 5 Messungen der silent period mit 150% der motorischen Schwelle vorgenommen unter etwa 20% Muskelvorinnervation.

- **Stimulus response curve**

Zur Messung der stimulus response curve wurden je 5-7 Einzelreize mit verschiedenen Intensitäten gegeben. Die Messung der stimulus response curve erfolgte mit 100%, 110%, 120%, 130%, 140% und 150% Schwellenintensität (Ridding and Rothwell, 1997).

- **M- Antwort**

Durch elektrische Reizung eines Nerven kann man verschiedene Reflexe/ Wellen auslösen.

Bei Reizung mit geringer Intensität spricht man vom H-Reflex (Hoffmann-Reflex). Zuerst werden die leichter erregbaren Ia- Afferenzen erregt, die dann (nach Umschaltung im Rückenmark) eine H-Welle (H-Antwort) in die Efferenzen zurückschicken. Stärkere Ströme depolarisieren auch direkt die Efferenzen der alpha- Motoneurone, es kommt nur noch zu einer M-Welle (M-Antwort).

Diese M- Antwort wurde bei allen Patienten gemessen. Hierzu erfolgte eine periphere Nervenstimulation (maximale Spannung 750 Volt, Impulsbreite 50 μ s), die mit einem Elektrostimulator vom Typ Digitimer Stimulator D180 (Digitimer Ltd.,UK) durchgeführt wurde. Die Elektrode wurde über dem Nervus ulnaris platziert, und es wurden mehrere Einzelreize mit steigender Reizstärke appliziert. Sobald sich die Antwortamplitude nicht mehr vergrößerte, wurde die Messung beendet. Die somit ermittelte maximale M- Antwort wurde zur Auswertung verwendet.

3.2.5 Auswertung

3.2.5.1 D2 Aufmerksamkeitstest

Die Auswertung erfolgte über Auszählungen mittels 2 Schablonen.

Die Summe der letzten durchgestrichenen Buchstaben pro Zeile gibt die Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen an, also das Bearbeitungstempo (BT).

Schablone 1: Auszählen der Auslassungsfehler (F1; zu Unrecht nicht durchgestrichen)

Schablone 2: Auszählen der Verwechslungsfehler (F2; zu Unrecht durchgestrichen)

Es ergeben sich somit folgende Leistungsmaße:

- BT: Gesamtzahl bearbeiteter Zeichen
- F1: Auslassungsfehler (häufig)
- F2: Verwechslungsfehler (selten)

GZ	F ₁	F ₂	KL
45	5	7	74
40	7	1	76
45	7	1	74
40	2	1	76
44	7	1	74

Abb. 10: Auswertungsbeispiel d2- Test:

Aus diesen ausgezählten Werten lassen sich zusätzlich entscheidende Werte berechnen:

- **BT-F (d.h. GZ - F₁ - F₂): fehlerbereinigte Gesamtmenge**

Anstelle dieses Wertes wird heute vorwiegend der KL Wert verwendet. Der BT-F Wert kann eine zu hohe Konzentrationsleistung annehmen lassen, da die Qualität (Fehlerzahl) den Wert BT-F weniger stark beeinflusst als die Quantität (Menge). Das führt bei sehr hohen Fehlerzahlen zur Gefahr der Überschätzung der Konzentrationsleistung. Ebenso ist die Fehlerkorrektur BT-F nur bei instruktionskonformem Testverhalten ausreichend. Sollte der Proband versuchen, möglichst viele Zeichen einer Zeile zu bearbeiten und dabei nicht/ kaum auf die erlaubten Zeichen Rücksicht nehmen, läge ein instruktionswidriges Verhalten vor, und der BT-F Wert würde dies nicht ausreichend berücksichtigen.

Aus diesen Gründen wird auch in meiner Auswertung hierauf verzichtet und stattdessen werden die folgenden Werte verwendet:

- **KL (Konzentrationsleistung): Gesamtzahl *richtig* durchgestrichener Zeichen abzüglich Verwechslungsfehler**

Der Vorteil liegt hier in der stärkeren Gewichtung von Sorgfalt als Arbeitstempo im Gegensatz zu BT-F. Der KL- Wert ist verfälschungsresistent, er kann durch instruktionswidriges Verhalten nicht erhöht werden.

- **SF (F1 + F2): entspricht der Summe aller Fehler**
- **relative Fehlerzahl: $(SF / BT * 100)$**

Um zu überprüfen, ob die absolute Summe der Fehler möglicherweise deshalb geringer wird, weil langsamer/konzentrierter gearbeitet wurde, kann man die relative Fehlermenge betrachten. Hierbei setzt man die SF in Relation zum BT und erhält somit eine Relation von Fehlermenge und bearbeiteten Zeichen.

3.2.5.2 Nine Hole Peg Test

Zur Auswertung der Ergebnisse wurde der Mittelwert in Sekunden der beiden Zeitmessungen verwendet.

3.2.5.3 TMS

Die Auswertung der TMS Daten erfolgte an einem PC mit der Software Signal, Version 2.10 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK).

Zur Auswertung der paired pulse, der stimulus response curve sowie der M-Antwort wurde die Höhe der Amplituden vom Minimum zum Maximum („peak-to-peak“) errechnet und zur Auswertung verwendet (Abb. 11).

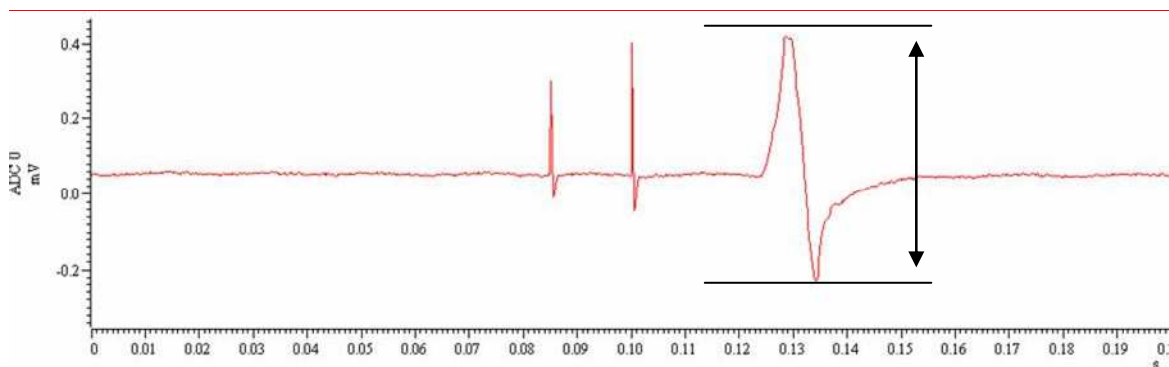


Abb. 11: Auswertung der TMS Daten

Diese wurde automatisch vom Computer bestimmt und in Form einer Tabelle ausgegeben. In dieser Tabelle erfolgte eine Einteilung der Werte in die entsprechende Gruppe (Einzelreiz, Doppelreiz mit o.a. Abständen sowie bei der stimulus response curve in die entsprechende Gruppe der Reizstärke), die Mittelwerte der einzelnen Gruppen in Relation zum Mittelwert der Einzelreize gingen in die Statistik ein. Die Werte der Tabellen wurden zur besseren Übersicht

jeweils auch grafisch dargestellt. So konnte jede Messreihe leichter einer Plausibilitätskontrolle unterzogen werden (Abb. 12).

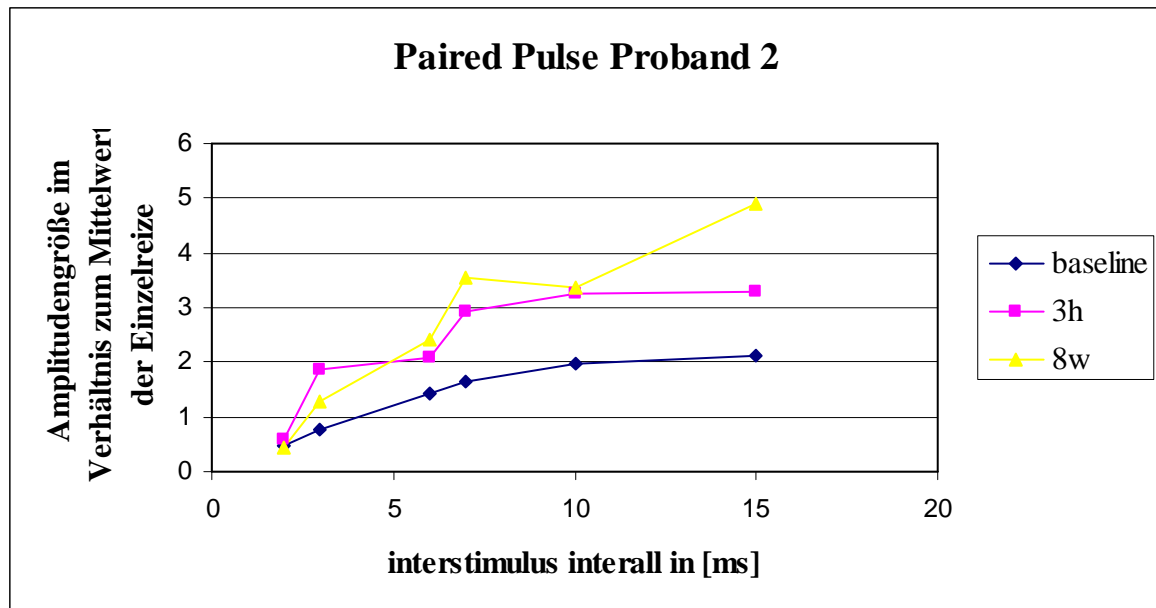


Abb. 12: Beispiel einer graphischen Darstellung der Ergebnisse der paired pulse zu den 3 Messzeitpunkten

Die silent period wurde errechnet vom Anfang des MEP's, bis zum Wiederauftreten der EMG Aktivität (Abb.13). Die Abstände wurden jeweils manuell mit der o.a. Software eingestellt und die sich ergebenden Zeiten in Sekunden gingen in die statistische Auswertung ein.

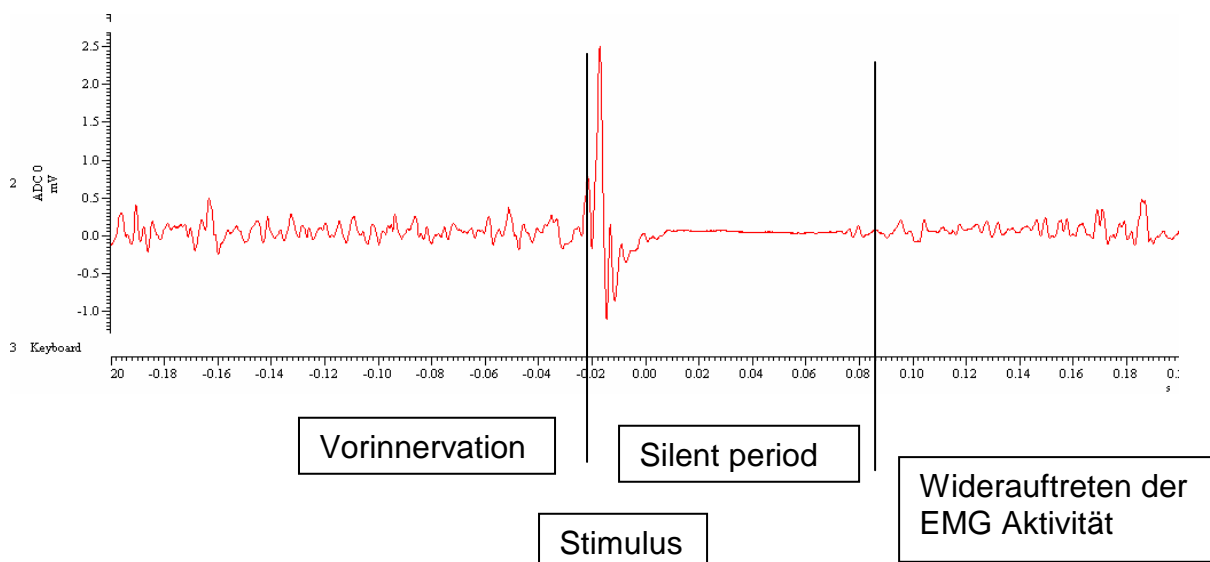


Abb. 13: Auswertung der silent period

Die Daten der M- Antwort wurden zusammen mit den Daten der stimulus response curve verwendet. Der jeweils höchste Messwert der M- Antwort diente als Bezug für den Mittelwert der jeweiligen stimulus response curve Gruppe. Auch hier wurden für jede Messreihe Tabellen als auch grafische Darstellungen erstellt und ausgewertet.

3.2.5.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS Version 12.0.

Es wurde eine Varianzanalyse (repeated measurements) durchgeführt. Für die Auswertung der Daten des d2- Testes, des NHPT sowie der silent period wurden zwei Faktoren, Zeit (Ersteinnahme, nach 3 Stunden, nach 8 Wochen) und Medikament (Modafinil/ Placebo) auf mögliche Auswirkungen untersucht.

Für die Daten der paired pulse wurde mit den Faktoren Zeit, sowie interstimulus Intervall (2, 3, 6, 7, 10, 15 ms) und Medikament gerechnet. Für die Stimulus Response Curve wurden die Faktoren Zeit, Intensität (110%, 120%, 130%, 140% und 150%) und Medikament gewählt.

Bei signifikanten Ergebnissen wurde ein post hoc t- Test durchgeführt. Als signifikant wurde ein $p < 0,05$ festgelegt.

