

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

# Spinale transkutane Gleichstromstimulation bei Patienten mit Spastik der unteren Extremität

---

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Christine Stauber

aus Mühldorf am Inn

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Univ. Prof. Dr. Andreas Straube

---

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Hans Polzer

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Bernhard Blum

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Hintergrund .....</b>	<b>8</b>
2.1. Die Spastik .....	8
2.1.1. Definition .....	8
2.1.2. Ätiologie .....	8
2.1.3. Pathogenese .....	10
2.1.4. Klinik .....	12
2.2. Das Spastik-Assessment .....	14
2.3. Die vorhandenen und evidenz-basierten Therapiemöglichkeiten der spastischen Tonuserhöhung .....	20
2.3.1. Die physikalische Therapie .....	20
2.3.2. Die pharmakologische Therapie .....	21
2.3.3. Die chirurgische Therapie .....	22
2.4. Die transkutane spinale Gleichstromstimulation .....	24
2.4.1. Definition .....	24
2.4.2. Indikation .....	24
2.4.3. Wirkmechanismus .....	24
2.4.4. Nebenwirkungen .....	25
2.4.5. Kontraindikationen .....	26
<b>3. Methoden .....</b>	<b>27</b>
3.1. Die Probanden .....	27
3.2. Versuchsaufbau .....	29
3.2.1. Studiendesign .....	29
3.2.2. Der Ablauf einer Messung .....	29
3.2.3. Die spinale Gleichstromstimulation .....	30
3.2.4. Die H-Reflex-Messung .....	31
3.2.5. Die modifizierte Ashworth Scale .....	33
3.2.6. Der Pendeltest .....	34
3.2.7. Der Gehetest .....	36
3.2.8. Die Erfassung des subjektiven Empfindens .....	37
3.3. Analyse .....	38
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>39</b>
4.1. Normalverteilung .....	39

4.2. Ergebnisdarstellung nach absoluten Zahlenwerten.....	39
4.2.1 Anodale spinale Gleichstromstimulation.....	39
4.2.2. Kathodale spinale Gleichstromstimulation.....	44
4.2.3. Spinale Placebo-Gleichstromstimulation.....	48
4.3. Qualitative Ergebnisdarstellung.....	52
4.3.1. Anodale spinale Gleichstromstimulation.....	54
4.3.2. Kathodale spinale Gleichstromstimulation.....	57
4.3.3. Spinale Placebo-Gleichstromstimulation.....	60
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>63</b>
5.1. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien.....	63
5.2. Spinale Gleichstromstimulation bei Patienten mit einer Spastik an den unteren Extremitäten	65
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>68</b>
<b>7. Literatur .....</b>	<b>70</b>
<b>8. Danksagung.....</b>	<b>75</b>
<b>9. Eidesstattliche Versicherung .....</b>	<b>76</b>

## 1. Einleitung

Die Spastik ist eines der Kardinalsymptome bei Verletzungen zentralmotorischer Bahnen. Sie schränkt die Mobilität betroffener Patienten durch die Beeinträchtigung von Bewegungen stark ein. So verlangsamt sie Bewegungsabläufe bei gering ausgeprägter Spastik, bei höhergradiger Spastik kann es sogar zu einer vollständigen Hemmung der Bewegung kommen (Montane et al., 2004, Biering-Sorensen et al., 2006). Ein wesentliches Charakteristikum der Spastik ist dabei die geschwindigkeitsabhängige Erhöhung des Muskeltonus. Eine ausgeprägte Spastik tritt auch nur beim Menschen in Erscheinung. Nach einer Läsion dauert es in der Regel einige Zeit bis die Spastik sich entwickelt und es ist bis heute nicht klar, welche Mechanismen dabei führend sind (Umbau der Muskulatur, Enthemmung der Muskeleigenreflexe usw.).

Die Therapieoptionen sind bis jetzt unbefriedigend (Franek et al., 1988, Montane et al., 2004, Yelnik et al., 2010). Neben physiotherapeutischer Übungsbehandlung (Verbesserung der Restfunktion, Erlernen neuer Bewegungsstrategien, Verhinderung von Kontrakturen) und chirurgischer Therapie (Periphere Neurotomie, Rhizotomie, Sehnentransferoperationen u.v.m) existieren pharmakologische Therapieansätze mit dem Ziel, den Grad der Spastik zu reduzieren (z.B. Hemmung von Reflexen durch Baclofen, Hemmung der elektromechanischen Kopplung von Nerv und Muskel durch Dantrolen, uvm.) (Franek et al., 1988, Yelnik et al., 2010). Allerdings ist die Wirkung auf die Spastik bei vielen Präparaten entweder nicht hinreichend ausgeprägt und/oder mit gravierenden Nebenwirkungen verbunden. So führt beispielsweise Dantrolen – oral verabreicht - zwar zu einer Muskelrelaxation, aber auch sehr häufig (64 - 91 %) zu einer Muskelschwäche, die das Gehvermögen ihrerseits wieder verschlechtert, sowie zu Müdigkeit und Krankheitsgefühl (Montane et al., 2004, Yelnik et al., 2010).

Aufgrund der mangelnden Effektivität der derzeitigen Therapiemöglichkeiten, aber der gleichzeitig signifikanten Einschränkung der Patienten in ihrer Lebensqualität, ist man auf der Suche nach neuen Behandlungsmethoden, die spastischen Symptome zu reduzieren (Yelnik et al., 2010, Franek et al., 1988).

Seit den späten 80er Jahren gibt es Hinweise, dass periphere Gleichstrom- und repetitive periphere Magnetstimulation eine spastische Tonuserhöhung reduzieren können (Krause et

al., 2004; Franek et al., 1988; Struppler et al. 1996). Seit wenigen Jahren wurde auch vermehrt die Beeinflussung spinaler Mechanismen durch die direkte Applikation von magnetischer oder elektrischer Stimulation untersucht. Aktuelle Studien belegen sowohl eine sensible (Cogiamanian et al., 2008) als auch eine motorische Wirksamkeit (Winkler et al., 2010) der transkutanen spinalen Gleichstromstimulation bei gesunden Probanden. So konnte nachgewiesen werden, dass eine anodale spinale Gleichstromstimulation durch die Depolarisation des Ruhemembranpotentials der spinalen inhibitorischen Neurone eine Hemmung der spinalen Bahnen hervorruft und eine kathodale spinale Gleichstromstimulation durch Hyperpolarisation des Ruhemembranpotentials der spinalen inhibitorischen Interneurone eine erhöhte Erregbarkeit der Motoneurone provoziert (Winkler et al., 2010, Cogiamanian et al., 2008). Insbesondere Winkler und Kollegen konnten zeigen, dass die spinale Gleichstromstimulation auch in der Lage ist, die motorische Erregbarkeit zu beeinflussen.

Daraus ergibt sich die Frage, ob die transkutane spinale Gleichstromstimulation (kurz: tsDCS) als nicht-invasive Therapiemöglichkeit einen messbaren und klinisch relevanten Effekt auf die Spastik der unteren Extremität hat (Winkler et al., 2010). Die Hypothese ist, dass eine Hemmung von spinalen Reflexbögen, wie sie bei der anodalen spinalen Gleichstromstimulation bereits nachgewiesen wurde, zu einer Verringerung einer Spastik führt. Die wahrscheinliche Übererregbarkeit der spinalen Reflexbahnen bei der Spastik soll durch die anodale spinale Gleichstromstimulation gehemmt werden. Dazu wurden in dieser Arbeit Patienten mit verschiedenen ZNS-Erkrankungen, die alle als gemeinsames Symptom eine klinisch eindeutige Paraspastik aufwiesen, spinal mit Gleichstrom stimuliert und verschiedene Messungen der Spastik durchgeführt. Ziel war es dann nachzuweisen, ob sich dadurch messbare Veränderungen in der Elektrophysiologie des Reflexbogens, in der passiven und aktiven Beweglichkeit und Funktion der Extremität sowie der Lebensqualität der Patienten erreichen ließen.

Im Einzelnen wurde folgenden Fragen nachgegangen:

- Hat die spinale tsDCS generell (d.h. unabhängig von der Stimulationsmodalität – anodal/kathodal) einen messbaren Einfluss auf eine Spastik an den unteren Extremitäten?
- Gibt es einen messbaren Unterschied zwischen anodaler und kathodaler tsDCS?

## **2. Hintergrund**

### **2.1. Die Spastik**

#### **2.1.1. Definition**

Die gebräuchlichste Definition für die Spastik ist diejenige von Lance (1980): „a motor disorder characterized by a velocity-dependent increase in tonic stretch reflexes (muscle tone) with exaggerated tendon jerks, resulting from hyperexcitability of the stretch reflex, as one component of the upper motor neuron syndrome“, übersetzt: „eine motorische Störung mit einer geschwindigkeitsabhängigen Verstärkung der tonischen Dehnungsreflexe (Muskeltonus) in Verbindung mit überhöhten Sehnenreflexen, hervorgerufen durch eine Übererregbarkeit des Dehnungsreflexes, als ein Bestandteil des oberen Motorneuron-Syndroms“. Über die Bewegungsgeschwindigkeit hinaus können die Haltung und Positionierung des Patienten, die Vordehnung des Muskels und auch die sensorische Stimulation des Patienten (z.B. Ablenkung vom Untersuchungsvorgang, bestehende Schmerzen, Füllungsgrad der Harnblase usw.) einen Einfluss auf das Ausmaß der unwillkürlichen Tonuserhöhung haben (Scholtes et al., 2006).

#### **2.1.2. Ätiologie**

Die Spastik ist ein Symptom der spastischen Parese. Die spastische Parese tritt – wie bereits oben erwähnt - beim sogenannten „Upper motor neuron syndrome“ (kurz: UMN-Syndrom) auf. Das UMN-Syndrom tritt bei Verletzungen der absteigenden kortikospinalen Bahnen auf. Es kann viele Ursachen haben, beispielsweise Schädel-Hirn-Traumata, chronisch entzündliche Erkrankungen (z.B. MS), vaskuläre Erkrankungen, Tumorerkrankungen, infektiöse Erkrankungen (Meningitis, Enzephalitis, usw.), metabolische Störungen oder neurodegenerative Erkrankungen. Die folgende Tabelle stellt die Erkrankungen dar, die die Patienten in dieser Studie hatten:

	<b>HSP (= Hereditäre spastische Spinalparalyse)</b>	<b>MS (= Multiple Sklerose)</b>	<b>ALD (= Adrenoleukodystrophie)</b>
<b>Definition</b>	Gruppe von neurodegenerativen Erkrankungen, meist die Neurone des Rückenmarks betreffend	= Encephalomyelitis disseminata; chronisch-entzündliche Entmarkungserkrankung des ZNS	= Addison-Schilder-Syndrom; metabolische Erkrankung, die das ZNS, die Nebennierenrinde und die Hoden betreffen kann
<b>Epidemiologie (Fälle : Einwohner)</b>	9,6 : 100.000	149 : 100.000	2 : 100.000
<b>Ätiologie und Pathogenese</b>	Genetische Erkrankung; retrograde axonale Degeneration der längsten Fasern des Kortikospinaltraktes (deszendierende Bahnen) und der Columna posterior (aszendierende Bahnen), v.a. in der Lumbalregion	fokale, entzündliche Läsionen im ZNS mit Demyelinisierung, Axonverlust und reaktiver Gliose; T-Zell-Reaktion ist wohl die treibende Kraft bei der Entstehung	Monogenetische Erkrankung; peroxisomaler Enzymfehler, dadurch Anhäufung von sehr langen Fettsäuren (VLCFA), Fehler in der Bildung von Gallensäuren und Fehler bei Detoxikationsvorgängen; Demyelinisierungsläsionen und Axonverlust durch oxidativen Stress
<b>Klinik</b>	bilaterale progressive spastische Tonuserhöhung v.a. der unteren Extremität, Blasenfunktionsstörungen; seltener Ataxie, Muskelatrophie, mentale Retardiertheit, Taubheit, Epilepsie	„Krankheit mit den 1000 Gesichtern“; Optikusneuritis, Depressionen, kognitiven Dysfunktionen, Parästhesien, Taubheitsgefühle, Blasenfunktionsstörungen, Schmerzen, motorische Auffälligkeiten (Ataxien, spastische Tonuserhöhungen) je nach Lok. des Entzündungsherd; schubweiser Verlauf	Verschiedene Subtypen; starke Ähnlichkeit zur Multiplen Sklerose; Konzentrations-, Hör-, Sehschwächen, emotionale Instabilitäten, motorische Probleme, spinale Symptome, Ataxie, Krampfanfälle; M. Addison

	<b>HSP (= Hereditäre spastische Spinalparalyse)</b>	<b>MS (= Multiple Sklerose)</b>	<b>ALD (= Adrenoleukodystrophie)</b>
<b>Diagnostik</b>	Schwierige Diagnosestellung; Hyperreflexie, pos. Babinski-Reflex, MRT, zentrale Nervenfortleitungsuntersuchungen, SEP, molekulargenetische Untersuchung	CT, MRT, Liquoruntersuchung, ophthalmologische Untersuchung, McDonald-Kriterien	MRT, SEP, Untersuchung des Nüchternblutes auf einen hohen Anteil von gewissen Fettsäuren (C 26:0)
<b>Therapie</b>	Nur symptomatisch; Pharmakotherapie und Physiotherapie (siehe Kapitel 2.3.)	<u>Schubtherapie:</u> Glukokortikosteroide, evtl. Plasmapherese; <u>Schubprophylaxe:</u> immunprophylaktische Therapie (Interferonen, Glatiramerazetat, Azathioprin, Natalizumab, Cyclophosphamid, Mitoxantron, intravenösen Ig's); <u>symptomatische Therapie:</u> Pharmakotherapie und Physiotherapie (siehe Kapitel 2.3.)	hämatopoetische Stammzelltransplantation; bei M. Addison Ersatztherapie mit Glukokortikosteroiden; Pharmakotherapie mit Lovastatin und Histodeacetylase-Inhibitoren; VLCFA-arme Diät; Lorenzo Öl (siehe Kapitel 2.3.)

(Harding AE, 1993; Hedera P et al., 2005; Salinas et al, 2008; Linker RA., 2005; Lassmann et al., 2001; Flachenecker P., 2008; Stuke K. et al., 2009; Henze et al., 2004; Ferrer et al., 2010; Kim et al., 2005)

**Tabelle 2-1: Darstellung der Erkrankungen der Studienteilnehmer**

### 2.1.3. Pathogenese

Wie bereits im vorhergehenden Kapitel erwähnt, ist die Spastik ein Symptom des spastischen Syndroms. Die spastische Parese äußert sich in drei verschiedenen Phänomenen (Yelnik et al., 2010):

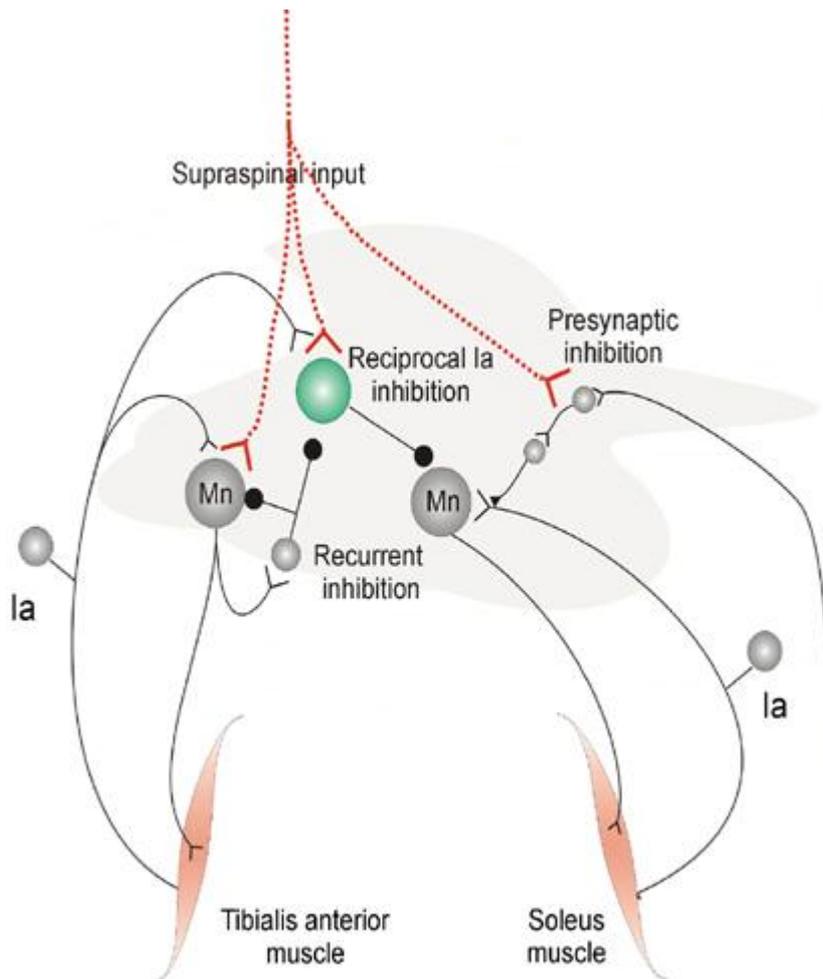
1. Parese
2. Umbau des Muskel-Sehnen-Systems
3. Reflexüberaktivität

Die Parese ist das erste Symptom, das sich beispielsweise nach einem zentralen Trauma einstellt. Die Bindegewebskontrakturen und Muskelkontrakturen sind wichtige Komponenten der spastischen Parese und entwickeln sich mit zeitlicher Verzögerung und in Abhängigkeit zum Grad der Immobilisation, sie spielen aber für diese Studie eine eher untergeordnete Rolle.

