

Modafinil verbessert Kognition bei Narkolepsie

ERP-tomographische Analysen mit Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA) identifizieren den medialen und rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex als Modafinil-Zielregion hinsichtlich einer verbesserten kognitiven Informationsverarbeitung.

Unsere rezente Vorstudie mit elektrophysiologischem Neuroimaging zeigte bei unbehandelten Narkolepsie-Patienten im Vergleich zu normalen Kontrollen eine prolongierte Informationsverarbeitung und verminderte energetische Ressourcen in limbischen Arealen (Cingulum und Gyrus parahippocampalis), aber auch in Arealen des Executive Attentional Network bzw. des Arbeitsgedächtnisses (präfrontaler Kortex) und bestätigte somit eine SPECT-Studie (siehe *neurologisch* 1/2009) einer koreanischen Arbeitsgruppe. Letztere konnte mittels funktionellem Neuroimaging unter Therapie mit dem nicht-amphetaminergen Psychostimulans Modafinil auch eine Zunahme des Blutflusses im rechten präfrontalen Kortex nachweisen. Morphologische MRI-Studien mit Voxelbasierter Morphometrie aus Innsbruck zeigten im Einklang damit eine Verminderung der grauen Substanz im rechten präfrontalen und frontomesialen Kortex.

Ereigniskorrelierte akustische Potenziale sind hirnelektrische Substrate konzentrierter neuronaler Aktivität, wobei die N1-Komponente die Orientierungsreaktion und die P2-Komponente die perzeptive Verarbeitung akustischer Standardreize widerspiegelt. Die N2-Antwort auf seltene Zielreize gilt als Maß der Aufmerksamkeitskontrolle und Reizbewertung, während die P300 das bekannteste Korrelat der kognitiven Informationsverarbeitung darstellt. LORETA ermöglicht es, aus der topographischen EEG-Verteilung eine dreidimensionale Stromdichteverteilung zu berechnen, wobei der Lösungsraum der Quellenverteilung auf die kortikale graue Substanz und den Hippocampus beschränkt ist.

Ziel der Studie waren die Messung der

kognitiven Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit von NarkolepsiepatientInnen vor und nach Gabe von Modafinil im Vergleich zu Placebo mittels ERP sowie die Identifikation und Lokalisation der pharmakologischen Zielregion durch elektro-physiologisches Neuroimaging.

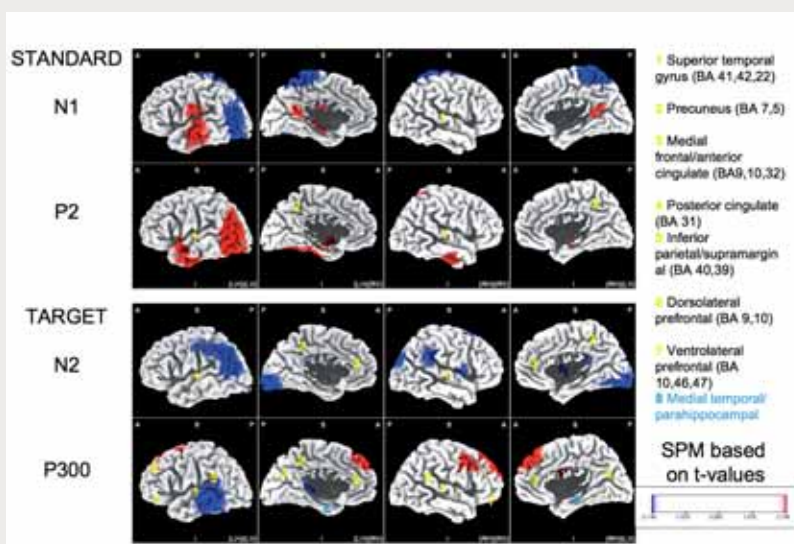
Methodik: In einem doppelblinden, placebokontrollierten Cross-over-Design wurden 15 NarkolepsiepatientInnen (7 Männer und 8 Frauen im Alter von 38 + 18 Jahren) in einem 3-wöchigen fixen Titrati-



Dr. Michael Saletu
Neurologisches
Rehabilitationszentrum
Rosenhügel,
Universitätsklinik
für Neurologie
Medizinische Universität
Wien

onsschema mit Modafinil und Placebo behandelt. Vor und nach der 3-wöchigen Therapie wurden die Epworth-Schlafträgkeitskala (ESS) vorgelegt, der Maintenance of Wakefulness Test (MWT) durchgeführt und akustische ERP-Potenziale nach dem Oddball-Paradigma gemessen. Latenzen, Amplituden und LORETA-Quellen wurden hinsichtlich der Standard- (N1

Abb.: Unterschiede zwischen von Modafinil und Placebo induzierten Veränderungen in den Standard- (N1 und P2) bzw. Zielkomponenten (N2 und P300) der LORETA-Quellstromdichten bei 15 NarkolepsiepatientInnen.



Statistische Unterschiede basierend auf t-Werten sind auf die linke, rechte und mediale Kortexfläche projiziert ($t > 2,06$; $p < 0,05$). Rote Farben zeigen eine signifikante Zunahme, blaue Farben eine signifikante Abnahme nach Modafinil im Vergleich zu Placebo. Die gelben Nummern auf der rechten Seite der Abbildung repräsentieren die physiologischen Standard N1- und P2- sowie die kognitiven N2- und P300-Generatoren. LORETA zeigt für die N1-Komponente eine erhöhte Quellenstromdichte im linken auditorischen Kortex und für die P300-Komponente eine Zunahme im medialen und rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex.

und P2) und Zielkomponenten (N2 und P300) analysiert.

Resultate: Der ESS-Wert verbesserte sich signifikant von 15,4 (+ 4,0) unter Placebo auf 10,2 (+ 4,1) unter 400 mg Modafinil ($p < 0,01$). Im MWT zeigte sich nach Modafinil eine nicht-signifikante Verlängerung der Einschlafzeit (11,9 + 6,9 versus 13,3 + 7,1 Minuten). In den ERP-Analysen fand sich eine signifikante Verkürzung der N2- um $-13,3$ ms ($p < 0,05$) und der P300-Latenzen um $-32,8$ ms ($p < 0,01$). Während die ERP-Amplituden nur geringe Veränderungen zeigten, ergab LORETA für die N1-Komponente eine erhöhte Quellenstromdichte im linken

auditorischen Kortex und für die P300-Komponente eine Zunahme im medialen und rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (**Abb.**).

Fazit: Eine Therapie mit Modafinil bei Narkolepsie normalisiert die kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und wirkt im Sinne eines Schloss-Schlüssel-Prinzips. LORETA identifiziert den medialen und rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex als Modafinil-Zielregion hinsichtlich der kognitiven Informationsverarbeitung. Das elektrophysiologische Neuroimaging mit ERP-LORETA bestätigt rezente SPECT-Daten in der Diagnose und Therapie der Narkolepsie.

Modafinil improves information processing speed and increases energetic resources for orientation of attention in narcoleptics: double-blind, placebo-controlled ERP studies with low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)

AutorInnen: Michael Saletu, Peter Anderer, Gerda Saletu-Zyhlarz, Magdalena Mandl, Josef Zeitlhofer, Bernd Saletu

Erschienen: Sleep Medicine September 2009;10(8); online am 31. März 2009