4. Ergebnisse

4.1 Konzentrations- und motorische Tests

4.1.1 D2 Aufmerksamkeitstest

Patientenzahl: n= 21

Der d2- Test wurde, wie in Kapitel 3.2.3 angegeben, durchgeführt und zeigt das in Tabelle 2 dargestellte Ergebnis. Diese Werte wurden nun mittels SPSS (Kapitel 3.2.5.4) auf signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit Placebo- und Modafinilmedikation getestet. Dabei ergaben sich für die 4 Leistungsmaße die unten dargestellten Ergebnisse.

Um zu überprüfen, ob es sich um gleiche Ausgangssituationen zwischen der Placebo- und Modafinilgruppe handelte, wurde auf die baseline (1. Messung) aller zu untersuchenden Leistungsmaße ein zweiseitiger T-Test angewandt. Hier zeigt sich jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Ausgangswerten KL ($p = 0.98$), BT ($p = 0.62$), SF ($p = 0.22$) und relative F ($p = 0.33$) in der Placebo-/ Verumgruppe. Es kann also davon ausgegangen werden, dass beide Gruppen mit nicht signifikant unterschiedlichen Anfangswerten in allen Leistungsmaßen gestartet sind.

P/ M	KL1	KL2	KL3	BT 1	BT 2	BT 3	SF 1	SF 2	SF 3	% F1	% F2	% F3
P	120	151	152	285	369	375	3	4	6	1,05	1,08	1,60
P	137	144	151	374	392	390	19	20	11	5,08	5,10	2,82
P	165	164	170	420	442	450	11	21	17	2,62	4,75	3,78
P	128	111	115	326	308	307	7	20	15	2,15	6,49	4,89
P	145	165	189	360	404	473	5	7	8	1,39	1,73	1,69
P	78	88	121	205	215	285	12	6	10	5,85	2,79	3,51
P	146	144	166	363	364	424	7	9	11	1,93	2,47	2,59
P	152	128	154	360	306	368	1	2	1	0,28	0,65	0,27
P	171	207	218	502	555	568	41	34	27	8,17	6,13	4,75
P	133	118	84	383	346	316	25	27	48	6,53	7,80	15,19
Mittelwert	137,5	142	152	357,8	370,1	395,6	13,1	15	15,4	3,50	3,90	4,11
proz. Änderung	100	103	111	100	103	111	100	115	118	100	111	117
Standardabw.	26,2	33,3	38,3	78,4	90,4	86,4	12,2	10,9	13,4	2,69	2,48	4,15
M	128	137	138	341	353	370	11	9	6	3,23	2,55	1,62
M	134	163	175	361	411	444	16	10	9	4,43	2,43	2,03
M	136	153	/	334	368	/	6	3	/	1,80	0,82	/
M	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
M	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
M	159	179	/	406	456	/	10	10		2,46	2,19	
M	122	134	129	316	355	317	12	13	7	3,80	3,66	2,21
M	82	86	81	222	244	223	16	17	15	7,21	6,97	6,73
M	236	269	295	577	632	652	16	9	2	2,77	1,42	0,31
M	194	244	231	501	594	572	19	18	18	3,79	3,03	3,15
M	110	137	136	410	416	404	61	36	33	14,87	8,6	8,1
M	59	76	/	266	328	/	56	59	/	21	17,9	/
M	157	177	188	424	449	471	18	12	9	4,24	2,6	1,9
Mittelwert	137,9	159,55	171,6	378,0	418,7	431,	21,9	17,8	12,4	5,47	2,85	2,56
proz. Änderung	100	116	124	100	111	114	100	81	56	100	52	47
T-Test	0,98			0,62			0,22			0,19		
Standardabw.	49,1	58,2	67,0	101,5	113,3	136,9	18,5	16,1	9,7	5,6	1,8	2,0

Tabelle 2: Erbrachte Leistungen im d2- Test Rohdaten (P/M= Placebo, Modafinil, KL =Konzentrationsleistung, BT= Bearbeitungstempo, SF= Summe Fehler, %F= relative Fehler, proz. Änderung= Ausgehend von der jeweils ersten Messung je Parameter die Veränderung der absoluten Werte in % dargestellt)

- **KL (Konzentrationsleistung):**

Die Patienten der Modafinilgruppe erreichten im Durchschnitt eine Konzentrationsleistung von 138 bei der ersten Messung, 159 nach Ersteinnahme und 171 nach 8 wöchiger Einnahme.

Die Werte der Placebogruppe liegen mit 137, 142 und 152 nur wenig darunter (Abb. 14). Es ergibt sich somit über 8 Wochen eine Verbesserung der Konzentrationsleistung von insgesamt 24% bei Modafinileinnahme und 11% bei Placeboapplikation (Abb.15)

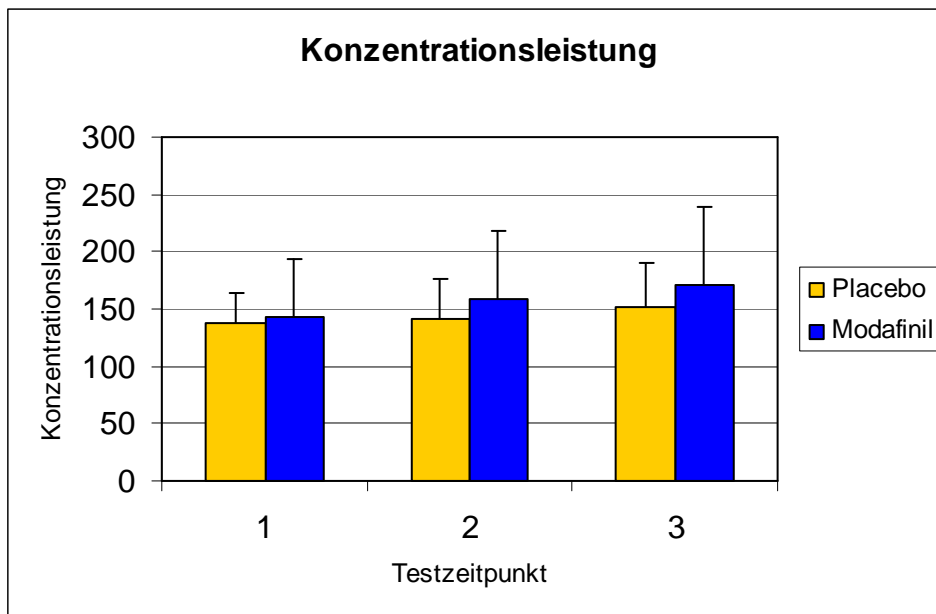


Abb. 14: Änderungen der Konzentrationsleistung

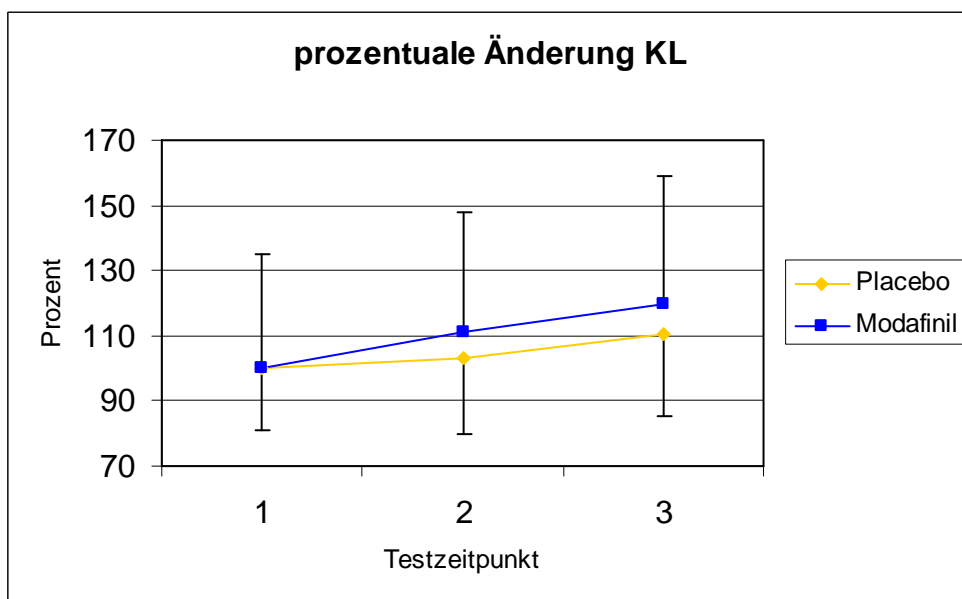


Abb. 15: prozentuale Änderungen der Konzentrationsleistung

Diese Änderung der Konzentrationsleistung ist lediglich über den Zeitverlauf signifikant $p = 0.002$ [time]. Eine Verbesserung durch Modafinil lässt sich beim Leistungsmaß Konzentrationsleistung nicht nachweisen $p = 0.184$ [time*Modafinil].

- **BT (Bearbeitungstempo):**

Die Verumgruppe erreichte im Durchschnitt 378 Zeichen bei der ersten Messung, 419 Zeichen nach Ersteinnahme und 432 Zeichen nach 8 wöchiger Einnahme.

Die Werte der Placebogruppe liegen bei 358, 370 und 396 Zeichen (Abb. 16). Es ergibt sich somit über 8 Wochen eine Verbesserung des Bearbeitungstempos von insgesamt 14% bei Modafinileinnahme und 11% bei Placeboapplikation (Abb.17).

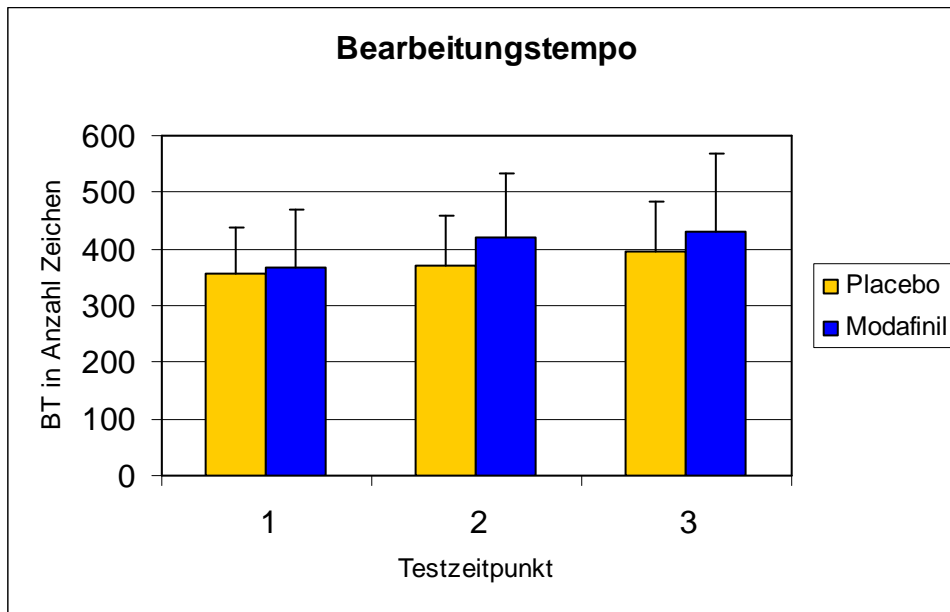


Abb. 16: Änderungen des Bearbeitungstempos

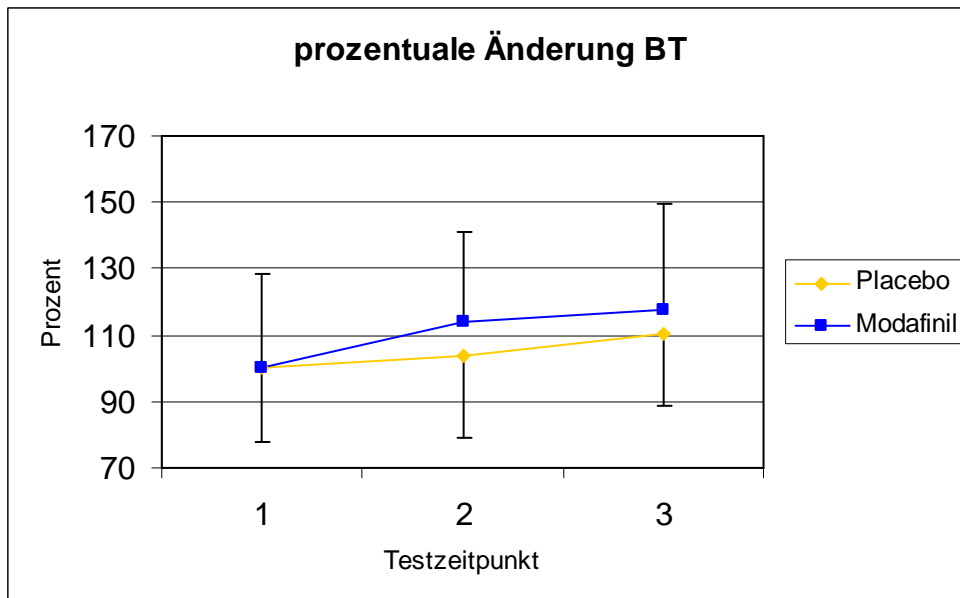


Abb. 17: prozentuale Änderungen des Bearbeitungstempos

Das Bearbeitungstempo ändert sich ebenfalls signifikant über den Zeitverlauf $p = 0.001$ [time]. Auch hier gibt es keine Unterschiede zwischen den Gruppen $p = 0.30$ [time*Modafinil].

