

**Aus der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

**Untersuchungen zum Einfluss
von Botulinum Neurotoxin-Injektionen
und Vibrationsergometrie
auf den hemipastischen Gang**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

vorgelegt von Judith Simone Beek

2021

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

gez.:

Dekan: Prof. Dr. Nikolaj Klöcker

Betreuer: Prof. Dr. Dr. Harald Hefter

**Die nachfolgende Arbeit widme ich
meiner liebevollen Familie
Britta, Tom, Malte, Renate und Wolfgang Beek,
die mich immer unterstützt haben
und den teilnehmenden
Patientinnen und Patienten.**

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ging folgende Veröffentlichung hervor:

Hefter H, Beek J, Rosenthal D, et al. (2021)

Enhanced Effect of Botulinum Toxin A Injections into the Extensor Digitorum Brevis Muscle after Local Mechanical Leg Vibration: A Case Report.

Toxins. 2021; 13(6):423. <https://doi.org/10.3390/toxins13060423>

Zusammenfassung

Spastische Bewegungsstörungen (SBS) beinhalten häufig asymmetrische Beinspastiken. Bei $\frac{1}{3}$ der Insulte sowie bei $\frac{3}{4}$ der infantilen Zerebralpareesen (ICP) und bei $\frac{1}{8}$ der Schädel-Hirn-Traumata (SHTs) treten Beinspastiken auf (Martin et al. 2014). Ein häufig symptomatisch eingesetztes Verfahren ist die Botulinum Neurotoxin-(BoNT-) Injektionstherapie. Trotz meist initial gutem Ansprechen auf diese Therapie entwickeln einige Patienten neutralisierende Antikörper (NAKs). Genaue Prävalenz- und Inzidenz-Angaben der NAK-Bildung sind Gegenstand laufender Forschungsarbeiten. Ergebnisse finden sich in der Arbeit Albrecht et al. 2019. Ein Risikofaktor der NAK-Bildung ist die Intensität der BoNT-Injektionen (Albrecht et al. 2019).

In der hier vorliegenden Arbeit wird eine neue biophysikalische Methode, die Vibrationsergometrie (VE) erstmals daraufhin getestet, ob sie die Wirkung von BoNT verstärken kann. Es soll dazu beigetragen werden die Frage zu klären, ob VE zu einer Dosisreduktion in der BoNT-Therapie asymmetrischer Beinspastiken führen und die NAK-Bildung reduziert werden kann.

Hiesige Studie beginnt mit einem Vorversuch [Musculus extensor digitorum brevis-(EDB)-Studie] an einer Normalperson. In 13 gepaarten Messungen vor und nach jeder Vibrationstrainingseinheit (VET) innerhalb eines Zeitraums von ca. 14 Tagen wurde das maximale Gesamtmuskelaktionspotential (CMAP) über dem rechten und linken EDB bestimmt.

Es zeigte sich ein Kurzzeiteffekt, in dem das CMAP unmittelbar nach VET zunahm und ein Langzeiteffekt, in dem unter 14-tägigen VET die CMAPs beider EDBs systematisch zunahmen (links signifikant $p < .01$). Hiernach wurde der rechte EDB des Probanden mit 20 *mouse units* (MU) Incobotulinumtoxin (IncoBoNT/A) injiziert. Während des Abends des 14. Tages und der darauffolgenden 10 Tage wurden 12 CMAPs beider EDBs getestet. Anstelle des VETs wurde eine Pause eingelegt. Das CMAP des rechten, mit BoNT-behandelten EDB sank während der ersten 10 Tage nach Injektion hochsignifikant ($p < .0001$), sogar in den ersten 48 Stunden um ca. 90 % von ca. 14 mV auf ca. 1,5 Millivolt (mV). Das CMAP des linken EDB stieg in den ersten vier bis fünf Tagen ohne VET noch leicht an und fiel dann allmählich ab.

In der eigentlichen Studie (Spastik-Studie) wurden Gangparameter bei sieben SBS-Patienten mit asymmetrischer Beinspastik [Vibrationsgruppe = (VG)] vor und nach einem ersten Konditionierungs-VET erhoben. Dann erfolgten BoNT-Injektionen in das stärker betroffene Bein und eine zweite Nach-Injektions-VET-Einheit sowie die erneute Gangparametererhebung. Drei bis fünf Wochen später wurden vor und nach einer dritten VET erneut Gangparameter erhoben. Mindestens sechs Monate später wurde die VG nach einem anderen Protokoll (Kontrollprotokoll) untersucht. Hier wurden vor und nach der BoNT-Injektion und erneut drei bis fünf Wochen später ebenfalls Gangparameter erhoben. Eine weitere Kontrollgruppe (KG) von im Mittel schwerer betroffenen Patienten wurde ebenfalls nach dem Kontrollprotokoll untersucht. Der Gang wurde quantitativ mit Hilfe des Infotronic® Ganganalysesystems gemessen, das Bodenreaktionskräfte (BRK), *ground reaction force* (GRF) registrieren und quantifizieren kann. Die Ganggeschwindigkeit, *gait velocity* (VEL), die Kadenz, Schrittfrequenz, *cadence* (CAD) und die Doppelschrittlänge, *double stride length* (STRIDEL) nahmen nach 2 VETs zu. Es ergab sich ein signifikanter VEL-Anstieg ($p = .015$) von der Gangparametermessung (Gehen) 2 gegenüber 3, ein signifikanter CAD- ($p = .036$) und ein signifikanter STRIDEL-Anstieg ($p = .024$). Drei bis fünf Wochen nach erfolgter BoNT-Injektion zeigten sich VEL, CAD und STRIDEL immer noch erhöht. In der VG fand sich aber auch nach BoNT-Injektion ohne VET eine verbesserte VEL im Vergleich des Gehens 1 und 3. Diese Verbesserung fand sich jedoch nicht in der KG, hier fand sich eine kontinuierliche VEL-Abnahme von Gehen 1 über 2 zu 3. Eine signifikante Verstärkung des BoNT-Effektes durch VET drei bis fünf Wochen nach BoNT-Injektion konnte nicht gefunden werden, weil bereits ohne VET eine signifikante Verbesserung in der VG nachgewiesen werden konnte.

Die Interaktion zwischen BoNT-Injektionen und VE ist komplex und sollte in weiteren Studien genauer analysiert werden.

Summary

Spastic movement disorders (SBS) frequently go along with asymmetric leg spasticity. Leg spasticity occurs in $\frac{1}{3}$ of insults, as well as in $\frac{3}{4}$ of infantile cerebral palsy (ICP) and in $\frac{1}{8}$ of craniocerebral traumata (TBIs) (Martin et al. 2014). Botulinum neurotoxin (BoNT) injection therapy is recommended to reduce spasticity of arm and legs. After an initial good response efficacy may decline due to the development of neutralizing antibodies (NABs). Cross sectional studies (as Albrecht et al. 2019) indicate a high prevalence and incidence of NAB-formation in long-term treated patients. A major risk factor for NAB-formation is the dose per session BoNT (Albrecht et al. 2019).

In the present thesis, a new biophysical method, vibration ergometry (VE), is used for the first time to analyze whether VE may be a useful tool to enhance BoNT efficacy in the treatment of leg spasticity and to reduce dose per session and NAB-formation.

In a preliminary test (EDB study) the maximal compound muscle action potentials (CMAPs) of the extensor digitorum brevis muscles (EDBs) after supramaximal peroneal nerve stimulation of a normal subject were measured before and after 13 VE training sessions within a period of approximately 14 days.

A short-term effect of VE training was detected by an increase of CMAPs immediately after VET, and a long-term effect by a systematic increase of both EDB-CMAPs during the 14-day VET. Thereafter subject's right EDB was injected with 20 mouse units (MU) of incobotulinum toxin (incoBoNT/A). During the evening of day 14 and the following 10 days, 12 further CMAP-measurements of both EDBs were performed. However, a pause of 20min was made instead of VET. The CMAP of the right BoNT-treated EDB decreased highly significantly ($p < .0001$) during the first 10 days after injection, even by about 90% in the first 48 hours from about 14 mV to about 1.5 mV. The CMAP of the left EDB increased slightly during the first 4-5 days without VET and then gradually decreased. In the subsequent study (spasticity study), gait parameters were assessed in seven SBS patients with asymmetrical leg spasticity vibration group (VG) before and after a first conditioning VET. This was followed by BoNT injections into the more severely affected leg and a second post-injection VET unit as well as the re-assessment of gait parameters. 3-5 weeks later, gait parameters were analyzed again before and after a third VET. Six months later, the VG was examined according to a different protocol (control protocol). Here, gait parameters were also recorded before and after the BoNT injection and again 3-5 weeks later. A control group (KG) of patients who were more severely affected on average was also examined according to this control protocol. Gait was assessed quantitatively by measuring the vertical ground reaction forces (GRF) using the Infotronic® gait analysis system. Gait speed (VEL), cadence (CAD) and *double stride length* (STRIDEL) increased after 2 VETS. There was a significant increase in VEL ($p = .015$) from gait parameter measurement (walking) 2 compared to 3, a significant increase in CAD ($p = .036$) and a significant increase in STRIDEL ($p = .024$). 3-5 weeks after BoNT injection, VEL, CAD and STRIDEL were still elevated. In the VG, however, an improved VEL was found even after BoNT injection without VET in the comparison of walking 1 and 3. However, this improvement was not found in the KG, where there was a continuous VEL decrease from walking 1 to 2 to 3. A significant enhancement of the BoNT effect by VET 3-5 weeks after BoNT injection beyond a BoNT injection without VET could not be confirmed.

In summary, the interaction between BoNT injections and VE is complex and should be analyzed in more detail in further studies.

Abkürzungsverzeichnis

b	Regressionskoeffizient
µm	Mikrometer
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
aboBoNT/A	Abobotulinum Toxin Typ A
ACH	Acetylcholin
ANOVA	Varianzanalyse, <i>analysis of variance</i>
Asympt.	asymptotisch/e
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
bd.	beidseits
BG	Basalganglien
BoNT	Botulinum Neurotoxin/e; Botulinumtoxin/e
BoNT-Ambulanz	Spezialambulanz für Botulinumtoxin, Dystonie und Spastik
BRK	Bodenreaktionskraft/-kräfte, <i>ground reaction force</i> (GRF),
C	Kohlenstoff
CAD	CAD/ Schrittfrequenz, <i>cadence</i>
CD	Dissektion der Carotiden
CDG	<i>Computer Dyno Graphy</i>
CGRP	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>
CMAP	Gesamtmuskelaktionspotential, <i>compound muscle action potential</i>
D	Anzahl der Durchgänge
Df	Freiheitsgrade, <i>degrees of freedom</i>
DSAL	Bipedalphase, des betroffenen Bein, <i>double support of the affected leg</i>
DSL	Bipedalphase, <i>double support left</i>
DSNAL	Bipedalphase nicht betroffenes Bein, <i>double support of the non-affected leg</i>
DSR	Bipedalphase, <i>double support right</i>
EDB	kurzer Zehenstrecker, <i>Musculus extensor digitorum brevis</i>
EMG	Elektromyogramm
ES	eigene Schuhe
ESTW	extrakorporale Stoßwellentherapie
F	Streuung innerhalb der Stichproben
FES	funktionelle Elektrostimulation
G	Gehen
GABA	γ-Amino-Buttersäure, <i>γ-Aminobutyric acid</i>
GCP	<i>good clinical practise</i>
GRF	Bodenreaktionskraft/-kräfte (BRK), <i>ground reaction force</i>

h	Stunde
HC	schwere Kette, <i>heavy chain</i>
HP	Hemiparese
HR	hemorrhagisch
HS	hemisphärisch
Hz	Hertz
IBM®	International Business Machines Corporation®
ICP	Infantile Cerebralparese
incoBoNT/A	Incobotulinum Toxin Typ A
IS	ischämisch
ITB	intrathekale Baclofenpumpen-Behandlung
KD	Kilodalton
KG	Kontrollgruppe
l	links
LC	leichte Kette, <i>light chain</i>
m	männlich
M.	Muskel, <i>Musculus</i>
Mm.	Muskeln, <i>Musculi</i>
m (physikalisch)	Meter
MI	Infarkt der <i>Ateria cerebri media</i>
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
MU	Maus-Einheit/en, <i>mouse unit/s</i>
mV	Millivolt
MW	Mittelwert/e
n	Teilnehmerzahl
N (chemisch)	Stickstoff
N (physikalisch)	Newton
NAB	<i>neutralizing antibodies</i> , neutralisierende(r) Antikörper(r) (NAK)
NAK	neutralisierende(r) Antikörper(r), <i>neutralizing antibodies</i> (NAB)
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
n.s.	nicht signifikant
NV	keine Vibration, <i>no vibration</i>
onaBoNT/A	Onabotulinum Toxin Typ A
OR	Orthese/n
p	Signifikanzwert
rPMS	periphere repetitive Magnetstimulation

pROM	passiver Bewegungsumfang, <i>passive range of motion</i>
r	rechts
<i>r</i>	Korrelationskoeffizient nach Pearson
RCP	<i>Royal College of Physicians</i>
RKI	Robert Koch-Institut
rm-ANOVA	Varianzanalyse mit Messwiederholung, <i>repeated measures analysis of variance</i>
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
s	Sekunde
SBS	spastische Bewegungsstörung/en
Sensor Sum	Summation der Sensoren
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
Sig.	Signifikanz/en
sig.	signifikant
SNAP-25	<i>synaptosomal-associated protein of 25 KD</i>
SNARE	<i>soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor</i>
SPSS	Statistikpaket für Sozialwissenschaften der Firma IBM®, <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSWL	Schwungphase des linken Beines, <i>single swing left</i>
SSWR	Schwungphase des rechten Beines, <i>single swing right</i>
ST	Gehstock/Gehstöcke
STABW	Standardabweichung/en
STANCEL	Standzeiten links, <i>stancetime left</i>
STANCER	Standzeit rechts, <i>stancetime right</i>
STEPL	Schrittzeit links, <i>steptime left</i>
STEPR	Schrittzeit rechts, <i>steptime left</i>
STRIDEL	Doppelschrittlänge, <i>double stride length</i>
THL	thalamisch
U	Unit
UDSSR	Union der Sozialistischen Sowjetrepubliken
uDU	einheitliche Dosisseinheiten, <i>unified dose units</i>
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
UMNS	Syndrom des oberen Motoneurons, <i>Upper Motor Neuron Syndrom</i>
UP	Unterstützung durch eine Person
V	Vibration
VAMP	Vesikel-assoziiertes Membranprotein, <i>vesicle associated membrane protein</i>
VE	Vibrationsergometrie

VM	Vibrationsergometer
VEL	Ganggeschwindigkeit, <i>gait velocity</i>
VET	Vibrationsergometrietaining
VG	Vibrationsgruppe
VR	Vibrationsreiz/e
w	weiblich
WBV	Ganzkörpervibration, <i>whole body vibration</i>
Z	Z-Wert-Standardisierung
ZNS	Zentralnervensystem = zentrales Nervensystem

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Generelle Vorbemerkungen.....	1
1.2	Spastik.....	1
1.3	Therapie der SBS.....	3
1.3.1	Nicht medikamentöse und nicht operative Behandlungsformen	3
1.3.2	Operative Behandlungsformen	5
1.3.3	Medikamentöse Behandlungsformen	5
1.3.4	Therapie der SBS mit BoNT.....	6
1.4	Ganganalyse	9
1.4.1	Allgemeine Aspekte des Gehens	9
1.4.2	Der hemiparetische Gang.....	9
1.4.3	Messung des Gehens durch Scoring und quantitative Ganganalyse.....	10
1.5	Wirkungsweise von VR und Vibrationsergometrie	11
1.6	Fragestellung.....	13
2	Methoden	15
2.1	Methoden zur EDB-Studie	15
2.1.1	Der Proband der EDB-Studie	15
2.1.2	Ablauf der EDB-Studie (Studiendesign)	15
2.1.3	Statistik der EDB-Studie.....	20
2.2	Methoden zur Spastik-Studie.....	21
2.2.1	Patienten der Spastik-Studie	21
2.2.2	Ablauf der Spastik-Studie (Studiendesign).....	23
2.2.3	Gangregistrierung und Ganganalyse in der Spastik-Studie	24
2.2.4	BoNT-Injektionen in der Spastik-Studie	30
2.2.5	Vibrationsergometrietraining (VET)	30
2.2.6	Instruktion der Patienten.....	32
2.2.7	Statistische Auswertung der Spastik-Studie	33

3	Ergebnisse.....	34
3.1	EDB-Studie: Interaktion von Vibrationstraining und BoNT-Injektionen bei einer Normalperson	34
3.1.1	Vorbemerkung zur EDB-Studie.....	34
3.1.2	Zeitlicher Aufwand für die Datenerhebung der EDB-Studie.....	34
3.1.3	Kurzzeiteffekt des VET	35
3.1.4	Langzeiteffekt des VET	36
3.1.5	Entwicklung der CMAPs des linken, nicht injizierten EDB nach Ende des VET	39
3.1.6	Entwicklung der CMAPs des rechten, injizierten EDB nach Ende des VET	40
3.2	Spastik-Studie: Interaktion von Vibrationstraining und BoNT-Injektionen bei Patienten mit einer asymmetrischen Spastik.....	40
3.2.1	Stratifizierung der rekrutierten Patienten.....	40
3.2.2	Vergleich der demographischen und behandlungsrelevanten Daten der beiden Patientengruppen VG und KG	41
3.2.3	Vergleich der beiden Patientengruppen VG und KG bei Messungen nach dem Kontrollprotokoll.....	44
3.2.4	Vergleich der GRF-Kurven bei einem Patienten bei Messungen nach dem Kontroll- und Vibrationsprotokoll	49
3.2.5	Vergleich des Gehens vor und nach einer VET-Einheit	53
3.2.6	Vergleich des Gehens vor und nach zwei VETs.....	55
3.2.7	Graphische Übersicht der Gangparameter VEL, CAD, STRIDEL, DSAL und DSNAL über alle 5 Messzeitpunkte nach dem Vibrationsprotokoll	58
3.2.8	Vergleich des Vibrations- und BoNT-Effekts in der VG	59
4	Diskussion	64
4.1	Nachweis eines Kurzzeit-Vibrationseffektes in der EDB-Studie.....	64
4.2	Nachweis eines Langzeit-Vibrationseffektes in der EDB-Studie	65
4.3	Verstärkung des BoNT-Effektes durch Vibration in der EDB-Studie	65
4.4	Kurzzeitige Verbesserung des spastischen Ganges durch WBV	67
4.5	Gefährdung von Patienten durch WBV	67
4.6	Verbesserung des spastischen Ganges durch BoNT-Injektionen bei unterschiedlich schwer betroffenen Patienten	68
4.7	Kombination von BoNT und VR.....	69
4.8	Verbesserung des spastischen Ganges durch VET	69
4.9	Keine Verstärkung des BoNT-Effektes durch Vibration in der Spastik-Studie.....	70
4.10	Implikationen für Folgestudien.....	71

Literaturverzeichnis.....	72
Abbildungsverzeichnis	81
Tabellenverzeichnis	83
Anhangsverzeichnis.....	84

1 Einleitung

1.1 Generelle Vorbemerkungen

In der vorliegenden Dissertation wird die Interaktion der Wirkung von Botulinum Neurotoxin (BoNT) und Vibrationsreizen (VR) bei Patienten mit einer spastischen Bewegungsstörung (SBS) analysiert. Deshalb werden kurz die entscheidenden Aspekte erläutert, ehe die spezielle Fragestellung dieser Dissertation vorgestellt werden kann. Erläutert werden nacheinander SBS, die Wirkung von BoNT, der Einsatz von VR zur Behandlung von SBS und die Hypothese, was zu erwarten ist, wenn VR und BoNT kombiniert appliziert werden.