Eine Spastik entsteht auch durch die abnormale intraspinale Verarbeitung eines primären afferenten Inputs mit überschießender motorischer Reflexantwort. Oftmals ist die Ursache eine Schädigung des ersten Motorneurons (Pyramidenbahn) im Rückenmark oder im Gehirn („upper motor neuron syndrome“). Durch die Verletzung des ersten Motorneurons kommt es zu einer spinalen neuronalen Reorganisation mit folgenden Konsequenzen (Dietz et Young, 2003):

1. Neue synaptische Verschaltungen (Aussproßen von Nervenfasern, Verstärkung bereits bestehender Verschaltungen)
2. Änderungen in der Stärke der Hemmung des Alpha-Motoneurons
3. Denervationshypersensitivität von Alpha- und Gamma-Motoneuronen

Die Schädigung der Pyramidenbahn alleine reicht also nicht aus, um eine Spastik zu erzeugen, denn bei einer isolierten Schädigung des ersten Motorneurons (z. B. durch eine kortikale Resektion des Motorcortex) kommt es zu einer schlaffen Lähmung im Sinne eines spinalen Schocks in der akuten Phase. Wie bereits oben erwähnt wurde nachgewiesen, dass auch verschiedene inhibitorische Neuronen einen Einfluss auf eine Spastik haben, indem sie das Alpha-Motoneuron weniger inhibieren und somit die gesteigerte Muskelantwort zulassen. Unter den inhibitorischen und regulierenden Neuronen versteht man u.a. die reziproke Ia Hemmung und die präsynaptische Inhibition (Dietz et Sinkjaer, 2007). Der Grund für die mangelnde Hemmung durch die inhibierenden Neurone ist eine Adaption an eine Schädigung des ersten Motorneurons beispielsweise nach einem Trauma. Durch die Plastizität der Neurone sind die hemmenden Neurone inaktiver. Durch diese reduzierte Inhibition der Neurone kommt es zu einer verstärkten Aktivierung durch Afferenzen des Dehnungsreflexes. Verstärkt wird dieser Effekt noch durch das „sprouting“ der Nervenfasern und durch die Denervationshypersensitivität. Die Feinabstimmung zwischen Agonisten und Antagonisten funktioniert nicht mehr und es entsteht eine überschießende Muskelantwort (Biering-Sorensen et al., 2006).



Grafik 2-1: Darstellung der neuronalen Bahnen mit eingezeichneter verminderter supraspinaler Übertragung bei einer Spastik (präsynaptische Inhibition der Afferenzen des Dehnungsreflexes und postsynaptische reziproke Ia Inhibition zwischen den antagonistischen Muskeln) (Biering-Sorensen et al., 2006)

#### 2.1.4. Klinik

Eine Spastik ist eine geschwindigkeitsabhängige Erhöhung des Muskeltonus, häufig auch vergesellschaftet mit unwillkürlichen, plötzlichen Muskelspasmen, die häufig schmerzhaft sind.

Es zeigen sich verstärkte Reflexe. Eine Spastik kann grundsätzlich an jedem Muskel bzw. an jeder Muskelgruppe vorkommen. Aufgrund der klinisch relevanten Einschränkung der Mobilität sind für diese Studie aber die unteren Extremitäten von besonderem Interesse. Meistens äußern sich die verstärkten Reflexe und die Tonuserhöhungen an der unteren Extremität in einer Hüftflexion, Knieextension und Fußextension, die dem Patienten Schmerzen verursachen und die Bewegungsfähigkeit einschränken. Die Unterscheidung

zwischen Spastik und Rigor bzw. Kontraktur kann wegen Gemeinsamkeiten wie Steifigkeit, Fibrose und Atrophie erschwert werden. (Biering-Sorensen et al., 2006).

## 2.2. Das Spastik-Assessment

Um einen Unterschied in der spastischen Tonuserhöhung der Patienten durch eine Intervention (hier: die spinale Gleichstromstimulation) feststellen zu können, ist es notwendig, den Grad der Tonuserhöhung möglichst untersucherunabhängig zu messen. Dazu wird ein sogenanntes „Assessment der Spastik“ vorgenommen. Im Allgemeinen ist es problematisch, eine Spastik einem Schweregrad zuzuordnen, da viele der vorhandenen Untersuchungsmöglichkeiten nicht objektiv sind und/oder nur eine mangelnde Retest-Reliabilität vorweisen können. Es kommt hinzu, dass quantitative Methoden, wie z.B. die F-Wellen-Messung, zwar quantifizierbar sind, die klinische Relevanz bzw. die Beziehung zum klinischen Phänomen Spastik jedoch fragwürdig ist (Elovic et al., 2004). Folglich wird möglicherweise mit derartigen quantitativen Methoden eine durch eine Intervention hervorgerufene Verbesserung der Spastik gemessen, diese empfindet der Patient jedoch gar nicht als solche, da sie für ihn keinen funktionell erkennbaren Unterschied macht. Aus diesem Grund fordern verschiedene Forschungsgruppen (Finch et al., 2002; Taricco et al., 2000), dass die Messung der funktionellen Veränderungen für den Patienten ebenso wie Veränderungen im Rahmen der Lebensqualität des Patienten bei der Beurteilung der Spastik in den Vordergrund treten sollten. Die Messungen, die zur Einordnung des Schweregrades der spastischen Tonuserhöhung benutzt werden, müssen je nach Erfahrung, Fragestellung, dem Wissen des Patienten über seine Krankheit und den möglichen negativen als auch positiven Konsequenzen, die eine zu beurteilende Intervention nach sich zieht, ausgewählt werden (Elovic et al., 2004).

Die Untersuchungen, die man einem Spastik-Assessment zuordnen kann, werden in fünf Kategorien unterteilt:

- (Elektro-)Physiologische Messungen
- Messungen der passiven Beweglichkeit
- Messungen der aktiven Beweglichkeit
- Funktionelle Messungen
- Messungen der Lebensqualität

Oft überschneiden sich die Teilbereiche, sodass manche Messungen nicht nur einer spezifischen Sparte zugeordnet werden können, beispielsweise der Gehstest, der sowohl die

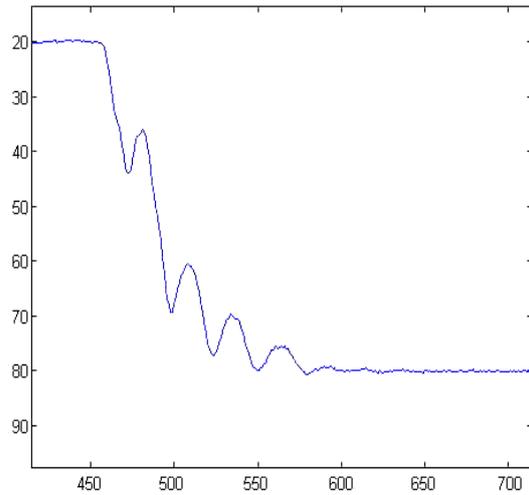
aktive Beweglichkeit messen kann, als auch dem funktionellen Bereich zugerechnet werden kann. Zu beachten ist, dass eine Intervention nicht zwangsweise in allen fünf Bereichen die gleichen Ergebnistendenzen hervorrufen muss. So können bei einer bestimmten Intervention zwar eventuell bei elektrophysiologischen Messungen Erfolge verzeichnet werden, die funktionellen Messungen oder die Messungen der Lebensqualität werden aber nicht beeinflusst (Elovic et al., 2004).

Im Folgenden wird etwas näher auf die einzelnen Messparameter eingegangen und ihre Vor- und Nachteile werden diskutiert.

Bei den physiologischen Messungen wird die allgemeine Erregbarkeit eines Motoneuronenpools oder die Verkürzung von Muskelzellen, die oft bei Spastiken beobachtet wird, gemessen. Verwendet werden dafür u.a. der Vibratory Inhibitory Index (Messung eines Hemmungsreflexes bei Vibrationseinwirkung), die F-Wellen-Messung (klinisch nicht relevant, meist nur zu Forschungszwecken verwendet) und verschiedene Arten der Reflextestung (Elovic et al., 2004). Dabei kann der Reflex sowohl klassisch durch einen Reflexhammer als auch auf elektronische Weise ausgelöst werden. Zu nennen ist hier die H-Reflex-Messung, die auch in dieser Studie verwendet wurde (siehe 3.2.4.). Diese kann mehrere Outcome - Parameter hervorbringen, die für das Spastik-Assessment relevant sein können. Die  $H_{max}/M_{max}$ -Ratio (Verhältnis von  $H_{max}$  zu  $M_{max}$ ; Normwert: 0,05-0,35) korreliert dabei stark mit der Spastik (je größer der Wert ist, desto stärker ist die spastische Tonuserhöhung), wird jedoch nicht als Diagnosemittel verwendet und findet somit eher bei forschenden Zwecken ihre Verwendung. Die H-Reflex-Depression ist ein Hinweis auf eine mögliche spinale Plastizität und ein Parameter, der die Funktion des Muskeigenreflexbogens widerspiegeln kann. Es wird davon ausgegangen, dass bei einer vorhandenen Spastik das Potenzial der Lernfähigkeit (Plastizität) des Rückenmarks vermindert ist und somit die H-Reflex-Depression geringer oder gar nicht bemerkbar wird (Winkler et al., 2010). Der Nachteil an den Reflexmessungen im Bezug auf die Spastik ist, dass sich eine (bei Spastik) zumeist präsente Hyperreflexie auch bei Patienten ohne spastische Tonuserhöhungen zeigen kann und somit keine enge Korrelation zu der funktionellen Beeinträchtigung des Patienten besteht. Für Patienten, die erwiesenermaßen an einer Spastik leiden, ist die Reflexmessung ein wichtiger Assessment-Parameter, da sie

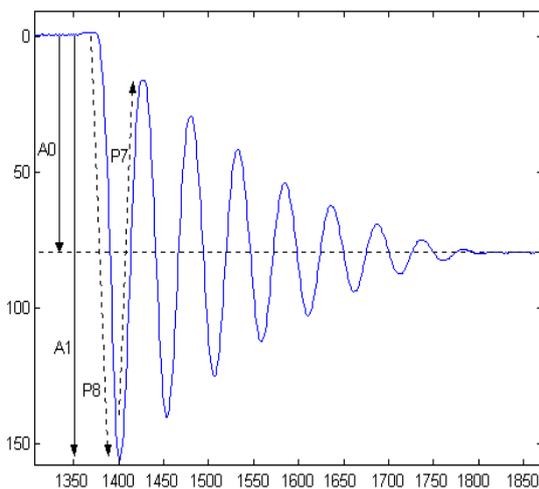
sich durch die Vorteile der Objektivität und der Quantifizierbarkeit auszeichnet, die obligatorisch bei einem Spastik-Assessment gefordert werden (Elovic et al., 2004).

Parameter der passiven Aktivität werden durch Bewegungsabläufe ermittelt, die vom Untersucher ohne aktive Beteiligung des Untersuchten bewerkstelligt werden. Gemessen werden hier die Zunahme der Dehnbarkeit und der Elastizität des Bindegewebes des Spastik-Patienten, der Muskeltonus oder die passive „Range of Motion“. Am gebräuchlichsten ist hier die modifizierte Ashworth Scale (kurz: MAS) (Elovic et al., 2004). Sie ist eine quantitative Messmethode, ist weit verbreitet und genießt aufgrund der leichten, schnellen und kostengünstigen Durchführung vor allem im klinischen Bereich eine sehr hohe Akzeptanz. Der Nachteil ist, dass sie nicht untersucherunabhängig ist, da der Untersucher sein subjektives Gefühl mittels einer Skala wiedergibt, nachdem er die Extremität des Untersuchten durchbewegt hat. Zudem ist die Retest-Reliabilität – je nach Studie an den oberen bzw. unteren Extremitäten – fragwürdig. Um etwaige ungewollte Messfehler bei der MAS zu vermeiden, wird es empfohlen, die Patienten immer gleich zu lagern und eine geplante Vorher-Nachher-Messung immer vom gleichen Untersucher machen zu lassen (Scholtes et al., 2006). Bei der Durchführung der Messung ist es wichtig, auch schnellere Bewegungssequenzen (ca. 14-35 °/s) in die Testung miteinzubeziehen, da in diesem Falle Dehnungsreflexe ausgelöst werden und somit eine eventuelle Spastik besser zu Tage tritt. Im klinischen Alltag wird zumeist die MAS zur Beurteilung des Grades einer spastischen Tonuserhöhung verwendet. Ein weiterer Messparameter der passiven Aktivität ist der Pendeltest. Dieser zeichnet sich durch seine sowohl subjektiven als auch objektiven Eigenschaften aus und zeigt bei Spastikpatienten ein charakteristisches Pendelbild (Krause et al., 2004):



**Grafik 2-2: Pendelbild bei einer spastischen Tonuserhöhung**

Durch die spastische Tonuserhöhung gestaltet sich das Pendelbild stufenbildend und ruckartig, da eine physiologische fließende Bewegung durch die geschwindigkeitsabhängige Reflexverstärkung nicht möglich ist (Bajd et Vodovnik, 1984). Im Gegensatz dazu hier ein physiologisches Pendelbild:



**Grafik 2-3: Pendelbild eines gesunden Probanden**

Laut Fowler et al. (2000) ist die erste Pendelauslenkung die aussagekräftigste. Der Pendeltest ist sehr sensitiv und kann schon kleinste Anzeichen einer Spastik aufzeigen, somit ist er auch sehr gut geeignet für Vorher-Nachher-Vergleiche, da hier schon kleinere Veränderungen in

der Tonuserhöhung registriert werden können (Elovic et al., 2004). Der Nachteil dieses Tests ist, dass er durch diverse Parameter wie z. B. die Haltung des Patienten, die Muskellänge, der Startwinkel und der Relaxationsgrad stark beeinflusst werden kann, auch können durch willkürliche Anspannung die Ergebnisse verfälscht werden. Diesbezüglich ist es von essenzieller Bedeutung, eine standardisierte Positionierung des Patienten zu gewährleisten. Weitere Messungen der passiven Aktivität sind die Tardieu Skala, Messungen des Bewegungsumfanges (z.B. mittels eines Goniometers) und viele weitere (Elovic et al., 2004).

Für die Messung der willkürlichen Aktivität des Patienten gibt es viele Möglichkeiten. Beachtet werden sollte, dass viele der nachfolgend genannten Möglichkeiten nicht Aktivitäten im wirklichen Leben widerspiegeln, sondern nur einzelne Bewegungsabläufe betrachten. Beispiele für Messungen der willkürlichen Aktivität sind die Pedobarografie, der Fugl-Meyer-Test, der 9-Hole-Peg-Test (kurz 9-HPT), der Ambulation Index bzw. der Gehstest, 3D-Bewegungsanalysen, Messungen der Ganggeschwindigkeit, Analysen des Fuß-Boden-Kontakts und von Gangmustern, Videoanalysen, Körpersegmentanalysen und Balance-Tests. Körpersegmentanalysen werden mittels Hanteln durchgeführt und finden meistens an den oberen Extremitäten ihre Verwendung. Ganganalysen können sowohl absichtliche Aktivität als auch die Alltagsfunktionalität messen (Elovic et al., 2004).

Bei den funktionellen Messungen stehen besonders Hygiene, Stand- und Gehfähigkeiten im Vordergrund. Die einzelnen Tests sollen so gut wie möglich Alltagssituationen wiedergeben. Als Beispiel sind hier verschiedene Skalen und Indices zu nennen, darunter der Barthel-Index, die Berg-Balance-Skala, die Likert Skala und der Ambulation Index. Die Gemeinsamkeit ist, dass versucht wird, die Alltagsfunktionalität in statistikgerechte Zahlen zu fassen. Beim Ambulation Index wird die Gehfähigkeit vom Untersucher beurteilt. Die Gehstrecke kann hier sowohl aus einer einfachen Gerade als auch aus einem Hindernisparcours bestehen. Für die Patienten sind diese Messungen sehr bedeutend, da sie ihm selbst aufzeigen können, in welchen Bereichen er funktionell eingeschränkt ist und ob sich Veränderungen in einem Test ergeben haben (Elovic et al., 2004).

Als fünften Teilabschnitt des Spastik-Assessments ist die Messung der Lebensqualität zu nennen. Hier wird versucht, die allgemeine Zufriedenheit mit dem Leben zu messen. Dieser Parameter ist als sehr wichtig für den Patienten einzustufen, da es bei allen Interventionen um den Vorteil für den Patienten gehen soll und somit immer die Verbesserung seiner

Lebensqualität im Mittelpunkt stehen soll. Es existieren verschiedene Fragebögen, um die Lebensqualität einzuschätzen, wie z.B. die „36-item Short-Form health survey“ oder „Satisfaction with Life Scale“. Zu betonen ist nochmals, dass ein Messparameter, der diesen Aspekt miteinbezieht in einer patientenorientierten Studie nicht fehlen darf (Elovic et al., 2004).

Grundsätzlich kann eine einzige Intervention Effekte auf verschiedene Parameter zeigen. Es hat sich auch gezeigt, dass die einzelnen Testergebnisse nicht miteinander korrelieren (d.h. Verbesserung in einem Teilbereich, aber Verschlechterung in einem anderen Bereich). Aus diesem Grund sollte das Hauptaugenmerk auf die funktionellen Veränderungen und auf die Lebensqualität des Patienten gerichtet sein (Elovic et al., 2004).

Bei der vorliegenden Studie wurden deshalb verschiedene Messmethoden verwendet:

- H-Reflex-Messung
- Ashworth Scale
- Pendeltest
- Gehstest
- Erfassung d. subjektiven Empfindens

Es ist möglich, jeden dieser Tests einer oben genannten Kategorie zuzuordnen und es lässt sich erkennen, dass bei unserem Assessment jede der fünf geforderten Kategorien miteinbezogen wurde und die Beurteilung der Spastik somit umfassend erfolgte und es somit ausgeschlossen wurde, dass ein Effekt der Intervention nicht erfasst wurde (Elovic et al., 2004).

### **2.3. Die vorhandenen und evidenz-basierten Therapiemöglichkeiten der spastischen Tonuserhöhung**

Von vielen Patienten wird ein gewisser Grad an Spastik ohne Therapie ertragen. Wenn die muskuläre Überaktivität das Alltagsleben des Patienten beeinträchtigt, sollte mit einer Behandlung begonnen werden. Es muss grundsätzlich beachtet werden, dass sich die Therapieform von Patient zu Patient unterscheiden kann, von der Ätiologie der Erkrankung abhängig sein kann und erst nach einem gründlichen Spastik-Assessment erfolgen darf. Es sollten die Fragen geklärt werden, ob noch zusätzlich zur spastischen Tonuserhöhung weitere Beeinträchtigungen bestehen und ob die Spastik sich nur auf einen Muskel, eine Muskelgruppe oder mehrere voneinander unabhängige Muskeln bezieht. Die Therapie erfordert einen multidisziplinären Ansatz, der sowohl Ärzte als auch Physiotherapeuten, Ergotherapeuten und das Pflegepersonal einschließen sollte. Die Therapiefortschritte und auch Misserfolge müssen von jedem Therapeuten festgehalten werden, um einen möglichst hohen Behandlungserfolg zu erzielen (Yelnik et al., 2010).