- **SF (Summe der Fehler):**

In der Modafinilgruppe wurden in den 3 Tests im Durchschnitt 22, 18, und 12 Fehler gemacht. Die Patienten unter Placebo machten 13, 15, und 15 Fehler. (Abb. 18). Somit ist es über 8 Wochen zu einer Verbesserung der Fehlerzahl bei Modafinileinnahme um 44 % gekommen. Bei Placeboeinnahme kam es zu einer Verschlechterung der Fehlerzahl um etwa 18% (Abb. 19).

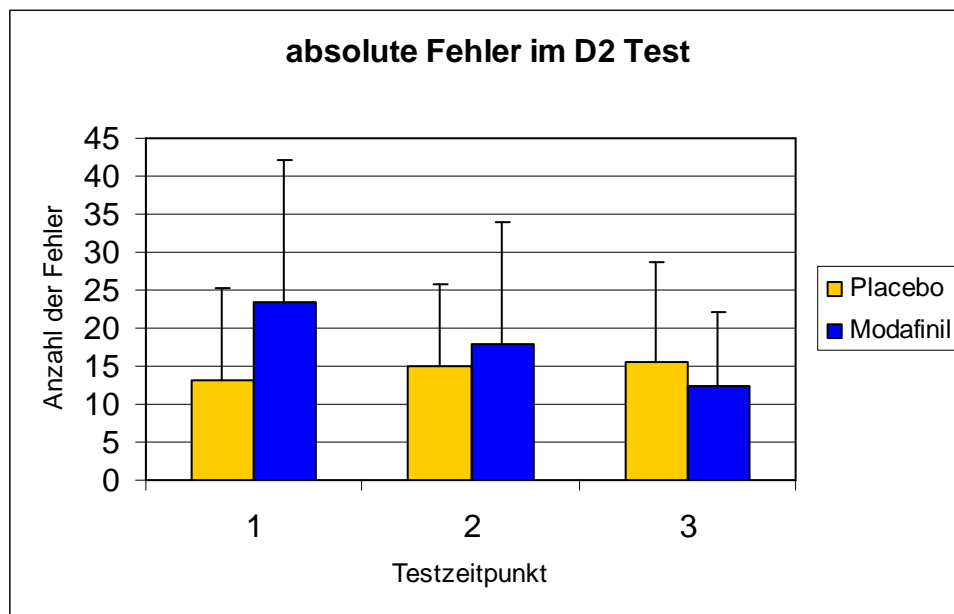


Abb. 18: Änderungen der absoluten Fehlerzahl

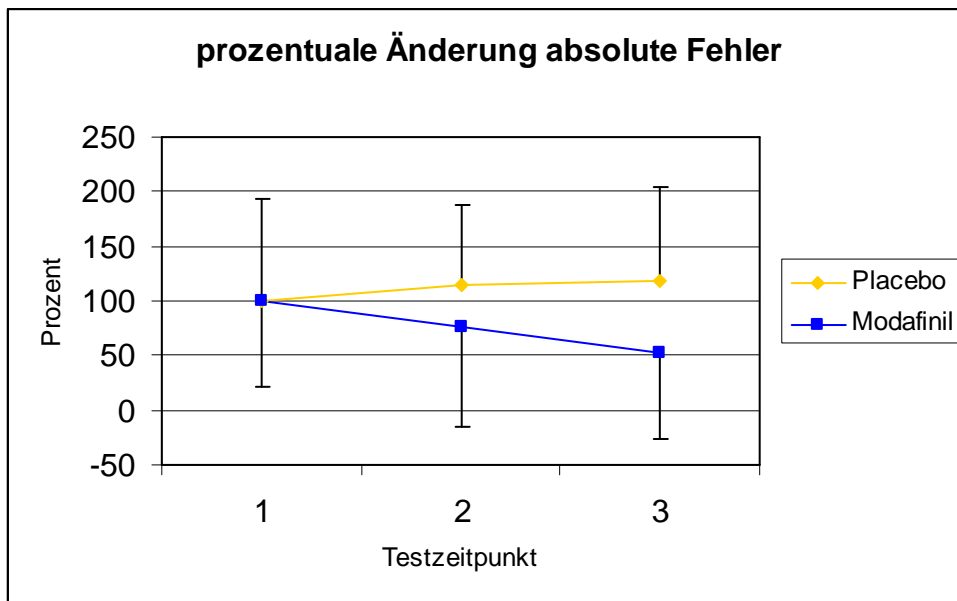


Abb. 19: prozentuale Änderung der absoluten Fehlerzahl

In der Summe der Fehler ergeben sich keine signifikanten Änderungen über die Zeit $p = 0.234$ [time] jedoch signifikante Unterschiede zwischen den Patienten die Placebo bzw. Modafinil eingenommen haben $p = 0.018$ [time*Modafinil].

Die Varianzanalyse der Modafinilgruppe alleine ergibt mit einem $p = 0,035$ [time] die Legitimation zum T-Test über die Zeit. Der p -Wert kann in der o.a. Rechnung über beide Gruppen keinen signifikanten Wert erreichen, da sich die beiden Gruppen gegenseitig ausgleichen.

Im zweiseitigen T-Test ergaben sich zwei signifikante Ergebnisse.

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	sf1 - sf2	4,091	7,661	2,310	-1,056	9,238	1,771	10	,107
Pair 2	sf1 - sf3	8,750	8,860	3,132	1,343	16,157	2,793	7	,027
Pair 3	sf2 - sf3	3,125	2,357	,833	1,155	5,095	3,751	7	,007

Tabelle 3: Ergebnis T-Test SF für die Modafinilgruppe über die Zeit

In der Modafinilgruppe stellt sich mit einem p -Wert von $p = 0,027$ [time1*time3] mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% für den Fehler 1. Art (falsch positives Ergebnis) ein signifikantes Ergebnis für eine

Verbesserung der Fehlerzahl in Messung 1 gegenüber Messung 3 dar. Ebenso ergibt sich mit einem p- Wert von $p= 0,007$ [time2*time3] ein signifikantes Ergebnis für die Reduktion der Fehlerzahl der Messung 2 gegenüber Messung 3.

Im Gegensatz dazu ergibt der T-Test für die Placebogruppe über die Zeit keine signifikanten Änderungen der Fehlerzahl (Tabelle 4).

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	sf1 - sf2	-1,900	6,082	1,923	-6,251	2,451	-,988	9	,349
Pair 2	sf1 - sf3	-2,300	9,855	3,116	-9,350	4,750	-,738	9	,479
Pair 3	sf2 - sf3	-,400	8,409	2,659	-6,415	5,615	-,150	9	,884

Tabelle 4: Ergebnis T-Test SF für die Placebogruppe über die Zeit

Zusammenfassend betrachtet ergibt sich somit im Bereich der Fehleranzahl eine deutliche Verbesserung in der Modafinilgruppe über die Zeit. Signifikant ist diese Verbesserung zwischen Messung ohne Medikament und 8 wöchiger Einnahme, wobei es zu einer Fehlerreduktion von 44% gekommen ist. Auch zwischen Ersteinnahme (2. Messung) und 8 wöchiger Einnahme (dritte Messung) gibt es deutliche Verbesserungen von 25%. In der Gruppe der Patienten, die ein Placebo eingenommen haben, zeigt sich im Gegensatz dazu eine Verschlechterung der Fehlerzahl um insgesamt 18%, diese ist jedoch im T-Test nicht als signifikant zu verifizieren.

Die Fehlerreduktion in der Modafinilgruppe ist jedoch nicht isoliert zu betrachten, da es auch möglich wäre, weniger Fehler zu machen, indem man langsamer arbeitet und damit gründlicher. Daher erscheint eine Betrachtung der absoluten Fehlerzahl in Zusammenhang mit der Anzahl bearbeiteter Zeichen (Bearbeitungstempo) sinnvoll. Aus dieser Betrachtung ergibt sich die relative Fehlermenge.

- **relative Fehlermenge**

In der Modafinilgruppe ergaben sich relative Fehlerzahlen von im Durchschnitt 5,5%, 2,8% und 2,5%. Die Patienten der Placebogruppe machten im Durchschnitt 3,5%, 3,9% und 4,1% Fehler (Abb. 20). Über 8 Wochen ist es somit zu einer prozentualen Verbesserung der relativen Fehlerzahl unter Modafinileinnahme um 53 % gekommen. Bei Placeboeinnahme kam es zu einer Verschlechterung der relativen Fehlerzahl um etwa 17% (Abb. 21).

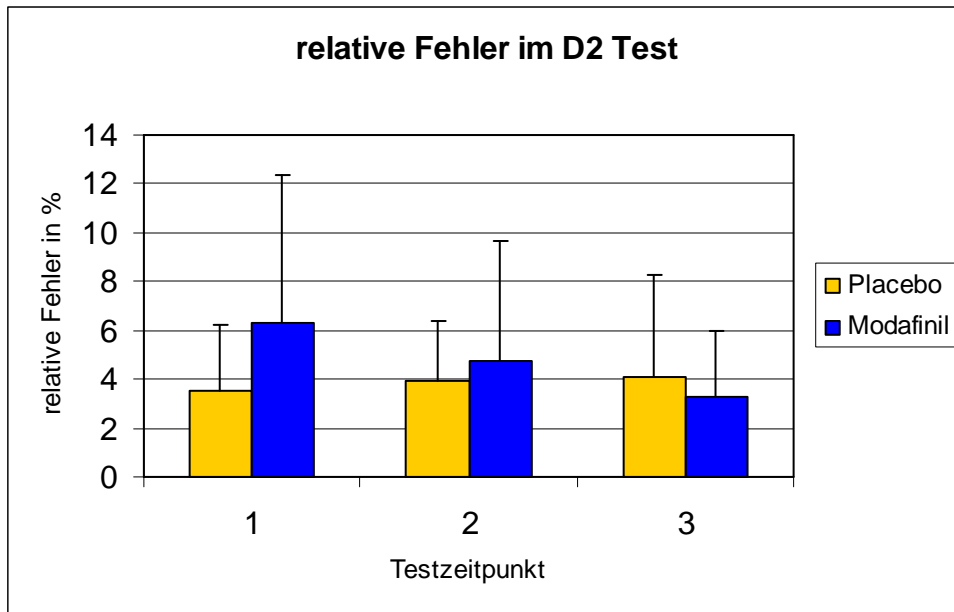


Abb. 20: Änderung der relativen Fehlerzahl

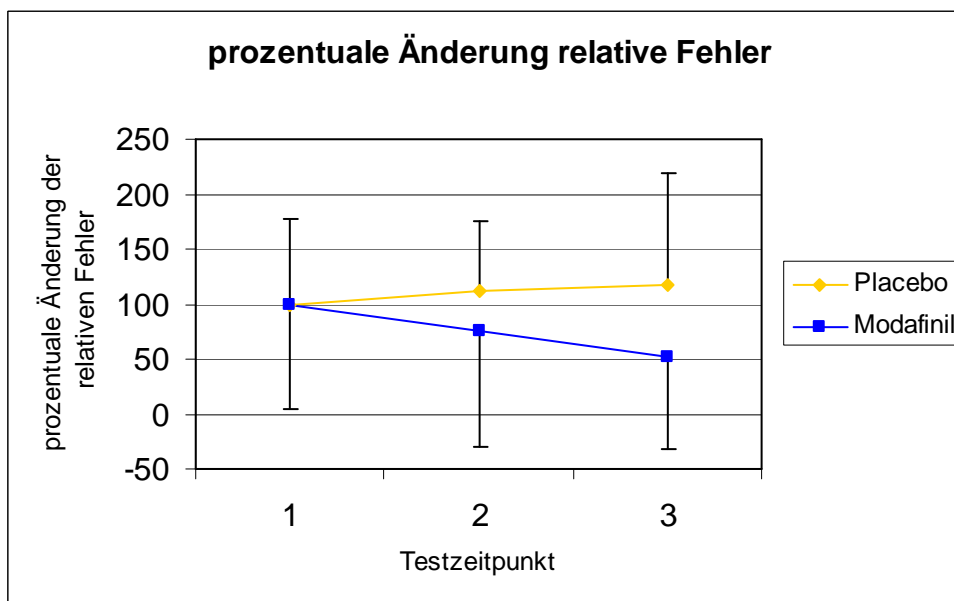


Abb. 21: prozentuale Änderung der relativen Fehlerzahl

Die relative Fehlerzahl ergibt keine signifikanten Änderungen über die Zeit $p = 0.303$ [time] jedoch Unterschiede zwischen den Patienten die Placebo bzw. Modafinil eingenommen haben $p = 0.043$ [time*Modafinil].

Auch hier ergibt sich mit einem $p = 0,018$ [time] für die Modafinilgruppe alleine die Legitimation zum T-Test über die Zeit.

		Paired Differences				t	df	Sig. (2-tailed)	
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower				Upper
Pair 1	prozF1 - prozF2	1,58455	1,78793	,53908	,38340	2,78569	2,939	10	,015
Pair 2	prozF1 - prozF3	2,28625	1,96632	,69520	,64237	3,93013	3,289	7	,013
Pair 3	prozF2 - prozF3	,65125	,50405	,17821	,22985	1,07265	3,654	7	,008

Tabelle 5: Ergebnis T-Test der relativen Fehler Modafinilgruppe über die Zeit

Im T-Test zeigen sich in allen drei miteinander verglichenen Zeitpunkten der Modafinilgruppe signifikante Ergebnisse mit p-Werten von $p=0,015$ [time 1*time 2] $p= 0,013$ [time 1*time 3] und $p= 0,008$ [time 2*time 3] mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit 5% für den Fehler 1. Art (falsch positives Ergebnis).