Der Einfachheit halber wird in der nachfolgenden Arbeit anstelle von Patientinnen und Patienten von Patienten geschrieben.

1.2 Spastik

In der vorliegenden Arbeit werden Patienten mit SBS nach Insult untersucht. Die Lebenszeitprävalenz, einen Insult zu erleiden, lag laut Robert Koch-Institut (RKI) im Jahr 2011 in Deutschland bei Erwachsenen zwischen dem 40. und 79. Lebensjahr bei 2,9 % (Frauen 2,5 %, Männer 3.3 %) (Busch et al. 2013). Bei $\frac{1}{3}$ der Patienten mit einem Insult tritt eine Beinspastik auf. Bei einer infantilen Zerebralparese (ICP), deren Prävalenz auf 250-360/100000 Einwohner geschätzt wird, sind die Beine sogar bei $\frac{3}{4}$ der Patienten mitbetroffen, wohingegen bei Schädel-Hirn-Traumata (SHT), deren Prävalenz zwischen 100-230 pro 100000 Einwohner liegt, nur $\frac{1}{8}$ der Patienten Beinspastiken erleiden (Martin et al. 2014). Diese Datenlage unterstreicht die Relevanz und Tragweite der Beinspastik nach erfolgtem Insult.

Nach J. W. Lance ist Spastik (als Symptom) eine geschwindigkeitsabhängige Antwort auf Muskeldehnungsreize, die bei Patienten mit spastischer Hyperexzitabilität besonders ausgeprägt ausfällt (Lance 1980). Im Grunde beschreibt diese Definition die Antwort auf Muskeldehnungsreize bei gesteigertem tonischem Muskeldehnungsreflex. Zur Beschreibung des klinischen Gesamtbildes der SBS ist diese physiologische Spastikdefinition zu speziell.

Im klinischen Alltag meint man mit SBS ein Syndrom mit einer Fülle von verschiedenen Symptomen. Im angloamerikanischen Sprachraum spricht man vom *Upper Motor Neuron Syndrom* (UMNS, Syndrom des ersten motorischen Neurons).

Das UMNS umfasst „Plus“- und „Minus“-Phänomene. „Plus-Phänomene“ sind gesteigerte Muskeleigenreflexe, eine geschwindigkeitsabhängige Tonuserhöhung, Kloni, einschließende Spasmen, assoziierte Reaktionen oder die spastische Dystonie. „Minus-Phänomene“ sind Paresen, Koordinationsstörungen, Ausfälle der Sensibilität und reduzierte Steuerung der Willkürinnervation (Platz et al. 2018). Ausfälle kognitiver Leistungen bestehen ebenfalls. Ein häufiges Phänomen bei Patienten, die an einem UMNS erkrankt sind, ist der Drang zur betroffenen Seite im Sitzen umzufallen („*Pushing during sitting*“). Dies kann enorme Auswirkungen auf das Sitzen auf einem Fahrrad haben. Es gibt die

Hypothese, dass dies durch eine kognitive Störung kommt, indem das Gefühl für Vertikalität gestört ist (Pérennou et al. 2008). Ausführlich wird dies in Hefter et al. 2020 „*Pushing during walking*“ in *adult patients after hemispheric stroke* diskutiert.

Muskeltonuserhöhungen bei bestehender Spastik sind weniger durch die Erhöhung bestehender Motoneuron-Aktivitäten zu deuten. Vielmehr wird bei der Anpassung der Muskelspannung von einem Umbau der motorischen Einheiten auf ein niedrigeres neurologisches Grundniveau ausgegangen. Der muskuläre Umbau mit terminaler spastischer Muskeltonuserhöhung z.B. nach Insult benötigt meist mehrere Wochen. Oftmals erlangen die betroffenen Patienten erst die Gehfähigkeit wieder, wenn die Muskulatur durch diesen Umbau in der Lage ist, das eigene Körpergewicht zu tragen. Die Durchführung schneller Bewegungen bleibt jedoch deutlich vermindert (Dietz et al. 1986).

Einerseits spielen bei der Regulation des Muskeltonus Golgi-Sehnenorgane eine entscheidende Rolle. Golgi-Sehnenorgane sind Propriosensoren und bestehen aus Bindegewebskapseln, die seriell zu Skelettmuskelfasern liegen und von diesen durchflochten werden. Es entstehen fächerförmige Faserbündelverbindungen, die bei aktiver Muskelkontraktion komprimiert werden und Ib-Nervenfasern erregen. Über Ib-Interneurone im Rückenmark werden Motoneurone desselben Muskels gehemmt (autogene Hemmung) und Antagonisten erregt (Silbernagl und Despopoulos 2001).

Andererseits spielen auch Muskelspindeln bei der Muskeltonusregulation eine wesentliche Rolle. Sie liegen als intrafusale Fasern parallel zu den extrafusalen Fasern der Arbeitsmuskulatur, bestehen aus spindelförmigen Bindegewebskapseln und sind an ihren Enden mit der extrafusalen Muskulatur verbunden. Je höher die Dichte der Muskelspindeln innerhalb eines Arbeitsmuskels ist, desto präziser können dessen Kontraktionen registriert werden. Die intrafusalen Fasern werden in Kernketten- und Kernsackfasern unterschieden. Sensibel werden beide Fasertypen durch die schnell leitenden Ia-Spindelafferenzen innerviert. Zusätzlich innervieren die langsamer leitenden II-Spindelafferenzen v.a. die Kernkettenfasern. Die Ia- und II-Spindelafferenzen umgeben den äquatorialen Anteil der Kernsack- bzw. der Kernkettenfasern (Hick und Hick 2002) und informieren das Rückenmark einerseits über die absolute Länge des innervierten Muskels. Die Ia-Afferenzen leiten andererseits zusätzliche Informationen über die Längenänderung des Muskels weiter (Silbernagl und Despopoulos 2001).

Eine Dehnung der intrafusalen Muskeln führt zu vermehrten Impulsen der Muskelspindeln, eine Verkürzung des Muskels führt zur Reduzierung der Impulsrate.

Eine Verstellbarkeit der Messfunktion der Muskelspindeln erfolgt efferent über γ -Motoneurone, sogenannte Fusimotoneurone. Impulse der γ -Fasern führen zur Kontraktion der polaren Zonen der intrafusalen Fasern. Es kommt zu einer äquatorialen Dehnung, die zu einer fusimotorischen Erregung führt, die auch die Erregbarkeit der α -Motoneurone erhöht (Bruggencate und Dieringer 2003).

Anders als beim spinalen, monosynaptischen Dehnungsreflex, bei dem in erster Linie α -Motoneurone aktiviert werden, kommt es bei der supraspinalen Aktivierung während einer Willkürbewegung zu einer α - γ -Koaktivierung (Silbernagl und Despopoulos 2001). Durch eine α - γ -Koaktivierung kommt es zu einer Kontraktion der polaren intrafusalen Fasern und hierdurch zu einer Rezeptorvorspannung.

Das Zentralnervensystem (ZNS) ist somit beim Gesunden in der Lage, Längenänderungen und absolute Muskellängen unabhängig zu steuern.

Durch die komplexe α - γ -Koaktivierung und die komplexe Interaktion von Muskelspindeln und Golgi-Sehnenorgane ist das ZNS in der Lage, komplexe motorische Aktivität zu steuern und z.B. das Gehen zu ermöglichen. Nach einem Insult ist dieses komplexe Zusammenspiel von Afferenzen und Efferenzen stark gestört.

Es sei an dieser Stelle betont, dass die hier gegebene Darstellung der supraspinalen Kontrolle der α -Motoneuron-Erregung vereinfacht ist. Die Kontrolle der spinalen Ebene durch absteigende Bahnen von supraspinal nach spinal ist deutlich komplexer als erwähnt, da nicht nur eine absteigende Bahn (die Pyramidenbahn) eine Rolle spielt, sondern ein ganzes Bündel aus verschiedenen absteigenden hemmenden und aktivierenden Bahnen interagiert, was aber für das Verständnis der Wirkungsweise von BoNT und VR keine wesentliche Rolle spielt.

1.3 Therapie der SBS

Das UMNS als Schädigung des ZNS ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht heilbar. Jedoch können einige Symptome wie die Tonuserhöhung therapiert werden. Man unterscheidet nicht medikamentöse von medikamentösen und operativen Behandlungsformen. Nachfolgend sei einzeln auf diese Therapieformen und deren Indikation eingegangen. Als Quelle diene die Leitlinie der aktuellen Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Leitlinie des spastischen Syndroms (Platz et al. 2018).

1.3.1 Nicht medikamentöse und nicht operative Behandlungsformen

Die nicht medikamentösen Behandlungsformen werden in motorische Übungsbehandlungen ohne Einsatz von Geräten sowie in gerätegestützte mechanische und robotergestützte Therapieformen unterschieden. Weiterhin gehören in diese Gruppe Schienen, Splints, Casts, Orthesen (OR) und Castings sowie physikalische Therapieformen, zu denen thermische Stoßwellen, Elektrostimulations- und Magnetstimulationstherapie, aber auch die Ganzkörpervibration, *whole body vibration* (WBV) gehören. Die WBV wird nicht in diesem Abschnitt, sondern im Kapitel 1.5 erörtert. Bei bestehenden SBS entstehen bei Muskeldysbalance und biomechanischen Veränderungen von Weichteilen und Gelenken häufig Schmerzen. Ansatzpunkt der nicht medikamentösen Behandlungsformen, zu denen auch verschiedene physiotherapeutische Maßnahmen gehören, ist die Vermeidung und Reduzierung sekundärer Schädigungen infolge der bestehenden Spastik sowie die Schmerzreduzierung und Verbesserung passiver und aktiver motorischer Funktionen. Bei meist zusätzlich bestehender Muskelschwäche kann ein Kraft- und Ausdauertraining indiziert sein und eine bestehende zentrale Parese mindern. Eine Vielzahl der gerätegestützten Therapie zielt ebenso wie viele manuelle physiotherapeutische Maßnahmen auf passive und aktive Streckung und Beugung. Hierdurch soll der Muskeltonus

reduziert werden. Es konnte gezeigt werden, dass durch passive Muskelstreckung der Wadenmuskulatur der spastische Tonus signifikant reduziert werden konnte, so dass funktionelle Parameter wie die Ganggeschwindigkeit, *gait velocity* (VEL) verbessert wurden (Wu et al. 2006). Es gibt jedoch auch Lokomotionstherapie auf dem Laufband bzw. mit einem elektromechanischen Gangtraining ohne oder mit Roboter- Unterstützung, die keinen Einfluss auf den Muskeltonus, sondern nur auf die Gangfunktion des Patienten nimmt (Werner et al. 2002; Husemann et al. 2007). Ziel einer intermittierenden Schienenlagerung, zu der Splints, Casts, OR und Castings gehören, ist eine Dehnung der spastischen Muskulatur meist von mehreren Stunden bis Tagen. Hierdurch wird eine Minderung des Muskeltonus sowie Kontrakturprophylaxe erreicht. Bei bereits eingetretenen spastischen Kontrakturen und starken spastischen Tonuserhöhungen werden serielle geschlossene Casts (Casting) bzw. Gipsverbände eingesetzt. Eine Kombination mit BoNT ist möglich und findet Verwendung. Eine thermische Reizung mittels täglicher Erwärmung und Kühlung wird derzeit laut aktuellen AWMF-Leitlinien bei bestehender Spastik nicht empfohlen. Eine extrakorporale Stoßwellentherapie (ESTW) kann insbesondere bei Tonuserhöhungen in Fingern und Handgelenken zur Reduzierung des Muskeltonus und Erweiterung des Bewegungsumfanges führen. Therapeutisch wird eine Vielzahl verschiedener Elektrostimulationsbehandlungen durchgeführt. Zum Beispiel kann durch den Einsatz von Oberflächenelektroden an Muskelantagonisten der Muskeltonus an spastisch betroffenen Armmuskeln gesenkt und der passive Bewegungsumfang, *passive range of motion* (pROM) gesteigert werden. Elektrische Stimulation an Muskelsehnenansätzen betroffener Beinmuskeln wird zur Verbesserung von Gangparametern eingesetzt. Weiterhin kann funktionelle Elektrostimulation (FES), bei der Patienten beispielsweise Greif- oder Gehübungen in Kombination mit Elektrostimulation durchführen, zur Verbesserung der motorischen Funktion führen. Das Anbringen paravertebraler thorakolumbalen Oberflächenelektroden kann den spastischen Muskeltonus und die Willkürbewegung betroffener Beinmuskeln verbessern. Auch die Elektroakupunktur im subakuten Insultstadium an oberen und unteren Extremitäten kann zur Reduzierung eines spastischen Tonus führen. Bei nur geringer Datenlage wird die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) und die repetitive periphere Magnetstimulation (rPMS) zur spastischen Muskeltonusreduzierung zurzeit noch nicht empfohlen.

Es bleibt festzustellen, dass diese Fülle von therapeutischen Maßnahmen im Gegensatz zu wenigen qualifizierten Studien steht, in denen die Wirksamkeit einer Maßnahme nachgewiesen oder mit anderen Maßnahmen verglichen wird.

1.3.2 Operative Behandlungsformen

Nach Ausschöpfung reversibler Behandlungsverfahren kann nach individueller Indikationsstellung, insbesondere bei schweren spastischen Verläufen, auf operative Behandlungsverfahren zurückgegriffen werden. Indikation sind meist Fehlhaltungen, die zu Pflegehemmnissen, hygienischen Problemen und Komplikationen, wie Kontrakturen oder Hautläsionen, führen. Angewandte Verfahren sind z.B. Umsetzungen von Muskelansätzen oder Sehnenplastiken. Hierdurch können meist motorische Restfunktionen verbessert werden. Weiterhin werden auch partielle Neurotomien z.B. am motorischen Endast des Nervus tibialis zur Verbesserung der Spitzfußstellung, wie beim *pes equinus* durchgeführt. Im Handbereich ist die Korrektur der „*Thumb in palm*“- Deformität eine häufige Operation. Weitumfassendere Operationen in der Eintrittszone der Hinterwurzel des Rückenmarks sowie dorsale Rhizotomien sind ebenfalls mögliche operative Verfahren zur Reduzierung der Fehlhaltung, vor allem bei schwerst betroffenen Patienten. Operative Verfahren werden meist in Therapiekombination mit medikamentösen und/oder nicht-medikamentösen Verfahren eingesetzt. Beispielsweise können bestimmte operative Verfahren besser durch vorher erfolgte Tonus- Reduzierung durch BoNT und/oder Anti-Spastika sowie Physiotherapie durchgeführt werden.

1.3.3 Medikamentöse Behandlungsformen

Dieser Abschnitt wird in Antispastika und Baclofen-Pumpen-Therapie eingeteilt. Die Entscheidung für oder gegen eine medikamentöse Therapie sollte nach einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, nach der Akzeptanz des Betroffenen, der praktischen Verfügbarkeit und Umsetzbarkeit der Therapie. Eine weitere große Rolle für die Therapie spielt die Verteilung und die Läsionslokalisation der Spastik. Bei fokalen, multifokalen, segmentalen und generalisierten bzw. bei spinalen oder zerebralen Formen bestehen unterschiedliche Nutzen-Risiken-Konstellationen.

Orale Antispastika

Viele zentral wirksame Antispastika führen zu einer Abnahme der Erregbarkeit von spinalen Interneuronen und damit von Motoneuronen, hierdurch erfolgt die Minderung des spastischen Muskeltonus. Die Kombination von oralen Antispastika mit unterschiedlichem Wirkungsansatz ist klinisch üblich. Die zentral dämpfende und paretische Wirkung dieser Medikamente ist limitierend für mobile Patienten. Insbesondere immobile paraplegische Patienten mit generalisierter Tonuserhöhung profitieren von zentral wirksamen Antispastika und ihrem Nutzen bei der Erleichterung der Pflégbarkeit. Jedoch entstehen häufig unerwünschte Wirkungen. Häufige Nebenwirkungen sind Sedation und Kraftminderung, so bei Baclofen γ -Amino-Buttersäure, γ - *Aminobutyric acid* (GABA)-B-Agonist. Tizanidin, ein zentraler α_2 -Adrenozeptor-Agonist zeigt Nebenwirkungen wie Mundtrocken- und Benommenheit. Ebenfalls als Antispastika werden das muskelrelaxierende Dantrolen, dass die Calcium-Ionen-Freisetzung in Muskeln hemmt und das zentral wirksame Tolperison, dass nur bei Spastik nach Insult zugelassen ist und den Natrium-Einstrom an Neuronen blockiert, eingesetzt. Dantrolen, dass

keine ZNS-Wirksamkeit besitzt, kann bei Patienten mit schweren zerebralen Schäden Vorteile ergeben. Es besitzt jedoch eine sehr hohe Hepatotoxizität und kann zu Leberversagen führen. Häufig werden zusätzlich, die für diesen Behandlungsbereich nicht zugelassenen Benzodiazepine (GABA-A-Agonisten) verwendet. Bei schweren Spastiken im Rahmen einer Multiple Sklerose- Erkrankung besteht die Möglichkeit einer Cannabis-Derivat-Therapie.

Baclofenpumpen-Therapie

Bei Ausreizung anderer Therapieoptionen bei schwerst betroffenen Patienten mit spinaler, aber auch supraspinal generalisierter para- oder multisegmentaler Spastik und Hemispastik, ist die Indikationsstellung einer intrathekalen Baclofenpumpen-Behandlung (ITB) in Erwägung zu ziehen. Eine Kombination mit anderen Therapieformen ist möglich. Ziel ist ebenfalls, wie bei der oralen Applikation die Tonusreduzierung der bestehenden Spastik. Die benötigte intrathekale Dosierung des Baclofens ist niedriger als die orale Dosierung, dies kann zu Vorteilen führen. Bereits bestehende Kontrakturen können jedoch nicht gelöst werden. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung ist bei einem hohen Nebenwirkungsprofil notwendig, ebenso wie eine Austestung mittels ITB-Bolus bzw. kontinuierlicher Baclofen-Gabe mit getunneltem Spinalkatheter und externem Pumpensystem. Dies sollte durch ein erfahrenes Team unter engmaschiger Vitalparameterkontrollen mit der Möglichkeit einer intensivmedizinischen Betreuung erfolgen. Eine Überdosierung sowie ein abruptes Absetzen der intrathekalen Baclofengabe kann tödliche Folgen haben. Aufgrund dessen ist eine Anbindung an ein Langzeit-Versorgungsprogramm durch ein erfahrenes Team notwendig.