#### **2.3.1. Die physikalische Therapie**

Die physikalische Therapie stellt die Basisbehandlung dar. Sie kann Muskelkontrakturen vorbeugen und eine spastische Tonuserhöhung – zumindest für einen kurzen Zeitraum – reduzieren. Außerdem unterstützt sie den Patienten dabei, sich an körperliche Veränderungen, die die Spastik mit sich bringt, anzupassen. Verbesserungen, die durch die pharmakologische Therapie hervorgerufen werden, können durch eine gezielte Physiotherapie noch weiter verstärkt werden. Aus diesem Grund sollte die physikalische Therapie auch mit anderen Therapieformen wie der medikamentösen und einer eventuellen chirurgischen Therapie kombiniert werden (Yelnik et al., 2010).

Im Vordergrund stehen Dehnübungen, Wärme- und Kälteanwendungen, Haltungsübungen, Übungen auf einem motorgetriebenen Fahrrad, Laufbandtherapie, Fitnesstraining und Elektrostimulation (z.B. an den Fingern während Halte- und Greifübungen). Spezifische Verfahren sind Bobath, propriozeptive neuromuskuläre Fazilitation (PNF) oder Vojta, die sich zwar voneinander sehr unterscheiden, jedoch alle einen positiven Effekt auf die spastische Tonuserhöhung vorweisen können (Henze et al., 2004). Diese Therapieverfahren sind aber wegen des Fehlens eines Trainings von alltagsrelevanten Bewegungen zuletzt in den

Hintergrund getreten. Alle neueren Therapien zielen auf das Training von alltagsrelevanten Bewegungen ab. Ein wichtiger Teil der Physiotherapie ist auch die Anleitung zur Eigentherapie, d.h. dem Patienten werden z.B. Dehnübungen gezeigt, die er zuhause selbstständig durchführen kann (Yelnik et al., 2010). Nur eine Aufrechterhaltung dieser täglichen Aktivität ermöglicht es, den Therapieerfolg zu stabilisieren.

### **2.3.2. Die pharmakologische Therapie**

Die Gabe von muskeltonusreduzierenden Medikamenten ist nicht immer notwendig, jedoch wenn sie nötig ist, sollte der Therapieerfolg stets genau mittels Gehstreckentests und wiederholten Spastik-Assessments überprüft werden. Ein Problem ist dabei, dass eine Reduktion der Spastik meist auch mit einer Zunahme der Parese einhergeht. Es gibt verschiedene pharmakologische Ansätze, die im Folgenden näher erläutert werden sollen.

Als „First-line-Treatment“ bei fokaler, umschriebener Muskelüberaktivität wird meistens Botulinum Toxin Typ A verwendet. Nach der Anwendung wurde eine Verbesserung bei der Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagstätigkeiten, aber auch bei Gehstests festgestellt. Ebenso ist die Schmerzreduktion für den Patienten ein positiver Einfluss. Die Therapie ist aber nur bei fokalen Problemen (z.B. Spitzfuß, Faustbildung usw.) anwendbar. Vorteile sind die gute Verträglichkeit und die fehlenden zentralen Nebenwirkungen. Nachteile sind, dass die Injektionen gegebenenfalls nach 12-16 Wochen zu wiederholen sind und je nach verwendeter Dosierungen auch erhebliche Kosten anfallen (Yelnik et al., 2010).

Früher wurden auch destruierende Verfahren wie die Alkohol- und Phenolinjektionen in den „Motorpunkt“ (z.B. bei der Adduktorengruppe) angewandt. Sie sind schmerzhaft und irreversibel und finden daher keine Anwendung mehr (Yelnik et al., 2010).

Baclofen und Tizanidin gehören zu den am häufigsten eingesetzten oralen Spasmolytika und zeigen zwar eine Tonus-Reduktion auf der Ashworth Scale, haben aber keinen evidenzbasierten Einfluss auf den funktionellen Aspekt der Spastizität, d.h. es wurden keine Verbesserungen z.B. bei Gehstests festgestellt. Bei der Dosisanpassung und der Langzeittherapie muss größte Sorgfalt angewandt werden, da die therapeutische Breite eng ist. Limitierende Nebenwirkungen sind Müdigkeit, Sedierung, Benommenheit sowie die Zunahme der muskulären Schwäche. Auch Benzodiazepine und Gabapentin können eingesetzt werden und zeigen einen positiven Einfluss auf das subjektive Empfinden der

Patienten, aber auch hier sind Müdigkeit, Schwindel und Schwäche limitierende Nebenwirkungen. Cannabis-Präparate insbesondere in Form eines Aerosols, sind für die Behandlung der Spastik bei MS zugelassen. Sie zeigen bei einem Teil der Patienten einen signifikanten Effekt auf die Spastik und insbesondere auf die schmerzhaften Flexorspasmen. Es kommt bei einem Teil der Patienten nach Einnahme zu einer Verbesserung des Gehvermögens und der subjektiven Schmerzempfindung (Robson et al., 2001).

Eine Kombination von verschiedenen oralen Spasmolytika wird nicht empfohlen (Henze et al., 2004).

Baclofen kann über ein implantiertes Pumpensystem auch intrathekal angewandt werden. Vor allem bei Patienten mit Rückenmarksverletzungen und bei MS-Patienten wird dieses Pumpensystem eingesetzt. Problematisch ist, dass eine Gehfähigkeit damit nicht ermöglicht wird. Der Vorteil ist, dass die systemischen Nebenwirkungen wie Müdigkeit deutlich reduziert werden können. Technisch kann es aber zu Problemen mit dem Pumpen-Katheter-System kommen, so dass eine Implantation nur nach strenger Indikationsprüfung erfolgen darf (Yelnik et al., 2010).

### **2.3.3. Die chirurgische Therapie**

Die chirurgische Therapie spielt eine geringere Rolle in der Therapie der spastischen Tonuserhöhung. Sie schließt die Neurochirurgie und die orthopädische Chirurgie mit ein. Die Indikation sollte hier streng gestellt werden, da chirurgische Maßnahmen in aller Regel irreversibel sind.

Bei der peripheren Neurotomie gibt es eine partielle oder eine segmentale Resektion. Ziel ist hier die Ausbalancierung der Aktivität der Agonisten und der Antagonisten ohne den gewollten Grundtonus zu beseitigen. An der unteren Extremität werden hier beispielsweise der M. tibialis posterior denerviert als auch der N. obturatorius reseziert, an der oberen Extremität können die Nn. medianus und ulnaris Zielstrukturen sein.

Eine Sonderform der Neurotomien ist die Rhizotomie, d.h. eine beidseitige intradurale Resektion der hinteren Spinalnervenwurzeln, die auch zur Spastik-Therapie herangezogen wurde. Durch eine entsprechende Rhizotomie wird für das Segment neben der gewollten Unterbrechung der Schmerzweiterleitung ebenso die Temperatur- und

Berührungsempfindung beeinträchtigt. Insgesamt finden die destruierenden operativen Verfahren keine Anwendung mehr.

Die muskuloskelettale Chirurgie versucht, die Auswirkungen der Muskelüberaktivität zu beseitigen und die Dysbalance auszugleichen. Darunter versteht man z.B. Muskelkontrakturen oder Gelenkdeformitäten. Angewandte Maßnahmen sind hier Sehnen transfers, Sehnenverlängerungen, Tenotomien, Osteotomien oder als Ultima ratio Arthrodesen (Yelnik et al., 2010).

## **2.4. Die transkutane spinale Gleichstromstimulation**

### **2.4.1. Definition**

Die transkutane Gleichstromstimulation ist ein nicht-invasives Instrument zur schmerzfreien Neuromodulation. Die transkranielle Gleichstromstimulation ist ein bereits etabliertes Mittel zur Behandlung von diversen Erkrankungen (siehe Kapitel 2.4.2.), die transkutane spinale Gleichstromstimulation (kurz: tsDCS) ist hingegen eine neuere Art der Gleichstromstimulation. Es gibt bereits Studien, die einen neuromodulatorischen Effekt (SEP-Messungen, H-Reflex-Messungen) der spinalen Gleichstromstimulation belegen (Cogiamanian et al., 2008, Winkler et al., 2010). Die Auswirkungen der spinalen Gleichstromstimulation müssen aber noch weiter untersucht werden, auch in Bezug auf spezifische Erkrankungen, um einen eventuellen klinischen Nutzen zu eruieren. Einen klinischen Einsatz dieser Stimulationsform gibt es noch nicht.

### **2.4.2. Indikation**

Zur Indikation der spinalen Gleichstromstimulation ist derzeit noch nichts zu sagen, da sie noch experimentell ist. Die transkranielle Gleichstromstimulation wird bereits klinisch eingesetzt. Sie scheint positive Auswirkungen bei der Behandlung von Depression, Kopfschmerzsyndromen, Epilepsie und motorischen Schlaganfalldefiziten zu haben (Hummel et Cohen, 2006; Nitsche et al., 2008).

### **2.4.3. Wirkmechanismus**

Die transkutane Gleichstromstimulation kann im Gegensatz zur Magnetstimulation keine Aktionspotenziale hervorrufen, weil das erzeugte elektrische Feld statisch ist und an der neuronalen Membran nicht schnell genug zu einer Depolarisation führen kann. Das neuronale Gewebe wird durch das Gleichstromfeld je nach Polarität beeinflusst. Sie führt je nach Stimulationsmodus (anodal oder kathodal) zu einer De- oder Hyperpolarisation des Ruhepotenzials. Die Anode ist die positiv geladene Elektrode, die Kathode ist die negativ geladene Elektrode. Die Positionierung und Polarität der Elektroden gibt die Orientierung des elektrischen Feldes vor. Der Gleichstrom fließt von der Kathode zur Anode. Die anodale

kranielle Gleichstromstimulation kann durch eine Depolarisation des Ruhepotenzials die Erregbarkeit der Neurone erhöhen und die intrakranielle Inhibition reduzieren. Dadurch werden motorische Fähigkeiten bis zu 30 Minuten nach der Stimulation verbessert (Hummel et Cohen, 2006). Die kathodale Gleichstromstimulation hat einen gegenteiligen Effekt, führt also zu einer Hyperpolarisation des Ruhepotenzials und senkt damit die Erregbarkeit der Neurone. Vermutlich spielen bei der gleichstrombedingten De-/Hyperpolarisation glutaminerge und GABAerge Neurone eine Rolle. Die Modifikation der Erregbarkeit scheint auf die Aktivität von natrium- und kalziumabhängigen Kanälen und auf die NMDA-Rezeptor-Aktivität zurückzugehen. Der Wirkmechanismus der transkutanen Gleichstromstimulation lässt sich vermutlich vergleichen mit dem Mechanismus der Langzeit-Potenzierung bzw. der Langzeit-Depression. Abhängig von der Stärke, der Dichte und der Dauer der Stimulation verändert die transkutane Gleichstromstimulation die Erregbarkeit in einem Zeitfenster von wenigen Minuten bis zu zwei Stunden (Hummel et Cohen, 2006).

#### **2.4.4. Nebenwirkungen**

Als lokale Nebenwirkungen sind ein Prickeln und eine Rötung der Haut unter der Elektrode zu nennen. Der Grund für die Rötung der Haut ist vermutlich eine neuronal bedingte Vasodilatation durch Erregung von Nervenfasern in der Haut. Zu Beginn der Stimulation kann es zu einem Juckreiz unter der Elektrode kommen. Bei wiederholter täglicher Stimulation mit einer Dichte von ca.  $0,06 \text{ mA/cm}^2$  kann es bei manchen Probanden bzw. Patienten zu Hautirritationen kommen. Bis jetzt gibt es keine Hinweise dafür, dass es beispielsweise durch toxische Ionen oder Proteinmodifikationen Gewebeschäden gibt. Wenn man allerdings mit der Dichte eine Schwelle von ca.  $0,06 \text{ mA/cm}^2$  überschreitet, sind Gewebeschäden nicht auszuschließen. Aufwendige Tierversuche, Studien am Menschen und theoretische Berechnungen zeigen, dass der derzeitige übliche Einsatz der transkutanen Gleichstromstimulation sicher ist. Die maximalen Grenzen für die Stimulationsstromdichte bezüglich Dauer, Dichte und Intensität des Gleichstroms müssen aber noch untersucht werden (Nitsche et al., 2008).

#### **2.4.5. Kontraindikationen**

Grundsätzlich gilt, dass Patienten mit einer Hauterkrankung (z. B. akutes/chronisches Ekzem) an der Stelle, an welcher die Elektroden platziert werden, ausgeschlossen werden. Auch Metallimplantate an der Stimulationstelle sind wegen der möglichen Wärmeentwicklung eine Kontraindikation. Ansonsten sind derzeit keine weiteren Kontraindikationen zur transkutanen Gleichstromstimulation bekannt (Nitsche et al., 2008).

### **3. Methoden**

#### **3.1. Die Probanden**

Insgesamt beteiligten sich an der Studie 17 Patienten mit motorischen Störungen. Diese teilten sich auf in 8 weibliche und 9 männliche Teilnehmer. Das durchschnittliche Alter lag bei 50,7 Jahren mit einer Spannweite von 37 bis 69 Jahren.

Allen Teilnehmern war gemeinsam, dass sie an spastischen Tonuserhöhungen an der unteren Extremität litten. Die Patienten konnten drei Krankheitsgruppen zugeordnet werden:

- 10 Patienten mit einer hereditären spastischen Spinalparalyse (Abk.: HSP)
- 6 Patienten mit Multipler Sklerose
- 1 Patient mit einer gesicherten Adrenoleukodystrophie

Alle Patienten gaben vor Studienbeginn ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU bewilligt (Antrag vom 12.01.2011) und die Standards des Abkommens von Helsinki wurden eingehalten.

In der folgenden Tabelle werden die einzelnen Patienten näher beschrieben:

Pat.- Nr.	Geschlecht (m/w)	Alter in Jahren	Ätiologie	Körpergröße in cm	Subjektiv stärker betroffenes Bein	Modifizierte Ashworth- Scale vor Stimulation
1	w	69	Multiple Sklerose	168	rechts	1
2	w	43	Multiple Sklerose	175	rechts	1+
3	m	52	Multiple Sklerose	183	links	0
4	w	44	Multiple Sklerose	168	links	1+
5	m	67	HSP	170	links	2
6	m	38	HSP	186	links	3
7	m	69	HSP	179	links	1
8	w	47	Multiple Sklerose	165	links	0
9	w	37	HSP	171	links	1+
10	w	51	HSP	168	links	1+
11	w	46	HSP	163	links	1
12	m	62	HSP	181	rechts	2
13	w	58	HSP	150	links	1
14	m	38	HSP	170	rechts	0
15	m	63	Multiple Sklerose	170	links	0
16	m	52	HSP	187	rechts	1
17	m	43	Adreno- leukodystrophie	190	rechts	1

Tabelle 3-1: Zusammenfassung der Patientendaten

## **3.2. Versuchsaufbau**

### **3.2.1. Studiendesign**

Die Studie folgt einem randomisierten, einfach verblindeten, kontrollierten Crossover-Design der transkutanen spinalen Gleichstromstimulation. Jeder Patient wurde einmal mit anodalem Gleichstrom stimuliert, einmal mit kathodalem Gleichstrom und einmal mit einer Placebo-Stimulation. Die Stimulationsarten waren für die Patienten nicht unterscheidbar (Verblindung) und ihre Reihenfolge wurde für jeden Patienten randomisiert (Näheres zur spinalen Gleichstromstimulation unter „2.4. Die transkutane spinale Gleichstromstimulation“). Zwischen den einzelnen Stimulationen eines Patienten musste jeweils mindestens eine Woche Abstand sein (Nitsche und Paulus, 2001).

### **3.2.2. Der Ablauf einer Messung**

Die Messung der spastischen Tonuserhöhung erfolgte sowohl zu Beginn eines Probandentermins – d.h. vor der jeweiligen Gleichstromstimulation - als auch nach der spinalen Gleichstromstimulation immer nach folgendem Schema:

1. H-Reflex-Messung (siehe 3.2.4.)
2. Ashworth Scale (siehe 3.2.5.)
3. Pendeltest (siehe 3.2.6.)
4. Gehtest (siehe 3.2.7.)
5. Fragebogen (siehe 3.2.8.)

Die H-Reflex-Messung wurde an den Anfang der Messungen gesetzt, da bis ca. 15 Minuten nach Gleichstromstimulation erwiesenermaßen ein Effekt bei der H-Reflex-Messung erkennbar ist (Winkler et al., 2010). Die Reihenfolge der anderen Messungen wurde so gestaltet, dass es für den Probanden vom Bewegungsablauf her am angenehmsten erschien. Die Messungen wurden am subjektiv stärker betroffenen Bein durchgeführt.

### 3.2.3. Die spinale Gleichstromstimulation

Die nicht-invasive transkutane spinale Gleichstromstimulation (kurz: tcDCS) wurde mit einem Stimulator der Firma Eldith (Ilmenau, Deutschland) durchgeführt. An dieses Gerät wurden zwei selbstklebende Elektroden (Fläche ca. 40 cm<sup>2</sup>) angeschlossen, die zusätzlich noch mit Elektrodenpaste versehen wurden, um eine bessere Leitfähigkeit und Haftung an der Haut des Patienten zu garantieren. Eine Elektrode wurde bei den Patienten unmittelbar infraklavikulär auf der rechten Körperseite angebracht, die andere Elektrode auf Höhe von Th 11 links paravertebral. Die Referenzelektrode war dabei immer die paravertebrale Elektrode am Rücken, die infraklavikuläre Elektrode war „inaktiv“.

Um eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien zur spinalen Gleichstromstimulation zu gewährleisten, wurde ein Protokoll ähnlich dem anderer tsDCS-Studien benutzt (beispielsweise Cogiamanian et al., 2008). Die spinale Gleichstromstimulation wurde 900 Sekunden lang mit einer Stromstärke von 2,5 mA durchgeführt. Das entspricht einer Gesamtstromdichte von ca. 0,063 mA/cm<sup>2</sup> und einer Gesamtladungsverschiebung von ca. 0,056 C/cm<sup>2</sup>. Je nach Stimulationsart (anodal bzw. kathodal) verändert sich dabei die Richtung des Stromes. Bei der Placebostimulation wurde dem Patienten automatisch alle 550 ms ein Stromimpuls von 110 µA für 15 ms verabreicht. Die dadurch erreichte durchschnittliche Stromstärke von 1,7 µA hat zwar keine nachweisbaren Effekte auf den Patienten, reichte aber, um es dem Patienten unmöglich zu machen, zwischen Verum- und Placebo-Stimulation zu unterscheiden.