Es zeigt sich also in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus der statistischen Analyse der absoluten Fehlerwerte, dass tatsächlich ein Effekt von Modafinil vorgelegen hat. Betrachtet man die relativen Fehlerzahlen, gibt es hier sogar noch einen Effekt zwischen 1. Messung und 2. Messung (Ersteinnahme von Modafinil). Dieser ist bei isolierter Betrachtung der absoluten Fehlerzahlen nicht nachweisbar. Es lässt sich feststellen, dass das Medikament Modafinil von der Ersteinnahme an einen Einfluss auf die gemachten Fehler im D2 Test hatte.

Ebenso übereinstimmend zu den Ergebnissen der absoluten Fehler stellen sich die Ergebnisse der relativen Fehler in der Placebogruppe dar. Eine Verschlechterung der relativen Fehlerzahl um etwa 17% lässt sich auch im hier durchgeführten T-Test nicht als signifikant darstellen (Tabelle 6).

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	prozF1 - prozF2	-,39400	2,04134	,64553	-1,85429	1,06629	-,610	9	,557
Pair 2	prozF1 - prozF3	-,60400	3,38803	1,07139	-3,02765	1,81965	-,564	9	,587
Pair 3	prozF2 - prozF3	-,21000	2,70234	,85456	-2,14314	1,72314	-,246	9	,811

Tabelle 6: Ergebnis T-Test der relativen Fehler Placebogruppe über die Zeit

4.1.1.1 Zusammenfassung der Ergebnisse im D2- Test

Die Auswertung des d2- Aufmerksamkeits- und Belastungstest zeigt sowohl Lerneffekte als auch Auswirkungen des Medikamentes Modafinil. Betrachtet man die Konzentrationsleistung und das Bearbeitungstempo, so ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, beide wurden über alle drei Messungen besser. Bei Betrachtung der Grafiken könnte man einen leichten Vorteil der Modafinilgruppe vermuten, dieser lässt sich jedoch bei der bestehenden Patientenzahl nicht statistisch beweisen. Da die Konzentrationsleistung ein errechneter Wert ist, bei dem die Fehlerzahl sowie das Bearbeitungstempo einfließen, hat vor allem das Ergebnis der Fehlerzahlen gewichtigen Einfluss auf diesen eventuell vorhandenen Vorteil. Es reicht jedoch nicht aus, um einen signifikanten Unterschied aufzuzeigen, das in beiden Gruppen steigende Bearbeitungstempo gleicht diesen Effekt wieder aus.

Betrachtet man die Fehlerzahl, lässt sich ein deutlicher Modafinileffekt belegen. Diese Patienten machten trotz steigendem Bearbeitungstempo weniger Fehler, während in der Placebogruppe mehr Fehler gemacht wurden. Die durchgeführten statistischen Tests zeigen eine tatsächliche Verbesserung der Fehlerzahlen, je nach Betrachtung der absoluten oder relativen Fehlerzahlen, in allen drei Testdurchläufen bzw. die Messung der baseline versus Ersteinnahme ausgenommen. Ebenso konnte gezeigt werden, dass die Verschlechterung der Placebogruppe zwar vorhanden ist, sich jedoch im T-Test als nicht signifikant darstellt. Eine Verbesserung der Fehlerzahl wie unter Modafinil fand aber eben nicht statt.

Es zeigte sich also, dass Modafinil in Teilbereichen des d2- Testes deutliche Vorteile gegenüber der Placebomedikation brachte, Fehlerreduktionen von über 50% konnten nach 8 Wochen erreicht werden.

Ähnliche Studienergebnisse, also eine Verbesserung der Fehlerzahl bei nicht signifikant besseren Werten in der Konzentrationsleistung konnten auch in einem Versuch mit leistungsschwachen Schülern erreicht werden. Hier führte ein Konzentrationstraining mittels eines Computerprogramms ebenfalls zu sinkenden Fehlerzahlen bei steigendem Bearbeitungstempo (<http://www.winkonz.com>).

4.1.2 Nine Hole Peg Test

Patientenzahl: n= 21

Der Nine Hole Peg Test wurde in dargestellter Weise durchgeführt und ausgewertet (Kapitel 3.2.3.2). Auch hier wurde vor Beginn der statistischen Analyse ein zweiseitiger T-Test durchgeführt, der belegen konnte, dass es sich zum Zeitpunkt der 1. Messung um etwa gleiche Ausgangswerte handelte ($p=0,51$). Es wurden die in Tabelle 7 dargestellten Ergebnisse gemessen.

P/ M	NHPT 1 (s)	NHPT 2 (s)	NHPT 3 (s)
P	17	17,5	17
P	21,5	21,5	22
P	18	19	18
P	27	25	23
P	20,5	19	18,5
P	21,5	22,5	22,5
P	19	19	19
P	15	16	15,5
P	14,5	14,5	14,5
P	16,5	15,5	16,5
Mittelwert	19,05	18,95	18,65
proz. Änderung	100	99	98
Standardabweichung	3,7	3,3	3,0
M	19,5	18,5	19
M	19	17,5	18
M	17,5	17	/
M	/	/	/
M	/	/	/
M	17	17	/
M	20,5	20	20
M	36	32	30
M	15	14	14
M	15	13	13,5
M	19,5	17,5	16
M	19	17,5	
M	21,5	20	19
Mittelwert	19,95	18,55	18,69
proz. Änderung	100	91	92
T-Test	0,51		
Standardabweichung	5,3	4,9	5,2

Tabelle 7: Ergebnis des Nine Hole Peg Test (P/M= Placebo, Modafinil, NHPT in Sekunden zu den 3 Messzeitpunkten)

Die Patienten der Modafinilgruppe benötigten im Durchschnitt 19,95 Sekunden für den ersten Testdurchlauf, sowie 18,55s und 18,69s für die Durchläufe zwei und drei.

Die Werte der Placebogruppe lagen bei 19,05 Sekunden, 18,95s sowie 18,65s (Tabelle 6). Es ergibt sich somit über 8 Wochen eine Verbesserung der Zeit von insgesamt 8% bei Modafinileinnahme und 2% bei Placeboapplikation (Abb.23)

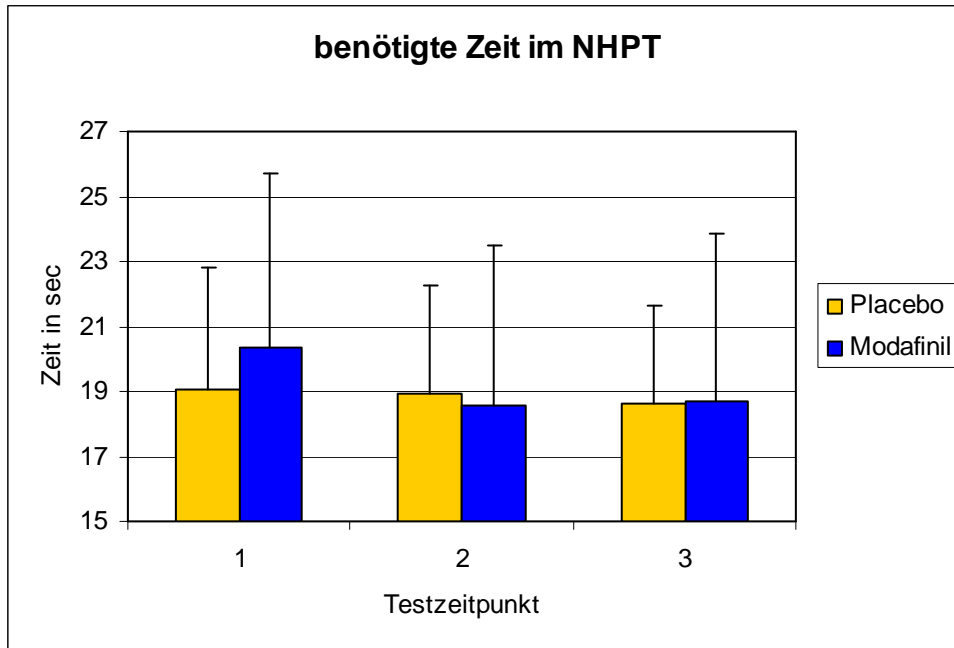


Abb. 22: Zeit im Nine Hole Peg Test

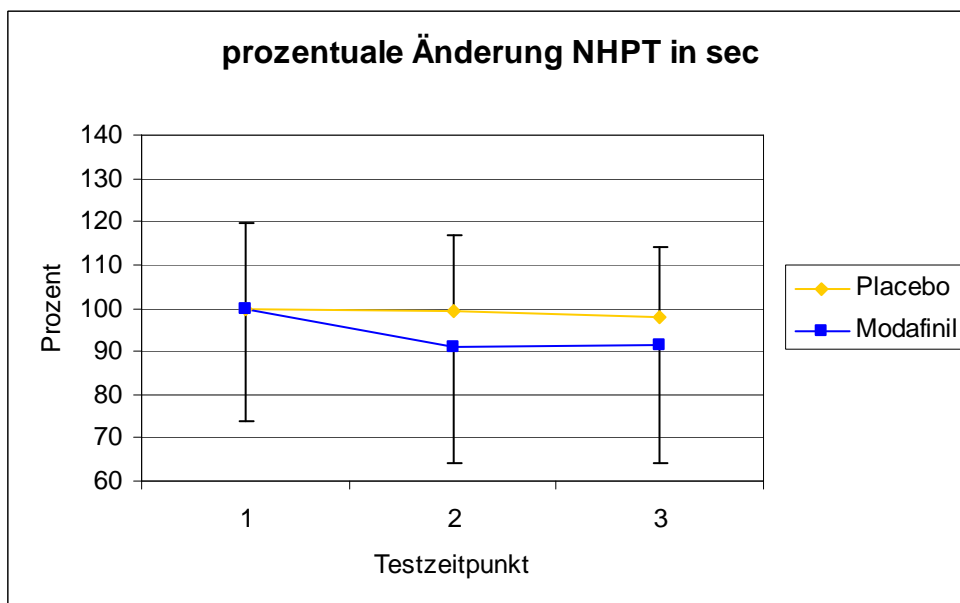


Abb. 23: prozentuale Änderung der Zeit im Nine Hole Peg Test

Die Varianzanalyse zeigt beim NHPT signifikante Änderungen über die Zeit $p = 0.003$ [time] sowie signifikante Unterschiede zwischen der Modafinil- und Placebogruppe $p = 0.027$ [time*Modafinil]

Der daraufhin durchgeführte T-Test zeigte folgende Ergebnisse:

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	NHPT1 - NHPT2	1,4091	1,0681	,3221	,6915	2,1267	4,375	10	,001
Pair 2	NHPT1 - NHPT3	2,0625	1,8981	,6711	,4757	3,6493	3,073	7	,018
Pair 3	NHPT2 - NHPT3	,3750	,9910	,3504	-,4535	1,2035	1,070	7	,320

Tabelle 8: Ergebnis T-Test des NHPT der Modafinilgruppe über die Zeit

Es ergeben sich signifikante Ergebnisse in der Modafinilgruppe bei den Vergleichen der Messung 1 mit Messung 2 $p=0,001$ [time 1*time 2], sowie Messung 1 mit Messung 3 $p= 0,018$ [time 1*time 3] mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit 5% für den Fehler 1. Art (falsch positives Ergebnis) (Tabelle 8).

Der entsprechende T-Test für die Placebogruppe ergab in allen Vergleichen keine signifikanten Veränderungen über die Zeit.

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	NHPT1 - NHPT2	,1000	1,0750	,3399	-,6690	,8690	,294	9	,775
Pair 2	NHPT2 - NHPT3	,3000	,8233	,2603	-,2889	,8889	1,152	9	,279
Pair 3	NHPT1 - NHPT3	,4000	1,4870	,4702	-,6637	1,4637	,851	9	,417

Tabelle 9: Ergebnis T-Test des NHPT der Placebogruppe über die Zeit

4.1.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse im Nine Hole Peg Test

Im Nine Hole Peg Test zeigt sich in beiden Gruppen, dass über die drei Testdurchläufe eine Verbesserung stattgefunden hat. Die Patienten der Modafinilgruppe starteten in der 1. Messung etwa 1 Sekunde langsamer als die Vergleichsgruppe, jedoch kam es hier innerhalb von 8 Wochen zu einer Zunahme der Geschwindigkeit um 1,26 Sekunden, was 8% entspricht. Die Placebogruppe erreichte eine Geschwindigkeitszunahme von 0,4 Sekunden, was 2% entspricht.

In der Statistik konnte sowohl ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Zeitverlauf gezeigt werden, als auch im nachfolgenden T-Test eine tatsächliche Verbesserung der Modafinilgruppe, sowohl im Vergleich ohne Medikament versus Ersteinnahme, als auch ohne Medikament versus 8 wöchige Einnahme. Am deutlichsten stellt sich hier die Verbesserung von 1. Messung (ohne Medikament) und Ersteinnahme mit einem $p= 0,001$ dar. In tatsächlichen Zahlen wurden die Patienten im Mittel um 1,26 Sekunden schneller. Gegenübergestellt der T-Test der Placebogruppe, der zu keiner Zeit eine signifikante Änderung der benötigten Zeit aufzeigen konnte.

Modafinil hat somit zu einer signifikanten Verbesserung der Motorik geführt. Eine kritische Betrachtung dieser Ergebnisse erfolgt im Abschnitt Diskussion.