1.3.4 Therapie der SBS mit BoNT

Für die BoNT-Behandlung der SBS bei Erwachsenen sind zurzeit drei Präparate zugelassen. Allerdings ist die Zulassungssituation nicht gleich. Das Präparat Botox® mit dem wissenschaftlichen Namen Onabotulinum Toxin Typ A (onaBoNT/A) der Firma Allergan® Inc. USA besitzt die Zulassung für die Behandlung der oberen Extremität und der Spasmen des Fuß und des Fußgelenks. Das unter dem wissenschaftlichen Namen Abobotulinum Toxin Typ A (aboBoNT/A) geführte Präparat Dysport® (IPSEN Ltd., UK) besitzt die Zulassung für die Behandlung der oberen und unteren Extremität. Das Incobotulinum Toxin Typ A (incoBoNT/A) (Handelsname: Xeomin® des Herstellers: Merz Pharma GmbH & Co. FRG) besitzt die Zulassung für die obere Extremität inklusive Schultermuskulatur.

Gebildet wird BoNT von sporenbildenden Gram-positiven Stäbchenbakterien der Gattung *Clostridium botulinum*. Es lassen sich acht Serotypen (A–H) unterscheiden (Dover et al. 2014). Alle acht Serotypen sind gleich aufgebaut: Sie weisen eine Bindungskette, eine Translokationskette und die eigentliche Wirkkette, auch leichte Kette *light chain* (LC) genannt, auf.

Für die Wirkung der BoNTs ist ein komplexes Zusammenspiel aller drei Ketten nötig. Die Bindung des Toxins erfolgt über das Kohlenstoff (C)-terminale Ende der schweren Kette *heavy chain* (HC) an spezifische Rezeptoren (Sialoglykoproteine) der Plasmamembran von cholinergen

Nervenendigungen oder anderen Strukturen wie Drüsen, die solche Rezeptoren aufweisen. Danach erfolgt die rezeptorvermittelte Endozytose (Internalisierung), bei der das Toxin in Endosomen aufgenommen wird. In dem sauren Milieu der Endosomen kommt es einer Konformationsänderung des Toxins. Die HC und LC werden durch zelleigene Reduktionsenzyme separiert. Durch das Stickstoff (N)-terminale Ende der schweren Kette bildet sich in der Translokationskette ein Kanal in der Endosomenmembran. Durch diese Öffnung dringt die LC in das Zytosol ein.

Toxischer Angriffsort der LC-Protease ist der Vesikelfusionskomplex [*soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor* (SNARE)-Komplex]. Die physiologische Funktion des SNARE-Komplexes besteht darin, die Exozytose von Vesikeln zu gewährleisten.

Der SNARE-Komplex besteht aus drei Proteinen (Carle et al. 2017; Pirazzini et al. 2017; Pantano und Montecucco 2014; Binz (2013):

1. „synaptosomal-assoziiertes Protein 25 Kilodalton (KD), *synaptosomal-associated protein of 25 KD* (SNAP-25)“,
2. „Vesikel-assoziiertes Membranprotein, *vesicle associated membrane protein* (VAMP)“
3. „Syntaxin“

Die BoNT- Serotypen A, C und E spalten SNAP-25, die Serotypen B, D, F und G VAMP und der Serotyp C auch Syntaxin. Durch die Schädigung des SNARE-Komplexes in Drüsenzellen wird die Ausschüttung des spezifischen Drüseninhaltes (Speicheldrüsensekret, Schweißdrüsensekret) und an der motorischen Endplatte die Ausschüttung von Acetylcholin (ACH) an die postsynaptische Membran verhindert. Dadurch kommt es zu Hypohidrose oder zur Paresebildung in der Muskulatur.

BoNT/A wirkt sowohl an extra- wie intrafusalen Muskelfasern (Filippi et al. 1993; Rosales et al. 1996), so dass sich daraus nicht nur eine Paresebildung, sondern auch eine Modulation des afferenten neuronalen Rückstroms aus der betroffenen Muskulatur ergibt. Damit wirkt BoNT auf den efferenten und afferenten Schenkel des spinalen Reflexbogens und die komplexe α - γ -Koaktivierung, so dass sich BoNT zur Behandlung von SBS besonders gut eignet. Ferner scheinen BoNT auch auf Schmerzmediatoren zu wirken, wodurch die Wirkung der BoNT-Injektionen noch effektiver wird (Naumann und Hefter 2003). Die Wirkung auf Schmerzmediatoren [wie *Calcitonin Gene-Related Peptide* (CGRP), Substanz P] ist aber noch nicht gut untersucht oder verstanden. Nach erfolgter Injektion setzt die Schmerzreduktion nach drei bis sieben Tagen, die paralytische Wirkung nach fünf bis zehn Tagen ein (Kelm et al. 2001). Die Wirkdauer wird durch das Überleben der LC im Zytosol determiniert. In den meisten Fällen bemerkt man ein Nachlassen der Wirkung nach fünf bis sechs Wochen. Durch kollaterale Aussprossungen von Nerven und Vergrößerung der motorischen Endplatten kompensiert die Endplatte die reduzierte ACH-Sekretion. In der Regel hält die Wirkung von BoNT/A zwei bis drei Monate, in seltenen Fällen bis zu neun Monaten an (Naumann 2003).

Seit 1989 werden auch intramuskuläre Injektionen von BoNT Typ A zur effektiven Reduktion eines erhöhten Muskeltonus bei SBS eingesetzt (Burbaud et al. 1996; Hainaut et al. 2011). Mittlerweile besteht eine ausdrückliche Empfehlung der *American Academy of Neurology* (AAN) (Simpson et al. 2016) und des *Royal College of Physicians* (RCP) (*Royal College of Physicians* 2018)

Muskeltonuserhöhungen durch BoNT-Behandlungen bei SBS zu reduzieren. Ob die BoNT-Behandlung der Unterschenkelspastik auch zu einer funktionellen Verbesserung des Gehens führt, ist noch umstritten (Foley et al. 2010). Es wird empfohlen, die Injektionsbehandlung mit BoNT am besten bereits im ersten Jahr nach einem Insult zu beginnen, bevor sich Kontrakturen in Folge der Spastik ausbilden (Burbaud et al. 1996; Naumann und Hefter 2003). Auch bei Kindern wird der frühzeitige Einsatz empfohlen, da eine ausgeprägte Spastik das Längenwachstum einer Extremität reduziert (Berweck 2003).

Da die Wirkung einer BoNT-Injektion wieder abnimmt, müssen bei vielen Indikationen die BoNT-Injektionen wiederholt werden, was das Risiko einer Antikörper- und Resistenzbildung gegen das körperfremde und recht große BoNT mit sich bringt. Häufigkeit der Injektion und hohe Dosis pro Injektionsbehandlung sind die maßgeblichen Risikofaktoren für ein sekundäres Therapieversagen in der BoNT-Therapie (Hefter et al. 2016; Albrecht et al. 2019; Hefter et al. 2019).

Deshalb ist die Entwicklung von Methoden wichtig, die die Wirkung von BoNT unterstützen, um die Dosis pro Behandlung reduzieren zu können, oder die Wirkung von BoNT verlängern, um die Häufigkeit der Applikation reduzieren zu können. Möglicherweise sind Behandlungen mit VR hilfreich die BoNT-Wirkung zu unterstützen.

In die Studie von Albrecht et al. 2019 flossen die Ergebnisse von 33 Patienten mit einer Spastik und BoNT-A Behandlung ein. Es wurde eine Prävalenz für neutralisierende Antikörper (NAKs), *neutralizing antibodies* (NAB) von 15,15 %, eine mittlere Inzidenz von 4,75 % und eine 10-Jahres Prävalenz von 47,05 % angegeben. Es bestand eine mittlere Einzeldosis von 957 einheitliche Dosisseinheiten, *unified dose units* (uDu), bei einem Interquartilbereich von 788 bis 1000 uDu und einer bestehenden Behandlungsdauer von 3,22 Jahren (95 % Konfidenzintervall 2,72 -3,71).

Maßgeblich für die Bildung der NAKs sind neben der Häufigkeit der Injektionen und der Höhe der Dosis pro Injektionsbehandlung aber auch die Zusammensetzung des Arzneimittels (Albrecht et al. 2019).

1.4 Ganganalyse

1.4.1 Allgemeine Aspekte des Gehens

Das aufrechte Gehen des Menschen erfordert eine erhebliche koordinative Leistung von Rückenmark, Hirnstammregionen und dem Kleinhirn. Ab ca. 12 Monaten erlernen Kleinkinder nach Robben und Krabbeln auch mit aufrechtem Körper frei zu gehen. Mit 36 Monaten ist das Gehen voll ausgebildet und entspricht im Prinzip dem Gehen von Erwachsenen, wobei die unterschiedlichen Körperproportionen zu berücksichtigen sind (Clark und Whitall 1989; Whitall und Getchell 1995).

Wenn Patienten nicht mehr gehen können, ist die Teilhabe am öffentlichen Leben und die persönliche Lebensqualität massiv gestört. Deshalb wird der Rehabilitation des Ganges eine große Bedeutung beigemessen.

1.4.2 Der hemiparetische Gang

Patienten mit Hemiparese nach Schlaganfall oder ZNS-Verletzung haben ein unsicheres, breitbasiges Gangbild mit einer deutlichen Reduzierung der VEL und der Kadenz, Schrittfrequenz, *cadence* (CAD). In der Regel wird die Belastung des Körpergewichts erst verzögert durch das betroffene Bein übernommen. Gangrelevante Armbewegungen sind häufig auf der betroffenen Seite reduziert. Es zeigt sich meist eine verminderte Abrollbewegung des betroffenen Fußes. Häufig ist der erste Fußkontakt auf der betroffenen Seite im Mittel- oder Vorfußbereich. Eine Fersenbeteiligung entfällt oder es kommt zu einem deutlich ungebremsten Fersenaufschlag (*heelstrike*).

Die Abrollbewegung verändert sich im Krankheitsverlauf bei Zunahme des Muskeltonus, der Entwicklung eines Spitzfußes und der daraus reduzierten Beweglichkeit des oberen und unteren Sprunggelenks. Die nichtbetroffene Seite versucht diese Defizite zu kompensieren. Die Phasen des gesamten Gangzyklus sind verändert. Besonders in der Akutphase sind die Gangzyklen sehr variabel (Hennerici und Bänzner 2001a).

Es zeigt sich beim spastischen Spitzfuß häufig eine leichte Innenrotation des gesamten Beins und ein überstrecktes Kniegelenk. Der supinierte plantar flektierte Fuß weist meist eine Innenrotation mit flektierten Zehen auf, das Auftreten erfolgt häufig über den Fußaußenrand. Wegen des häufigen Hängenbleibens des betroffenen Beins entwickelt der Patient im Laufe der Zeit Vermeidungsstrategien, wie beispielsweise eine Zirkumduktion des gesamten Beines (Naumann und Hefter 2003).

Bezeichnenderweise finden sich in Lehrbüchern der Neurologie Abbildungen, auf denen Patienten mit einem typischen spastischen Gangbild gezeigt werden sollen, auf denen aber Patienten gezeigt werden, die den Oberkörper zur gesunden Seite geneigt zeigen. Eine sorgfältige Inspektion von Patienten mit einer spastischen Gangstörung nach Insult zeigt aber, dass die meisten gehfähigen Patienten nach Insult den Unterkörper zur gesunden Seite schieben (Tyson 1999), den Oberkörper aber zur kranken Seite geneigt halten (Hefter und Rosenthal 2017; Hefter et al. 2020). Die quantitative Vermessung der Oberkörperseitneigung zur kranken Seite erbrachte eine hochsignifikante

nichtlineare negative Korrelation zwischen dem Ausmaß der Seitneigung und der VEL (Hefter und Rosenthal 2017). Dieser Aspekt zeigt, wie wichtig eine sorgfältige Inspektion des Ganges, noch besser aber die sorgfältige Vermessung des Ganges ist.

1.4.3 Messung des Gehens durch Scoring und quantitative Ganganalyse

In der Literatur und der Rehabilitation wird der VEL eine besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Die VEL lässt sich einfach mit einer definierten Gehstrecke und einer Stoppuhr messen. Dies wird z.B. bei dem 10-Meter-(m)Gehtest durchgeführt.

Für die Hemiparetiker ist es aber kein primäres Ziel schnell zu gehen, sondern sicher zu gehen. Wenn dies gewährleistet ist, sind die Patienten auch bereit schneller zu gehen. Es gibt also andere wichtige Aspekte als die VEL, um das Gehen zu beurteilen. Im Rahmen eines EU- geförderten Forschungsprogramms wurde ein klinischer Score, der ReHabX-Score entwickelt, der neben der VEL, die Beinkontrolle, die Armkontrolle, die Rumpfkontrolle, die Gangflüssigkeit und die Sturzneigung/Stabilität bewertet (Kecskeméthy et al. 2019; Raab et al. 2020) Bei der Evaluierung dieses Scores stellte sich heraus, dass die Rumpfkontrolle besonders schwer zu beurteilen ist.

Goldstandard der quantitativen Ganganalyse sind Systeme, bei denen aktive oder passive Marker an exponierte Stellen des Körpers geklebt werden und mit Hilfe von speziellen Kameras aufgezeichnet werden (z.B. VICON-System). Die Durchführung einer solchen instrumentellen Ganganalyse dauert ca. 45-60 min, da sich der Patient entkleiden und wieder anziehen muss, die Marker geklebt werden müssen und kontrolliert werden muss, ob alle Marker durch das System entdeckt werden oder aktiv sind.

Ein anderes Verfahren ist das Infotronic®- *Computer Dyno Graphy* (CDG)-System. Dabei handelt es sich um ein einfach zu handhabendes, anpassungsfähiges System, das aus Schuhen besteht, die über die Straßenschuhe oder über die patienteneigenen Strümpfe gezogen werden können und einer portablen Aufzeichnungseinheit. In den Sohlen dieser Schuhe sind Kraftsensoren integriert (Kapitel 2.2.3), die die Bodenreaktionskräfte (BRK), *ground reaction force* (GRF) registrieren und quantifizieren. (Infotronic 2010; Tezayak 2021). Bereits 2001 wurde von Hennerici und Bätzner der Einsatz dieses Systems im klinischen Alltag ausführlich beschrieben (Hennerici und Bätzner 2001b).

Die Standardvariante des Infotronic®-System Ultraflex CDG erlaubt die Messung der VEL und der CAD, die Bestimmung des Zeitpunktes des ersten Bodenkontaktes eines Fußes, des Abrollverhaltens und des Abdrückens des Fußes, bevor das Bein gehoben wird.

1.5 Wirkungsweise von VR und Vibrationsergometrie

Unter einer Vibration (V) versteht man eine mechanische Schwingung. Bei den meisten mechanischen Schwingungen handelt es sich um ein Gemisch von verschiedenen sinusförmigen Schwingungen. Die Zerlegung einer Schwingung in ihre sinusförmigen Komponenten nennt man Fourieranalyse. Eine sinusförmige Schwingung ist durch ihre Frequenz [Schwingung pro Sekunde (s) = in Hertz (Hz) gemessen] und Amplitude z.B. in Millimeter (mm) festgelegt. Bei vielen mechanischen Schwingungen wird nur die Grundfrequenz angegeben, obwohl die harmonischen Oberschwingungen ganz häufig mitwirken (Ferreira 2017).

Bereits 1966 beschrieben Hagbarth und Eklund die neurophysiologische Reaktion bei Menschen und Tieren auf einen exogenen VR (Reflexaktivität) und führten den Begriff des tonischen Vibrationsreflexes ein (Hagbarth und Eklund 1966). Sie fanden z.B., dass bei gesunden Probanden durch VR mit 100 Hz eine verzögerte reflektorische Muskelkontraktion ausgelöst wird. Sie konnten zeigen, dass zunächst die Muskelspindeln gereizt werden, dass die sehr vibrationsempfindlichen Ia-Afferenzen, jedoch auch die II-Afferenzen eine erhöhte Aktivität an das Rückenmark weiterleiten und zu mono- und polysynaptischen Reflexen und zu Kontraktionen in der gereizten Muskulatur führen (Bruggen-cate und Dieringer 2003; Hesse und Werner 2015).

Von der Reaktion der Muskulatur zu unterscheiden sind die Reaktionen der Haut auf VR. Oberhalb von 10 Hz führen mechanische Schwingungen zu Vibrationsempfindungen. Eine besondere Empfindlichkeit zeigen die Fingerspitzen und vor allem die Zungenspitze. Die Wahrnehmungsschwelle der V durch Hautdeformationen an den Fingerspitzen beträgt weniger als 1 Mikrometer (μm). Je nach Höhe des Frequenzbereiches sowie nach Ausmaß der Hautdeformationsamplitude werden unterschiedliche Mechanorezeptoren aktiviert. Niedrige Vibrationsfrequenzen (10-60 Hz) werden über Geschwindigkeitsdetektoren wahrgenommen. In der unbehaarten Haut sind dies die Meißner-Körperchen. In der behaarten Haut handelt es sich um Haarfollikelrezeptoren. Höhere Vibrationsfrequenzen (60-600 Hz, mit einer optimalen Vibrationsempfindung bei 200-300 Hz) werden über Beschleunigungsdetektoren, den Vater-Pacini-Körperchen wahrgenommen. Diese sind die Haupt-Vibrations-sensoren, die jedoch auch zur Berührungswahrnehmung beitragen (Fruhstorfer 2003). Bei den meisten (nichtisometrischen) Kontakten und Bewegungen werden Hautsensoren, Muskelspindeln und Sehnenorgane gleichzeitig gereizt.

Der sensorische VR gelangt über das periphere Nervensystem, über das Rückenmark, über den Hirnstamm und den Thalamus zum sensorischen Cortex.

Es bestehen Verbindungen zum motorischen Cortex, aber auch zu sensorischen Assoziationsarealen, die zur bewussten Wahrnehmung der V beitragen. Somatosensorisch wird das ZNS über die aktuelle Muskellänge und insbesondere über die Änderung der Muskellänge durch die bereits erwähnten Muskelspindeln informiert. VR aktivieren aber nicht nur Haut und Muskelspindeln. Auch Gefäße und Knochen werden aktiviert und reagieren intensiv auf VR mit Zunahme der Durchblutung (Lythgo et al. 2009) und des Knochenwachstums (Pang et al. 2013). Weniger gut untersucht ist die Reaktion von Rückenmark und Gehirn auf länger dauernde VR.

Es ist jedoch nachgewiesen, dass bei Sportarten, die mit Stößen und starken Bewegungen auf den Kopf S100B, ein Kalzium-bindendes Protein, dass vor allem von Astrozyten und Schwannzellen exprimiert wird und an der Förderung des axonalen Wachstums, am Schutz sowie an der Proliferation von Gliazellen in der neuralen Differenzierung beteiligt und als Biomarker bei SHTs fungiert, ausgeschüttet wird (Schulte et al. 2011).

Die Ursprünge der klinisch-medizinischen Vibrationsanwendung gehen zurück auf die Entdeckung der muskulären Mikrovibration durch den österreichischen Psychologen Hubert Rohrer (* 24. April 1903 in Lienz; † 18. Dezember 1972 in Kitzbühel) in den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts (Rohrer und Inanaga 1969). In der Folgezeit wurde das Vibrieren besonders im sportwissenschaftlichen Bereich angewendet. In der ehemaligen Union der Sozialistischen Sowjetrepubliken (UDSSR) war das medizinische Vibrationstraining systematisch weiterentwickelt worden und wurde lange Zeit vor der erstmaligen Präsentation in Westeuropa (am Institut der Sportwissenschaft der Universität Wien) im November 1990 durch den Sportwissenschaftler Prof. Vladimir T. Nazarov (* 31. Januar 1936 in Witebsk; † 06. Februar 2013 in Riga) für das Training von Hochleistungssportlern und Kosmonauten genutzt (Quarz 2004).