Die Patienten vertrugen die spinale Gleichstromstimulation gut. Öfter kam es zu einer kurzzeitigen, reversiblen lokalen Hautrötung, die am wahrscheinlichsten auf eine neuronale Vasodilatation beruht. Auch berichteten die Patienten während der Gleichstromstimulation öfter über ein Kribbeln unter der Elektrode und/oder über eine Erwärmung der stimulierten Stelle (Nitsche et al., 2003). All diese Effekte waren aber reversibel und es wurden keine irreversiblen Effekte, wie z.B. Hautschäden durch Elektrolysevorgänge, beobachtet. Keine Stimulation musste wegen dieser Nebenwirkungen abgebrochen werden.

### 3.2.4. Die H-Reflex-Messung

Die Messungen wurden am M. soleus durchgeführt. Während der H-Reflex-Untersuchung lagen die Patienten möglichst entspannt auf einer Untersuchungsliege in Bauchlage („Enzyklopädie elektrophysiologischer Untersuchungen“ von Wilfried Wehrli, 2003). Um eine eventuelle präsynaptische Inhibition nicht zu beeinflussen, wurde die H-Reflex-Messung immer in der gleichen Probandenlagerung und am selben Bein durchgeführt.

Ausgelöst und registriert wurden die Reflexkurven mittels „VikingQuest“ (von Nicolet Biomedical). Für das Elektromyogramm wurden zwei Elektroden im distalen Bereich des lateralen Bauches des M. soleus platziert mit jeweils 5 cm Abstand zueinander. Die Ag-AgCl Elektroden waren selbstklebend und hatten einen Durchmesser von ca. 1 cm. Die Erdungselektrode wurde an den lateralen Knöchel geklebt.

Für die Stimulation des N. tibialis in der Kniekehle wurde eine selbstklebende Ambu Neuroline 700 Elektrode (Fläche 2,63 cm<sup>2</sup>) verwendet. Diese Elektrode war anodal gepolt und wurde im lateralen Bereich der Fossa poplitea positioniert. Die kathodale Elektrode wurde proximal der Patella platziert und war genauso wie die EMG-Elektroden eine Ag-AgCl Elektrode mit einem Durchmesser von ca. 1 cm.

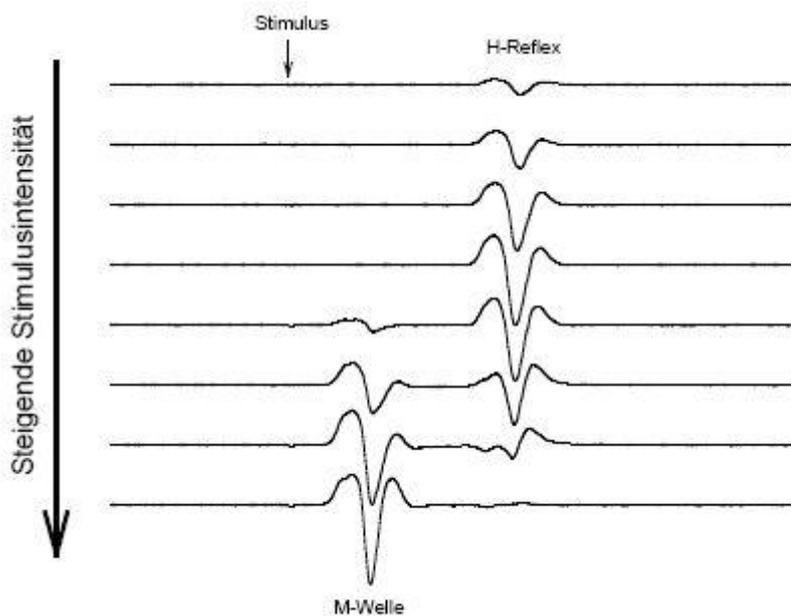
Nachdem die Elektroden positioniert worden sind, wurden Rechtecksimpulse von ca. 1 ms appliziert. Zu Beginn wurde eine Frequenz von 1 Hz festgelegt, um die geeignete Stimmulationsstelle des N. tibialis zu finden. Allerdings war es bei einigen wenigen Probanden wegen Adipositas oder erhöhter Stromempfindlichkeit nicht möglich, einen aussagekräftigen H-Reflex auszulösen. Folgende Übersicht zeigt, bei wie vielen Probanden eine H-Reflex-Untersuchung durchgeführt werden konnte:

Gleichstrom-Stimulationsart	Keine H-Reflex-Untersuchung möglich	Durchgeführte H-Reflex-Untersuchung
Anodal	1 (wegen Loss-to-follow-up)	16
Kathodal	4	13
Placebo	2	15

Tabelle 3-2: Anzahl der H-Reflex-Untersuchungen

Nach Auffinden der geeigneten Stimmulationsstelle wurde bei 0,2 Hz eine Rekrutierungskurve aufgezeichnet. Es wurde bei 0 mA Stimmulationsstärke begonnen und dann wurde in 2 mA-

Schritten die Stromstärke so lange erhöht bis sowohl eine H-Reflex-Kurve als auch eine M-Reflex-Kurve (bis zu  $M_{\max}$ ) erkennbar war. Bei 2 Probanden musste die Aufzeichnung der Rekrutierungskurve schon vor dem Erreichen des  $M_{\max}$ -Plateaus beendet werden, da ihnen eine weitere Stromerhöhung, die nötig gewesen wäre, Schmerzen bereitet hätte. Folgendes Diagramm zeigt den Verlauf einer typischen Rekrutierungskurve:



Grafik 3-1 : Rekrutierungskurve des H-Reflexes

Der Verlauf der H-Kurve erklärt sich durch eine gemäß der steigenden Stromstärke zunehmende Reflex-Amplitude. Die Reizweiterleitung erfolgt durch die primären Muskelspindelafferenzen (Ia-Fasern), die über das Rückenmark verlaufend mit einer Latenz von 30-35 ms einen Reflex im Muskel auslösen. Mit steigender Stromstärke nimmt die direkte Erregung der efferenten Alpha-Motoneurone zu, wodurch eine zweite Welle mit einer kürzeren Latenzzeit entsteht, die sog. M-Welle. Die afferenten Signale, die ursprünglich von den Ia-Fasern kommen und bereits auf Alpha-Motoneurone umgeschaltet wurden, stoßen nun auf refraktäre Alpha-Motoneurone und so kommt es zu einer allmählichen Auslöschung der H-Kurve. Die M-Welle wird immer größer und endet nach einem sigmoiden Verlauf schließlich in einem Plateau, das bei  $M_{\max}$  erreicht wird.

Der Zweck der Aufzeichnung dieser Rekrutierungskurve ist die Berechnung des Verhältnisses von  $H_{\max}$  zu  $M_{\max}$ .

Die folgenden H-Reflex-Aufzeichnungen dienten der Darstellung der homosynaptischen Depression (kurz: HD). Dazu wurde die Stromstärke, die nötig war, um  $H_{max}/2$  auszulösen, festgehalten und bis zum Ende der H-Reflex-Messung beibehalten. Nun wurden für jeweils 0,1 Hz, 1 Hz, 2 Hz und wieder 0,1 Hz ca. 25 H-Reflexe und die dazugehörigen M-Reflexe aufgezeichnet. Die Werte der homosynaptischen Depression bei 1 Hz und bei 2 Hz wurden zu dem Ausgangswert bei 0,1 Hz in Beziehung gesetzt, also normalisiert (1 Hz-Wert/0,1 Hz-Wert bzw. 2 Hz-Wert/0,1 Hz-Wert).

Wie oben bereits erwähnt, wurden jeweils zwei Kurvensätze mit 0,1 Hz aufgezeichnet. Der Grund dafür ist, dass man dadurch beweisen kann, dass die H-Reflex-Amplitude nach den Messungen mit 1 Hz und 2 Hz wieder auf ihren Ausgangswert zurückgeht und somit kein sog. „baseline bias“ (Basisfehler) herrscht.

### **3.2.5. Die modifizierte Ashworth Scale**

Es ist schwierig, eine spastische Tonuserhöhung objektiv zu beurteilen. Die Ashworth Scale hat sich für die Ratifizierung jedoch bewährt, auch wenn sie ebenfalls Nachteile birgt wie z.B. die subjektive Einschätzung des Untersuchers oder die Beeinflussung durch den Probanden. Um eventuelle Störfaktoren möglichst auszuräumen, wurde die Ashworth Scale immer vom selben Untersucher durchgeführt und der Proband lag bei jeder Messung in der gleichen Position.

Die Ashworth Scale erfasst den geschwindigkeitsabhängigen Widerstand gegen passive Bewegung. Dieser Widerstand ist ein typisches Merkmal für eine spastische Tonuserhöhung. Vorteile der Ashworth-Scale sind der geringe Zeitaufwand als auch ausbleibende Kosten. Studien haben ergeben, dass bei der Kniegelenksflexion eine große Übereinstimmung zwischen einzelnen Untersuchern herrscht. Wobei sich dieses Ergebnis durch andere Studien auch widerlegen lässt (Biering-Sorensen et al., 2006).

Der Proband lag dabei in Bauchlage auf einer Untersuchungsliege und ließ seine Beine möglichst entspannt liegen. Durch diese Lagerung konnten eventuelle plötzliche Widerstandserhöhungen, Bewegungseinschränkungen und Taschenmesserphänomene gut erkannt werden. Der Untersucher beugte drei- bis viermal sowohl langsam als auch in schnelleren Bewegungen das Bein im Kniegelenk. Der Proband ließ sein Bein vom Untersucher passiv bewegen.

Es gibt zwei verschiedene Ratifizierungsskalen, die in Verwendung sind, eine ursprüngliche und eine modifizierte Form. In dieser Studie wurde die modifizierte Ashworth Scale verwendet, die in der folgenden Tabelle näher erläutert wird:

Gradeinteilung	Beschreibung
0	Normal
1	Leichter Widerstand am Ende oder Anfang (=catch), in 1 Richtung
1+	Leichter Widerstand über <50% des Bewegungsausmaßes (range of motion= ROM)
2	Deutlicher Widerstand über >50% vom ROM, volle ROM möglich
3	Starker Widerstand, passive ROM erschwert
4	Teilweise ROM eingeschränkt

Tabelle 3-3: Modifizierte Ashworth Scale (Biering-Sorensen et al., 2006)

### 3.2.6. Der Pendeltest

Als erstes von R. Wartenberg praktiziert, dient der Pendeltest zur Messung von verschiedenen Spastikparametern: Kraftverlust, gesteigerte Muskelzuckungen, hyperaktive Beugereflexe und vermehrter Widerstand bei passiven Dehnungszuständen (Bajd et Vodovnik, 1984).

Für den Pendeltest verwendeten wir ein Elektrogoniometer und einen Analog-Digital-Wandler, der mit einem Computer verbunden war. Für die Messung musste der Proband möglichst entspannt am Fußende der Untersuchungsliege sitzen, wobei der die Arme auf der Liege abstützt, was zusätzlich die Entspannung des M. quadriceps femoris begünstigte. Wichtig war dabei, dass die Beine frei schwingen konnten, dass also kein Bodenkontakt herrschte, da dies das Pendelergebnis verfälscht hätte. Nun wurde am Kniegelenk des Probanden das Goniometer mittels 2 Klettverschlussbändern und 2 Tapes befestigt um einen möglichst guten Halt am Gelenk trotz Bewegung zu garantieren. Das Gelenk, das die zwei Achsen des Goniometers verband, war ein Scharniergelenk und wurde möglichst genau auf Höhe des Kniegelenkspalts des Probanden platziert (Messung der Beinstreckung im Kniegelenk).

Es wurde definiert, dass die Pendelkurve, die der Computer erstellte, auf der Nulllinie war, wenn das Bein zu 0° gebeugt, also komplett ausgestreckt ist. Das entspannt herunterhängende Knie wurde als 90 ° festgelegt. Je weiter sich das Bein also von der

absoluten Streckstellung in Beugestellung bewegte, desto höher wurde der Ausschlag in der Pendelkurve.

Für eine Pendeltest-Messung wurden 30 Pendelaktionen durchgeführt. Dabei hob der Untersucher bei jedem Pendelvorgang den Fuß des Probanden auf, bis es die absolute Streckstellung erreicht hat. Danach wurde der Fuß, ohne es dem Probanden anzukündigen, fallen gelassen. Der Unterschenkel pendelte je nach Spastikgrad des Probanden eine gewisse Zeit lang. Der Vorgang begann wieder von vorne, sobald das Bein ohne weitere Bewegung in der Ruhe-Flexions-Position verharrte.

Auf die Aufzeichnung eines EMG-Signals während des Pendeltests wurde verzichtet, da einige Probanden unter Streckspasmen in den Beinen litten und somit ihre Beinmuskulatur ohnehin nicht hätten kontrollieren können. Die Probanden wurden jedoch mehrmals während der Pendelaufzeichnungen darauf hingewiesen, sich, soweit es möglich ist, zu entspannen.

Gemäß Bajd und Vodovnik (1984) gibt es acht verschiedene Parameter, die beim Pendeltest gemessen werden können:

Parameter	Beschreibung
P1	Relaxationsindex
P2	Anzahl der Schwünge
P3	Fläche zwischen Goniogramm und Ruheposition (cm <sup>2</sup> )
P4	Erstes Maximum des Goniogramms (Grad)
P5	Relaxationsindex nach der Hälfte der Schwünge
P6	Durchschnittlicher Relaxationsindex nach zehn erfolgreichen Schwüngen
P7	Erstes Maximum des Tachogramms (Grad/sek)
P8	Erstes Minimum des Tachogramms (Grad/sek)

Tabelle 3-4: Parameter des Pendeltests (Bajd und Vodovnik, 1984)

Der Relaxationsindex (P1) besteht aus dem Quotienten der Amplitude des ersten vollen Pendelschwunges (A1) und der Strecke von der gestreckten Haltung bis zur Ruheposition. Bei

gesunden Probanden ist der Relaxationsindex i. d. R. bei 1,6. Aus diesem Grund wird der Relaxationsindex bei kranken Probanden noch mit diesem Wert normalisiert.

P2 beschreibt die Anzahl der Schwünge. Bei gesunden Probanden hat man normalerweise 6-7 Pendeldurchgänge pro Pendeltest.

Das erste Maximum des Goniogramms wird durch P4 dargestellt. Der Wert wird in Grad gemessen.

Den durchschnittlichen Relaxationsindex nach 10 durchgeführten Pendelversuchen zeigt P6.

P7 stellt die maximale Geschwindigkeit beim ersten Schwung dar. Dieser Wert wird in Grad pro Sekunde gemessen. P8 beschreibt die maximale Geschwindigkeit des ersten Schwunges in Grad pro Sekunde.

Die Werte P1, P3, P4 und P5 wurden nicht in unsere Messungen mitaufgenommen.

Die einzelnen Parameter wurden mittels eines Matlab®-Programmes halbautomatisch zu numerischen Werten transformiert.

### **3.2.7. Der Gehstest**

Als nächste Untersuchung folgte der Gehstest. Da unsere Probanden alle an Spastiken an den unteren Extremitäten litten, führte die Spastik zu einer Gangbeeinträchtigung, die durch einen Gehstest quantifiziert werden konnte. Die eingeschränkte Gehfähigkeit und das Unvermögen, das Gleichgewicht zu halten, ist zumeist die größte Einschränkung, über die die Patienten klagen.

Wir betrachteten bei dieser Untersuchung zwei Parameter: Zum einen die Gehzeit, d.h. die Zeit in Sekunden, die der Proband für das Bewältigen einer Strecke von 10 Metern braucht, zum anderen die Gehfähigkeit, also in welchem Zustand und mit welchen Hilfsmitteln der Proband diese eben schon genannte Strecke von 10 Metern geht (Pearson et al., 2004).

Die Gehzeit wurde mit einer handelsüblichen Stopp-Uhr gemessen.

Die Gehfähigkeit wurde vom Untersucher anhand des „Hauser Ambulation Index“ beurteilt.

Folgende Tabelle stellt den Hauser Ambulation Index dar:

Gradeinteilung	Beschreibung
0	Asymptomatisch, voll aktiv
1	Geht normal; berichtet aber über Müdigkeiterscheinungen bei sportlichen oder anderen körperlichen Aktivitäten
2	Abnormales Gangverhalten oder zeitweiser Gleichgewichtsverlust, das auch schon von Freunden und Verwandten erkannt wurde; kann 10 Meter in 10 Sekunden oder weniger gehen
3	Geht unabhängig; kann 10 Meter in 20 Sekunden oder weniger gehen
4	Benötigt einseitig ein Hilfsmittel (Gehstock oder Krücke); kann 10 Meter in 20 Sekunden oder weniger gehen
5	Benötigt beidseitig Hilfsmittel (Gehstöcke, Krücken oder Gehwagen); kann 10 Meter in 20 Sekunden oder weniger gehen; <i>ODER</i> : Benötigt einseitig ein Hilfsmittel, aber braucht mehr als 20 Sekunden, um 10 Meter zu gehen
6	Benötigt beidseitig Hilfsmittel; braucht mehr als 20 Sekunden, um 10 Meter zu gehen; verwendet gelegentlich einen Rollstuhl
7	Gehen ist mit beidseitigen Hilfsmitteln auf wenige Schritte begrenzt; nicht fähig, 10 Meter zu gehen; verwendet meistens einen Rollstuhl
8	Auf einen Rollstuhl angewiesen; fähig, sich selbst unabhängig umzusetzen
9	Auf einen Rollstuhl angewiesen; nicht fähig, sich selbst unabhängig umzusetzen

Tabelle 3-5: Hauser Ambulation Index (Hauser et al., 1983)

### 3.2.8. Die Erfassung des subjektiven Empfindens

Um auch auf die subjektiven Eindrücke des Probanden einzugehen, wurde noch ein sehr kurzer, nur aus zwei Fragen bestehender Fragebogen in die Messung mit aufgenommen.

Uns interessierte, wie die Probanden ihre derzeitige allgemeine Befindlichkeit und ihre momentane Gehfähigkeit einschätzen würden. Dabei konnten sie auf einer numerischen Analogskala (NAS) von eins bis zehn (1 = sehr schlecht, ..., 5 = mittelmäßig, ..., 10 = sehr gut) die entsprechende Zahl ankreuzen.

### 3.3. Analyse

Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test nachgewiesen, berechnet mit SPSS Version 15. Ebenfalls mit SPSS Version 15 wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Messungen berechnet. Zur Überprüfung eines Baseline Bias bei der Messung der homosynpatischen Depression wurde ein gepaarter T-Test verwendet (SPSS).