4.2 Transkranielle Magnetstimulation

Patientenzahl: $n= 18$

Zu Beginn der TMS wurde, wie in Kapitel 3.2.4.2 beschrieben, die bei jedem Patienten individuelle motorische Reizschwelle festgelegt. Da es sich um ein Doppelblindstudiendesign handelte, und die Patienten sich in unterschiedlichen Ausprägungsgraden der MS befanden, waren die motorischen Schwellen in ihrer Höhe sehr variabel. Die Tabelle 10 zeigt einen Mittelwert der motorischen Schwelle in der Placebogruppe von 55,4% (Standardabw. 10,0) Ausgangsleistung des Magnetstimulators, in der Modafinilgruppe von 52,8% (Standardabw. 9,4). Der ebenfalls durchgeführte T-Test zeigt keinen signifikanten Unterschied der Werte zwischen den beiden Gruppen. Somit ist ein Vergleich der gemessenen Werte zwischen den beiden Gruppen problemlos möglich.

Placebo/ Verum	Schwelle
P	59
P	73
P	45
P	56
P	51
P	68
P	53
P	60
P	48
P	41
Mittelwert	55,4
Standardabweichung	10,0
M	56
M	58
M	64
M	/
M	/
M	42
M	64
M	64
M	42
M	50
M	42
M	56
M	43
Mittelwert	52,82
T-Test	0,55
Standardabweichung	9,4

Tabelle 10: motorische Schwellen in der TMS in % der Ausgangsleistung (P= Placebo, M= Modafinil)

- **Paired pulse**

Die Messungen zu den paired pulse wurden wie in Kapitel 3.2.4.1 und 3.2.5.3 angegeben durchgeführt und ausgewertet (Kapitel 3.2.4.1 und 3.2.5.3).

Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen unter Berücksichtigung der Faktoren Zeit, Medikament und interstimulus intervall $p= 0,028$ [time*Modafinil*isi].

In der graphischen Darstellung der Ergebnisse zeigt sich dieser Unterschied im Bereich der beiden letzten interstimulus intervalle von 10 ms und 15 ms (Abb. 24-26). Die entsprechenden Werte liegen in der ersten Messung noch nah beieinander und gehen im Verlauf der zweiten und dritten Messung immer weiter

auseinander, so dass hier der statistisch vorhandene Unterschied zwischen Modafinil und Placebo zu vermuten ist. Um diesen Unterschied weiter zu verifizieren, wurde ein post hoc T- Test durchgeführt für die beiden in Frage kommenden interstimulus intervalle von 10 ms und 15 ms. Da aufgrund der grafischen Darstellung von einem Modafinileffekt in nur eine Richtung auszugehen ist, wird hier ein einseitiger T-Test verwendet.

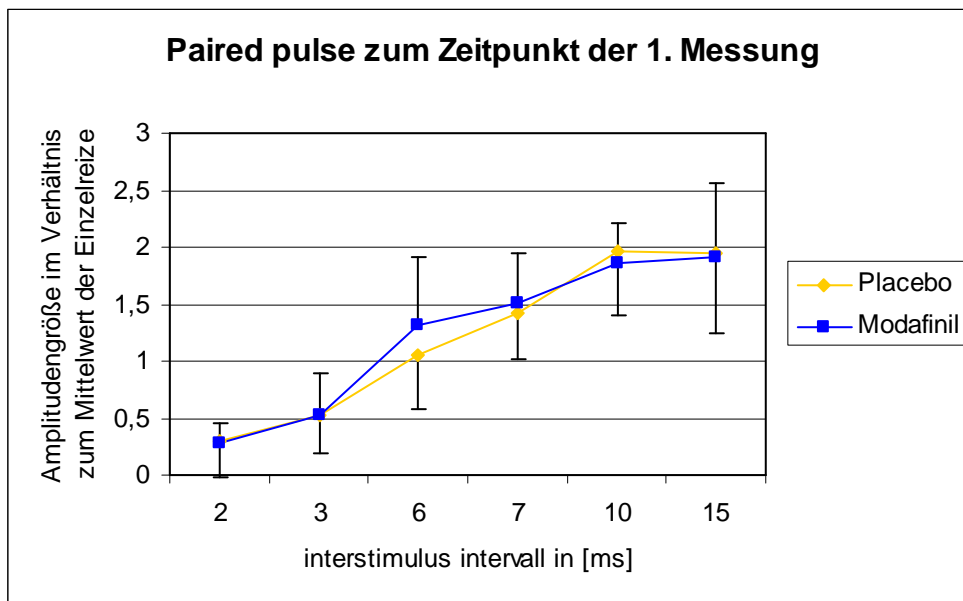


Abb. 24: paired pulse zum Zeitpunkt der ersten Messung

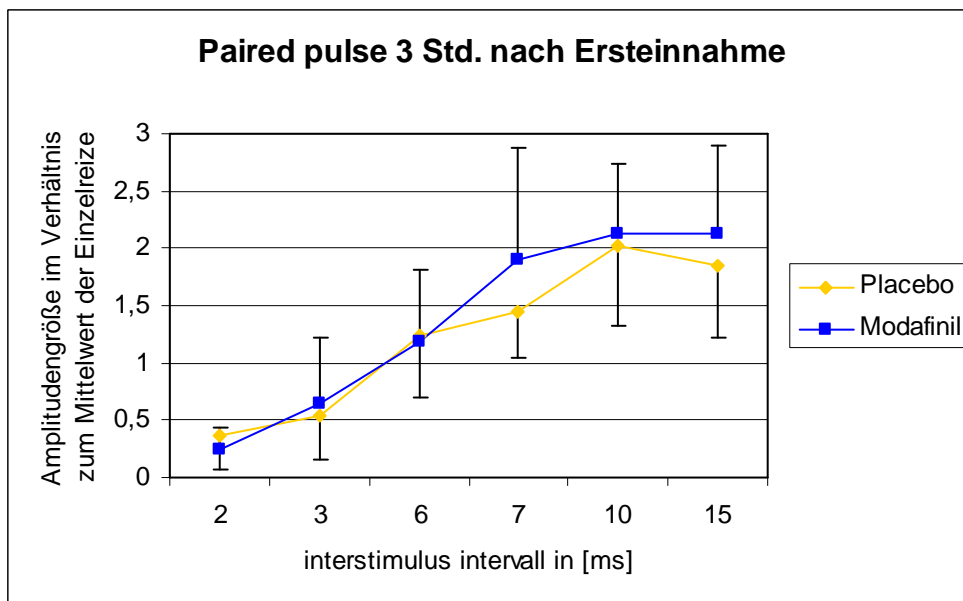


Abb. 25: paired pulse zum Zeitpunkt der zweiten Messung

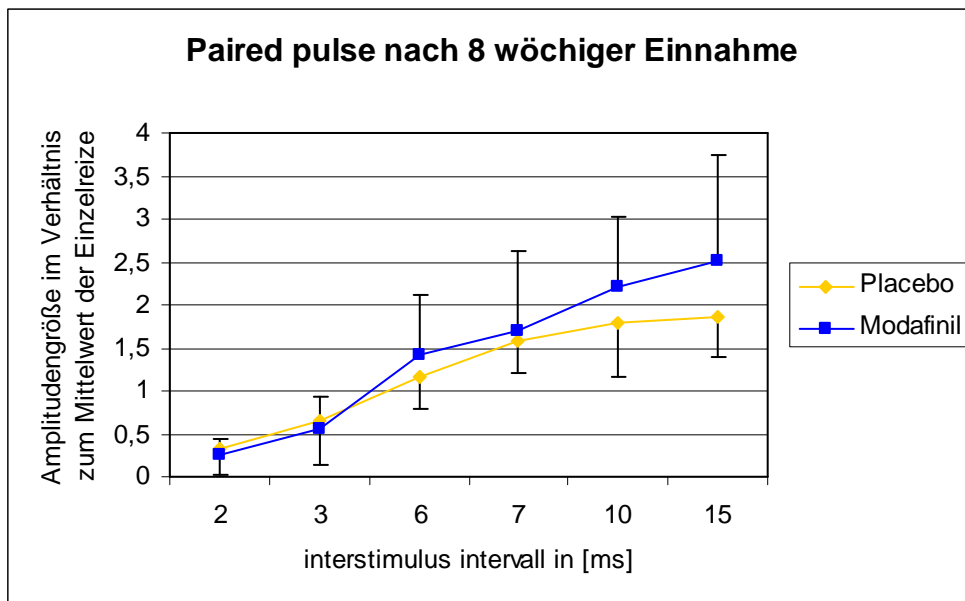


Abb. 26: paired pulse zum Zeitpunkt der dritten Messung

Im T-Test ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse für die Vergleiche der Placebo- und Modafinilgruppe zu den 3 Messzeitpunkten bei einem Interstimulusintervall von 10 bzw. 15 ms (Tabelle 11). Einzig zum Zeitpunkt 2 lässt sich mit einem $p = 0.064$ [time2*isi15*Modafinil] ein Trend zu einem Unterschied der Gruppen beschreiben. Somit kann der in der Varianzanalyse dargestellte Modafinileinfluss im T-Test nicht eindeutig einem einzelnen Interstimulusintervall zugeordnet werden.

		Paired Differences					t	df	Sig. (1-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	p_t1_10 - m_t1_10	,15717	,62968	,20989	-,32685	,64118	,749	8	,237
Pair 2	p_t1_15 - m_t1_15	,00705	,71387	,23796	-,54168	,55578	,030	8	,488
Pair 3	p_t2_10 - m_t2_10	-,07037	1,02010	,34003	-,85449	,71375	-,207	8	,420
Pair 4	p_t2_15 - m_t2_15	-,43109	,76157	,25386	-1,01648	,15430	-1,698	8	,064
Pair 5	p_t3_10 - m_t3_10	-,23763	,78624	,29717	-,96479	,48952	-,800	6	,227
Pair 6	p_t3_15 - m_t3_15	-,49916	1,46195	,55257	-1,85124	,85293	-,903	6	,200

Tabelle 11: Ergebnis T-Test der paired pulse Modafinil- gegenüber Placebogruppe

- **Silent period**

Patientenzahl: n= 20

Die Ergebnisse der Messung der silent period sind in Tabelle 12 dargestellt. Es wurde wie in Kapitel 3.2.5.3 vorgegangen, die Auswertung erfolgte wie in Abb. 13 dargestellt. Es ergeben sich somit pro Patient und Messung jeweils etwa 5 Messwerte in Sekunden. Der Mittelwert dieser 5 Werte wurde zur weiteren statistischen Analyse verwendet.

Verum/ Placebo	Mittelwert 1	Mittelwert 2	Mittelwert 3
P	0,07153026	0,06281306	0,09211758
P	0,1684362	0,1775232	0,1761672
P	0,1697788	0,1614528	0,1769532
P	0,119267	0,09345118	0,070226
P	0,1535158	0,1175002	0,118828
P	0,0829956	0,08195312	0,07820314
P	0,11187528	0,1258596	0,1189848
P	0,1049222	0,10156246	0,1015624
P	0,1142186	0,10625	0,1159376
P	0,1565624	0,0850781	0,1458596
Mittelwert	0,125310214	0,114262847	0,119483952
Standardabw.	0,03503662	0,036611745	0,037156108
M	0,08698796	0,09054908	0,1105469
M	0,08039742	0,0780207	0,07924354
M	0,1544406	0,1194532	
M	/	/	/
M	/	/	/
M	0,1265622	0,1099218	
M	0,0796875	0,08039064	0,0815625
M	0,1563282	0,1699218	0,1809376
M	0,09796878	0,1185938	0,104375
M	0,08601564	0,08734376	0,0909375
M	0,14429172	0,14045094	0,14406268
M	0,06265628	0,0634375	
M	/	/	/
Mittelwert	0,10753363	0,105808322	0,113095103
Standardabw.	0,034635899	0,032428558	0,037137855

Tabelle 12: Ergebnis silent period zu den 3 Messzeitpunkten (angegeben ist jeweils der Mittelwert der 5 Messungen pro Patient und Zeitpunkt)

In der Varianzanalyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen unter Berücksichtigung der Faktoren Zeit $p= 0,723$ [time] und Modafinil $p= 0,155$ [time*Modafinil].

- **Stimulus response curve**

Patientenzahl: $n= 18$

Bei der Durchführung und Auswertung der stimulus response curves ergab sich das Problem, dass die motorischen Schwellen aufgrund der Multiplen Sklerose relativ hoch lagen (siehe 4.2). Aufgrund dessen war bei den wenigsten Patienten eine Stimulation wie vorgesehen bis zu einer Reizstärke von 150% der motorischen Schwelle durchführbar. Lediglich bei 9 von 18 gemessenen Patienten war dies möglich. Deshalb wurden in der statistischen Analyse nur die Messwerte bis zur Reizstärke 130% berücksichtigt, dadurch konnte eine angemessene Anzahl von Daten erfasst werden.

In der Varianzanalyse ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen unter Berücksichtigung der Faktoren Zeit, Medikament und Reizstärke $p= 0,170$ [time*Modafinil*stimulus] (Abb.27- 29).