Man unterscheidet im medizinischen Vibrationstraining bzw. im sportwissenschaftlichen Bereich WBV von lokalen Vibrationsanwendungen. In den letzten Jahren sind durch verschiedene Anbieter mehrere neue Gerätetypen auf den Markt gekommen. Beliebt sind WBV-Geräte, bei denen während des Stehens auf einer Platte VR auf diese übertragen werden.

Die Körperhaltung, während der WBV ist ein äußerst wichtiges Kriterium und gehört in der Studie von Rehn et al. 2007 zum Katalog für die Bewertung der Vibrationsbelastung.

Eine gebeugte Kniehaltung dämpft die mechanische Signalübertragbarkeit (Rubin et al. 2003). Starke V können zu schädlichen Auswirkungen auf den Körper führen, die von Kopfschmerzen über innere Blutungen bis hin zum Tod reichen (Mester et al. 2006).

Damit die VR geringer über die Beine und die Wirbelsäule auf den Kopf übertragen werden, sollte somit zur Vermeidung möglicher ZNS-Schäden eine gebeugte Kniehaltung eingenommen werden. Angesichts dieser Problematik des WBVs sind auch Geräte für die lokale Anwendung des Vibrierens an den Armen oder Beinen entwickelt worden.

Eine Sonderform der lokalen Vibrationsanwendung ist die Vibrationsergometrie (VE). Unter einem Vibrationsergometer (VM) versteht man ein Trainingstherapiesystem, das Vibrationstransmissionen auf die Treteinheit eines Ergometers und damit auf die unteren Extremitäten der Probanden durch Unwuchterzeugung überträgt. Dadurch, dass die Patienten, ansonsten wie auf einem Ergometer sitzen, werden kaum VR auf den Rumpf und das ZNS übertragen.

Diese Aussage wird unterstützt durch die bereits oben genannte Arbeit von Schulte et al 2011. Die Arbeitsgruppe wies nach, dass das bereits beschriebene Kalzium-bindende Protein S100B bei 12 gesunden männlichen Probanden serologisch nach einem intensiven VE-Training nicht nachweisbar war, es gab also keinen Anhalt für eine ZNS-Schädigung.

Für sämtliche Untersuchungen in der vorliegenden Studie stand ein Prototyp eines VM zur Verfügung (Kapitel 2.2.5).

Verbesserung von Spastik durch VR

Durch VR werden die Muskelspindeln desensibilisiert (Matthews 1966; Hagbarth und Vallbo 1968; Burke et al. 1976; Roll et al. 1989). Dies lässt sich insbesondere an Beinmuskeln (Matthews 1966; Hagbarth und Vallbo 1968; Burke et al. 1976) nachweisen. Durch die VR wird der Arbeitsbereich der Muskelspindeln verstellt, so dass sie weniger empfindlich werden. Diesen Effekt nutzt man klinisch zum Beispiel bei der WBV aus.

1.6 Fragestellung

Wie bereits oben erwähnt werden BoNT/A-Injektionen zur Behandlung von SBS eingesetzt. Die dabei verwendeten Dosen sind im Vergleich zur Behandlung von Dystonien relativ hoch, so dass das Risiko, bei der BoNT/A-Behandlung von SBS NAKs zu entwickeln, mindestens ebenso hoch ist wie bei Dystonien (Albrecht et al. 2019).

Daher ist es sinnvoll, BoNT/A mit biophysikalischen Methoden zu kombinieren, die die BoNT-Wirkung unterstützen. Bisher sind nach Erkenntnisstand unserer Arbeitsgruppe nur in einer einzigen Studie an Patienten mit Multipler Sklerose VR mit BoNT-Injektionen kombiniert worden. Diese Untersuchung zeigte keinen besonderen Vorteil dieser Therapiekombination (Paoloni et al. 2013). Angesichts der besseren Anwendbarkeit der Vibrationsergometrie im Vergleich zur WBV wurden die vorliegenden Untersuchungen zur Beeinflussung der BoNT/A-Wirkung durch Vibrationsergometrie durchgeführt.

Zunächst wurde die Hypothese aufgestellt, dass längeres konditionierendes VET die BoNT-Wirkung verstärkt.

Um diese Hypothese näher zu untersuchen, stellte sich ein approbiertes ärztliches Mitglied unserer Arbeitsgruppe zur Verfügung 14 Tage morgens und abends ein VET durchzuführen und sich dann in den rechten Musculus extensor digitorum brevis (EDB) des Fußes eine niedrige Dosis incoBoNT/A injizieren zu lassen. Hiernach erfolgte die Betrachtung der Gesamtmuskelaktionspotentiale (CMAPs, *compound muscle action potentials*) der EDBs im Seitenvergleich in den nächsten 10 Tagen (Kapitel 2.1.2).

Nach den Ergebnissen der Voruntersuchung wurde die Hypothese geprüft, ob bei Patienten mit einer spastischen, hemiparetischen Gangstörung ein 10-minütiges VET vor und nach einer BoNT-Injektion in das betroffene Bein die Wirkung der BoNT-Injektion verstärkt und das Gehen verbessert.

Es wurde bereits oben darauf hingewiesen, dass der Nachweis einer Verbesserung des Gehens nach BoNT-Injektionen schwierig sein kann (Foley et al. 2010). Insofern war dies also eine schwer nachweisbare Hypothese, zumal sich herausstellte, dass nicht alle rekrutierten Patienten in der Lage waren, das VET durchzuführen. Schließlich konnte bei sieben Patienten die Wirkung von BoNT-Injektionen mit und ohne VET mit Hilfe einer Ganganalyse untersucht werden. Bei sieben anderen Patienten wurde die Ganganalyse nur vor und nach einer BoNT-Injektion ohne VET untersucht.

Dies ermöglichte aber während des Fortschreitens der Arbeit, die Wirkung von BoNT auf das Gehen von zwei Gruppen unterschiedlich betroffener hemiparetischer Patienten zu vergleichen, was bei den Untersuchungen zur Interaktion von BoNT und VR primär nicht geplant war.

2 Methoden

Der Methodenteil gliedert sich in die beiden Kapitel:

2.1 Methoden zur EDB-Studie

2.2 Methoden zur Spastik-Studie.

2.1 Methoden zur EDB-Studie

In dieser Studie wurde die Verbesserung der Wirkung von BoNT/A-Injektionen in den EDB nach lokaler mechanischer Beinvibration durch ein VM untersucht. Da nur ein gesunder Proband untersucht wurde, handelt es sich um einen Fallbericht. Da aber das VET als neue Methode eingesetzt wurde, handelt es sich auch um eine Pilotstudie.

2.1.1 Der Proband der EDB-Studie

Bei dem Probanden handelt es sich um ein approbiertes ärztliches Mitglied der Arbeitsgruppe. Nach erfolgter Aufklärung gab er seine schriftliche Einwilligung, an der EDB-Studie teilzunehmen. Der gesunde Proband war zum Zeitpunkt der Studie 53 Jahre alt.

Instruktion des Probanden:

Als Mitglied der Arbeitsgruppe war der Proband über den Ablauf der Studie genau informiert, so dass eine spezielle Instruktion nicht nötig war.

2.1.2 Ablauf der EDB-Studie (Studiendesign)

Das geplante und das durchgeführte Studiendesign unterscheiden sich in der Anzahl der Messungen. Die geringere Anzahl im durchgeführten Studiendesign erklärt sich durch die schwierige Durchführbarkeit der Messungen am Wochenende sowie die zeitweise Belegung des Elektromyogramm-(EMG) Routine-Labors der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD).

Zunächst wird das geplante Studiendesign im folgenden Text beschrieben.

Das verwendete VM wird in Kapitel 2.2.5 der Spastikstudie näher erläutert. Die VM-Einstellungen der EDB-Studie wurden identisch zu denen in der Spastik-Studie gewählt. (Intraindividuelle Einstellung des Tritt-Widerstands, je nach Belastbarkeit des Probanden, die initiale Einstellung betrug 20 Watt. Die Schwingungsfrequenz des Tretlagers betrug 15 Hz, die Schwingungsamplitude ca. 4 mm).

In **Teil I** soll der Proband regelmäßig an Tag 0 bis 13 jeden Morgen und jeden Abend sowie am Morgen des 14. Tages ein ausführliches VET durchführen und das CMAP des rechten und linken EDBs vor und nach VET messen lassen.

In **Teil II** soll am Morgen des 14. Tages nach der letzten EDB-CMAP Messung mit VET die Injektion von 20 MU incoBoNT/ A in den rechten EDB erfolgen.

In **Teil III** sollen am Abend des 14. Tages und an Tag 15-24 morgens und abends die Messungen des CMAP des rechten und linken EDBs wie in Teil I aber ohne VET, sondern mit einer entsprechend langen Pause durchgeführt werden.

In der nachfolgenden Abb. 1 wird das durchgeführte Studiendesign schematisch dargestellt. Für Teil I waren 29 gepaarte Messungen geplant, es wurden aber nur 12 gepaarte Messungen durchgeführt. Für Teil III waren 21 gepaarte Messungen geplant, es wurden aber nur 13 gepaarte Messungen durchgeführt.

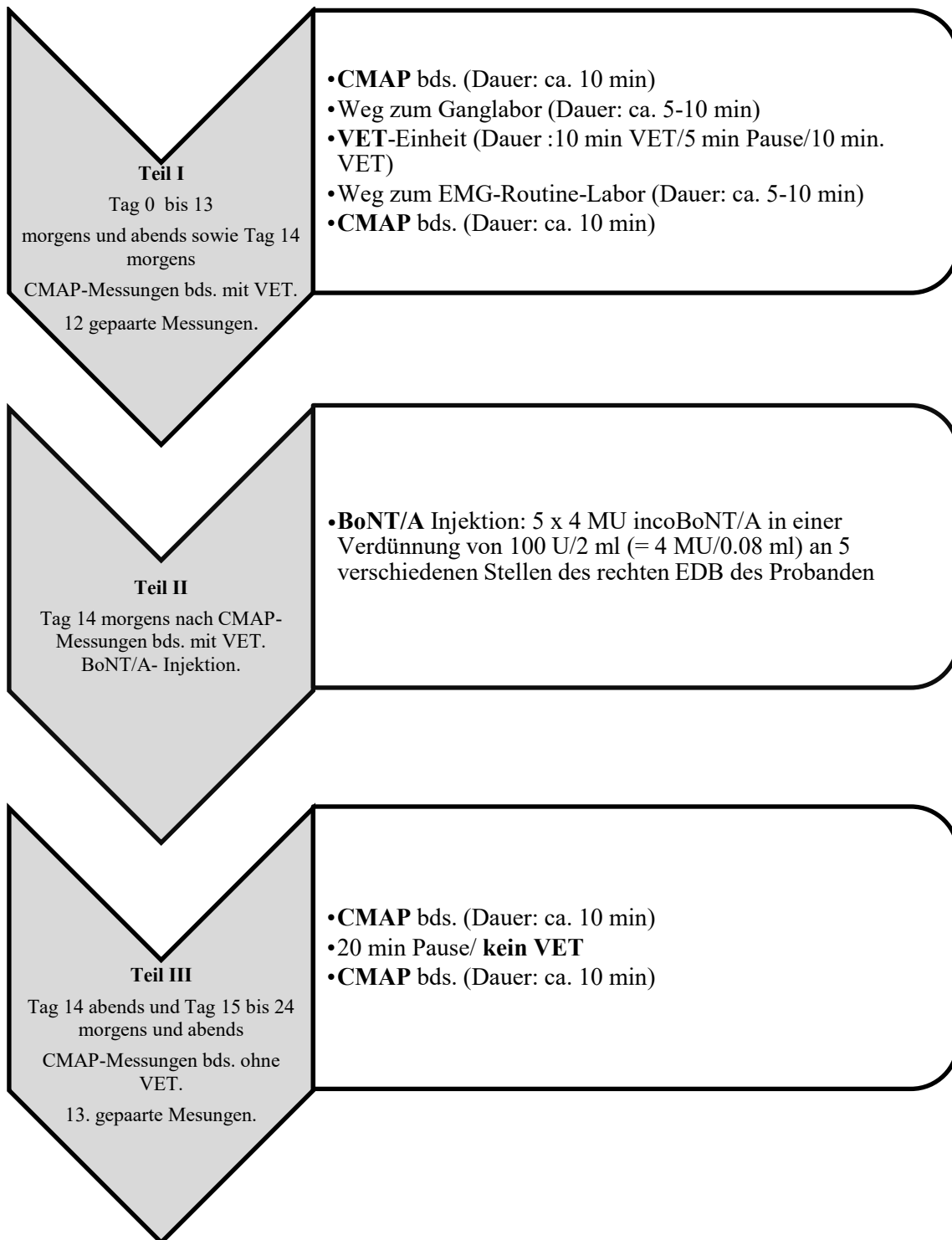


Abb. 1: Durchgeführtes Studiendesign der EDB-Studie

bds. = beidseits, BoNT/A = Botulinumtoxin Typ A, CMAP = Gesamtmuskelaktionspotential, *compound muscle action potential*, EDB = kurzer Zehenstrecker, *Musculus extensor digitorum brevis*, EMG = Elektromyogramm, incoBoNT/A = Incobotulinum Toxin Typ A, min = Minuten, Xeomin®, VET = Vibrationsergometertraining

Teil I: Detaillierte Erläuterung

Alle CMAP-Messungen erfolgten mit demselben Gerät im EMG-Routine-Labor der Klinik für Neurologie des UKD. Hierbei lag der Proband auf der rechten bzw. auf der linken Seite. Zunächst mussten die Positionen der Oberflächenelektroden für das CMAP oberhalb der Muskelbäuche des rechten und linken EDB ausgerichtet, fixiert und markiert werden. Die Lage, bei der das höchste CMAP auslösbar war, wurde mittels *trial and error* gefunden. Pro Seite wurden mindestens fünf supramaximale Stimulationen des Nervus peroneus communis und fünf Messungen des EDB-CMAPs durchgeführt. Die Position des CMAPs, mit der die höchste Amplitude gefunden wurde, wurde markiert und an den nächsten Tagen erneut verwendet.

Die Klebeelektroden wurden auf der Haut des Probanden mit einem wasserfesten Stift markiert (Abb. 2). Hierdurch wurde die Variabilität der CMAPs bei den täglichen Messungen mit supramaximaler Stimulation auf ein Minimum reduziert (Abb. 3 und 4). Auch bei bereits eingezeichneter Markierung wurden pro Seite fünf CMAPs durchgeführt. Die CMAPs bds. mit der höchsten Amplitude wurde verwendet.



Abb. 2: Anbringen und Markierung der Oberflächenklebelektroden für die EDB-CMAP-Messung

CMAP = Gesamtmuskelaktionspotential, *compound muscle action potential*, EDB = kurzer Zehenstrecker, *Musculus extensor digitorum brevis*,

Quelle: Verwendung des Fotos unter freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Harald Hefter.



Abb. 3: CMAP-Messung des linken EDB unter supramaximaler Stimulation des Nervus peroneus communis am linken Caput fibulae

CMAP = Gesamtmuskelaktionspotential, *compound muscle action potential*, EDB = kurzer Zehenstrecker, *Musculus extensor digitorum brevis*,

Quelle: Verwendung des Fotos unter freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Harald Hefter.



Abb. 4: Bildschirmpräsentation fünf gemessener CMAPs des rechten EDBs

Die Elektrodenlagefindung erfolgte nach dem „*trial and error*“-Prinzip unter supramaximaler Stimulation des rechten Nervus peroneus communis des Probanden.

CMAP = Gesamtmuskelaktionspotential, *compound muscle action potential*, EDB = kurzer Zehenstrecker, *Musculus extensor digitorum brevis*,

Quelle: Verwendung des Fotos unter freundlicher Genehmigung von Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Harald Hefter.

Die ersten CMAP-Messungen der EDBs des Probanden vor VET erfolgten jeweils um 8 Uhr morgens. Aufgrund der Position der Untersuchungsliege im Raum wurde bei jeder Messung mit der rechten Seite begonnen. Die Messdauer für eine Seite betrug ca. 5 Minuten (min).

Nach Entfernung der Elektrokabel (die Elektroden wurden beidseitig belassen), ging der Proband von EMG-Routine-Labor der Neurologischen Klinik des UKD zum nahe gelegenen Ganglabor, in dem das VE aufgestellt war. Die Zeit für diese Wegstrecke betrug ca. 5 bis 10 min. Dort angekommen absolvierte der Proband eine VET-Einheit. Diese bestand insgesamt aus 25 min (10 min Vibrationsergometrie, 5 min Pause und weiteren 10 min Vibrationsergometrie).

Nach erfolgtem Training ging der Proband zurück ins EMG-Routine-Labor. Dort wurden erneut die Elektroden verkabelt und die CMAP-Messungen beidseits mit supramaximaler Reizung des Nervus peroneus communis am Caput fibulä durchgeführt. Die Gesamtdauer vom ersten Kleben der Elektroden vor der VET bis zur letzten CMAP-Messung nach der VET dauerte nicht mehr als 50 min.

Abends um 18 Uhr wurde der identische Ablauf wiederholt. Pro Tag wurden neue Elektroden geklebt.

Teil II: Detaillierte Erläuterung

Am Morgen des 14. Tages nach der letzten EDB-CMAP Messung mit VET wurden 5 x 4 MU incoBoNT/A (Xeomin®) in einer Verdünnung von 100 U/2 ml (= 20 MU/0.4 ml) an 5 verschiedene Stellen des rechten EDB des Probanden injiziert. Die Injektionen erfolgten EMG-gesteuert, um die 5 verschiedenen Fraktionen (4 U = 0,08 ml) in die einzelnen Kompartimente des EDB zu applizieren.

Teil III: Detaillierte Erläuterung

Am Abend des 14. Tages erfolgten die ersten CMAP-Messungen des rechten und linken EDB ohne VET. Dabei hielt der Proband eine 20-minütige Pause ein, bis erneut eine CMAP-Messung des rechten und des linken EDB erfolgte.

In den darauffolgenden 10 Tagen wurden analog zu Teil I 13 gepaarte durch eine Pause von 20 min getrennte CMAP-Messungen der EDBs durchgeführt.

2.1.3 Statistik der EDB-Studie

Zum einen wurden die CMAP-Mittelwerte des linken und rechten EDBs von Tag 0-13 und Morgen des 14. Tages nicht parametrisch mit dem Wilcoxon Test verglichen (Tabelle 1), zum anderen die Mittelwerte für gepaarte Stichproben vor und nach VET und die Korrelationsgeraden zwischen der Zeit und den CMAP-Einzelwerten des rechten und linken EDB-CMAPs vor und nach VET berechnet (Tabelle 2). Ebenfalls wurden die CMAP-Mittelwerte des linken und rechten EDBs von Tag 15 bis Tag 24 und vom Abend des 14. Tages nicht parametrisch mit einem Wilcoxon Test verglichen (Tabelle 1).