Zur weiteren Darstellung und besseren Veranschaulichung der Ergebnisse, wurde die Z-Transformation angewandt (Rolke et al., 2006). Die grundlegende Formel ist dabei:

$$Z\text{-Score} = (\text{Mittelwert}_{\text{Post}} - \text{Mittelwert}_{\text{Prä}}) / \text{Standardabweichung}_{\text{Prä}}$$

Ebenso wurde noch der Z-Score für die Werte der einzelnen Patienten errechnet:

$$Z\text{-Score} = (X_{\text{einzelner Patient}} - \text{Mittelwert}_{\text{Prä}}) / \text{Standardabweichung}_{\text{Prä}}$$

Nach dieser Z-Transformation ist es möglich, die einzelnen Z-Scores direkt miteinander zu vergleichen, da der 95%-Konfidenz-Intervall (=95% KI) der Standardnormalverteilung folgendermaßen definiert ist:

$$95\% \text{ KI} = \text{Mittelwert}_{\text{Prä}} \pm 1,96 \times \text{Standardabweichung}_{\text{Prä}}$$

Somit lassen sich die Z-Scores der einzelnen Messparameter in Diagramme eintragen (siehe 4. Ergebnisse).

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Normalverteilung

Die Ergebnisse sind in allen drei Stimulationsmodi normalverteilt gemäß Kolmogorov-Smirnov-Test.

### 4.2. Ergebnisdarstellung nach absoluten Zahlenwerten

#### 4.2.1 Anodale spinale Gleichstromstimulation

Folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Messungen vor und nach der anodalen spinalen Gleichstrom-Stimulation:

	Prä-Stimulation	Post-Stimulation
<b>H-Reflexmessung</b>		
HD 1 Hz	0,51 ± 0,22	0,57 ± 0,17
HD 2 Hz	0,48 ± 0,25	0,47 ± 0,32
H <sub>max</sub> /M <sub>max</sub>	0,55 ± 0,39	0,44 ± 0,27
<b>MAS</b>	0,97 ± 0,59	1,00 ± 0,80
<b>Pendeltest</b>		
P2 (Schwunganzahl)	4,54 ± 1,61	5,06 ± 2,00
P6 (durchschnittl. RI)	0,77 ± 0,13	0,81 ± 0,18
P7 (max. Geschw. Rückschwung)	999,38 ± 604,20	813,95 ± 542,35
P8 (max. Geschwindigkeit Erstschwung)	105,16 ± 70,63	105,80 ± 78,57
<b>Gehtest</b>		
Zeit	14,50 ± 15,81	13,88 ± 17,10
Hauser Ambulation Index	3,63 ± 1,86	3,56 ± 1,79
<b>Subjektive Einschätzung</b>		
Allg. Befindlichkeit	8,00 ± 1,32	7,94 ± 1,39
Gefähigkeit	7,00 ± 1,63	7,38 ± 1,36

**Tabelle 4-1: Anodale Stimulation: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen vor und nach der Gleichstromstimulation (HD = Homosynaptische Depression, MAS = Modifizierte Ashworth Scale)**

Der gepaarte T-Test ergab, dass es im anodalen Stimulationsmodus keinen Baseline Bias bei der Messung der homosynaptischen Messung gibt.

Um die Ergebnisse der anodalen Stimulation besser zu veranschaulichen, wurde der standardisierte Z-Score verwendet:

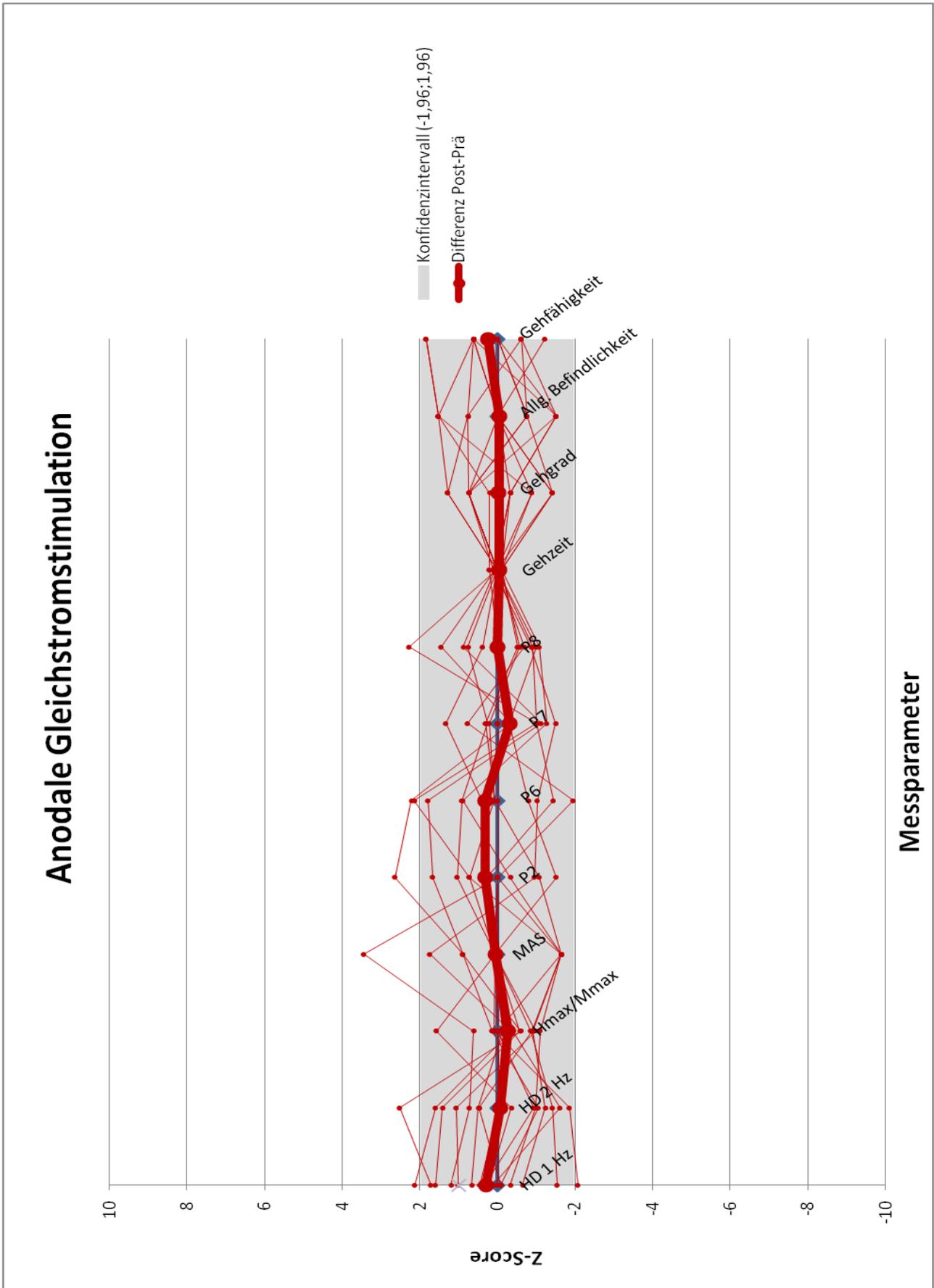
	<b>HD 1 Hz</b>	<b>HD 2 Hz</b>	<b>H<sub>max</sub>/ M<sub>max</sub></b>	<b>MAS</b>	<b>P2</b>	<b>P6</b>	<b>P7</b>	<b>P8</b>
<b>Z-Score standardisiert</b>	0,29	-0,08	-0,28	0,05	0,32	0,31	-0,31	0,01

<b>(Fortset- zung)</b>	<b>Gehzeit</b>	<b>Geh- grad</b>	<b>Allg. Befind- lichkeit</b>	<b>Gehfäh- igkeit</b>
<b>Z-Score standardisiert</b>	-0,04	-0,04	-0,05	0,23

**Tabelle 4-2: Anodale Stimulation: standardisierte Z-Scores**

Folgendes Diagramm stellt die Ergebnisse des standardisierten Z-Scores nach anodaler Stimulation dar:



Grafik 4-1: Anodale Stimulation: Diagramm des standardisierten Z-Scores

Das Diagramm zeigt die Auswirkungen der anodalen Gleichstromstimulation im Bezug auf die Prästimulationswerte. Auf der X-Achse werden die einzelnen Parameter benannt:

- HD 1Hz = Homosynaptische Depression Verhältnis 1 Hz-Wert/0,1 Hz-Wert
- HD 2 Hz = Homosynaptische Depression Verhältnis 2 Hz-Wert/0,1 Hz-Wert
- $H_{\max}/M_{\max}$  = Verhältnis  $H_{\max}$  zu  $M_{\max}$
- MAS = Modifizierte Ashworth Scale
- P2 = Anzahl der Schwünge eines Pendelversuches
- P6 = Mittelwert des Relaxationsindex von 10 Pendelversuchen
- P7 = Geschwindigkeit während des zweiten Schwunges bzw. Rückschwunges aus erster maximaler Beugung (Grad/Sek.)
- P8 = Geschwindigkeit während des ersten Schwunges (Grad/Sek.)
- Gehzeit = Gehzeit, die für 10 Meter benötigt wird
- Gehgrad = Hauser Ambulation Index
- Allg. Befindlichkeit= Subjektive Einschätzung der allgemeinen Befindlichkeit
- Gehfähigkeit = Subjektive Einschätzung der Gehfähigkeit

Auf der Y-Achse wird der jeweilige standardisierte Z-Score angezeigt. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Diagramme untereinander zu gewährleisten, wurde bei allen gleichsam ein Minimum von -10 und ein Maximum von +10 gewählt. Der Z-Score ist ohne Einheit und ein errechneter vergleichender Wert. Der Bereich von -1,96 bis +1,96 ist grau hinterlegt. Alle Werte, die sich in diesem Rahmen bewegen, sind als „nicht signifikanter Unterschied“ zum Prämstimulationswert zu sehen. Alle Werte, die sich jedoch außerhalb dieses Rahmens befinden, liefern einen signifikanten Unterschied zum Wert vor der Stimulation. Die Gerade auf  $Y = 0$  (= X-Achse) bezeichnet die Prästimulationswerte. Sie wurden mit 0 gleichgesetzt, um eine bessere Veranschaulichung der Veränderungen der Poststimulationswerte zu gewährleisten. Die dicke rote Linie zeigt den Mittelwert aller Einzelmessungen im Bezug auf die Prästimulationswerte. Die dünnen Linien stellen die Messwerte der einzelnen Patienten dar. Um eine bessere Übersicht zu erreichen, wurden die einzelnen Messpunkte der jeweiligen Probanden miteinander verbunden. So ist es leichter möglich, einen Patienten zu identifizieren, der eventuell generell erhöhte bzw. niedrige Messwerte hat.

Wie Tabelle 4-2 und die dazugehörige Grafik 4-1 zeigen, gibt es beim Vergleich der Mittelwerte der anodalen Gleichstromstimulation keine signifikanten Ergebnisse. Bei allen Messparametern befindet sich der Poststimulationswert innerhalb des Konfidenzintervalls (-1,96; 1,96).

Bei der Betrachtung der einzelnen Patientenkurven zeigen sich vereinzelt signifikante Ergebnisse:

- „HD 1“: Patient 5 (2,13), Patient 11 (-2,07)
- „HD 2“: Patient 10 (2,52)
- „MAS“: Patient 12 (3,44)
- „P2“: Patient 10 (2,65)
- „P6“: Patient 7 (2,14), Patient 10 (2,22)
- „P8“: Patient 7 (2,28)

Mittels des Ausreißertests nach Grubbs wurde ermittelt, ob es sich bei diesen Extremwerten um Ausreißer handelt. Die genannten signifikanten Unterschiede der einzelnen Patienten konnten nicht als Ausreißer ermittelt werden.

Bei den restlichen Werten gibt es keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Patienten.

#### 4.2.2. Kathodale spinale Gleichstromstimulation

Folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Messungen vor und nach der kathodalen spinalen Gleichstromstimulation:

	Prä-Stimulation	Post-Stimulation
<b>H-Reflexmessung</b>		
HD 1 Hz	0,58 ± 0,16	0,63 ± 0,38
HD 2 Hz	0,46 ± 0,25	0,53 ± 0,43
H <sub>max</sub> /M <sub>max</sub>	0,34 ± 0,18	0,32 ± 0,17
<b>MAS</b>	1,34 ± 1,06	1,09 ± 1,00
<b>Pendeltest</b>		
P2 (Schwunganzahl)	4,40 ± 1,55	4,63 ± 1,70
P6 (durchschnittl. RI)	0,78 ± 0,12	0,76 ± 0,16
P7 (max. Geschw. Rückschwung)	1321,80 ± 663,39	1176,42 ± 737,71
P8 (max. Geschwindigkeit Erstschwung)	101,20 ± 44,20	102,18 ± 47,78
<b>Gehetest</b>		
Zeit	14,06 ± 12,81	13,56 ± 11,94
Hauser Ambulation Index	3,65 ± 1,77	3,71 ± 1,83
<b>Subjektive Einschätzung</b>		
Allg. Befindlichkeit	7,71 ± 1,61	7,53 ± 1,88
Gefähigkeit	6,71 ± 1,76	7,06 ± 1,53

**Tabelle 4-3: Kathodale Stimulation: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen vor und nach der Gleichstromstimulation (HD = Homosynaptische Depression, MAS = Modifizierte Ashworth Scale)**

Der gepaarte T-Test ergab, dass es im kathodalen Stimulationsmodus keinen Baseline Bias bei der Messung der homosynaptischen Messung gibt.

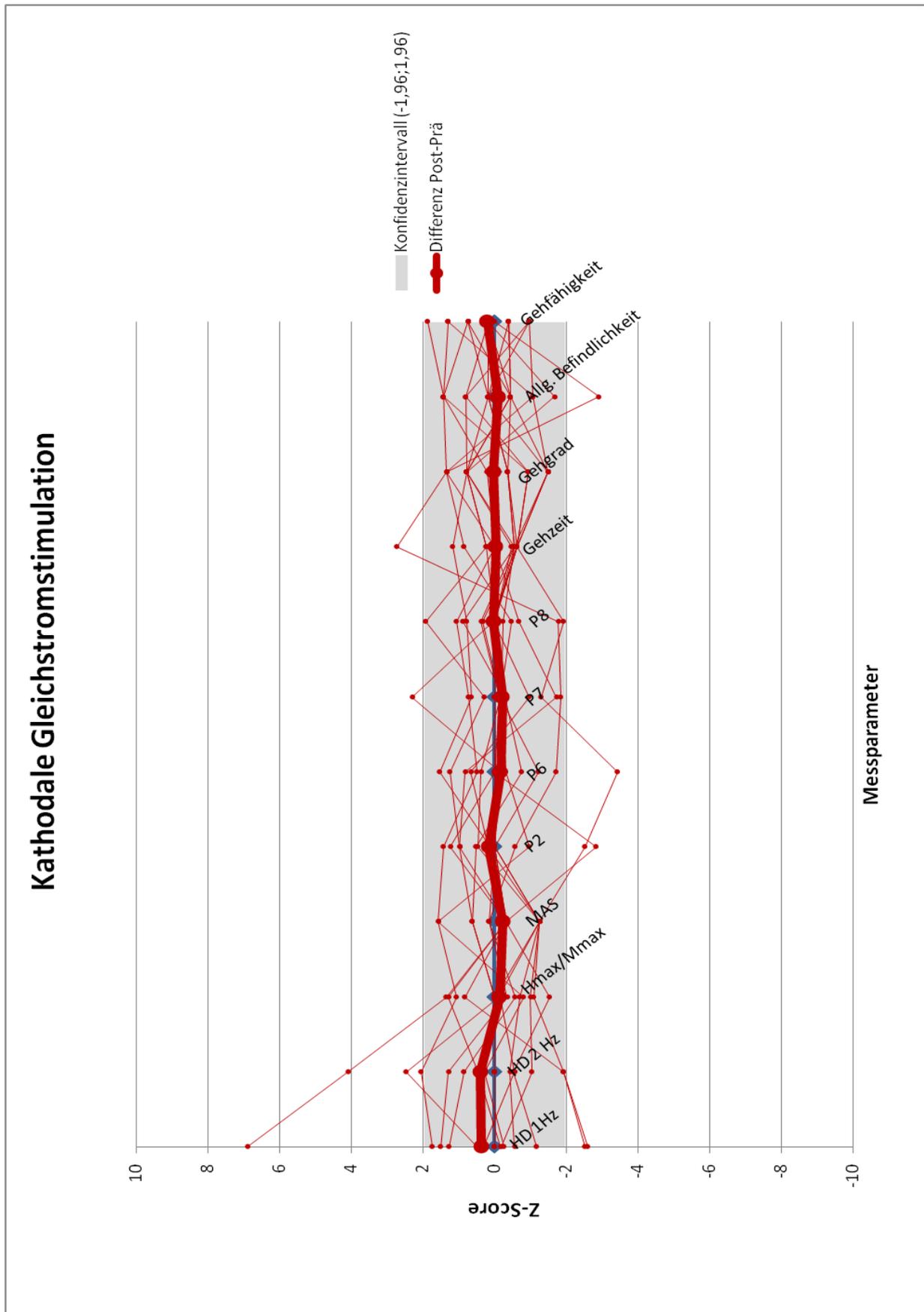
Wie bei der anodalen Gleichstromstimulation wurde auch bei der kathodalen Gleichstromstimulation mit Hilfe der Mittelwerte und Standardabweichungen der standardisierte Z-Score berechnet:

	HD 1 Hz	HD 2 Hz	H <sub>max</sub> / M <sub>max</sub>	MAS	P2	P6	P7	P8
<b>Z-Score</b> standardi- siert	0,36	0,39	-0,14	-0,24	0,15	-0,17	-0,22	0,02

(Fortsetzung)	Gehzeit	Gehgrad	Allg. Befindlichkeit	Gehfähigkeit
Z-Score standardisiert	-0,04	0,03	-0,11	0,20

**Tabelle 4-4: Kathodale Stimulation: standardisierte Z-Scores**

Folgendes Diagramm stellt die Ergebnisse der kathodalen Stimulation grafisch dar:



Grafik 4-2: Kathodale Stimulation: Diagramm des standardisierten Z-Scores

Die Erklärung der Abkürzungen, der Achsensymbolik und der verschiedenen Linientypen ist dem Kapitel „4.2.1. Anodale spinale Gleichstromstimulation“ zu entnehmen.

Wie Tabelle 4-4 und die dazugehörige Grafik 4-2 zeigen, gibt es bei dem Vergleich der Mittelwerte der kathodalen Gleichstromstimulation keine signifikanten Ergebnisse. Bei allen Messparametern befindet sich der Poststimulationswert innerhalb des Konfidenzintervalls (-1,96; 1,96).