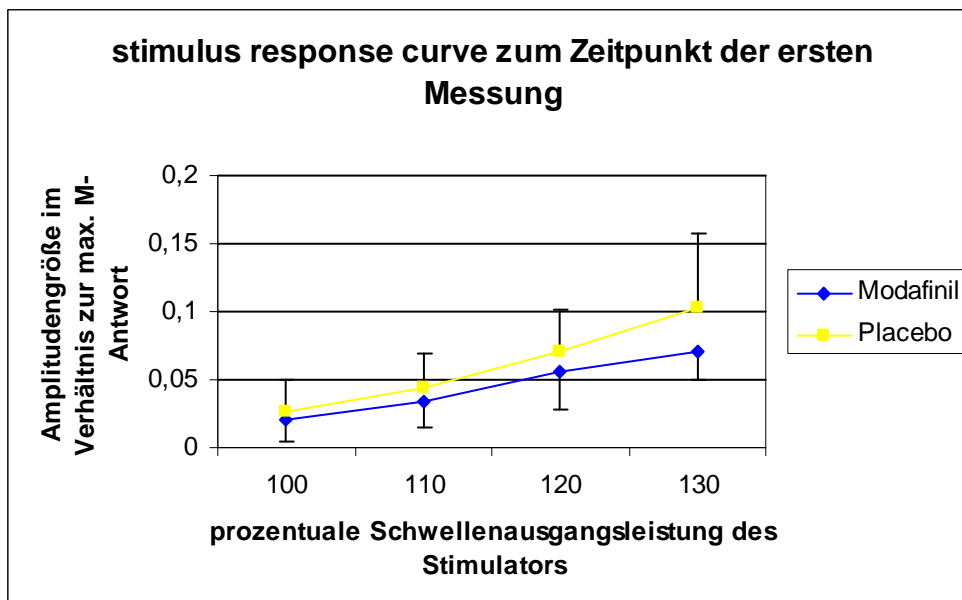


Abb. 27: stimulus response curve zum Zeitpunkt der ersten Messung

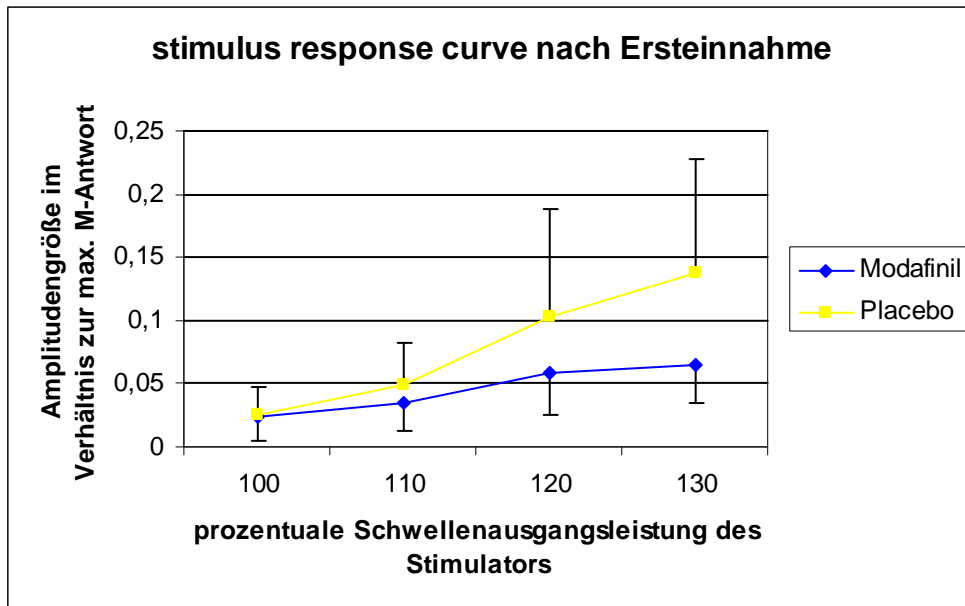


Abb. 28: stimulus response curve zum Zeitpunkt der zweiten Messung

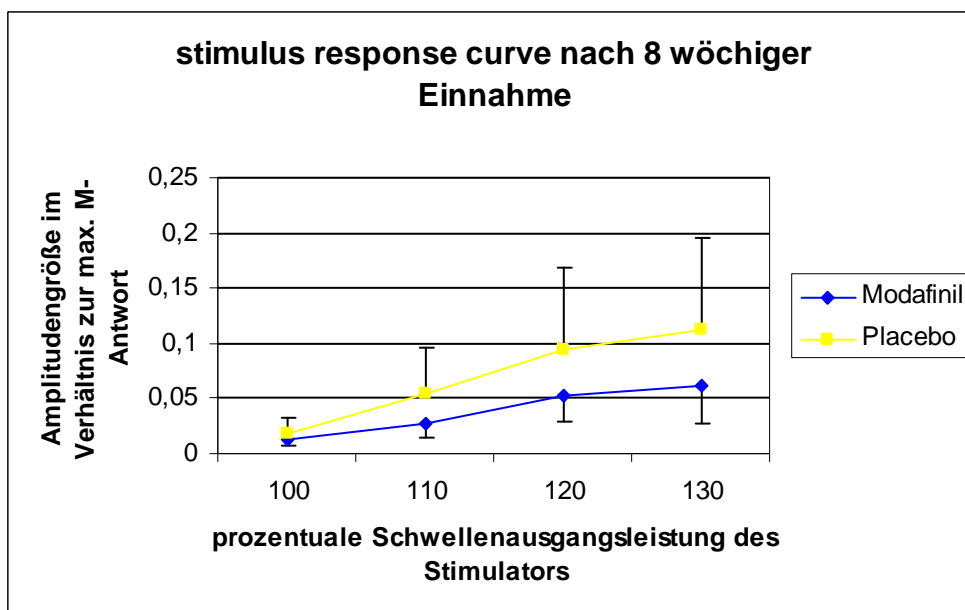


Abb. 29: stimulus response curve zum Zeitpunkt der dritten Messung

4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse der TMS

Insgesamt betrachtet führte das Medikament Modafinil nur im Bereich der paired pulse zu Einflüssen auf die Erregbarkeit. Hier zeigten sich in der Varianzanalyse Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, letztendlich konnten diese aber im abschließenden T- Test nur als Trend gewertet werden.

Die Messung der silent period ergab ebenso wie die der stimulus response curve keine signifikanten Ergebnisse. Beide Gruppen zeigten hier annähernd gleiche Ergebnisse.

5. Diskussion

5.1 Ergebnisse im Kontext der aktuellen Literatur

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass Modafinil in einer Dosierung von anfänglich 100mg/d und weiteren 200mg/d über insgesamt 8 Wochen bei Patienten mit MS und Fatigue zu signifikanten Verbesserungen der Aufmerksamkeit und der Feinmotorik sowie einer Zunahme der intrakortikalen Erregbarkeit geführt hat.

Bei der Auswertung des D2- Aufmerksamkeits- Belastungs- Tests konnte in allen untersuchten Parametern eine Verbesserung festgestellt werden. Als signifikant ergab sich diese jedoch nur in der Betrachtung der Summe der Fehler sowie der relativen Fehler. Die Verbesserungen der anderen Parameter (KL, BT) lassen sich am ehesten einem Trainingseffekt zuschreiben, dieser konnte auch in zahlreichen anderen Studien nachgewiesen werden, wo es nach mehrmaliger Testdurchführung zu Verbesserungen kam (Liepert et al., 2004; Merten 2000).

Dieser Trainingseffekt lässt sich auch durch Beobachtung der Testdurchführenden bestätigen. Durch den bereits bekannten Testablauf ist es den Patienten ab dem 2. Durchlauf möglich, ruhiger und gelassener zu reagieren und somit mehr Zeichen zu bearbeiten. Vor allem die Zeitbegrenzung von 20 Sekunden pro Zeile führt bei erstmaliger Testdurchführung oft zu kurzen Bearbeitungspausen, wenn wieder am Anfang einer neuen Zeile begonnen werden muss. Schon beim zweiten Testdurchlauf kann man ein deutlich flüssigeres Anstreichen der Zeichen beobachten.

Ein Anstieg der Konzentrationsleistung lässt sich auch über die Auswertung erklären, es handelt sich hier nämlich um die Gesamtzahl der richtig durchgestrichenen Zeichen abzüglich der Verwechslungsfehler (F2- Fehler). Es kommt aufgrund der steigenden Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen zwangsläufig zu einem Anstieg der Konzentrationsleistung, es sei denn, die Patienten würden deutlich mehr Fehler machen als zuvor. Dann würde die Annahme zutreffen, dass zwar schneller, jedoch auch ungenauer gearbeitet

worden ist. Dass dies hier nicht der Fall ist, zeigt die Entwicklung der Fehlerzahlen.

Je nach Betrachtung ergeben sich in dieser Studie signifikante Verbesserungen der Fehlerzahlen in der Modafinilgruppe um bis zu 53%. Bei den Patienten, die ein Placebo einnahmen, kam es zu einer Zunahme der Fehler um bis zu 18%.

Ähnliche Verbesserungen der Aufmerksamkeit, insbesondere der Fehlerreduktion unter Modafinileinnahme zeigen mehrere aktuelle Studien. In einer Arbeit aus dem Jahr 2006 wurde bei im Schichtdienst tätigen Ärzten in einer doppelblind-placebokontrollierten Studie die Wirkung von Modafinil untersucht. Hier kam es zu einer Fehlerreduktion im continuous performance task sowie zu Verbesserungen des Arbeitsgedächtnis und der Wachsamkeit (Gill et al., 2006). In einer Arbeit von D.C. Turner von 2004 zeigten sich bei Patienten mit Schizophrenie unter Modafinil ebenfalls Fehlerreduktionen bei einem Aufmerksamkeitstest sowie bei der Merkfähigkeit (Turner et al., 2004). In beiden Arbeiten wurde jedoch nicht der D2 Test verwendet, sondern einmal der Continuous Performance Test (CPT-AX) sowie ein dreidimensionaler Verschiebetest (Cantab Tests/ IDED). In einer weiteren Studie mit gesunden Probanden konnte mittels eines Box-Manipulationstestes unter Modafinil ebenfalls eine signifikante Fehlerreduktion gezeigt werden, während es in der Placebogruppe zu Verschlechterungen kam (Müller et al., 2004).

Andere Arbeiten mit Modafinilmedikation und gesunden Probanden konnten jedoch keinen Einfluss auf die Aufmerksamkeit nachweisen (Randall et al., 2003; Turner et al., 2003).

Zusammenfassend betrachtet ergibt sich kein einheitliches Bild der Studienlage um die Veränderungen der Aufmerksamkeit unter Modafinil zu beschreiben. Teilweise lassen sich signifikante Effekte nachweisen, teilweise nicht. Man muss beachten, dass es sich bei den aufgeführten Studien einerseits um gesunde Probanden handelt, andererseits um Erkrankungen wie Schizophrenie und ADHS. Auch die verwendeten Aufmerksamkeitstests sind unterschiedlich, so dass ein direkter Vergleich der Studien erschwert ist. Die 3 Studien von D.C. Turner (Turner et al., 2003; Turner et al., 2003; Turner et al., 2004) wurden jedoch unter fast identischen Bedingungen und Testverfahren durchgeführt, nur in der Arbeit

mit Schizophreniepatienten zeigte sich im Aufmerksamkeitstest ein bis dahin nicht aufgetretener signifikanter Modafinileffekt. Man kann also vermuten, dass Verbesserungseffekte der Aufmerksamkeit zumindest abhängig von bereits vorhandenen Defiziten in diesem Bereich sind, sei es durch Müdigkeit wie im Fall von Fatigue bei MS, bei Schichtarbeitern, oder durch die Erkrankung per se wie z.B. bei ADHS. Möglicherweise sind die bei ausgeruhten, gesunden Probanden fehlenden Modafinil- Effekte darauf zurückzuführen, dass es einen „Deckeneffekt“ gibt, zusätzliche Leistungssteigerungen bei prinzipiell nicht eingeschränkter Leistungsfähigkeit daher wesentlich schwerer zu erreichen sind.

Die hier nachgewiesene Verbesserung der Aufmerksamkeit lässt sich bereits 3 Stunden nach Ersteinnahme in den relativen Fehlern als signifikant nachweisen. Es kam hier bereits zu einer Fehlerreduktion von 49%. Nach 8 wöchiger Einnahme konnte die Fehlerrate nochmals um 4% gesenkt werden. Auch in den oben genannten Studien, in denen dieser Effekt nachgewiesen werden konnte, zeigt sich die Fehlerreduktion bereits 1,5- 3 Stunden nach Ersteinnahme. Damit korreliert der Effekt der Aufmerksamkeitsverbesserung von Modafinil mit dem zu dieser Zeit steigenden/ höchsten Plasmaspiegel des Medikamentes (Moachon et al., 1996).

In dieser Studie konnte der Einfluss von Modafinil auf die Aufmerksamkeit bei MS-Patienten mit Fatigue nachgewiesen werden. Damit decken sich die Studienergebnisse mit zahlreichen anderen Veröffentlichungen, die jedoch andere Krankheitsbilder untersuchten. Der Haupteffekt liegt bereits 3 Stunden nach Ersteinnahme vor, auch eine längerfristige Gabe von Modafinil über 8 Wochen vermochte die Aufmerksamkeit nicht mehr in diesem Maße zu verbessern.

Im Nine Hole Peg Test konnte eine signifikante Verbesserung der benötigten Zeit, ein Wert für die motorische Leistung, nachgewiesen werden. Auch hier zeigte sich der Effekt bereits 3 Stunden nach Ersteinnahme mit einer Verbesserung bis zu 1,26 Sekunden am ausgeprägtesten, eine weitere Verbesserung gab es auch nach 8 wöchiger Einnahme nicht.