An die CMAPs des linken EDB konnten vor und nach einer 20minütigen Pause eine Ausgleichsparallel angepasst und deren Scheitelpunkt bestimmt werden.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikpaket für Sozialwissenschaften (SPSS®), [*Statistical Package for the Social Sciences, Version 25, International Business Machines Corporation®* (IBM®); Armonk, USA].

2.2 Methoden zur Spastik-Studie

In diesem Abschnitt werden die Untersuchungsmethoden für eine Untersuchungsserie von 14 Patienten mit Beinspastik beschrieben, in der die Wirkung von VET und die Wirkung von BoNT- Injektionen auf das Gehen von Patienten mit Beinspastik und die Interaktion von VET und BoNT- Behandlung untersucht werden.

Bei dieser durchgeführten Studie handelt es sich um eine Pilotstudie, die nach den Richtlinien „*good clinical practise*“ (GCP) durchgeführt wurde. Weder die Dauer des Behandlungszyklus noch die Dosis oder das Injektionsschema wurden aufgrund der vorliegenden Studie geändert. Die Patienten konnten jederzeit von der Studie ohne Auswirkungen auf ihre Behandlung zurücktreten. Sie gaben Ihr schriftliches Einverständnis.

2.2.1 Patienten der Spastik-Studie

Für die Studie wurden insgesamt 14 Patienten aus der Spezialambulanz für Botulinumtoxin, Dystonie und Spastik (BoNT-Ambulanz) der Neurologischen Klinik des UKD rekrutiert. Sie wurden bereits routinemäßig mit BoNT behandelt. Es erfolgte eine klinisch neurologische Untersuchung bzw. eine Anamnese über die Fähigkeit, Fahrrad fahren zu können.

Die Einschlusskriterien waren:

- (i) Alter zwischen 18 und 80 Jahren,
- (ii) asymmetrische Beinspastik,
- (iii) regelmäßige Behandlungen mit BoNT alle drei Monate des hauptsächlich betroffenen Beines in der BoNT-Ambulanz des UKD aufgrund eines UMN-Syndroms,
- (iv) Fähigkeit auf einem Fahrrad zu sitzen,
- (v) Fähigkeit 50 m mit oder ohne Hilfsmittel zu gehen.

Die Ausschlusskriterien waren:

- (i) Einwilligungsunfähigkeit der Patienten
- (ii) Vorliegen einer Erkrankung des sensomotorischen Systems zusätzlich zur Spastik, die die Gehfähigkeit beeinflusst,
- (iii) bekannte Stenosen oder Aneurysmata der Aorta oder der großen Beingefäße.

Von den Patienten der BoNT-Ambulanz, die diese Kriterien erfüllten, gaben 14 Patienten nach eingehender Aufklärung ihre Einwilligung und wurden für die Studie rekrutiert. Die Patienten wurden ausdrücklich darüber informiert, dass ein Experimentabbruch ihrerseits jederzeit ohne Angaben von Gründen möglich ist und zu keinen Nachteilen in ihrer klinischen Behandlung in der BoNT-Ambulanz am UKD führt.

Ein anfangs rekrutierter Patient, der nicht zu den genannten 14 Patienten gehört, entschied sich nach primärer Zusage ohne Angaben von Gründen in der Anfangsphase der Studie gegen die weitere Teilnahme. Auch ein weiterer Patient, ebenfalls nicht zu den 14 Patienten gehörig, entschied aus gesundheitlichen Gründen nicht teilzunehmen.

Dennoch waren einige der rekrutierten 14 Patienten aus unterschiedlichen Gründen nicht in der Lage, an einem VET teilzunehmen. Gründe waren beispielsweise die Körpergröße: Eine sehr kleine Patientin und ein sehr großer Patient mit Streckspastik und steifem Knie waren trotz der Möglichkeit, den Abstand zwischen Sattel und Tretlager zu variieren, nicht bzw. nur sehr schwer in der Lage auf dem Vibrationsergometer zu trainieren.

Da aber die Bereitschaft und das Interesse sowie das Einverständnis der Patienten bestand, an der Studie teilzunehmen, wurde entschieden die Gruppe der rekrutierten Patienten in eine VG und eine KG aufzuspalten.

Die Patienten, die nicht in die VG eingeschlossen werden konnten, bildeten die KG. Bei den Patienten wurden nun folgende demographische und behandlungsrelevante Daten erhoben: Geschlecht, Alter, Ursache der Erkrankung, betroffene Hauptseite der Spastik sowie der BoNT-Dosierung (Bein- und Arm). Die beiden Subgruppen wurden getrennt voneinander untersucht. Die KG-Patienten wurden nur nach dem Kontrollprotokoll und die VG-Patienten nach dem Vibrationsprotokoll und dem Kontrollprotokoll untersucht. Für die VG ergab sich eine zusätzliche Kontrollmöglichkeit, indem sie mindestens sechs Monate nach dem Abklingen eines möglichen Einflusses des ersten VET-Trainings erneut nach dem Kontrollprotokoll untersucht wurde.

Durch den Vergleich der KG mit der VG ergab sich die Möglichkeit, den Einfluss einer BoNT/A-Injektion auf das Gehen von unterschiedlich betroffenen Patienten mit hemispastischem Gang zu untersuchen. Dies war ursprünglich nach dem Protokoll nicht geplant.

2.2.2 Ablauf der Spastik-Studie (Studiendesign)

Der Ablauf der Studie ist in Abb. 5 schematisch dargestellt.

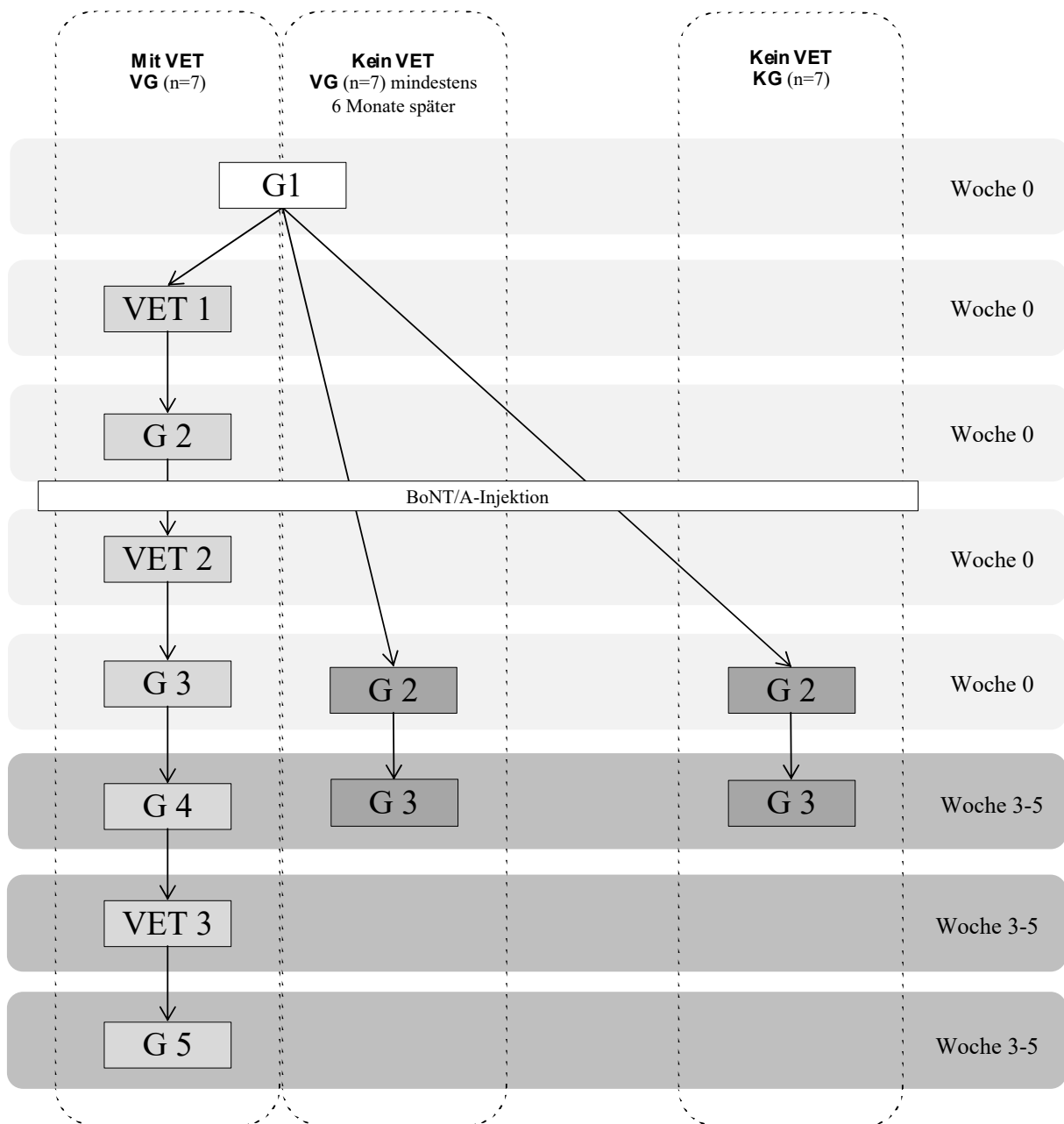


Abb. 5: Studiendesign der Spastikstudie

BoNT/A = Botulinumtoxin Typ A; G = Gehen, KG = Kontrollgruppe, n = Teilnehmerzahl, VET = Vibrationsergometrie-Training, (VET 1, 2 und 3 beinhaltet jeweils eine Vibrationstrainingseinheit bestehend aus 5 Minuten VET, 2 Minuten Pause und erneuten 5 Minuten VET), VG = Vibrationsgruppe

Es gab zwei Protokolle, nach denen die Patienten untersucht wurden: Das Vibrationsprotokoll und das Kontrollprotokoll. Die sieben VG-Patienten wurden nach dem Vibrationsprotokoll (Abb. 5, linke Spalte) und mindestens sechs Monate später auch nach dem Kontrollprotokoll (Abb. 5, mittlere Spalte) analysiert. Die KG-Patienten wurden nur gemäß des Kontrollprotokolls analysiert (Abb. 5, rechte Spalte). Der Ablauf in der mittleren und rechten Spalte unterscheidet sich nicht und stellt den

Ablauf des Kontrollprotokolls da.

VET 1, 2 und 3 im Vibrationsprotokoll beinhaltet jeweils eine Vibrationstrainingseinheit bestehend aus 5 min VET, 2 min Pause und wiederum aus 5 min VET.

Das Vibrationsprotokoll (Abb. 5, linke Spalte)

Beim Basisbesuch mussten VG-Patienten zum ersten Mal gehen (VG G1) und erhielten dann zum ersten Mal ein VET (VET1), mussten ein zweites Mal gehen (VG G2), wurden dann mit BoNT/A injiziert und erhielten ein zweites VET (VET2). Dann mussten sie ein drittes Mal gehen (VG G3). Drei bis fünf Wochen später mussten diese Patienten erneut gehen (VG G4), erhielten ein drittes VET (VET3) und mussten erneut gehen (VG G5).

Das Kontrollprotokoll (Abb. 5, mittlere und rechte Spalte)

Beim Basisbesuch mussten KG-Patienten zum ersten Mal gehen (KG G1), erhielten dann eine BoNT/A Behandlung und mussten danach ein zweites Mal gehen (KG G2). Drei bis fünf Wochen später mussten diese Patienten ein drittes Mal gehen (KG G3).

Dieser Ablauf war für die VG-Patienten identisch zu den KG-Patienten, wenn sie sechs Monate nach der ersten Untersuchung zu der Kontrolluntersuchung einbestellt wurden (VG G1, VG G2, VG G3).

2.2.3 Gangregistrierung und Ganganalyse in der Spastik-Studie

Der Gang der Patienten wurde mit dem Ultraflex CDG-System der Firma Infotronic® (NL- 7650 AB Tubbergen, Niederlande) analysiert.

Dieses System umfasst zwei weiche Schuhe (Abb. 6), deren härtere, aber anpassungsfähige Messsohlen je acht Kraftaufnehmer oder Drucksensoren (Abb. 7) enthalten und über Kabel mit einer portablen Aufzeichnungseinheit verbunden sind. (Infotronic 2010; Tezayak 2021) Die Kabel wurden durch Klettverschlussbänder an den Beinen der Patienten sicher befestigt. Die portable Aufzeichnungseinheit wurde fest am Gürtel bzw. an der Hose angebracht (Abb. 10 und 11).

Durch die feste, jedoch flexible Beschaffenheit der Sohlen können über die Drucksensoren die senkrechten Bodenandruckkräfte quantifiziert werden. Dabei wird zu jedem Messzeitpunkt aus den acht Drucksensoren, die eine feste Lagebeziehung zueinander haben, ein Kraftschwerpunkt gemessen, so dass eine Zeitreihe der BRK (= GRF) gemessen wird. Das Ultraflex-CDG-System arbeitet mit einer Abtastrate von 100 Hz bei einer Kraftauflösung von 2,5 N. Der Kraftbereich pro Sensor liegt zwischen 0 und 1000 N. In Abb. 8 und 9 ist eine GRF-Kurve des Gehens eines Teilnehmers der VG dargestellt. Die GRF-Kurve stellt die Bodenandruckkräfte für jeden Schritt dar. Bei einem physiologischen Gangbild mit einem angenehmen normalen Gangtempo hat die GRF- Kurve die Form eines „Kamelhöckers“.

Der erste Höcker oder Kraftgipfel entspricht dem maximalen Andruck während des Fersenkontaktes, der zweite Höcker (Kraftgipfel) dem maximalen Abdrücken mit dem Vorfuß am Ende der Standphase. Der Tiefpunkt zwischen den Höckern entspricht der mittleren Standphase während des Abrollens. Bei Beschleunigung des Gangtempos sowie bei einigen Pathologien kann es zu einer Verplumpung der typischen Kamelhöckerform kommen (Hennerici und Bätzner 2001b).



Abb. 6: Ultraflex Computer Dyno Graphy (CDG)-System-Schuhe der Firma Infotronic®

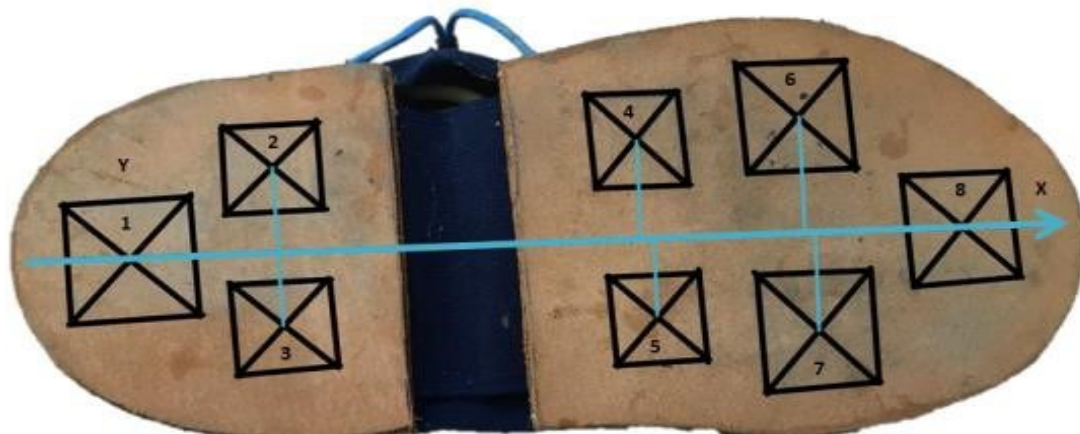


Abb. 7: Lage der acht Sensoren eines Ultraflex *Computer Dyno Graphy* (CDG)-System-Schuhs der Firma Infotronic®.

Durch die fixe Lagebeziehung zueinander können zu jedem Zeitpunkt Schwerpunkte aus den acht Sensoren, Bodenreaktionskräfte und die Gesamtbodenreaktionskraft-Kurven errechnet werden.
Modifiziert nach (Jeleń et al. 2008)

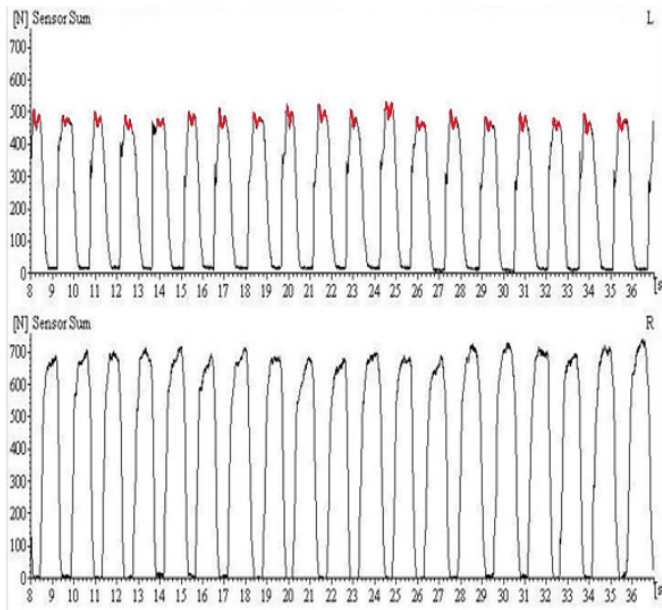


Abb. 8: Darstellung der Bodenreaktionskraft-Kurven (BRK-Kurven) bzw. der *ground reaction force curves* (GRF). Oben ist die Kurve des linken und unten die Kurve des rechten Fußes dargestellt. Links sieht man ein physiologisches Abrollen des Fußes. Der erste Höcker oder Kraftgipfel entspricht dem maximalen Andruck während des Fersenkontaktes, der zweite Höcker (Kraftgipfel) dem maximalen Abdrücken mit dem Vorfuß am Ende der Standphase. Die Form erinnert an Kamelhöcker und ist rot dargestellt. Durch das pathologische Gangbild des Patienten zeigen sich rechts Verplumpungen der “Kamelhöcker”.

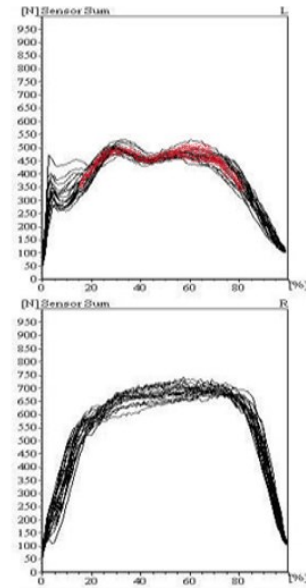


Abb. 9: Darstellung der zeitnormalisierten Bodenreaktionskräfte (BRK-Kurven) bzw. der *ground reaction force curves* (GRF). Um die Amplitudenvariabilität der einzelnen Schritte darzustellen, werden die Standphasen alle auf 100% normiert. Danach werden die einzelnen GRF-Kurven überlagert. Oben ist die Kurve des linken und unten die Kurve des rechten Fußes dargestellt. Links sieht man ein physiologisches Abrollen des Fußes. Der erste Höcker oder Kraftgipfel entspricht dem maximalen Andruck während des Fersenkontaktes, der zweite Höcker (Kraftgipfel) dem maximalen Abdrücken mit dem Vorfuß am Ende der Standphase. Die Form erinnert an einen Kamelhöcker und ist rot dargestellt. Durch das pathologische Gangbild des Patienten zeigt sich rechts eine Verplumpungen des “Kamelhöckers”.