Bei der Betrachtung der einzelnen Patientenkurven zeigen sich vereinzelt signifikante Ergebnisse:

- „HD 1“: Patient 8 (-2,61), Patient 9 (6,89), Patient 13 (-2,53)
- „HD 2“: Patient 9 (4,09), Patient 12 (2,06), Patient 14 (2,46)
- „P2“: Patient 3 (-2,52), Patient 9 (-2,84)
- „P6“: Patient 3 (-3,44)
- „P7“: Patient 16 (2,29)
- „Gehzeit“: Patient 2 (2,73)

Mittels des Ausreißertests nach Grubbs wurde ermittelt, ob es sich bei diesen Extremwerten um Ausreißer handelt. Der Wert von Patient 9 (6,89) beim Messparameter „HD 1“ und der Wert von Patient 2 (2,73) beim Messparameter „Gehzeit“ sind Ausreißer ( $p < 0,05$ ). Die restlichen genannten signifikanten Unterschiede der einzelnen Patienten konnten nicht als Ausreißer ermittelt werden.

Bei den restlichen Werten gibt es keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Patienten.

### 4.2.3. Spinale Placebo-Gleichstromstimulation

Folgende Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Messungen vor und nach der spinalen Placebo Gleichstromstimulation:

	Prä-Stimulation	Post-Stimulation
<b>H-Reflexmessung</b>		
HD 1 Hz	0,74 ± 0,42	0,73 ± 0,33
HD 2 Hz	0,65 ± 0,49	0,69 ± 0,50
H <sub>max</sub> /M <sub>max</sub>	0,45 ± 0,21	0,38 ± 0,21
<b>MAS</b>	1,06 ± 0,89	1,13 ± 0,92
<b>Pendeltest</b>		
P2 (Schwunganzahl)	4,40 ± 2,36	4,61 ± 1,96
P6 (durchschnittl. RI)	0,75 ± 0,21	0,77 ± 0,23
P7 (max. Geschw. Rückschwung)	1499,02 ± 982,35	1212,03 ± 487,34
P8 (max. Geschwindigkeit Erstschwung)	104,39 ± 79,59	111,92 ± 78,47
<b>Gehetest</b>		
Zeit	14,06 ± 13,16	13,88 ± 13,08
Hauser Ambulation Index	3,71 ± 1,83	3,71 ± 1,83
<b>Subjektive Einschätzung</b>		
Allg. Befindlichkeit	7,65 ± 1,77	7,53 ± 2,04
Gefähigkeit	6,35 ± 1,87	6,59 ± 1,91

**Tabelle 4-5: Placebo-Stimulation: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen vor und nach der Gleichstromstimulation (HD = Homosynaptische Depression, MAS = Modifizierte Ashworth Scale)**

Der gepaarte T-Test ergab, dass es im Placebo-Stimulationsmodus keinen Baseline Bias bei der Messung der homosynaptischen Messung gibt.

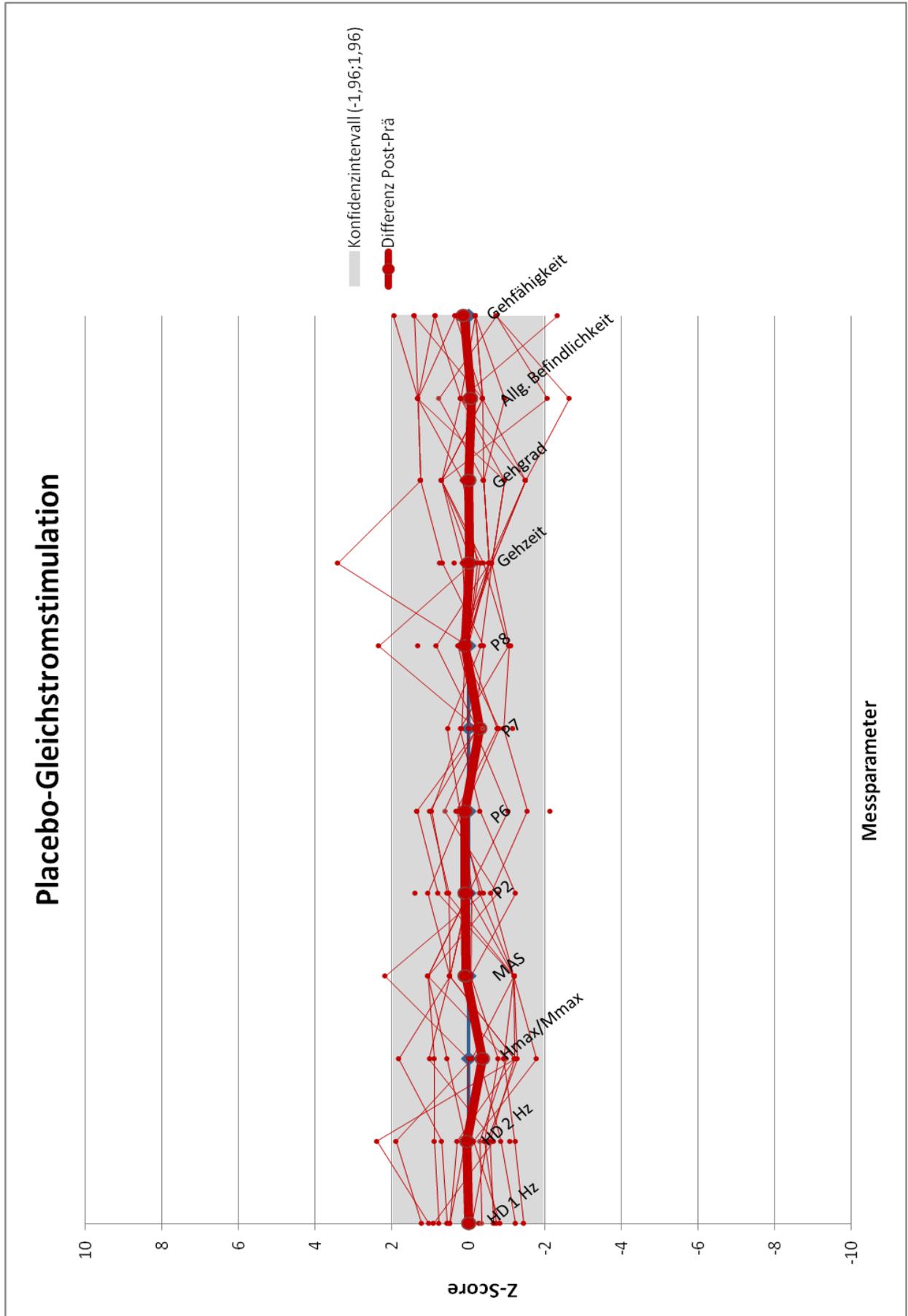
Die Mittelwerte und Standardabweichung wurden zur Berechnung des standardisierten Z-Scores verwendet:

	HD 1 Hz	HD 2 Hz	H <sub>max</sub> / M <sub>max</sub>	MAS	P2	P6	P7	P8
<b>Z-Score standardi- siert</b>	-0,01	0,04	-0,36	0,08	0,09	0,10	-0,29	0,10

(Fortsetzung)	Gehzeit	Gehgrad	Allg. Befindlichkeit	Gehfähigkeit
Z-Score standardisiert	-0,01	0	-0,07	0,13

Tabelle 4-6: Placebo-Stimulation: standardisierte Z-Scores

Folgendes Diagramm zeigt die Ergebnisse der Placebostimulation:



Grafik 4-3: Placebo-Stimulation: Diagramm des standardisierten Z-Scores

Wie Tabelle 4-6 und die dazugehörige Grafik 4-3 zeigen, gibt es bei dem Vergleich der Mittelwerte der Placebo-Gleichstromstimulation keine signifikanten Ergebnisse. Bei allen Messparametern befindet sich der Poststimulationswert innerhalb des Konfidenzintervalls (-1,96; 1,96).

Bei der Betrachtung der einzelnen Patientenkurven zeigen sich vereinzelt signifikante Ergebnisse:

- „HD 2“: Patient 2 (2,40)
- „MAS“: Patient 11 (2,18)
- „P6“: Patient 4 (-2,13)
- „P8“: Patient 7 (2,34)
- „Gehzeit“: Patient 2 (3,42)
- „Allg. Befindlichkeit“: Patient 3 (-2,63), Patient 7 (-2,07)
- „Gehfähigkeit“: Patient 17 (-2,33)

Mittels des Ausreißertests nach Grubbs wurde ermittelt, ob es sich bei diesen Extremwerten um Ausreißer handelt. Der Wert von Patient 2 (3,42) beim Messparameter „Gehzeit“ ist ein Ausreißer ( $p < 0,05$ ). Die restlichen genannten signifikanten Unterschiede der einzelnen Patienten konnten nicht als Ausreißer ermittelt werden.

Bei den restlichen Werten gibt es keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Patienten.

### 4.3. Qualitative Ergebnisdarstellung

Um die Ergebnisse, die im vorangegangenen Teil vorgestellt wurden, besser interpretieren zu können, wurden die bereits gezeigten Grafiken so verändert, dass nicht mehr der absolute Zahlenwert für einen positiven bzw. negativen Ausschlag verantwortlich ist, sondern es wurde Bezug auf die Veränderung der Spastik genommen. Bei den umgewandelten Diagrammen verhält es sich so, dass auf alle Parameter, deren Messwerte sich im positiven Wertebereich befinden, die Gleichstromstimulation einen positiven Einfluss hatte, die Spastik also verringert wurde. Alle Parameter, deren Messwerte sich im negativen Wertebereich befinden, haben sich im Vergleich zum prästimulatorischen Zustand verschlechtert, d.h. die Muskelüberaktivität hat zugenommen. Bei folgenden Parametern muss man demzufolge einen Vorzeichenwechsel durchführen:

- HD 1 Hz  
(Erläuterung: Je höher der Wert bei HD 1 Hz ist, desto weniger spinale Plastizität ist nachweisbar, desto höher ist die Spastik. Eine Erhöhung des Wertes HD 1 Hz ist also als ein „loss of function“ zu werten.)
- HD 2 Hz  
(Erläuterung: siehe Erläuterung von HD 1 Hz)
- $H_{\max}/M_{\max}$   
(Erläuterung: Je höher der Wert bei  $H_{\max}/M_{\max}$  ist, desto höher ist die Erregbarkeit des jeweiligen Muskels, desto höher ist die Spastik. Eine Erhöhung des Wertes  $H_{\max}/M_{\max}$  ist also als ein „loss of function“ zu werten.)
- MAS  
(Erläuterung: Je höher der Wert bei MAS ist, desto höher ist gemäß Definition der Modifizierten Ashworth Scale die Spastik. Eine Erhöhung des Wertes MAS ist also als ein „loss of function“ zu werten.)
- Gehzeit  
(Erläuterung: Je länger der Patient für die Bewältigung der Gehstrecke braucht, desto schlechter ist es für den Patienten. Eine Erhöhung des Wertes Gehzeit ist also als ein „loss of function“ zu werten.)

- Gehgrad

(Erläuterung: Je höher der Wert bei Gehgrad ist, desto schlechter ist es für den Patienten, d.h. er benötigt mehr Zeit, geht unsicherer oder benötigt mehr Gehhilfen. Eine Erhöhung des Wertes Gehgrad ist also als ein „loss of function“ zu werten.)

Die Werte des Pendeltestes (P2, P6, P7 und P8) sowie die Parameter „Allgemeine Befindlichkeit“ und „Einschätzung der Gehfähigkeit“ mussten nicht verändert werden, d.h. das Vorzeichen musste nicht geändert werden, weil es bei diesen Parametern bereits ursprünglich so ist, dass eine Erhöhung des Wertes eine Verbesserung der Spastik bedeutet.

Die Y-Achse wird nun mit „gain“ im positiven Wertebereich und mit „loss“ im negativen Wertebereich gekennzeichnet. Zur genaueren Erläuterung der einzelnen Aufzeichnungen im Diagramm wird auf den Teil „4.2.1. Anodale spinale Gleichstromstimulation“ verwiesen.

#### 4.3.1. Anodale spinale Gleichstromstimulation

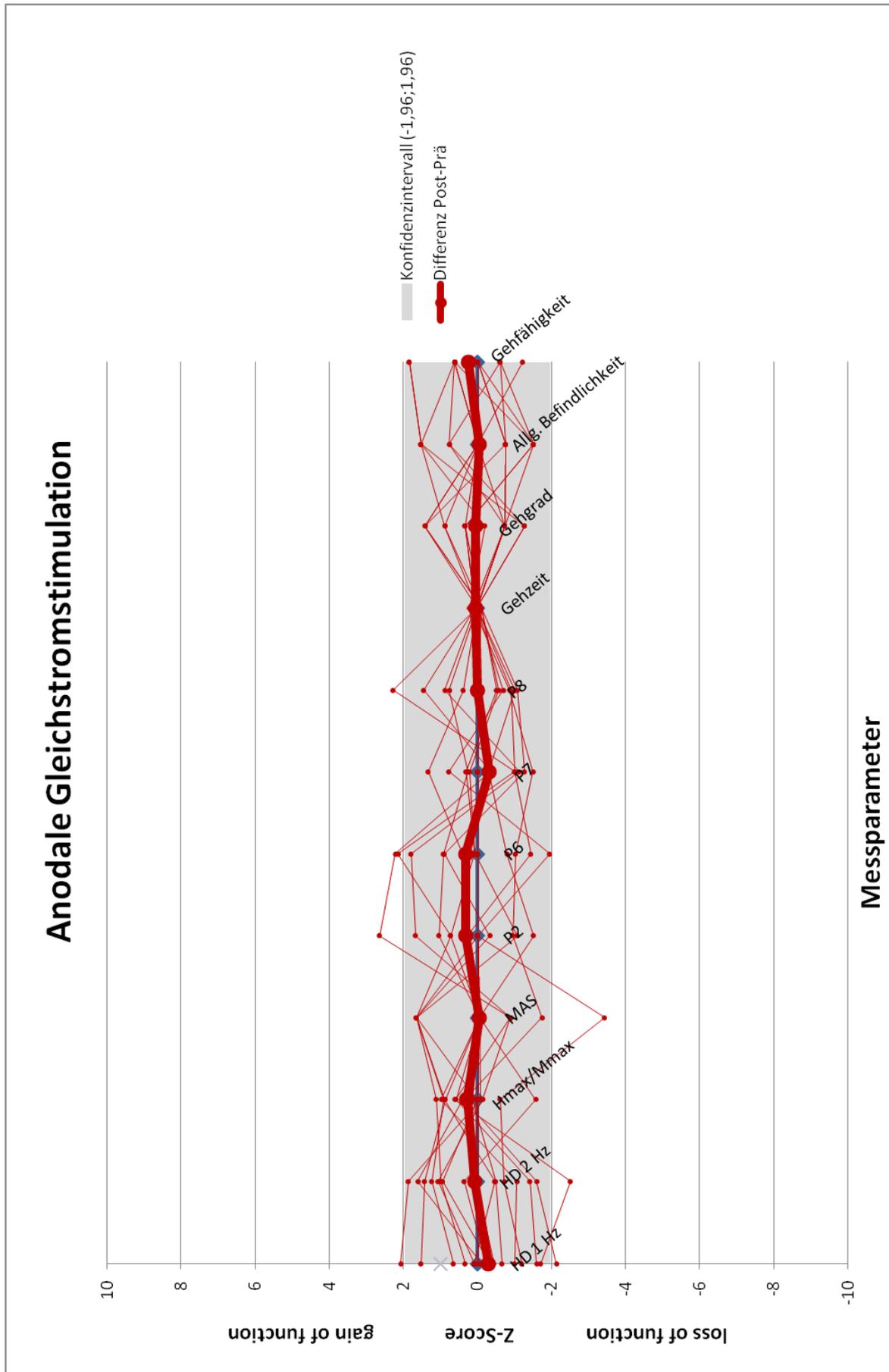
Die folgende Tabelle zeigt die standardisierten Z-Scores der anodalen Gleichstromstimulation im Sinne von „gain“ und „loss“:

	HD 1 Hz	HD 2 Hz	H <sub>max</sub> / M <sub>max</sub>	MAS	P2	P6	P7	P8
<b>Z-Score</b> Standardisiert	-0,29	0,08	0,28	-0,05	0,32	0,31	-0,31	0,01

(Fortsetzung)	Gehzeit	Gehgrad	Allg. Befindlichkeit	Gefähigkeit
<b>Z-Score</b> Standardisiert	0,04	0,04	-0,05	0,23

Tabelle 4-7: Anodale Stimulation: standardisierte Z-Scores („gain“ und „loss of function“)

Folgendes Diagramm stellt die Werte der anodalen Gleichstromstimulation gemäß Veränderung der Spastik grafisch dar:



Grafik 4-4: Anodale Stimulation: Diagramm des standardisierten Z-Scores („gain-“ und „loss of function“)

Wie bereits in "4.2.1. Anodale spinale Gleichstromstimulation" im Ergebnisteil beschrieben, gibt es beim Vergleich der Mittelwerte der anodalen Gleichstromstimulation keine signifikanten Ergebnisse. Bei allen durchschnittlichen Messparametern befindet sich der Poststimulationswert innerhalb des Konfidenzintervalls (-1,96; 1,96).

Der Vorzeichenwechsel bei einigen Parametern ändert auch nichts an den Absolutwerten der einzelnen Ergebnisse. Somit ergeben sich – ähnlich wie in 4.2.1. bereits dargestellt - folgende signifikanten Unterschiede (in Klammern wird hinter dem jeweiligen Patienten der dazugehörige Wert angegeben):

- „HD 1“: Patient 5 (-2,13), Patient 11 (2,07)
- „HD 2“: Patient 10 (-2,52)
- „MAS“: Patient 12 (-3,44)
- „P2“: Patient 10 (2,65)
- „P6“: Patient 7 (2,14), Patient 10 (2,22)
- „P8“: Patient 7 (2,28)

Bei den restlichen Werten gibt es keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Patienten.