Dass sich der Nine Hole Peg Test sehr gut zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten bei MS eignet, zeigt eine aktuelle Publikation aus diesem Jahr (Yozbatiran et al., 2006). Die Ergebnisse des NHPT korrelieren hier sehr gut mit

einem der am häufigsten verwendeten Tests für motorische Funktion in den USA und England, dem Valpar Component Work Sample Test (VCWS-4).

Einflüsse von Modafinil auf die motorischen Funktionen wurden bereits in anderen Studien aufgezeigt. So konnte in einer Arbeit von 2004 in einem Experiment mit Ratten, welche bis zu 100mg/kg Modafinil erhielten, nachgewiesen werden, dass es zu einer signifikanten Verbesserung des motorischen Systems sowie der Merkfähigkeit kam (Ward et al., 2004). So konnten die Ratten welche Modafinil erhielten in einem Schwimm- Irrgarten nach Darbietung der korrekten Lösung signifikant öfter die richtige Wahl aus 2 Möglichkeiten treffen um eine Plattform zu erreichen. Eine Übersicht früherer Arbeiten mit ähnlichen Ergebnissen findet sich in einer Veröffentlichung aus dem Jahre 1996 (Simon et al., 1996).

Dem gegenübergestellt seien einige Veröffentlichungen, bei denen im Gegensatz zu anderen Stimulantien wie z.B. Methamphetaminen bei Modafinil keine gesteigerte motorische Aktivität bei Tieren gezeigt werden konnte (Edgar et al., 1997; Shelton et al., 1995). Auch bei gesunden Probanden zeigte sich keine Verbesserung der motorischen Funktionen im NHPT (Liepert et al., 2004).

Nun liegen die Ursachen für die hier signifikante Verbesserung im Nine Hole Peg Test möglicherweise nicht in der motorischen Komponente allein, sondern sind auch mit beeinflusst durch den Grad der Alarmiertheit. In anderen Studien konnte gezeigt werden, dass Modafinil zu signifikanten Verbesserungen in „Start- Stopp- Tests“ führt (Turner et al., 2003; Müller et al., 2004). Hierbei beschrieben die Teilnehmer, dass sie sich unter Modafinil signifikant alarmierter, tatkräftiger und aufmerksamer fühlten. Es konnten erhöhte systolische Blutdrücke bei gleich bleibenden diastolischen Werten gemessen werden. Betrachtet man die zeitlichen Verbesserungen von „lediglich“ bis zu 1,26 Sekunden, erscheint es durchaus möglich, dass diese Werte durch eine gesteigerte Alarmiertheit und damit einfach durch einen schnelleren Start zustande kommen.

Ein weiterer wichtiger Aspekt beim Nine Hole Peg Test ist die aktuelle Ausprägung der Müdigkeit des Patienten. Falls er sich zum Zeitpunkt der Messung gerade in einer Fatigue Phase befindet, ist es eventuell schwieriger, auf das Startkommando zu reagieren. Obwohl alle Patienten, die auch tatsächlich schneller wurden, aus der Modafinilgruppe stammten, ist es nicht erwiesen, dass Modafinil bei MS immer zu einer objektiven Verbesserung der Müdigkeit führt. Auch ob es überhaupt einen

Zusammenhang zwischen Verbesserungen im NHPT und dem subjektiv wahrgenommenem Nachlassen von Fatigue gibt ist fraglich.

Es gibt Studien mit sowohl positiven wie negativen Ergebnissen (Stankoff et al., 2005; Zifko et al., 2002). Stankoff konnte in der modifizierten Fatigue Impact Scale (MFIS) bei 115 Patienten bis zu einer Dosis von 400mg/d keine Unterschiede zwischen Placebo versus Modafinil feststellen.

Zifko zeigte bei 50 Patienten, die über 3 Monate Modafinil in maximaler Dosis von 300mg/d einnahmen, signifikante Verbesserungen in der Fatigue Severity Scale (FSS, und der Epworth Sleepiness Scale (ESS) auf. Das Ergebnis der Veränderung der Fatiguesymptomatik der Patienten aus der HAGIL- Studie am UKE (incl. der Patienten aus dieser Arbeit) steht noch aus. Man muss jedoch bedenken, dass Verbesserungen im NHPT nicht zwangsläufig auch zu einem subjektiv wahrgenommenen Nachlassen von Fatigue führen müssen.

In der Auswertung der Daten der Transkraniellen Magnetstimulation konnte ein medikationsbedingter Unterschied bei Untersuchung der intrakortikalen Exzitabilität festgestellt werden. Die graphische Darstellung weist auf eine Exzitabilitätszunahme insbesondere in den die intrakortikale Fazilitierung widerspiegelnden Interstimulusintervallen hin, allerdings gelang es statistisch nicht, diesen Effekt auf ein oder zwei Interstimulusintervalle einzugrenzen. Sowohl die silent period als auch die stimulus response curve zeigten keine signifikanten Gruppenunterschiede.

Eine Steigerung der Exzitabilität durch Modafinil erscheint durchaus wahrscheinlich, betrachtet man die zurzeit gängigen Hypothesen zum Wirkmechanismus. Eine Hypothese ist die Aktivierung von Hypocretin- Neuronen, deren Dichte im Locus coeruleus am höchsten erscheint (Horvath et al., 1999). Patientenstudien und Tierversuche vermuten eine Schädigung bei Narkolepsie in diesem Bereich, weshalb Modafinil hier eine gute Wirksamkeit zeigt. Im Locus coeruleus findet sich die dichteste Ansammlung von noradrenergen Neuronen, weshalb eine indirekte Stimulation von Noradrenalin oder anderen Neurotransmittern wie Serotonin oder Histamin diskutiert wird. Auch eine Erhöhung der Transmitter Glutamat sowie Inhibitorische Effekte von GABA sind im Gespräch (Ferraro et al., 1996).

Betrachtet man andere Medikamente, deren Wirkweisen bekannt sind, so ergeben sich ebenfalls Steigerungen der Exzitabilität durch Erhöhung der NoradrenalinKonzentrationen. Beispielsweise führten die Medikamente Reboxetin, ein selektiver Noradrenalinaufnahmehemmer, und Yohimbin, ein Alpha-2-Rezeptor-Antagonist in Studien zu Steigerungen der ICF bei nicht veränderter ICI (Plewnia et al., 2001; Plewnia et al., 2002). Korrespondierend zu diesen Ergebnissen wurde nachgewiesen, dass Glutamatantagonisten die ICF verringern (Liepert et al., 1997; Ziemann et al., 1996) und somit Hinweise vorliegen, dass ICF auch durch Glutamat moduliert wird.

Aufgrund der graphischen Darstellung ist davon auszugehen, dass es wahrscheinlich statt des Trendes zu einem signifikanten Ergebnis gekommen wäre, wenn die Anzahl der Patienten in der Modafinilgruppe etwas höher gewesen wäre. Es konnten hier durch Studienabbrüche (siehe auch 5.2) nur 8 Patienten aus der Modafinilgruppe in die Auswertung inkludiert werden, die Standardabweichung ist dementsprechend recht hoch, was signifikante Effekte überlagern könnte. In Zusammenschau mit den Verbesserungen kognitiver Leistungen und feinmotorischer Geschwindigkeit ist eine Zunahme der intrakortikalen Erregbarkeit ebenfalls plausibel. Möglich erscheint, dass die Erregbarkeitssteigerung in engem Zusammenhang mit der motorischen Verbesserung steht.

Auch statistisch lässt sich dieser Zusammenhang nachvollziehen: Es kommt in der Amplitude der paired pulse in der Placebogruppe zu keinerlei Veränderung zwischen Messung 1 und Messung 3, die Zeitverbesserung im NHPT beträgt in dieser Gruppe 1,5%. Dem gegenübergestellt ergibt sich für die Modafinilgruppe in den paired pulse eine Amplitudenzunahme von 32% und eine Zeitverbesserung von knapp 9% im NHPT in Messung 1 versus Messung 3.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse dieser Studie darauf hin, dass Modafinil bei Patienten mit Multipler Sklerose und Fatigue zu einer verbesserten Aufmerksamkeit, Motorik sowie möglicherweise verbesserten kortikalen Erregbarkeit führt. Die gefundenen Verbesserungen lassen erhoffen, dass Modafinil bei MS-Patienten mit entsprechenden Beeinträchtigungen eine Symptomlinderung bewirken kann und sein Einsatz für diese Indikationen an einer größeren Patientengruppe geprüft werden sollte.

5.2 methodische Aspekte

Ein Problem bei den hier durchgeführten Messungen stellten die Einschlusskriterien in die Hauptstudie dar (siehe auch 3.2.1). Es wurde hier zwar eine sichere Diagnose der Multiplen Sklerose verlangt, jedoch erfolgte keine Einteilung in die verschiedenen Schweregrade. So hatten einige Patienten bereits seit 40 Jahren MS, andere jedoch sehr viel kürzer. Daraus ergaben sich verschiedene Grade der Mobilität und der kognitiven Fähigkeiten. Dies führte zu verschiedenen Problemen: Zum einen konnte der ursprünglich geplante Versuchsablauf mit Magnetreizen bis 150% der motorischen Schwelle nicht durchgeführt werden, da viele Patienten eine so hohe motorische Schwelle hatten, dass eine schmerzfreie Stimulation nur bis 130% möglich war. Zum anderen zeigten sich im Bereich des D2 Testes und des NHPT erhebliche Unterschiede in den Ausgangsleistungen, die im Mittel über die beiden Gruppen zwar vergleichbar waren, jedoch teilweise zu starken Standardabweichungen führten.

Des Weiteren ließ sich nicht sicher feststellen, ob alle Patienten ihre Tabletten regelmäßig über 8 Wochen eingenommen hatten. Aufgrund des Doppelblind-Studiendesigns erfolgte keine Plasmaspiegelbestimmung, jedoch mussten die restlichen Medikamente zurückgegeben werden und wurden gezählt.

Leider brachen 4 Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Studie ab, teilweise aufgrund aufgetretener MS- Schübe, teilweise auch aus privaten Gründen. Insgesamt gestaltete sich der Patienteneinschluss sowohl aufgrund der verschiedenen Einschlusskriterien, als auch aufgrund des hohen Zeitaufwandes für die hier durchgeführten Messungen, als schwierig.

Der in dieser Studie untersuchte Wirkungszeitraum von Modafinil über 8 Wochen liegt deutlich über dem der meisten anderen Studien. Hier lag der Fokus hauptsächlich auf der Wirkung nach Ersteinnahme. Nach Auswertung der Daten liegen auch in dieser Studie die Haupteffekte im Bereich von 3 Stunden nach Ersteinnahme, so dass bei Folgestudien mit Multipler Sklerose möglicherweise ein solches Studiendesign ausreichend wäre.

6. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hatte zum Gegenstand, zu untersuchen, ob das Medikament Modafinil (Vigil®) im Vergleich zu einem Placebo bei Patienten mit Multipler Sklerose und Fatigue zu Veränderungen der motorischen Erregbarkeit, der Feinmotorik und der Aufmerksamkeit führt. Es sollte ebenfalls ermittelt werden, ob mögliche Effekte sich bereits nach einmaliger Einnahme nachweisen lassen, oder erst nach 8 wöchiger regelmäßiger Gabe.

Es konnte gezeigt werden, dass es bereits 3 Stunden nach der Ersteinnahme zu signifikanten, und teilweise erheblichen Verbesserungen der Aufmerksamkeit und Motorik gekommen ist. So machten die Patienten in der Verumgruppe 49% weniger Fehler im D2 Test und waren im Nine Hole Peg Test 1,26 Sekunden schneller als die Kontrollgruppe.

Eine Zunahme der intrakortikalen Exzitabilität konnte unter Modafinil mittels Transkranieller Magnetstimulation nachgewiesen, aber nicht genauer spezifiziert werden. Obwohl die graphischen Darstellungen auch in diesem Teil signifikante Ergebnisse erwarten lassen, verhinderte wahrscheinlich die gerade hier starke Studienabbruchrate in der Modafinilgruppe eine bessere Zuordbarkeit .

Frühere Studien hatten bereits bei anderen Erkrankungen wie Schizophrenie oder Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung positive Effekte der Reaktionszeit und der Gedächtnisleistungen unter Modafinil zeigen können, auch für Patienten mit Multipler Sklerose und Fatigue könnte es bei einer Zulassung für diese Indikation zu erheblichen Verbesserungen im Alltagsleben kommen.

7. Literaturverzeichnis

Billiard, M., A. Besset, et al. (1994). "Modafinil: a double-blind multicentric study." Sleep 17(8 Suppl): S107-12.

Bruck, W., P. Porada, et al. (1995). "Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions." Ann Neurol 38(5): 788-96.

Chen, R. (2000). "Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation." Muscle Nerve Suppl 9: S26-32.

Classen, J., U. Knorr, et al. (1998). "Multimodal output mapping of human central motor representation on different spatial scales." J Physiol 512 (Pt 1): 163-79.

Cohen, L. G., S. Bandinelli, et al. (1991). "Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 43: 36-50.

Compston, D. A. (1990). "The dissemination of multiple sclerosis. The Langdon-Brown lecture 1989." J R Coll Physicians Lond 24(3): 207-18.

Compston, A. (1997). "Genetic epidemiology of multiple sclerosis." J Neurol Neurosurg Psychiatry 62(6): 553-61.

Counter, S. A. (1993). "Neurobiological effects of extensive transcranial electromagnetic stimulation in an animal model." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 89(5): 341-8.