Abb. 10: Rückansicht des Ganganalysesystems
Sichtbar ist die portable Aufzeichnungseinheit.



Abb. 11: Seitansicht des Ganganalysesystems im Gebrauch

Uns standen Ultraflex CDG-System-Schuhe in zwei unterschiedlichen Größen [U0702 (Schuhgröße: 35-39) und U0703 (Schuhgröße: 40-44)] zur Verfügung. Bei einem Patienten wurde immer dasselbe Schuhpaar verwendet. Es bestand die Möglichkeit, die Ultraflex CDG-System-Schuhe ohne und mit eigenen Straßenschuhen zu tragen. Die meisten Patienten entschieden sich für die Messung ohne eigene Schuhe.

Ferner konnten die Patienten Gehhilfen und/oder OR verwenden. Auch diese Hilfen wurden innerhalb einer Messreihe nicht geändert, so dass eine intraindividuelle Vergleichbarkeit gegeben ist. Das Gangtempo konnten die Probanden frei wählen, es wurde nicht vorgeschrieben. Um ein Gefühl für das Ultraflex CDG-System zu bekommen, war es den Patienten erlaubt, einige Schritte ohne Aufzeichnung zu gehen.

Während der Ganganalyse mussten die Studienteilnehmer eine standardisierte, ebene, überdachte 20 m abgemessene Hin- und Rückwegstrecke einschließlich Kehrtwendung absolvieren (ausreichend Platz zur Drehung nach Absolvierung des Hinwegs war gegeben).

Um den Einfluss der Anlauf- und Abbremsphase auszuschließen, wurden ein Doppelschritt am Anfang und Ende entfernt, sodass man auf eine Gesamtgehstrecke von 36 m kommt. Diese Gangstrecke wurde „geschnittener Weg“ genannt. Ebenfalls wurde auch der „ungeschnittenen Weg“, bei dem die zwei Doppelschritte am Anfang und Ende nicht entfernt wurden untersucht. Schließlich wurden auch Hin- und Rückweg getrennt analysiert, weil das Drehen beim Gehen eine zusätzliche Anforderung darstellt. Dazu wurde neben den zwei Doppelschritten am Anfang und Ende des Gesamtweges auch die Drehung herausgeschnitten, so dass der Hin- und Rückweg auf jeweils eine Strecke von 16 m reduziert wurde. Die Ergebnisse der geschnittenen Wege befinden sich im Ergebnisteil der Spastikstudie. Die Ergebnisse des „ungeschnittenen Wegs“ sowie des Hin- und Rückwegs befinden sich in ergänzenden Tabellen im Anhang 2 bis 5.

Bei der Auswertung der GRF-Kurven bestand die Möglichkeit, die Kraftschwelle, ab wann ein Bodenkontakt als relevant überschwellig detektiert werden sollte, als Bediener selbst einzugeben oder das System automatisch die Schwelle einstellen zu lassen. In den durchgeführten Messungen erfolgte eine automatische Einstellung mit 5% des Kraftmaximums eines Schrittes.

Bei einem Doppelschritt ist jeweils einmal ein Fuß in der Luft und sind zweimal beide Füße auf dem Boden (Abb. 12).

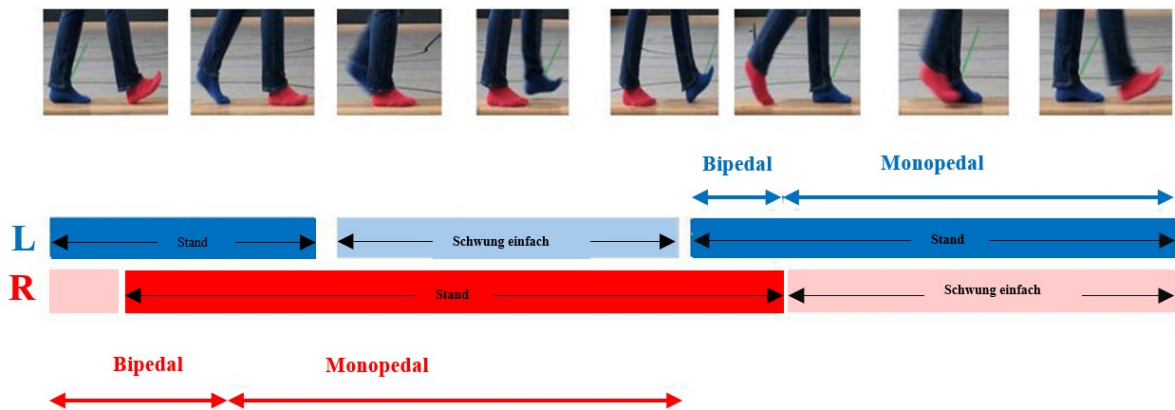


Abb. 12: Graphische Darstellung der Bipedal-, Monopedal-, Stand- und der einfachen Schwungphasen bei einem Doppelschritt

Die einfache Schwungphase entspricht der linken bzw. rechten Schwungphase, die gemeinsam die komplette Schwungphase ergeben.

Aus den dargestellten Informationen berechnet das Ultraflex CDG-System folgende Parameter:

1. die Dauer der Schwungphase des linken Beines, *single swing left* (SSWL),
2. die Dauer der Schwungphase des rechten Beines, *single swing right* (SSWR),
3. die Dauer der Bipedalphase links, entspricht der Zeit vom Aufsetzen des linken Fußes bis zum Abheben des rechten Fußes, *double support left* (DSL) und
4. die Dauer der Bipedalphase rechts, entspricht der Zeit vom Aufsetzen des rechten Fußes bis zum Abheben des linken Fußes, *double support right* (DSR).

Aus SSWL, DSL, SSWR, DSR, lassen sich die Schrittzeiten links, *steptime left* ($STEPL = SSWL + DSL$) und rechts, *steptime right* ($STEPR = SSWR + DSR$) sowie die Standzeiten links, *stancetime left* ($STANCEL = SSWR + DSR + DSL$) und rechts, *stancetime right* ($STANCER = SSWL + DSR + DSL$) berechnen.

Aus der zurückgelegten Entfernung und der dafür nötigen Zeit wurde die VEL in m/s berechnet. Die CAD (Anzahl der Schritte pro Minute) wird ebenfalls durch das Ultraflex CDG-System ermittelt. Ferner wurde aus der Anzahl der Schritte und der zurückgelegten Entfernung die Doppelschrittlänge, *double stride length* (STRIDEL) berechnet.

Der Einfachheit halber, da nicht alle hemiparetischen Patienten hiesiger Studie auf der gleichen Seite betroffen sind, wird in den nachfolgenden Kapiteln dieser Dissertation anstelle von DSL und DSR von der Bipedalphase des betroffenen Beins, *double support of the affected leg* (DSAL) und von der Bipedalphase des nicht betroffenen Beins, *double support of the non-affected leg* (DSNAL) gesprochen.

2.2.4 BoNT-Injektionen in der Spastik-Studie

Die Patienten beider Gruppen waren bereits mit BoNT-Injektionen behandelt worden. Die BoNT/A Präparate, die Dosis und das Injektionsschema der früheren Behandlungen wurden im Rahmen der Studie übernommen. Es wurde auch die Behandlung des betroffenen Armes mitdokumentiert, da bei Patienten mit spastischem Syndrom Injektionen in den Arm das Gehvermögen verbessern können (Hefter und Rosenthal 2017).

Es wurden die drei in Deutschland zugelassenen BoNT/A- Präparate Abobotulinumtoxin (aboBoNT/A; Handelsname: Dysport®; Hersteller: Ipsen®, Frankreich), Incobotulinumtoxin (incoBoNT /A; Handelsname: Xeomin®; Hersteller: Merz Pharmaceuticals®, Deutschland) und Onabotulinumtoxin (onaBoNT/A; Handelsname: Botox®; Hersteller: Allergan®, USA) eingesetzt.

Dabei wurde für Dysport® eine Verdünnung von 500 Unit (U)/5 Milliliter (ml) und für Botox® und Xeomin® eine Verdünnung von 100 U/5 ml gewählt. Zur Vergleichbarkeit wurden die Dosen nach neurologischen Konsens-Empfehlungen in einheitliche Dosisseinheiten, *unified dose units* (uDU) umgerechnet, wobei die inco- und onaBoNT/A-Dosen mit dem Faktor drei multipliziert und die aboBoNT/A-Dosen unverändert belassen wurden (Contarino et al. 2017).

2.2.5 Vibrationsergometrie (VET)

Das unserer Arbeitsgruppe dankenswerterweise für Studienzwecke zur Verfügung stehende VM (Abb. 13) wurde durch den Dipl.-Ing. Dipl.-Trainer Dieter Quarz konzipiert und patentiert (Quarz 2006a; Quarz 2006b). Dabei handelt es sich um ein für Radrennprofis entwickeltes Trainingsgerät, das im Prinzip einem Ergometer mit einer Vibrationseinheit für das Tretlager entspricht. Vor Beginn der hiesigen Testreihe, wurde der verwendete Prototyp bereits an der Sporthochschule Köln unter der Leitung von Dr. Kleinöder bei Radrennsportlern eingesetzt.



Abb. 13: Für die Spastik-Studie verwendeter Prototyp des Vibrationsergometers

Quelle: Foto von Dipl.-Ing./Dipl.-Trainer Dieter Quarz zur Verfügung gestellt, Die Abbildung wird in der Veröffentlichung (Hefter et al. 2021a) als Abb. 1 dargestellt.

Die Füße stecken in Pedalen, die an einem Tretlager befestigt sind. Dieses Tretlager wird durch Unwuchterzeugung über einen Exzentermotor zu V angeregt, die sich über die Pedale auf die unteren Extremitäten des Probanden übertragen. Das Tretlager ist nur über eine Kette mit dem Ergometer verbunden, so dass keine Schwingungen auf den Rahmen des Ergometers und damit auch nicht auf den Rumpf und Kopf des auf dem Rahmen sitzenden Probanden übertragen werden können.

Damit die Patienten sicher auf dem VE saßen, war eine Vorrichtung gebaut worden, die die Patienten sicherte. Die Vorrichtung bestand aus einem Klettergürtel, der an ein von der Decke hängendes Kletterseil eingeklinkt werden konnte. Die gesamte Messeinheit wurde von dem Dezernat Technik des UKD inspiziert und in Betrieb genommen.

Da es nach Kenntnisstand unserer Arbeitsgruppe keine publizierten VET-Erfahrungen und Empfehlungen zur Einstellung des VM bei Patienten zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gab, erfolgte ein Informationsaustausch mit der Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Kleinöder der Sporthochschule Köln, dort wurde das VM bei Sportlern eingesetzt. Während eines Meetings konnte unsere Arbeitsgruppe dem Einsatz des Vibrationsergometers bei Sportlern in der Sporthochschule beiwohnen und so von den dort gemachten Erfahrungen profitieren.

Auch die Arbeitsgruppe der Sporthochschule Köln hatte zu diesem Zeitpunkt nur Richtwerte für die WBV erarbeitet (Mester et al. 2006). Die Einstellung des Vibrationsergometers der von uns besuchten Trainingseinheiten in Köln waren deutlich höher als die vorgeschlagenen WBV-Einstellungen in der Studie von Mester et al. 2006, aber niedriger als in der Studie von Schulte et al. 2011. Die Einstellung des Vibrationsergometers für die Spastik-Studie wurde sehr vorsichtig gewählt. Auch im Vergleich zu der Studie von Schulte et al. 2011 sieht man die deutliche Reduktion der Parameter-Einstellung im Unterschied zur Einstellung bei Sportlern. Der dort bei zwölf gesunden, männlichen Probanden (Alter: $25,3 \pm 1,6$ Jahre) benutzte initiale Tritt Widerstand von 100 Watt wurde in hiesiger Studie auf 20 Watt und die Schwingungsfrequenz des Tretlagers von 20 Hz auf 15 Hz gesenkt. Der Tritt Widerstand konnte in hiesiger Studie intraindividuell, je nach Belastbarkeit des Probanden im Kontext seines konditionellen Leistungsprofils reduziert werden. Die Trainingslänge lag bei den Probanden der Schulte Studie ca. bei 25 min, eine VET-Einheit in hiesiger Spastikstudie betrug 5 min VET, 2 min Pause und weitere 5 min VET. Die Vibrationsamplitude verblieb auch in hiesiger Spastikstudie bei 4 mm. Im Vergleich zu Studien mit segmentalem V oder WBV (Chan et al. 2012) waren die hiesig gewählten Geräteeinstellungen sehr gering.

In der VG absolvierten die Teilnehmer in der Woche 0, je zwei und in der Woche 3 - 5 je eine VET-Einheit. Eine VET-Einheit dauerte insgesamt 12 min (5 min VET, 2 min Pause und weiteren 5 min VET.). Auch während der Vibrationspause mussten die Teilnehmer auf dem VM verbleiben. Aufgrund des zu erwartenden Ermüdungseffektes der Probanden und der daraus resultierenden Verfälschung der Ergebnisse durch wiederholte VET, wurde auf einen Probedurchlauf vor der Registrierung der Messungen verzichtet. Es wurde lediglich durch den Untersucher die Handhabung des VM erklärt und demonstriert.

2.2.6 Instruktion der Patienten

Alle Patienten wurden gebeten, auf ein Vibrationstraining beispielsweise bei physiotherapeutischen Maßnahmen oder anderen sportlichen Angeboten während der Studienteilnahme zu verzichten. Bei geplanten anderen medizinischen Therapieplanänderungen wurden die Patienten gebeten, Rücksprache mit dem behandelnden Arzt/Ärztin der BoNT-Ambulanz zu halten bzw. diese zu informieren.

Kontrollprotokoll

Die Instruktion im Durchlauf des Kontrollprotokolls bezieht sich auf die Gangmessung. Die Aufgabe der Patienten bestand darin eine gekennzeichnete 20 m lange ebene Strecke in eigens gewählter gleichmäßiger VEL hin und zurückzugehen. Die Gangstrecke war zuvor gekennzeichnet worden und ersichtlich. Die Ultraflex-CDG Schuhe hatten die Patienten bereits angezogen, das Ultraflex CDG-System war angelegt worden.

Für jede Messung musste immer das gleiche Ultraflex-CDG Schuhpaar verwendet werden. Die Patienten konnten zuvor frei wählen, ob sie die Gehstrecke in ihren eigenen Schuhen oder ohne eigene Schuhe sowie ohne Hilfsmittel oder mit dem/den für sie üblichen Hilfsmitteln, [z.B. Gehstock (ST), OR, Unterstützung durch eine handhaltende oder stützende Person (UP)] während der Gangmessung zurücklegen wollten. Die eigenen Schuhe sollten hierbei bequem sein und Halt bieten. Während der Messung sollten die Patienten auf die Anweisungen des Studienpersonals achten. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass bei jeder Messung die gleichen Hilfsmittel oder keine Hilfsmittel eingesetzt werden mussten. Ein Abbrechen der Gangmessung war jederzeit möglich. Eine mögliche Unterstützung der Patienten war jederzeit gegeben. Bei Schwindel oder Benommenheit sollte sofort gestoppt und das Studienpersonal informiert werden. Das Studienpersonal sollte ebenfalls bei Schmerzen oder anderen Beschwerden sowie bei ungewöhnlichen Symptomen direkt informiert werden. Um Stürze zu vermeiden, sollten die Schritte bewusst und kontrolliert gesetzt werden, ebenfalls sollte der Einsatz von Handys oder ähnlichen Geräten vermieden werden.

Vibrationsprotokoll

Die Instruktion im Durchlauf des Vibrationsprotokolls bezieht sich auf die Gangmessung und die Vibrationsergometrie.

Die Instruktion der Patienten für die Gangmessung ist mit der Gangmessungsinstruktion des Kontrollprotokolls identisch.

In der Instruktion für das Vibrationsergometrietaining wurden die Patienten über alle Sicherheitsmaßnahmen informiert.

Die Möglichkeit des Studienabbruchs war den Patienten jederzeit gegeben. Ebenfalls bestand eine Unterstützung durch das Studienpersonal. Bei Schwindel oder Benommenheit sollte sofort gestoppt und das Studienpersonal informiert werden. Das Studienpersonal sollte ebenfalls bei Schmerzen oder anderen Beschwerden sowie bei ungewöhnlichen Symptomen direkt angesprochen werden. Um Verletzungen und eine Überlastung zu vermeiden, sollten die Bewegungen bewusst und kontrolliert, in der selbst

gewählten gering belastenden Geschwindigkeit durchgeführt werden. Ebenfalls sollte der Einsatz von Handys oder ähnlichen Geräten vermieden werden. Nach erfolgter individueller Einstellung des Vibrationsergometers und Sicherung der Patienten auf dem Vibrationsergometer erfolgte ein VET. Eine VET-Einheit dauerte insgesamt 12 min (5 min Vibrationsergometrie, 2 min Pause und weitere 5 min Vibrationsergometrie.). Während der 2 min Pause verblieben die Patienten auf dem VE. Auch hier sollte auf die Anweisungen des Studienpersonals geachtet werden.

Äquivalent zur Gangmessung wurden die Patienten auch bezüglich des VETs darauf hingewiesen, dass ein Abbrechen jederzeit möglich ist. Eine Unterstützung der Patienten war zu jeder Zeit gegeben. Bei Schwindel oder Benommenheit sollte sofort gestoppt und das Studienpersonal informiert werden. Das Studienpersonal sollte ebenfalls bei Schmerzen oder anderen Beschwerden sowie bei ungewöhnlichen Symptomen direkt informiert werden. Um Verletzungen und eine Überlastung zu vermeiden, sollten die Bewegungen bewusst und kontrolliert, in der selbst gewählten gering belastenden Geschwindigkeit durchgeführt werden. Ebenfalls sollte der Einsatz von Handys oder ähnlichen Geräten vermieden werden.

2.2.7 Statistische Auswertung der Spastik-Studie

Zunächst erfolgte ein Verteilungsvergleich mittels Chi-Quadrat-Test zwischen der VG und KG, ob sie sich hinsichtlich Geschlecht, Ursache der Spastik und der Seitenlokalisierung der behandlungsbedürftigen Beinspastik unterschieden. Der Vergleich der BoNT-Bein- und Armdosen zwischen VG und KG erfolgte durch eine Mann-Whitney-U-Testung.

Sowohl für VG und KG wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung *repeated measures* (rm)-ANOVA berechnet, um die Untersuchungen des Gehens entsprechend des Kontrollprotokolls zu vergleichen. Es erfolgte pro Gruppe die Suche nach signifikanten Kontrasten zwischen den verschiedenen Gehmessungen, dann erfolgte die Analyse, ob eine signifikante Gruppeninteraktion bestand. Um im Vorfeld den Verdacht von signifikanten Gruppenunterschieden zwischen VG und KG auszuschließen, wurde ein Mann-Whitney-U-Test für die Parameter VEL, CAD, STRIDEL, DSAL und DSNAL zum Zeitpunkt des ersten Gehens (G1) durchgeführt.