### 4.3.2. Kathodale spinale Gleichstromstimulation

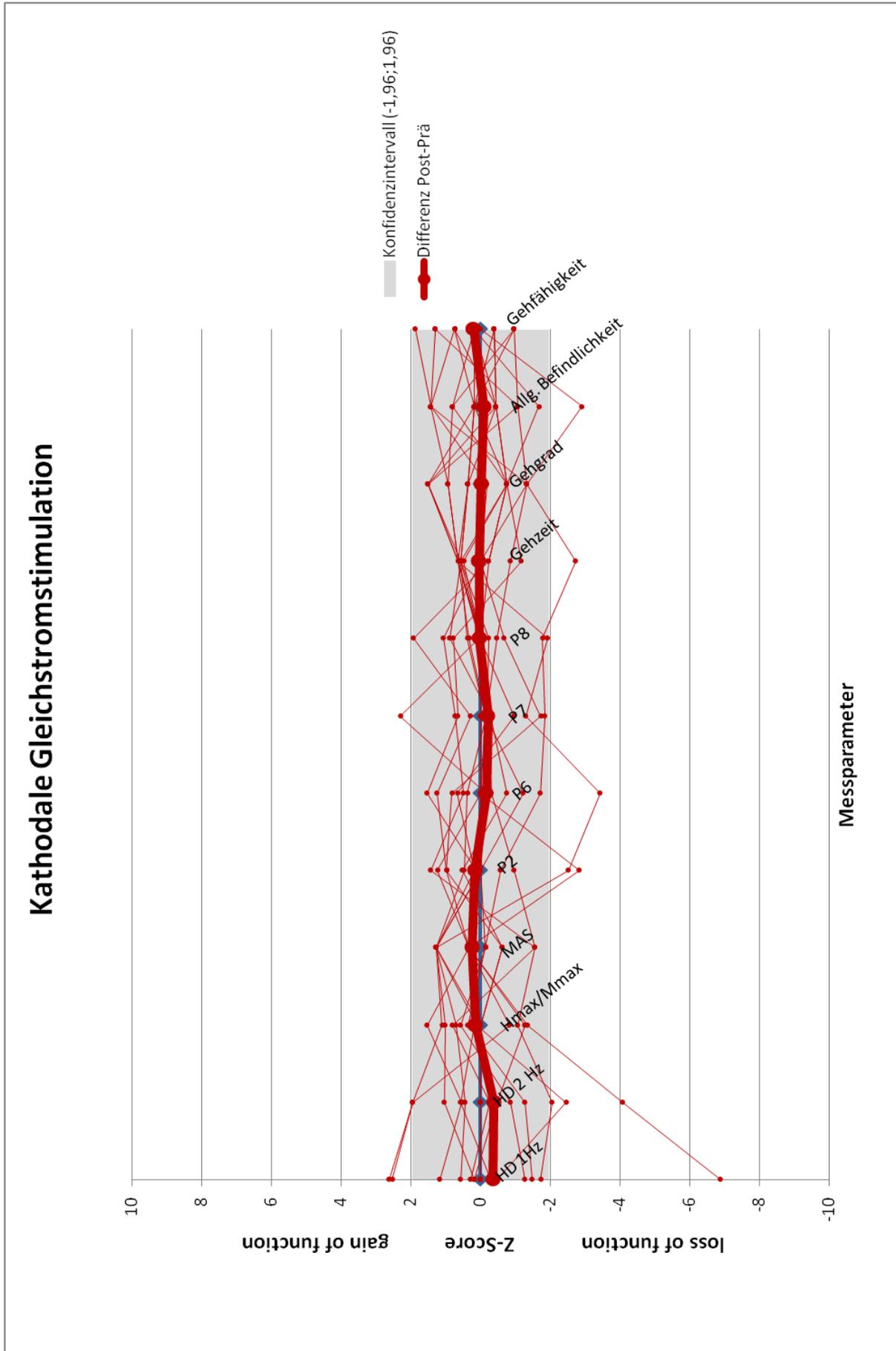
Die folgende Tabelle zeigt die standardisierten Z-Scores der kathodalen Gleichstromstimulation im Sinne von „gain“ und „loss“:

	HD 1 Hz	HD 2 Hz	H <sub>max</sub> / M <sub>max</sub>	MAS	P2	P6	P7	P8
Z-Score Standardisiert	-0,36	-0,39	0,14	0,24	0,15	-0,17	-0,22	0,02

(Fortsetzung)	Gehzeit	Gehgrad	Allg. Befindlichkeit	Gehfähigkeit
Z-Score Standardisiert	0,04	-0,03	-0,11	0,20

Tabelle 4-8: Kathodale Stimulation: standardisierte Z-Score („gain-“ und „loss of function“)

Folgendes Diagramm stellt die Werte der kathodalen Gleichstromstimulation gemäß Veränderung der Spastik grafisch dar:



Grafik 4-5: Kathodale Stimulation: Diagramm des standardisierten Z-Scores („gain-“ und „loss of function“)

Wie bereits in "4.2.2. Kathodale spinale Gleichstromstimulation" im Ergebnisteil beschrieben, gibt es beim Vergleich der Mittelwerte der kathodalen Gleichstromstimulation keine signifikanten Ergebnisse. Bei allen Messparametern befindet sich der Poststimulationswert innerhalb des Konfidenzintervalls (-1,96; 1,96).

Der Vorzeichenwechsel bei einigen Parametern ändert auch nichts an den Absolutwerten der einzelnen Ergebnisse. Somit ergeben sich – wie in 4.2.2. bereits dargestellt folgende signifikante Unterschiede zum Prämstimulationswert (in Klammern wird hinter dem jeweiligen Patienten der dazugehörige Wert angegeben):

- „HD 1“: Patient 8 (2,61), Patient 9 (-6,89, Ausreißer), Patient 13 (2,53)
- „HD 2“: Patient 9 (-4,09), Patient 12 (-2,06), Patient 14 (-2,46)
- „P2“: Patient 3 (-2,52), Patient 9 (-2,84)
- „P6“: Patient 3 (-3,44)
- „P7“: Patient 16 (2,29)
- „Gehzeit“: Patient 2 (-2,73, Ausreißer)

Bei den restlichen Werten gibt es keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Patienten.

### 4.3.3. Spinale Placebo-Gleichstromstimulation

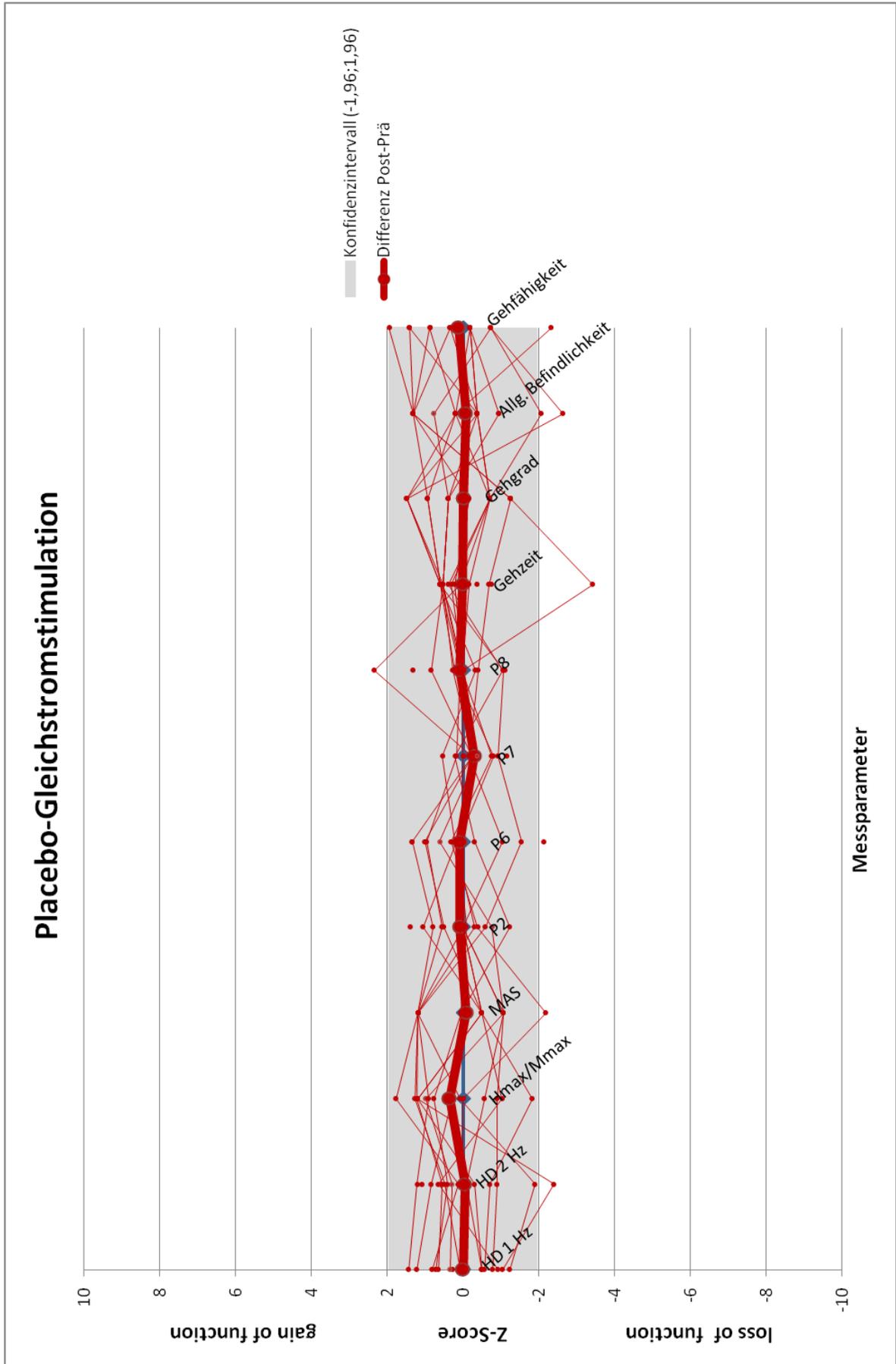
Die folgende Tabelle zeigt die standardisierten Z-Scores der Placebo-Gleichstromstimulation im Sinne von „gain“ und „loss“:

	HD 1 Hz	HD 2 Hz	H <sub>max</sub> / M <sub>max</sub>	MAS	P2	P6	P7	P8
Z-Score Standardi- siert	0,01	-0,04	0,36	-0,08	0,09	0,10	-0,29	0,10

(Fortset- zung)	Gehzeit	Gehgrad	Allg. Befindlichkeit	Gehfähigkeit
Z-Score Standardisiert	0,01	0	-0,07	0,13

Tabelle 4-9: Placebo-Stimulation: standardisierte Z-Score („gain-“ und „loss of function“)

Das Diagramm stellt nun die Werte der Placebo-Gleichstromstimulation gemäß Veränderung der Spastik grafisch dar:



Grafik 4-6: Placebo-Stimulation: Diagramm des standardisierten Z-Scores („gain-“ und „loss of function“)

Wie bereits in "4.2.3. Spinale Placebo-Gleichstromstimulation" im Ergebnisteil beschrieben, gibt es beim Vergleich der Mittelwerte der Placebo-Gleichstromstimulation keine signifikanten Ergebnisse. Bei allen Messparametern befindet sich der Poststimulationswert innerhalb des Konfidenzintervalls (-1,96; 1,96).

Der Vorzeichenwechsel bei einigen Parametern ändert auch nichts an den Absolutwerten der einzelnen Ergebnisse. Somit ergeben sich – wie in 4.2.3. bereits dargestellt - folgende signifikante Unterschiede zum Prästimulationswert (in Klammern wird hinter dem jeweiligen Patienten der dazugehörige Wert angegeben):

- „HD 2“: Patient 2 (-2,40)
- „MAS“: Patient 11 (-2,18)
- „P6“: Patient 4 (-2,13)
- „P8“: Patient 7 (2,34)
- „Gehzeit“: Patient 2 (-3,42, Ausreißer)
- „Allg. Befindlichkeit“: Patient 3 (-2,63), Patient 7 (-2,07)
- „Gehfähigkeit“: Patient 17 (-2,33)

Bei den restlichen Werten gibt es keine signifikanten Unterschiede der einzelnen Patienten.

Also findet sich auch bei dieser Betrachtung der Ergebnisse kein Hinweis auf einen Effekt der Stimulation auf die Spastik der unteren Extremität.

## 5. Diskussion

Zusammenfassend ist also festzuhalten, dass wir mit der hier verwendeten spinalen Gleichstromstimulation und dem umfangreichen Assessment in dem untersuchten Patientenkollektiv keinen messbaren Effekt auf die spastische Tonuserhöhung der unteren Extremität und der damit in Verbindung stehenden Gangbeeinträchtigung nachweisen konnten.

### 5.1. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien

Die Idee der spinalen Gleichstromstimulation hat sich aus der nichtinvasiven kortikalen Gleichstromstimulation und Magnetstromstimulation entwickelt. Aktuell werden sowohl die Gleichstromstimulation als auch die Magnetstromstimulation in Bezug auf ihren Einsatz als spinale Stimulationsverfahren erforscht.

Die repetitive periphere Magnetstimulation im Bereich von peripheren Nerven oder Nervenwurzeln kann die Spastik der unteren aber auch der oberen Extremität beeinflussen, wie Studien der Arbeitsgruppe Krause und Kollegen sowie Nielsen und Struppler zeigten. Es konnte gezeigt werden, dass durch die periphere repetitive Magnetstromstimulation ein intrakortikaler Effekt bewirkt werden konnte. Nach peripherer repetitiver Magnetstromstimulation auf Höhe der Nervenwurzeln C7/C8 konnte eine signifikante Größenzunahme der Amplituden der MEPs (motor evoked potentials) nachgewiesen werden. Bei gleichbleibenden Paradigmen für die intrakortikale Bahnung sprachen die erhöhten MEP-Amplituden für einen vermehrten Anstieg der intrakortikalen Inhibition sowie der kortikalen Erregbarkeit auf der stimulierten Seite. Somit kann also durch die periphere Stimulation der propriozeptive Input aktiv moduliert werden. Als klinische Therapiemöglichkeit wurde auf eine hypothetische Verbesserung der motorischen Funktionen u. a. bei Schlaganfall- sowie bei Spastikpatienten hingewiesen (Krause und Straube, 2008). Bei einer anderen Studie wurde bei Patienten mit einer Multiplen Sklerose auf Höhe der BWS eine periphere repetitive Magnetstromstimulation durchgeführt. Nach 30-minütiger Stimulation konnte ein signifikantes Absinken der Hyperreflexie mittels elektronischer Reflexmessungen sowie eine subjektive Verbesserung bei Alltagsfunktionen bei den Patienten festgestellt werden (Nielsen et al., 1997). Bei einer einseitigen

Magnetstromstimulation auf Höhe von L3/L4 konnte eine signifikante Reduktion der Spastik am ipsilateralen Bein als auch am kontralateralen Bein nachgewiesen werden. So konnte beim Pendeltest ein deutlicher Anstieg der Schwunggeschwindigkeit sowohl am ipsilateralen als auch am kontralateralen Bein erkannt werden. Dieser Effekt dauerte bis zu 20 Stunden an. Er wurde darauf zurückgeführt, dass es auch zu einer Beeinflussung kreuzender Fasern auf spinaler Ebene kommt. Die spastikreduzierende Sofortwirkung der peripheren repetitiven Magnetstimulation wurde durch eine Freisetzung von Neurotransmittern erklärt, die Langzeitwirkung von mehr als 24 Stunden wurde mit neuroplastischen Vorgängen in Verbindung gebracht (Krause et al., 2004). Struppler et al. konnten 1996 zeigen, dass Spastikpatienten nach peripherer repetitiver Magnetstromstimulation am Unterarm die Hand und die Finger besser strecken konnte. So konnten Greifbewegungen verbessert und sogar erst ermöglicht werden. Die Verringerung der Spastik wurde auf eine erhöhte Aktivierbarkeit der Alpha-Motoneurone bei Willküraktivität durch vermehrte intrakortikale Hemmmechanismen zurückgeführt. Da der Effekt teilweise bis zu 2 Tage anhielt, ging man auch hier zudem von einem Effekt auf die Neuroplastizität aus.

Zur transkutanen spinalen Gleichstromstimulation gibt es bislang nur wenige Studien. Es konnte gezeigt werden, dass die spinale Gleichstromstimulation, besonders die anodale Gleichstromstimulation, einen Effekt auf das somatosensorische System hat (Depression der SEP-Amplitude bei der anodalen Stimulation) (Cogiamanian et al., 2008). Ebenso wurde ein Einfluss der spinalen Gleichstromstimulation auf das nozizeptive System beschrieben (Reduzierung des nozizeptiven Beugereflexes an der unteren Extremität, besonders durch die thorakale andoale spinale Gleichstromstimulation) (Cogiamanian et al., 2011). Truini et al. bestätigten 2011 dieses Ergebnis und stellten fest, dass die spinale Gleichstromstimulation die spinalen Übertragungswege des nozizeptiven Systems inhibiert und außerdem die Schmerztoleranz beim Menschen ansteigen lässt (Truini et al., 2011). Die anodale Gleichstromstimulation reduziert die homosynaptische Depression (HD), während die kathodale Gleichstromstimulation die homosynaptische Depression verstärkt. Es wurde vermutet, dass die spinale Gleichstromstimulation keinen Einfluss auf die Erregbarkeit des Alpha-Motoneurons hat, sondern die Wirkung die Ia-Faser-Motoneuron-Synapse betrifft (Winkler et al., 2010).

## **5.2. Spinale Gleichstromstimulation bei Patienten mit einer Spastik an den unteren Extremitäten**

Die Ergebnisse dieser Studien ließen vermuten, dass sich durch die spinale Gleichstromstimulation eine spastische Tonuserhöhung beeinflussen lässt (Winkler et al., 2010; Cogiamanian et al., 2012). Da sich bei Patienten mit einer spastischen Tonuserhöhung eine Reduzierung der homosynaptischen Depression zeigt und sie häufig auch an Schmerzen leiden, wäre die spinale Gleichstromstimulation eine ideale, nicht-invasive und kostengünstige Therapiealternative (Winkler et al., 2010). Aus diesen Gründen wurde diese Studie bei Patienten mit einer spastischen Tonuserhöhung durchgeführt.

Der theoretische Grundgedanke war, dass sich u. a. durch die Veränderung der homosynaptischen Depression durch die spinale Gleichstromstimulation die Spastik beeinflussen lässt. Konkret ging man von aus, dass sich durch die Steigerung der homosynaptischen Depression in der kathodalen Gleichstromstimulation die Spastik verbessert. Durch das Anlegen eines statischen elektrisches Feldes wird bei der kathodalen Gleichstromstimulation eine Hyperpolarisation und somit eine verminderte Erregbarkeit provoziert. Diese verminderte Erregbarkeit scheint sich laut Vorstudien (Winkler et al., 2010) u. a. in einer Steigerung der homosynaptischen Depression zu äußern. Man ging also davon aus, dass sich durch die gesteigerte homosynaptische Depression eine Spastik reduzieren lässt. Auf der anderen Seite konnte bereits eine Verminderung des nozizeptiven Beugereflexes durch eine thorakale anodale Gleichstromstimulation nachgewiesen werden (Cogiamanian et al. 2011). Da es sich bei einer Spastik um eine verstärkte Aktivierung der Afferenzen des Dehnungsreflexes handelt, war die Überlegung, dass es durch das statische elektrische Feld der anodalen Gleichstromstimulation ebenfalls zu einer Reflexverminderung, jedoch zur Verminderung eines spastikverursachenden Reflexes kommt.