Day, B. L., D. Dressler, et al. (1989). "Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses." J Physiol 412: 449-73.

Ebers, G. C., A. D. Sadovnick, et al. (1995). "A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. Canadian Collaborative Study Group." Nature 377(6545): 150-1.

Edgar, D. M. and W. F. Seidel (1997). "Modafinil induces wakefulness without intensifying motor activity or subsequent rebound hypersomnolence in the rat." J Pharmacol Exp Ther 283(2): 757-69.

Epstein, C. M., J. J. Lah, et al. (1996). "Optimum stimulus parameters for lateralized suppression of speech with magnetic brain stimulation." Neurology 47(6): 1590-3.

Ferraro, L., K. Fuxe, et al. (2000). "Amplification of cortical serotonin release: a further neurochemical action of the vigilance-promoting drug modafinil." Neuropharmacology 39(11): 1974-83.

Ferraro, L., S. Tanganelli, et al. (1996). "The vigilance promoting drug modafinil decreases GABA release in the medial preoptic area and in the posterior hypothalamus of the awake rat: possible involvement of the serotonergic 5-HT₃ receptor." Neurosci Lett 220(1): 5-8.

Fisk, J. D., P. G. Ritvo, et al. (1994). "Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale." Clin Infect Dis 18 Suppl 1: S79-83.

Gallopini, T., P. H. Luppi, et al. (2004). "Effect of the wake-promoting agent modafinil on sleep-promoting neurons from the ventrolateral preoptic nucleus: an in vitro pharmacologic study." Sleep 27(1): 19-25.

Gates, J. R., A. Dhuna, et al. (1992). "Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation." Epilepsia 33(3): 504-8.

George, M. S., S. H. Lisanby, et al. (1999). "Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry." Arch Gen Psychiatry 56(4): 300-11.

George, M. S., E. M. Wassermann, et al. (1995). "Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression." Neuroreport 6(14): 1853-6.

Giesen, R. J., A. L. Huynen, et al. (1994). "The reliability of computer analysis of ultrasonographic prostate images: the influence of inconsistent histopathology." Ultrasound Med Biol 20(9): 871-6.

Gill, M., P. Haerich, et al. (2006). "Cognitive performance following modafinil versus placebo in sleep-deprived emergency physicians: a double-blind randomized crossover study." Acad Emerg Med 13(2): 158-65.

Giovannoni, G. and H. P. Hartung (1996). "The immunopathogenesis of multiple sclerosis and Guillain-Barre syndrome." Curr Opin Neurol 9(3): 165-77.

Gold, R., H. P. Hartung, et al. (1997). "T-cell apoptosis in autoimmune diseases: termination of inflammation in the nervous system and other sites with specialized immune-defense mechanisms." Trends Neurosci 20(9): 399-404.

Goodkin, D. E., D. Hertsgaard, et al. (1988). "Upper extremity function in multiple sclerosis: improving assessment sensitivity with box-and-block and nine-hole peg tests." Arch Phys Med Rehabil 69(10): 850-4.

Goodkin, D. E., R. A. Rudick, et al. (1995). "Low-dose (7.5 mg) oral methotrexate reduces the rate of progression in chronic progressive multiple sclerosis." Ann Neurol 37(1): 30-40.

Hess, C. W. and H. P. Ludin (1988). "[Transcranial cortex stimulation with magnetic field pulses: methodologic and physiologic principles]." EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb 19(4): 209-15.

Hess, C. W., K. R. Mills, et al. (1987). "Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain." J Physiol 388: 397-419.

- Hogl, B., M. Saletu, et al. (2002). "Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial." Sleep 25(8): 905-9.
- Hohlfeld, R., E. Meinl, et al. (1995). "The role of autoimmune T lymphocytes in the pathogenesis of multiple sclerosis." Neurology 45(6 Suppl 6): S33-8.
- Horvath, T. L., C. Peyron, et al. (1999). "Hypocretin (orexin) activation and synaptic innervation of the locus coeruleus noradrenergic system." J Comp Neurol 415(2): 145-59.
- Ilic, T. V., A. Korchounov, et al. (2002). "Complex modulation of human motor cortex excitability by the specific serotonin re-uptake inhibitor sertraline." Neurosci Lett 319(2): 116-20.
- Isaacs, A. and J. Lindenmann (1957). "Virus interference. I. The interferon." Proc R Soc Lond B Biol Sci 147(927): 258-67.
- Krupp, L. B., N. G. LaRocca, et al. (1989). "The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus." Arch Neurol 46(10): 1121-3.
- Krupp, L. B., P. K. Coyle, et al. (1995). "Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo." Neurology 45(11): 1956-61.
- Kujirai, T., M. D. Caramia, et al. (1993). "Corticocortical inhibition in human motor cortex." J Physiol 471: 501-19.
- Leppert, D., E. Waubant, et al. (1995). "T cell gelatinases mediate basement membrane transmigration in vitro." J Immunol 154(9): 4379-89.
- Levy, W. J., V. E. Amassian, et al. (1991). "Mapping of motor cortex gyral sites non-invasively by transcranial magnetic stimulation in normal subjects and patients." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 43: 51-75.
- Liepert, J., J. Allstadt-Schmitz, et al. (2004). "Motor excitability and motor behaviour after modafinil ingestion--a double-blind placebo-controlled cross-over trial." J Neural Transm 111(6): 703-11.
- Liepert, J., S. Schardt, et al. (2001). "Orally administered atropine enhances motor cortex excitability: a transcranial magnetic stimulation study in human subjects." Neurosci Lett 300(3): 149-52.
- Liepert, J., P. Schwenkreis, et al. (1997). "The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation." J Neural Transm 104(11-12): 1207-14.
- Lorberbaum JP and Wassermann EM (2000). "Safety Concerns of TMS. In George MS, Belmaker

- Lucchinetti, C., W. Bruck, et al. (2000). "Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination." Ann Neurol 47(6): 707-17.
- Martino, G., F. Grohovaz, et al. (1998). "Proinflammatory cytokines regulate antigen-independent T-cell activation by two separate calcium-signaling pathways in multiple sclerosis patients." Ann Neurol 43(3): 340-9.
- Menza, M. A., K. R. Kaufman, et al. (2000). "Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression." J Clin Psychiatry 61(5): 378-81.
- Merten T (2000). "The computerized version of the Concentration Endurance Test (test d2) and the problem of transfer equivalence." PABST SCIENCE PUBLISHERS, PSYCHOLOGISCHEN BEITRÄGE Issue 4 Vol. 42.
- Mills, K. R. and K. A. Nithi (1997). "Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability." Muscle Nerve 20(5): 570-6.
- Moachon G, Kanmacher I, et al. (1996). "Pharmacokinetic profile of modafinil." Drugs today 32 (Suppl 1): 23-33.
- Müller, U., N. Steffenhagen, et al. (2004). "Effects of modafinil on working memory processes in humans." Psychopharmacology (Berl) 177(1-2): 161-9.
- Oksenberg, J. R., A. B. Begovich, et al. (1993). "Genetic factors in multiple sclerosis." Jama 270(19): 2362-9.
- Pascual-Leone, A., J. R. Gates, et al. (1991). "Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation." Neurology 41(5): 697-702.
- Pascual-Leone, A., C. M. Houser, et al. (1993). "Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 89(2): 120-30.
- Pascual-Leone, A., F. Tarazona, et al. (1999). "Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity." Neuropsychologia 37(2): 207-17.
- Plewnia, C., M. Bartels, et al. (2001). "Noradrenergic modulation of human cortex excitability by the presynaptic alpha(2)-antagonist yohimbine." Neurosci Lett 307(1): 41-4.
- Plewnia, C., J. Hoppe, et al. (2002). "Enhancement of human cortico-motoneuronal excitability by the selective norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine." Neurosci Lett 330(3): 231-4.
- Poeck, H. and W. Hacke (1998). "Neurologie."
- Randall, D. C., N. L. Fleck, et al. (2004). "The cognitive-enhancing properties of modafinil are limited in non-sleep-deprived middle-aged volunteers." Pharmacol Biochem Behav 77(3): 547-55.

Randall, D. C., J. M. Shneerson, et al. (2003). "Modafinil affects mood, but not cognitive function, in healthy young volunteers." Hum Psychopharmacol 18(3): 163-73.

RH (eds), Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry. Washington DC: AmericanPsychiatric Press."

Ridding, M. C. and J. C. Rothwell (1997). "Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 105(5): 340-4.

Rossini, P. M., A. T. Barker, et al. (1994). "Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 91(2): 79-92.

Sadovnick, A. D., P. A. Baird, et al. (1988). "Multiple sclerosis: updated risks for relatives." Am J Med Genet 29(3): 533-41.

Sgro, J. A., N. R. Ghatak, et al. (1991). "Repetitive high magnetic field stimulation: the effect upon rat brain." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 43: 180-5.

Shelton, J., S. Nishino, et al. (1995). "Comparative effects of modafinil and amphetamine on daytime sleepiness and cataplexy of narcoleptic dogs." Sleep 18(10): 817-26.

Simon, P., C. Hemet, et al. (1996). "Analysis of stimulant locomotor effects of modafinil in various strains of mice and rats." Fundam Clin Pharmacol 10(5): 431-5.

Stankoff, B., E. Waubant, et al. (2005). "Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study." Neurology 64(7): 1139-43.

Storr, L. K., P. S. Sorensen, et al. (2006). "The efficacy of multidisciplinary rehabilitation in stable multiple sclerosis patients." Mult Scler 12(2): 235-42.

Trapp, B. D., J. Peterson, et al. (1998). "Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis." N Engl J Med 338(5): 278-85.

Tsubokawa T, Yamamoto T, et al. (1989). "Electrophysiological and morphological consequences of repeated magnetic stimulation of the brain and peripheral nerve." International Motor Evoked Potentials Symposium.

Turner, D. C., L. Clark, et al. (2004). "Modafinil improves cognition and response inhibition in adult attention-deficit/hyperactivity disorder." Biol Psychiatry 55(10): 1031-40.

Turner, D. C., L. Clark, et al. (2004). "Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia." Neuropsychopharmacology 29(7): 1363-73.

- Turner, D. C., T. W. Robbins, et al. (2003). "Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers." Psychopharmacology (Berl) 165(3): 260-9.
- Ward, C. P., J. R. Harsh, et al. (2004). "Modafinil facilitates performance on a delayed nonmatching to position swim task in rats." Pharmacol Biochem Behav 78(4): 735-41.
- Wassermann, E. M. (1998). "Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 108(1): 1-16.
- Wassermann, E. M., L. M. McShane, et al. (1992). "Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 85(1): 1-8.
- Wassermann, E. M., A. Pascual-Leone, et al. (1993). "Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle." Electroencephalogr Clin Neurophysiol 89(6): 424-33.
- Werhahn, K. J., E. Kunesch, et al. (1999). "Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans." J Physiol 517 (Pt 2): 591-7.
- Wucherpfennig, K. W. and J. L. Strominger (1995). "Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein." Cell 80(5): 695-705.
- Yozbatiran, N., F. Baskurt, et al. (2006). "Motor assessment of upper extremity function and its relation with fatigue, cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients." J Neurol Sci.
- Ziemann, U. (2003). "Pharmacology of TMS." Suppl Clin Neurophysiol 56: 226-31.
- Ziemann, U. (1999). "Intracortical inhibition and facilitation in the conventional paired TMS paradigm." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 51: 127-36.
- Ziemann, U., S. Lonnecker, et al. (1996). "Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study." Ann Neurol 40(3): 367-78.
- Zifko, U. A., M. Rupp, et al. (2002). "Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study." J Neurol 249(8): 983-7.

8. Danksagung

Ich danke dem Team der Multiplen Sklerose Sprechstunde am UKE für die vielfältige Unterstützung bei der Patientenauswahl und den Einschlussuntersuchungen sowie für die tolle Zusammenarbeit bei unseren beiden Studien. Des Weiteren bedanke ich mich bei den vielen Freunden für die Hilfe beim Erlernen der Technik der Transkraniellen Magnetstimulation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Joachim Liepert für die Überlassung des Themas und die immer prompte und freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit. Ebenso viel Dank schulde ich meinem Betreuer und Freund Dr. Rüdiger Lange für die tolle Begleitung bei der gesamten Arbeit, insbesondere der statistischen Auswertung und der praktischen Hilfe bei den Messungen.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten	Name:	Volkmer
	Vorname:	Marek
	geboren:	am 12. März 1980 in Rostock
	Familienstand :	ledig
Schule	06/1999	Abitur am Fachgymnasium für Sozialwirtschaft, Kiel
Wehrdienst	07/99 – 04/00	Pionierbataillon 620 in Schleswig
Studium	Seit 04/00	Universität Hamburg, Medizin
Praktika/ Nebentätigkeiten	07/00 – 10/00	Krankenpflegepraktikum im Kreiskrankenhaus Eckernförde
	03/03	Famulatur in der Pädiatrie am UKE
	09/03	Famulatur in der Rechtsmedizin am UKE
	03/04	Famulatur in der Chirurgie am AK Eilbek
	08/04	Famulatur in der Notaufnahme der Chirurgie am AK Eilbek
	09/04	Famulatur in der Neurologie am UKE
	03/01 – 06/02	Servicemitarbeiter bei der Premiere Fernsehen GmbH & Co. KG
	seit 07/02	Mitarbeiter im Bereich Bewerbermanagement bei der IOH Consulting GmbH Hamburg

10. Eidesstattliche Versicherung

EIDESSTÄTLICHE VERSICHERUNG:

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit 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.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: M. Volkmer