Eine Einzel-Gruppen- rm-ANOVA wurde für die Messung der Gangparameter nach dem Vibrationsprotokoll in der VG durchgeführt. Es wurde nach Kontrasten zwischen Gehen (G)1 und G2, G2 und G3, G3 und G4 sowie zwischen G4 und G5 geschaut. Außerdem wurden Kontraste zwischen dem Baseline-Gehen G1 und anderen Messzeitpunkten analysiert, also zwischen G1 und G2, G1 und G3, G1 und G4 sowie zwischen G1 und G5.

Die Statistische Auswertung erfolgte mit SPSS®. Es wurde die handelsübliche Version 25 SPSS® (IMB®, Armonk, USA) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 EDB-Studie: Interaktion von Vibrationstraining und BoNT-Injektionen bei einer Normalperson

3.1.1 Vorbemerkung zur EDB-Studie

Es konnte für diese Studie nur ein Proband rekrutiert werden, was an dem aufwendigen Studiendesign lag. Bei den ersten Messungen der peronealen Nervenleitgeschwindigkeiten (NLGs) sowohl des rechten als auch des linken Nervus peroneus communis ergaben sich vor dem ersten VET-Normalwerte sowohl für die NLGs als auch die mit Oberflächenelektroden abgeleiteten CMAPs.

Bei diesem Probanden war das CMAP des rechten EDB schon bei der Ausgangsmessung unter supra-maximaler Reizung signifikant größer ($p < .001$) als das des linken EDBs. [Signifikanzwert = (p)] Dieser Seitenunterschied blieb bei den Folgemessungen weiter bestehen (Tabelle 1). Im Diskussionsteil wird auf den bestehenden Seitenunterschied eingegangen.

3.1.2 Zeitlicher Aufwand für die Datenerhebung der EDB-Studie

Aber auch bei diesem Probanden lag kein vollständiger (dem Protokoll entsprechender) Datensatz vor. Nach der Erhebung der Daten wurde die zeitliche Belastung bilanziert. Danach war klar, dass es wahrscheinlich zum geplanten Messtermin nicht gelingen würde, weitere Probanden zu rekrutieren. Nach dem Protokoll hätten an den Tagen 0 bis 13 pro Tag zwei Doppelmessungen [vor und nach einem 20-minütigen Vibrationsergometer-Training (VET)], durchgeführt werden müssen. Das wären 28 Doppelmessungen gewesen. Hinzu kam die morgendliche Doppelmessung an Tag 14 vor der BoNT-Injektion. Am Tag 14 gab es eine weitere Doppelmessung abends (ohne VET aber mit einer 20-minütigen Pause). Nach Protokoll hätten am Tag 15 bis 24 20 Doppelmessungen (vor und nach einer 20 min Pause) durchgeführt werden müssen.

Insgesamt wurden 12 Doppelmessungen vor der BoNT-Injektion und 13 Doppelmessungen nach der BoNT-Injektion durchgeführt. Die Dauer einer Doppelmessung vor BoNT-Injektion betrug mindestens 65 Minuten (15 min für die 1. EDB-CMAP-Bestimmung, 5 min Fußweg zum VET-Labor, 10 min für 1. VET, 5 min Pause, 10 min 2. VET, 5 min für den Rückweg zum EMG-Labor, 15 min für die 2. EDB-CMAP-Bestimmung). Die Dauer einer Doppelmessung nach BoNT-Gabe betrug 10 min weniger, weil der Proband nicht den Weg zum VET-Labor und zurück gehen musste. Damit betrug die zeitliche Belastung $12 \times 65 \text{ min}$ vor BoNT plus 13×55 nach BoNT ($780 \text{ min} + 715 \text{ min} = 24,92$ Stunden (h)). Bei jeder EDB-CMAP-Bestimmung wurden mindestens 5 supramaximale Peroneus-Stimulationen (PER-STIM) durchgeführt. Damit wurden bei dem Probanden $12 \times 2 \times 5 + 13 \times 2 \times 5$ pro EDB, also mindestens 500 supramaximale Stimulationen des N. peroneus durchgeführt. Der entscheidende Engpass war allerdings die Verfügbarkeit des EMG-Messplatzes. Die Gesamtzeit des VET betrug $20 \times 25 \text{ min} = 500 \text{ min}$.

3.1.3 Kurzzeiteffekt des VET

Die Daten des rechten EDB des Probanden wurden unabhängig von denen des linken EDB ausgewertet. Die EDB-CMAP-Werte rechts waren, wie bereits erwähnt, signifikant größer als die EDB-CMAP-Werte links (Tabelle 1).

Die Studie untersucht den Einfluss von drei unabhängigen Faktoren auf die maximale Amplitude (in mV) des EDB-CMAP:

- (i) die Zeit
- (ii) das VET
- (iii) die BoNT-Injektion.

Zwei Stufen wurden für VET untersucht (vor und nach VET) und zwei Stufen für die BoNT-Injektion (vor und nach BoNT-Injektion; dabei wurde nur der rechte EDB injiziert). Es wurden nicht alle Faktor- und Faktorstufen-Kombinationen untersucht.

Entsprechend dem Protokoll (Abb. 1) absolvierte der Proband im Zeitraum Tag 0 bis 13 und dem Morgen des 14. Tag 12 gepaarte Messungen. Die Dauer einer VET-Einheit betrug 25 Minuten (10 min VET/5 min Pause/10 min VET). Die CMAP-Messungen erfolgten vor und nach VET.

Diese Messungen vor und nach VET wurden mit einem Wilcoxon-Test verglichen (Tabelle 1 oberer Teil). Durch das 12 x durchgeführte 20-minütige VET vergrößerte sich das linke EDB-CMAP (Tabelle 1 linker oberer Teil) signifikant ($p < 0.001$) von 8,29 mV auf 9,31 mV.

Das rechte, größere EDB-CMAP (Tabelle 1 rechter oberer Teil) stieg zwar auch an, von 12,46 mV auf 12,79 mV, aber dieser Anstieg war nicht signifikant (Details in Tabelle 1). Der Kurzzeiteffekt des VET war also nur in dem weniger trainierten linken EDB nachweisbar.

Am Morgen des 14. Tages erfolgte nach den zwei regulären EDB-CMAP Bestimmungen und einer integrierten VET-Einheit eine Injektion mit 20 MU incoBoNT /A (Xeomin®) in den rechten EDB, wobei 5 Injektionen a 4 MU durchgeführt wurden, um möglichst alle 5 Kompartimente des EDB mit BoNT/A zu erreichen.

Vom Abend des 14. Tages an bis zum 24. Tag absolvierte der Proband kein VET mehr, sondern legte stattdessen nach der ersten CMAP-Messung eine 20-minütige Pause, sowohl morgens als abends ein. In diesem Zeitabschnitt erfolgten 13 gepaarte EDB-CMAP-Messungen, die ebenfalls mit einem Wilcoxon-Test verglichen wurden.

Während der Pause nahm das linke EDB-CMAP nicht signifikant von 10,20 mV auf 10,02 mV und das rechte EDB-CMAP signifikant ($p = 0.02023$) von 1,90 mV auf 1,68 mV ab (Details in Tabelle 1 unterer Teil). Die Einhaltung einer 20-minütigen Pause führte also eher zu einer Ab- als zu einer Zunahme des EDB-CMAPs.

Tabelle 1: Vergleich der EDB-CMAP-Amplituden

Vergleich der EDB-CMAP-Amplituden des linken und rechten EDB eines Probanden vor und nach einem 20-minütigen Vibrationsergometrietrainings (VET) sowie vor und nach einer 20-minütigen Ruhezeit ohne VET. Im ersten Teil (mit VET) erfolgten 12 gepaarte Messungen im Zeitraum des 0. bis 13. Tages sowie am Morgen des 14. Tages. Im zweiten Teil (ohne VET) erfolgten 13 gepaarte Messungen im Zeitraum des 15. bis 24. Tages und am Abend des 14. Tages.

	EDB l CMAP (mV)	EDB l CMAP (mV)	Testung	EDB r CMAP (mV)	EDB r CMAP (mV)	Testung
	MW/STABW	MW/STABW		MW/STABW	MW/STABW	
Tag	vor VET	nach VET		vor VET	nach VET	
0-14	8.29/1.51	9.31/1.32	D = 12	12.46/1.83	12.79/1.16	D = 12
			Z = -2.667			Z = -0.668
			p = .00765			p = .50425
			sig.			n.s.
	Vor 20min Pause	Nach 20min Pause		Vor 20min Pause	Nach 20min Pause	
14-24	10.20/0.87	10.02/0.88	D = 13	1.90/1.58	1.68/1.62	D = 13
			Z = -1.611			Z = -2.332
			p = .10712			p = .02023
			n.s.			sig.

CMAP = Gesamtmuskelaktionspotential, compound muscle action potential, EDB = Musculus extensor digitorum brevis, D = Anzahl der Durchgänge, l = links; mV= Millivolt, MW = Mittelwert, n.s. = nicht signifikant, p = Signifikanzwert, r = rechts, sig. = signifikant, STABW = Standardabweichung, VET = Vibrationsergometrietaining, Z = Z-Wert-Standardisierung
 Modifizierte Darstellung der Tabelle 1 aus der Veröffentlichung: (Heffer et al. 2021a)

3.1.4 Langzeiteffekt des VET

Um den Einfluss der Dauer (Zeit) des VET auf das EDB-CMAP zu untersuchen, wurden die 12 linken EDB-CMAP-Amplituden gegen die Untersuchungszeit (Abb. 14; linker Bildteil) während der Tage 0-13 und morgens am 14.Tag aufgetragen. Dabei wurden die EDB-CMAP-Amplituden vor VET separat von den EDB-CMAP-Amplituden nach VET analysiert.

Die Korrelationsgerade der 12 linken EDB-CMAP-Amplituden (hellblaue Quadrate) vor VET (durchgezogene Linie in Abb. 14 links) wies über die 14 Tage eine signifikante ($p < .05$) Steigung auf (Details in Tabelle 2; linker Teil). Die Korrelationsgerade der 12 linken EDB-CMAP-Amplituden (hellblaue Rauten) nach VET (gestrichelte Linie in Abb. 14 links) wies ebenfalls eine signifikante ($p < .01$) Steigung auf (Details in Tabelle 2; linker Teil).

Die rechten EDB-CMAP-Amplituden wurden analog analysiert. Die Korrelationsgerade der 12 rechten EDB-CMAP-Amplituden (hellrote Kreise) vor VET (durchgezogene Linie in Abb. 15 links) wies über die 14 Tage eine etwas geringere, nicht signifikante Steigung auf (Details in Tabelle 2; rechter Teil). Die Korrelationsgerade der 12 rechten EDB-CMAP-Amplituden (hellrote Dreiecke) nach VET (gestrichelte Linie in Abb. 15 links) wies allerdings eine signifikante ($p < .01$) Steigung auf (Details in Tabelle 2; rechter Teil).

Sowohl für die linken als auch für die rechten EDB-Daten verliefen die Regressionsgeraden der Daten vor VET (durchgezogene Linien in Abb. 14 und 15; linker Bildteil) als auch nach VET (gestrichelte Linien in Abb. 14 und 15; linker Bildteil) völlig parallel, so dass auf die Untersuchung der Interaktion, ob sich die EDB-Daten mit der Dauer des VET über die ersten 14 Tage vor oder nach VET

unterschiedlich verhalten, verzichtet wurde.

Unter dem morgendlichen und abendlichen VET über 14 Tage besserten sich die CMAPs beider EDBs systematisch. In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die Steigungen, Achsenabschnitte, die Pearson-Korrelationskoeffizienten, der Cut-off-Wert für Freiheitsgrade und die Signifikanzen der Korrelation sowohl für den linken EDB vor und nach VET als auch für den rechten EDB vor und nach VET angegeben. Die Zunahme des CMAP war für den linken EDB mit einem niedrigeren Ausgangsniveau höher als für den rechten EDB (Tabelle 1).

Alle Korrelationen waren signifikant bis auf die Korrelation des rechten EDB vor VET über die Zeit (Tabelle 2). Die deutliche Zunahme der CMAPs der EDBs ist in Abb. 14 für das linke Bein und in Abb. 15 für das rechte Bein dargestellt. In beiden Abbildungen sind die Regressionsgeraden für die CMAP-Werte vor VET durchgezogen und nach VET gestrichelt dargestellt. Die durchgezogene und die gestrichelte Gerade verlaufen völlig parallel.

Tabelle 2: EDB-CMAP-Amplitudenparameter

Steigung und Achsenabschnitt der Regressionsgeraden der EDB-CMAP-Amplituden des linken und rechten EDBs vor und nach einem 20 min-VET berechnet über den Zeitraum des 0. bis 13. Tages sowie den Morgen des 14. Tages (12 gepaarte Messungen).

Parameter	EDB l Vor VET	EDB l Nach VET	EDB r Vor VET	EDB r Nach VET
Steigung (mV/Tag)	0.2524	0.2643	0.2207	0.2114
Achsenabschnitt (mV)	6.429	7.359	10.83	11.23
Pearson- Korrelationskoeffizient <i>r</i>	0.6805	0.8180	0.4902	0.74438
Cut-off-Wert für FG=10 *	0.576	0.708	0.576	0.708
Signifikanz- Level <i>p</i> <	0.05	0.01	n.s.	0.01

CMAP = Gesamtmuskelaktionspotential, compound muscle action potential, EDB = Musculus extensor digitorum brevis des Fußes, FG = Freiheitsgrade; * Sachs, L. (1997), S. 540 Tabelle 193, l = links; mV=Millivolt; n.s. = nicht signifikant; *p* = Signifikanzwert, r = rechts, *r* = Pearson- Korrelationskoeffizient, VET = Vibrationsergometrietaining, Modifizierte Darstellung der Tabelle 2 aus der Veröffentlichung: (Hefter et al. 2021a)

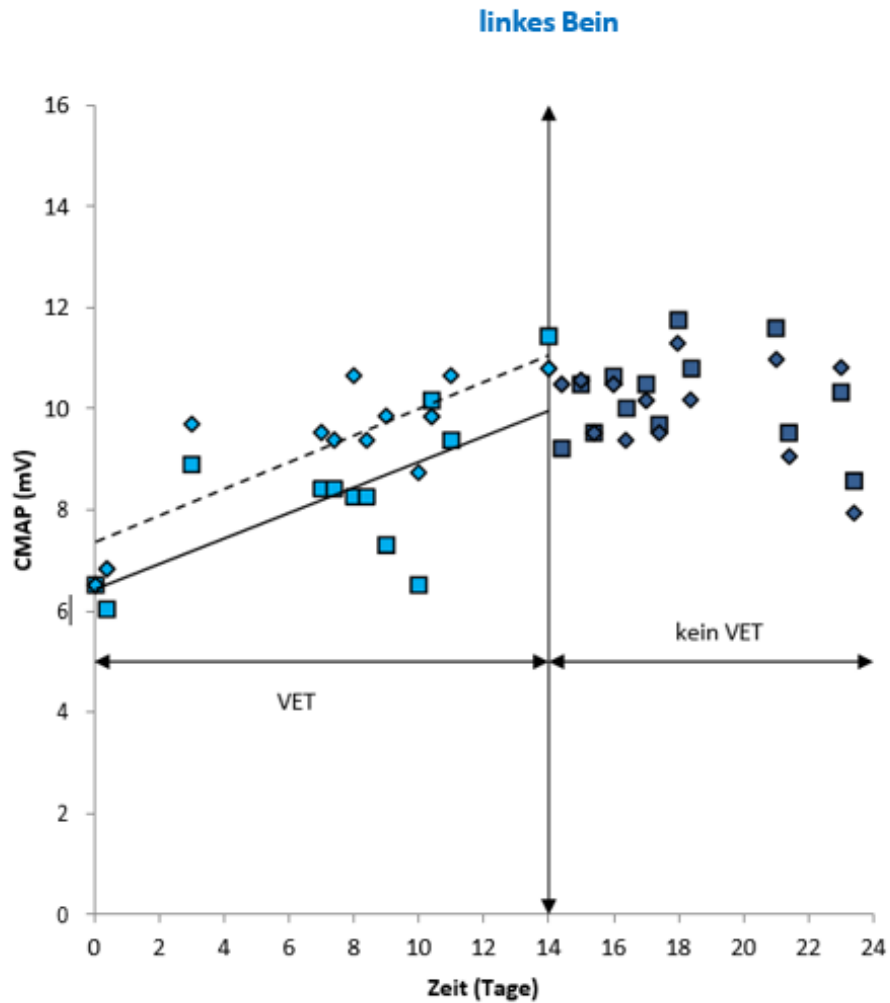


Abb. 14: Entwicklung der linken EDB- CMAP-Amplituden

Linker Bildteil: Entwicklung der linken EDB- CMAP-Amplituden (mV) von Tag 0 bis Tag 13 und am Morgen des 14. Tages vor Vibrationsergometrietaining (VET) (hellblaue Quadrate) und nach VET (hellblaue Rauten). Am Morgen des 14. Tages erfolgte nach der letzten EDB-CMAP Messung mit VET die Injektion von 20 Maus-Einheiten, *mouse units* (MU) Incobotulinum Toxin Typ A (incoBoNT/ A) in den rechten EDB. Die Regressionsgerade der EDB-CMAP-Amplituden vor VET wurde durchgezogen eingezeichnet, die Regressionsgerade der linken EDB-CMAP-Amplituden nach VET wurde gestrichelt eingezeichnet.

Rechter Bildteil: Auch am Abend des 14. Tages und an Tag 15 bis 24 wurden die linken EDB-CMAP-Amplituden weiter bestimmt. Sowohl vor (dunkelblaue Quadrate) als auch nach einer 20-minütigen Pause (dunkelblaue Rauten) stiegen die EDB-CMAP-Amplituden noch für 4 bis 5 Tage weiter an und fielen dann deutlich ab.