Wie bereits Kapitel 4 zeigt, konnte kein signifikanter Einfluss der spinalen Gleichstromstimulation auf eine Spastik an den unteren Extremitäten nachgewiesen werden. Weder die anodale Gleichstromstimulation noch die kathodale Gleichstromstimulation veränderten die verschiedenen gemessenen Parameter der Spastik. Sowohl bei den neurophysiologischen als auch bei den klinischen Parametern ergaben sich keine Veränderungen und zwar weder im Vergleich zu den Ausgangswerten noch zu einer Plazebo-

Stimulation. Es gab nur zufällig vereinzelte Patienten, die bei einzelnen Parametern Ausreißer zeigten, welche jedoch keinem festen Muster folgten. Es konnte kein spezielles Patientenprofil entdeckt werden, das zuverlässig „Responder“ aufzeigt.

Ein Grund für die nicht-signifikanten Ergebnisse könnte sein, dass es sich bei den Probanden in dieser Studie um Patienten mit einer chronischen neurologischen Erkrankung handelt und dass sich deswegen die spinale Gleichstromstimulation anders auswirkt als bei gesunden Probanden, wie sie in den oben genannten Studien zur spinalen Gleichstromstimulation getestet wurden. Alle bisherigen Studien, bei denen sich zum Teil Veränderungen durch die Gleichstromstimulation zeigten, wurden bei gesunden Probanden durchgeführt. Eventuell wirkt die spinale Gleichstromstimulation bei chronisch Erkrankten anders als bei Gesunden, z. B. könnten möglicherweise längere Stimulationszeiten notwendig sein. Für die Spastik wird insbesondere angenommen, dass es zunehmend auch zu einem Umbau des Bindegewebes und der Muskelfasern kommt, welcher möglicherweise den Effekt auf die spinale Erregbarkeit der Gleichstromstimulation maskiert.

Die Patienten, die bei der Studie teilnahmen, leiden an verschiedenen ursächlichen Erkrankungen mit unterschiedlichen Pathomechanismen. Auch dadurch könnte sich ein nicht-signifikantes Ergebnis erklären, wenn auch bei dieser Studie eine solche Tendenz nicht erkannt wurde und wir auch eine Einzelfallanalyse durchgeführt haben.

Eine Schwierigkeit der Studie ist auch, dass die untersuchten Patienten sehr unterschiedliche klinische Ausprägungen der Spastik hatten, was möglicherweise auch zu einer Überdeckung von möglichen Effekten geführt hat. Ideal wäre es, wenn alle eingeschlossenen Patienten einen vergleichbaren Grad der Spastik hätten. Bei der vorliegenden Studie wurde diesbezüglich keine Auswahl vorgenommen, sondern nur der jeweilige Grad der spastischen Tonuserhöhung vermerkt.

Ein weiterer Grund für dieses abweichende Ergebnis könnte sein, dass die Stimulationsintensität oder –dauer nicht ausreichend bzw. lange genug ist, um einen messbaren Effekt zu erkennen. Vielleicht müsste bei (chronischen) Spastik-Patienten die Stimulationsintensität bzw. –dauer weiter erhöht werden, um einen neurophysiologischen oder sogar klinischen Effekt hervorzurufen. Diesbezüglich wäre es interessant, ob sich die Spastik-Parameter bei den Patienten während der Gleichstromstimulation, also während der Stimulation, verändern. Zudem könnte man die Positionierung der Elektroden verändern. So

könnte man in Anlehnung zu der Positionierung der Magnetstimulation im Bereich der Nervenwurzeln L3/4 (Krause et al., 2004) die aktive Elektrode in diesem Bereich platzieren.

Ob eine größere Fallzahl das Ergebnis beeinflusst hätte, ist eher unwahrscheinlich, da keinerlei Trend zu erkennen war. In den Vorläuferstudien, die ja Effekte aufzeigen konnten, waren ähnliche Probandenzahlen eingeschlossen.

Trotz all dieser Gründe, die für eine spezifischere Auswahl des Probandenguts sprechen, muss vermerkt werden, dass diese Studie das Ziel hatte, zu zeigen, ob sich generell bei den gegebenen Stimulationsparametern etwas an einer Spastik ändert. Ausgangspunkt war auch, dass die Ursache der Spastik bei den verschiedenen Erkrankungen auf vergleichbaren pathophysiologischen Veränderungen beruht. Eine engere Selektion der Probanden aus nur einer Krankheitsätiologie sollte deshalb keinen Einfluss haben. Im Gegensatz zur repetitiven Magnetstimulation der lumbalen Nervenwurzeln handelt es sich bei der hier verwendeten tDCS um eine tonische Stimulation. Es sollte in einer nächsten Studie untersucht werden, ob man durch eine Frequenz-modulierte Stimulation einen besseren Effekt erzielen kann.

## 6. Zusammenfassung

Eine Spastik tritt nach Läsion zentralmotorischer Bahnen bei Menschen auf. Die Patienten leiden an der geschwindigkeitsabhängigen Erhöhung des Muskeltonus und damit verbundenen Bewegungseinschränkungen und Schmerzen.

Die Therapie ist bis jetzt unbefriedigend. Durch Vorstudien konnte eine positive Beeinflussung der Spastik durch eine periphere repetitive Magnetstromstimulation lumbal bzw. im Unterarmbereich nachgewiesen werden. Die spinale Gleichstromstimulation konnte bei gesunden Probanden ähnliche Effekte in Bezug auf die somatosensorischen Bahnen wie die repetitive Magnetstimulation hervorrufen. Bei der Gleichstromstimulation kommen batteriebetriebene Geräte zum Einsatz, die über zwei Elektroden ein statisches elektrisches Feld aufbauen, welches je nach Polarisierungsrichtung die neuronale Aktivität reduzieren oder erhöhen kann. Bei Patienten mit einer Spastik an den Extremitäten wurden jedoch bisher keine Studien bzgl. der spinalen Gleichstromstimulation durchgeführt. Aus diesem Grund wurde die vorliegende Studie zur spinalen Gleichstromstimulation bei Patienten mit einer Spastik der unteren Extremität durchgeführt.

Es wurde den Fragen nachgegangen, ob die spinale transkutane Gleichstromstimulation einen messbaren Effekt auf eine Spastik der unteren Extremitäten hat und ob es einen Unterschied zwischen den Effekten der anodalen und kathodalen Gleichstromstimulation bei den Patienten gibt.

Bei 17 Patienten mit verschiedenen chronischen neurologischen Grunderkrankungen und einer Spastik an den unteren Extremitäten wurde eine 15 minütige transkutane spinale Gleichstromstimulation mit der aktiven Elektrode über Th 11 links paravertebral durchgeführt. Die Referenzelektrode wurde rechts infraklavikulär positioniert. Es fanden pro Patient in 3 Sitzungen jeweils eine anodale, eine kathodale und eine Placebo-Stimulation statt. Vor und nach jeder Stimulation wurden verschiedene Spastikparameter erhoben. Dazu gehörten die modifizierte Ashworth-Scale, die H-Reflex-Messung, der Pendeltest, der Gehetest und eine Befragung zum subjektiven Empfinden. Die modifizierte Ashworth-Scale, die H-Reflex-Messung sowie der Pendeltest wurden jeweils am subjektiv stärker betroffenen Bein durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden mittels eines standardisierten Z-Scores berechnet und graphisch dargestellt.

Nach spinaler Gleichstromstimulation zeigt sich unabhängig von der Polarität der Stimulation kein signifikanter Effekt auf eine Spastik der unteren Extremität im Vergleich zu den Ausgangswerten bzw. zu einer Plazebostimulation. In einem umfassenden Spastik-Assessment konnte weder ein objektivierbarer noch ein subjektiver Einfluss auf die Spastik der unteren Extremitäten nachgewiesen werden. Auch das Gehen wurde nicht beeinflusst.

Verschiedene Studien konnten bisher zeigen, dass die spinale Gleichstromstimulation die SEP-Amplitude, den nozizeptiven Fluchtreflex als auch die homosynaptische Depression bei gesunden Versuchspersonen beeinflusst. Es ist deshalb unklar, warum in unseren Patienten sich kein Effekt darstellen ließ. Möglicherweise wird aber ein Effekt der Stimulation auf die neuronale Aktivität durch einen bei den chronischen Patienten mittlerweile eingetretenen Umbau der Muskulatur und des Bindegewebes maskiert, da dieser unabhängig von der aktuellen spinalen neuronalen Aktivität besteht. Auch könnten die benutzten Stimulationszeiten bei chronischen Erkrankungen zu kurz gewählt sein.

## 7. Literatur

Bajd T., Vodovnik L.. Pendulum testing of spasticity. *Journal of Biomedical Engineering* 1984; 6: 9-16

Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L.. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107

Biering-Sorensen F., Nielsen JB., Klinge K.. Spasticity-assessment: a review. *Spinal Cord* 2006; 44: 708-722

Cogiamanian F., Vergari M., Pulecchi F., Marceglia S., Priori A.. Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119: 2636-2640

Cogiamanian F., Vergari M., Schiaffi E., Marceglia S., Ardolino G., Barbieri S., Priori A.. Transcutaneous spinal cord direct current stimulation inhibits the lower limb nociceptive flexion reflex in human beings. *Pain* 2011; 152: 370-375

Cogiamanian F., Ardolino G., Vergari M., Ferrucci R., Ciocca M., Scelzo E., Barbieri S., Priori A.. Transcutaneous Spinal Direct Current Stimulation. *Front Psychiatry*. 2012; 3: 63

Dietz V., Young R.R.. The syndrome of spastic paresis. In: *Neurological Disorders. Course and treatment*. Brandt T., Caplan L.R., Dichgans J., Diener H.C., Kennard C. eds. Amsterdam: Academic Press, 2003: 1246-1257

Dietz V., Sinkjaer T.. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Neurology The Lancet* 2007; 6: 725-733

Elovic E.P., Simone L.K., Zafonte R.. Outcome Assessment for Spasticity Management in the Patient with Traumatic Brain Injury – The State of the Art. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2004; 19 (2): 155-177

Ferrer I., Aubourg P., Pujol A.. General Aspects and Neuropathology of X-Linked Adrenoleukodystrophy. *Brain Pathology* 2010; 20: 817-830

Finch E., Brooks D., Stratford P.W., Mayo N.E.. Physical Rehabilitation Outcome Measures: A Guide to Enhanced Clinical Decision Making. 2<sup>nd</sup> ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker; 2002

Flachenecker P., Stuke K.. National MS registries. *Journal of Neurology* 2008; 255 (6): 102-108

Flachenecker P., Stuke K., Elias W., Freidel M., Haas J., Pitschnau-Michel D., Schimrigk S., Zettl U. K., Rieckmann P.. Multiple Sclerosis Registry in Germany. *Deutsches Ärzteblatt* 2008; 105(7):113-119

Fowler G. F., Nwigwe A., Wong Ho T.. Sensitivity of the pendulum test for assessing spasticity in persons with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2000; 42 182-189

Franek A., Turczynski B., Opara J.. Treatment of spinal spasticity by electrical stimulation. *Journal of Biomedical Engineering* 1988; 10: 266-270

Harding A.E.. Hereditary spastic paraplegias. *Seminars in Neurology* 1993; 13: 333-336

Hauser S.L., Dawson D.M., Leirich J.R., Beal M.F., Kevy S.V., Propper R.D., Mills J. A., Weiner H. L.. Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange and ACTH. *The New England Journal of Medicine* 1983; 308 (4): 173-180

Hedera P., Eldevik O.P., Maly P., Rainier S., Fink J.K.. Spinal cord MRI in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology* 2005; 47: 730-34

Henze T., Albrecht H., Feneberg W., König N., Pöllmann W., Starck M., Haas J., Kabus C., Mauritz K. H., Haupts M., Kesselring J., Kristoferitsch W., Pette M., Rieckmann P., Toyka K. V., Seidel D., Steinbrecher A., Voltz R., Zettl U. K.. Symptomatische Therapie der Multiplen Sklerose. *Nervenarzt* 2004; 1 (75): 2-39. Springer Verlag

Hummel F., Cohen L.G.. Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2005; 19: 14-19

Hummel F. C., Cohen L. G.. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke?. *Lancet Neurology* 2006; 5: 708-712

Ji Hyung Kim, Hyon J. Kim. Childhood X-Linked Adrenoleukodystrophy: Clinical-Pathologic Overview and MR Imaging Manifestations at Initial Evaluation and Follow-up. *RadioGraphics* 2005; 25: 619-631

Krause P., Edrich T., Straube A.. Lumbar repetitive magnetic stimulation reduces spastic tone increase of the lower limbs. *Spinal Cord* 2004; 42, 67-72

Krause P., Straube A.. Peripheral repetitive magnetic stimulation induces intracortical inhibition in healthy subjects. *Neurological Research* 2008; 30: 690-694

Kumru H., Murillo N., Samsó J.V., Valls-Sole J., Edwards D., Pelayo R., Valero-Cabre A., Tormos J.M., Pascual-Leone A.. Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2010; 24(5): 435-441

Lance J.. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg lecture. *Neurology* 1980; 30: 1303-1313

Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C..Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *TRENDS in Molecular Medicine* 2001; 7 (3): 115-121

Linker R. A., Stadelmann C., Diem R., Bähr M., Brück W., Gold R.. Fortschritte in Pathogeneseforschung und Therapie der multiplen Sklerose. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie* 2005; 73: 715-727

Montané E., Vallano A., Laporte J. R.. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases – A systematic review . *Neurology* 2004; 63: 1357-1363

Nielsen J.F., Klemar B., Hansen H.J., Sinkjaer T.. A new treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1995; 58: 254-255

Nitsche M.A., Paulus W.. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57 (10): 1899-1901

Nitsche M.A., Liebetanz D., Lang N., Antal A., Tergau F. and Paulus W.. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans, *Clinical Neurophysiology* 2003; 114 (11): 2220-2222

Nitsche M. A., Cohen L. G., Wassermann E. M., Priori A., Lang N., Antal A., Paulus W., Hummel F., Boggio P. S., Fregni F., Pascual-Leone A.. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain stimulation*. 2008; 1: 206-223

Pearson O.R., Busse M. E., Van Deursen R.W.M., Wiles C.M.. Quantification of walking mobility in neurological disorders. *Quarterly Journal of Medicine* 2004; 97: 463-475

Reis J., Robertson E., Krakauer J.W., Rothwell J., Marshall L., Gerloff C., Wassermann E., Pascual-Leone A., Hummel F., Celnik P.A., Classen J., Floel A., Ziemann U., Paulus W., Siebner H.R., Born J., Cohen L.G.. Consensus: "Can tDCS and TMS enhance motor learning and memory formation?". *Brain Stimulation* 2008; 1 (4): 363-369

Robson P.. Therapeutic aspects of cannabis and cannabinoids. *The British Journal of Psychiatry* 2001; 178: 107-115

Rolke R., Magerl W., Andrews Campbell K., Schalber C., Caspari S., Birklein F., Treede R.D.. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *European Journal of pain* 2006; 10: 77-88

Salinas S., Proukakis C., Crosby A., Warner T. T.. Hereditary spastic paraplegia: clinical features and pathogenetic mechanisms. *The Lancet Neurology* 2008; 7: 1127-1138

Scholtes V. A. B., Becher J. G., Beelen A., Lankhorst G. J.. Clinical assessment of spasticity in children with cerebral palsy: a critical review of available instruments. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2006; 48: 64-73

Struppler A., Jakob C., Müller-Barna P., Schmid M., Lorenzen H.-W., Prosiegel M., Paulig M.. Eine neue Methode zur Frührehabilitation zentralbedingter Lähmungen von Arm und Hand mittels Magnetstimulation. *Z. EEG-EMG* 1996; 27: 151-157

Stuke K., Flachenecker P., Zettl U. K., Elias W.G., Freidel M., Haas J., Pitschnau-Michel D., Schimrigk S., Rieckmann P.. Symptomatology of MS: results from the German MS Registry. *Journal of Neurology* 2009; 256: 1932-1935

Taricco M., Adone R., Pagliacci C., Telaro E.. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; 2: CD001131

Truini A., Vergari M., Biasiotta A., La Cesa S., Gabriele M., Di Stefano G., Cambieri C., Cruccu G., Inghilleri M., Priori A.. Transcutaneous spinal direct current stimulation inhibits nociceptive spinal pathway conduction and increases pain tolerance in humans. European Journal of Pain 2011; 15: 1023-1027

Valero-Cabre A., Oliveri M., Gangitano M., Pascual-Leone A.. Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in humans. Neuroreport 2001; 12: 3845-3848

Wehrli W.. Enzyklopädie elektrophysiologischer Untersuchungen; Elsevier, Urban&Fischer Verlag, 2003

Winkler T., Hering P., Straube A.. Spinal DC stimulation in humans modulates post-activation depression of the H-Reflex depending on current polarity. Clinical Neurophysiology 2010; 121: 957-961

Yelnik A. P., Simon O., Parratte B., Gracies J. M.. How to clinically assess and treat muscle overactivity in spastic paresis. Journal Rehabilitation Medicine 2010; 42: 801-807

## 8. Danksagung

Am Ende dieser Arbeit möchte ich allen danken, die mich bei der Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit unterstützt haben.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Straube, der als Doktorvater die Durchführung der Arbeit überhaupt erst ermöglichte, das Thema zur Verfügung stellte und den Text durchsah.

Zudem danke ich Herrn Dr. med. Bernhard Blum für die Betreuung während der Durchführung der Studie.

Besonders möchte ich auch den Patienten danken, die sich für diese Studie zur Verfügung gestellt haben und ohne die die Durchführung nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt möchte ich Thomas und meiner Familie danken, die mich stets motiviert haben und immer für mich da waren.

## 9. Eidesstattliche Versicherung

Ich, Christine Stauber, erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Spinale transkutane Gleichstromstimulation bei Patienten mit Spastik der unteren Extremität“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wolfersdorf, den 23.12.2015

---

Unterschrift Doktorandin