CMAP = Gesamtmuskelaktionspotential, compound muscle action potential

EDB = kurzer Zehenstrecker, Musculus extensor digitorum brevis

mV = Millivolt

Modifizierte Darstellung der Abb. 2 aus der Veröffentlichung: (Hefter et al. 2021a)

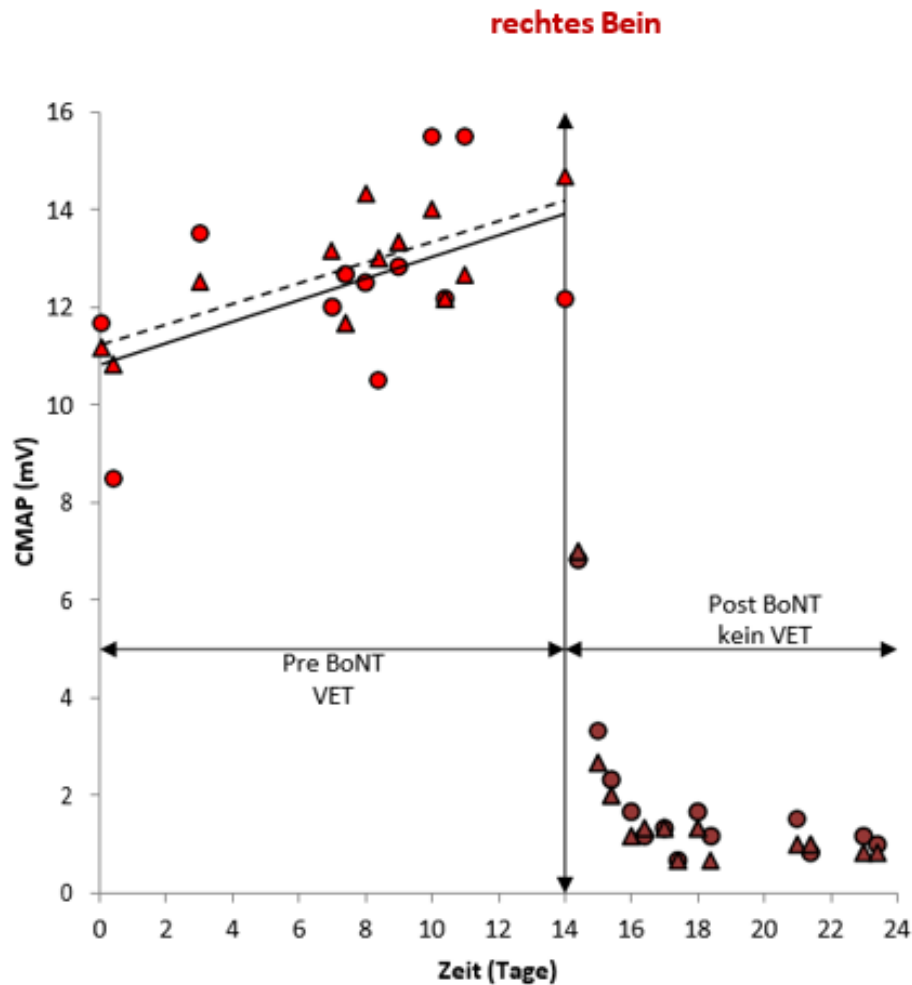


Abb. 15: Entwicklung der rechten EDB- CMAP-Amplituden

Linker Bildteil: Entwicklung der rechten EDB-CMAP-Amplituden (mV) von Tag 0 bis 13 und am Morgen des 14. Tages vor Vibrationsergometrietaining (VET) (hellrote Kreise) und nach VET (hellrote Dreiecke). Am Morgen des 14. Tages erfolgte nach der letzten EDB -CMAP Messung mit VET die Injektion von 20 Maus-Einheiten, *mouse units* (MU) Incobotulinum Toxin Typ A (incoBoNT/A) in den rechten EDB. Die Regressionsgerade der rechten EDB-CMAP-Amplituden vor VET wurde durchgezogen eingezeichnet, die Regressionsgerade der rechten EDB-CMAP-Amplituden nach VET wurde gestrichelt eingezeichnet.

Rechter Bildteil: Auch am Abend des 14. Tages und an Tag 15 bis 24 wurden die rechten EDB-CMAP-Amplituden weiter bestimmt. Sowohl vor (dunkelrote Kreise) als auch nach einer 20-minütigen Pause (dunkelrote Dreiecke) fielen die rechten EDB-CMAP-Amplituden innerhalb von 48 Stunden um mehr als 80% auf ein zwischen 1,5 mV und 2 mV liegendes Niveau ab.

CMAP = Gesamtmuskelaktionspotential, compound muscle action potential

EDB = kurzer Zehenstrecker, Musculus extensor digitorum brevis

mV = Millivolt

Modifizierte Darstellung der Abb. 2 aus der Veröffentlichung: (Hefter et al. 2021a)

3.1.5 Entwicklung der CMAPs des linken, nicht injizierten EDB nach Ende des VET

Es erfolgte die BoNT-Injektion nach der morgendlichen Doppelmessung am Tag 14. Danach fand auch kein VET mehr in den nächsten 10 Tagen statt, sondern das 20-minütige VET wurde durch eine 20-minütige Pause ersetzt. Nach Beendigung des VET am Morgen des 14. Tages nahmen die CMAPs des linken EDBs noch für 4 bis 5 Tage weiter zu. Danach setzte eine deutliche Abnahme ein. Es konnte mit einem Regressionskoeffizienten von $b=.6273$ eine Parabel an die zunächst noch über den

Tag 14 hinaus zunehmende EDB-CMAP-Amplituden vor der 20-minütigen Pause (dunkelblaue Quadrate) und wieder abnehmenden Werte angepasst werden. Der Scheitelpunkt der Parabel (= Maximum der Daten) trat bei Tag 4,871 mit einem Maximum von 10,905 mV auf. Auch an die linken EDB-CMAP-Daten nach einer 20-minütigen Pause konnte eine Parabel angepasst werden, deren *Fit* = Anpassungsgüte aber geringer war ($b=.3647$). Der Scheitelpunkt dieser Parabel lag bei Tag 3,5 mit einem Maximum von 10,279 mV (vergl. die Daten in Abb. 14; rechter Bildteil).

Am 10. Tag nach Beendigung des VETs waren die CMAP-Werte des linken EDB immer noch deutlich höher als zu Beginn der Messungen am Tag 0 (Abb. 14).

3.1.6 Entwicklung der CMAPs des rechten, injizierten EDB nach Ende des VET

Am Morgen des 14. Tages wurden insgesamt 20 MU incoBoNT (4 MU pro Kompartiment) in den rechten EDB injiziert. Bereits nach 9,6 Stunden war das CMAP vor der 20-minütigen Pause des rechten EDB von 12,17 mV auf 6,83 mV abgefallen. Das entspricht einer Reduktion von 56 % (Abb. 15; rechter Bildteil). Nach der 20-minütigen Pause fand sich eine Reduktion von 14,67 mV auf 7 mV, das ist eine Reduktion um 47,7 %. Einen Tag nach der BoNT-/A Injektion fielen die rechten EDB-CMAP-Werte vor der 20 min-Pause auf 3,33 mV, das entspricht einer Reduktion von 72,64 %. Die rechten EDB-CMAP-Amplituden nach der 20-minütigen Pause fielen auf 2,67 mV, was einer Reduktion von 81,8 % entspricht. Nach 2 Tagen pendelten sich die Werte auf ein konstantes Niveau von ca. 1,5 mV ein. Das entspricht bei einem Ausgangswert von 14,67 mV einer Reduktion von 89,77 %. Nach Kenntnis unserer Arbeitsgruppe wurde so eine schnelle und ausgeprägte Reduktion des CMAP des EDBs noch nicht beobachtet oder in der Literatur beschrieben, obwohl bereits intensive EDB-CMAP-Untersuchungen unter verschiedenen Bedingungen in früheren Studien erfolgten (Hamjian und Walker 1994; Kessler und Benecke 1997; Wohlfarth et al. 2007; Wohlfarth et al. 2008).

3.2 Spastik-Studie: Interaktion von Vibrationstraining und BoNT-Injektionen bei Patienten mit einer asymmetrischen Spastik

3.2.1 Stratifizierung der rekrutierten Patienten

Für die Studie wurden insgesamt 14 Patienten aus der BoNT-Ambulanz der Neurologischen Klinik des UKD rekrutiert. Sie wurden bereits routinemäßig mit BoNT behandelt. Einige dieser 14 Patienten waren aus unterschiedlichen Gründen nicht in der Lage an einem VET teilzunehmen (Kapitel 2.2.1). Da aber alle Patienten das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben hatten, wurden die Patienten, die kein komplettes VET absolvieren konnten in eine weitere Kontrollgruppe eingeteilt, dies war im ursprünglichen Protokoll nicht vorgesehen.

Die Patienten, die in der Lage waren, ein VET durchzuführen, wurden in die VG eingeteilt. Dokumentiert wurden sowohl für die VG als auch KG: Geschlecht, Alter, Ursache der Erkrankung, betroffene Hauptseite der Spastik sowie der BoNT-Dosierung (Bein- und Arm) (Tabellen 3 und 4). Ein Vergleich der demographischen und behandlungsrelevanten Daten der beiden Patientengruppen wird im nachfolgendem Unterkapitel erläutert. Die KG wurde nur nach dem Kontrollprotokoll und die VG nach dem Vibrationsprotokoll und dem Kontrollprotokoll untersucht. Die VG war somit auch ihre eigene Kontrolle, indem sie mindestens 6 Monate nach dem Abklingen eines möglichen Einflusses des ersten VET-Trainings erneut nach dem Kontrollprotokoll untersucht wurde.

Durch die KG, die nach dem Kontrollprotokoll ohne Vibrationstraining untersucht wurde, ergab sich, die Möglichkeit, den Einfluss einer BoNT/A-Injektion auf das Gehen von unterschiedlich betroffenen Patienten mit hemispastischem Gang zu untersuchen.

3.2.2 Vergleich der demographischen und behandlungsrelevanten Daten der beiden Patientengruppen VG und KG

Die demographischen und behandlungsbezogenen Daten werden in den Tabellen 3 (KG) und 4 (VG) präsentiert.

Die VG-Patienten waren jünger (nicht signifikant) als die KG-Patienten (VG: mittleres Alter: 45,0 Jahre, STABW: 14,73; KG: mittleres Alter: 58,0 Jahre, STABW: 9,50.)

Die Verteilung des Geschlechts (in beiden Gruppen fanden sich 4 Frauen und 3 Männer), der betroffenen Seite (in der KG waren 4 Patienten rechts, in der VG 5 Patienten rechts betroffen) und der Ursache für die Spastik (in der KG hatten 4 Patienten eine Ischämie erlitten, in der VG 3 Patienten) waren in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Die mittlere BoNT-Dosis (in uDU) für die Behandlung des betroffenen Beines (KG: mittlere Dosis: 530 uDU, STABW: 269; VG: mittlere Dosis: 474 uDU, STABW: 208) und die mittlere BoNT-Dosis für den Arm (KG: mittlere Dosis: 377 uDU, STABW: 368; VG: mittlere Dosis: 298 uDU, STABW: 244) waren für die KG-Patienten höher, aber nach der statistischen Testung (Mann-Whitney-U-Test) unterschieden sich die Dosen nicht signifikant (Tabelle 5).

Die KG-Patienten wurden also mit einer höheren Dosis von Botulinumtoxin A sowohl in das betroffene Bein als auch in den betroffenen Arm injiziert, was darauf schließen lässt, dass sie im Mittel etwas mehr betroffen waren als die VG-Patienten, was dazu passt, dass sie nicht in der Lage waren, das VET komplett durchzuführen.

Tabelle 3: Demografische und behandlungsbezogene Daten der sieben Patienten der KG

KG Nr.	Alter	Geschlecht	Ursache	Gehhilfe	Spastik	Bein-Injektion	BoNT-Dosierung	Arm-Injektion	BoNT-Dosierung
1	57	w	r SHT	l UP	l HP	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. soleus M. tibialis posterior M. gastrocnemius	500 MU 100 MU 350 MU 50 MU	Gesamtdosis	0 MU
2	62	w	r HS HR	r ST, l OR, ES	l HP	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. soleus M. tibialis posterior	500 MU 150 MU 350 MU	Gesamtdosis	0 MU
3	66	m	l HS IS	/	r HP	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. soleus M. tibialis posterior Mm. Interossei M. gastrocnemius M. plantaris pedis M. abductor hallucis	1000 MU 350 MU 300 MU 100 MU 150 MU 50 MU 50 MU	Gesamtdosis	0 MU
4	46	w	l HS HR	l r UP, r OR	r HP	Gesamtdosis onaBoNT/A Therapieschema: M. soleus M. tibialis posterior	150 MU 50 MU 100 MU	Gesamtdosis onaBoNT/A Therapieschema: M. biceps brachii M. brachioradialis M. flexor carpi radialis M. flexor digitorum superficialis M. pronator teres M. flexor pollicis brevis Mm. lumbricales	150 MU 20 MU 20 MU 20 MU 100 MU 20 MU 15 MU 15 MU
5	45	m	l MI IS	/	r HP	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. soleus M. tibialis posterior M. gastrocnemius	750 MU 250 MU 400 MU 100 MU	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. pectoralis major M. brachioradialis M. flexor carpi ulnaris M. pronator teres	800 MU 200 MU 100 MU 150 MU 350 MU
6	60	m	l HS IS	/	r HP	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. soleus M. tibialis posterior	300 MU 100 MU 200 MU	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. biceps brachii M. brachioradialis M. flexor carpi radialis M. flexor digitorum superficialis M. pronator teres	700 MU 200 MU 100 MU 200 MU 100 MU 100 MU
7	70	w	r HS IS	/	l HP	Gesamtdosis incoBoNT/A Therapieschema: M. soleus M. tibialis posterior	70 MU 20 MU 50 MU	Gesamtdosis incoBoNT/A Therapieschema: M. biceps brachii M. brachioradialis M. flexor carpi radialis M. flexor carpi ulnaris M. flexor digitorum superficialis M. flexor digitorum profundus Mm. Lumbricales	230 MU 40 MU 30 MU 30 MU 30 MU 30 MU 40 MU 30 MU

aboBoNT/A = Abobotulinum Toxin Typ A, BoNT = Botulinum Neurotoxin, ES = eigene Schuhe, HP = Hemiparese, HR = hämorrhagisch, HS = hemisphärisch, incoBoNT/A = Incobotulinum Toxin Typ A; IS = ischämisch; KG = Kontrollgruppe, l = links, m = männlich, M. = Muskel, *Musculus*, MI = Infarkt der *Arteria cerebri media*, Mm. = Muskeln, *Musculi*, MU= Maus-Einheit/en, *mouse unit/s*, onaBoNT/A = Onabotulinum Toxin Typ A, OR = Orthese; r = rechts, SHT = Schädel-Hirn-Trauma, ST = Gehstock/-stöcke, UP = Unterstützung durch eine Person, w = weiblich

Tabelle 4: Demografische und behandlungsbezogene Daten der sieben Patienten der VG

VG Nr.	Alter	Geschlecht	Ursache	Gehhilfe	Spastik	Bein-I-njektion	BoNT-Dosierung	Arm-I-njektion	BoNT-Dosierung
1	71	m	l THL HR	/	r HP	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. rectus femoris M. biceps femoris M. gastrocnemius M. soleus M. tibialis posterior	800 MU 100 MU 200 MU 200 MU 200 MU 100 MU	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. triceps brachii M. biceps brachii M. brachioradialis M. flexor carpi radialis	200 MU 50 MU 50 MU 50 MU 50 MU
2	49	w	l BG HR	/	r HP	Gesamtdosis onaBoNT/A Therapieschema: M. gastrocnemius M. soleus M. tibialis posterior M. flexor digitorum brevis	90 MU 30 MU 10 MU 30 MU 20 MU	Gesamtdosis onaBoNT/A Therapieschema: M. pectoralis major M. biceps brachii M. brachioradialis M. flexor carpi ulnaris M. flexor digitorum superficialis M. flexor digitorum profundus	110 MU 20 MU 20 MU 20 MU 20 MU 20 MU 10 MU
#	49	w	l HS IS	L St	r HP	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. soleus M. tibialis posterior	400 MU 200 MU 200 MU	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. flexor carpi radialis M. flexor carpi ulnaris M. flexor digitorum superficialis M. flexor pollicis longus M. flexor pollicis brevis Mm. lumbricales	600 MU 200 MU 100 MU 100 MU 50 MU 50 MU 100 MU
4	32	m	ICP	/	r HP	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. peroneus longus	300 MU 300 MU	Gesamtdosis	0 MU
5	41	w	r CD IS	/	l HP	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. soleus M. tibialis posterior	600 MU 200 MU 400 MU	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. flexor digitorum superficialis M. flexor pollicis longus M. flexor pollicis brevis M. biceps brachii M. flexor digitorum profundus	400 MU 100 MU 100 MU 50 MU 50 MU 100 MU
6	48	m	r MI IS	/	l HP	Gesamtdosis incoBoNT/A Therapieschema: M. flexor hallucis brevis pedis M. soleus M. tibialis posterior M. gastrocnemius M. flexor plantaris brevis pedis	215 MU 20 MU 50 MU 75 MU 30 MU 40 MU	Gesamtdosis incoBoNT/A Therapieschema: M. triceps M. biceps brachii M. brachioradialis M. flexor carpi radialis M. flexor carpi ulnaris M. flexor digitorum superficialis M. flexor pollicis brevis	185 MU 30 MU 30 MU 20 MU 30 MU 20 MU 30 MU 25 MU
7	25	w	SHT	/	r HP	Gesamtdosis aboBoNT/A Therapieschema: M. soleus M. tibialis posterior	300 MU 100 MU 200 MU	Gesamtdosis	0 MU

aboBoNT/A = Abobotulinum Toxin Typ A, BG = Basalganglien, BoNT = Botulinumneurotoxin, CD = Dissektion der Carotiden, ES = eigene Schuhe, HP =Hemiparese, HR = hemorrhagisch, HS = hemispherisch, ICP = Infantile Cerebralparese, incoBoNT/A = Incobotulinum Toxin Typ A, IS = ischämisch, l = links, m = männlich, M. = Muskel, Musculus, MI = Infarkt der *Arteria cerebri media*, Mm. = Muskeln, *Musculi*, MU = Maus-Einheit/en, *mouse unit/s*, onaBoNT/A = Onabotulinum Toxin Typ A, OR = Orthese, r = rechts, SHT = Schädel-Hirn-Trauma, ST = Gehstock/-stöcke, THL = thalamisch, VG = Vibrationsgruppe, UP = Unterstützung durch eine Person, w = weiblich

Tabelle 5: Vergleich der behandlungsrelevanten Daten der VG und KG

Parameter	VG	Testung VG gegen KG		KG
Geschlecht	4 w / 3 m	Chi ² -Wert Asympt. Sig. (2seitig)	0; df=1 1; n.s.	4 w / 3 m
Krankheitsursache	3 ischämisch 4 nicht-ischämisch	Chi ² -Wert Asympt. Sig. (2seitig)	.286; df=1 .593; n.s.	4 ischämisch 3 nicht-ischämisch
hauptsächlich betroffene Seite	5 rechts; 2 links	Chi ² -Wert Asympt. Sig. (2seitig)	.311; df=1 .577; n.s.	4 rechts; 3 links
BoNT-Dosis (uDU) für den Arm	5 injiziert; 2 nicht injiziert	Mann-Whitney-U-Test		4 injiziert; 3 nicht injiziert
		Z	-0.588	
	MW 298	r	.1571	MW 377
	STABW 244	Asympt. Sig. (2seitig)	.556; n.s.	STABW 368
BoNT-Dosis (uDU) für das Bein	7 injiziert	Mann-Whitney-U-Test		7 injiziert
		Z	-0.321	
	MW 474	r	.0858	MW 530
	STABW 208	Asympt. Sig. (2seitig)	.748; n.s.	STABW 269

Asympt. = asymptotisch, KG = Kontrollgruppe, m = männlich, MW=Mittelwert; n.s. = nicht signifikant, r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, Sig. = Signifikanz, STABW = Standardabweichung, uDU = *unified dose units*, VG = Vibrationsgruppe, w = weiblich, Z = Z-Wert-Standardisierung

3.2.3 Vergleich der beiden Patientengruppen VG und KG bei Messungen nach dem Kontrollprotokoll

In einem ersten Schritt wird der Effekt einer Botulinumtoxin-Injektion auf das Gehen untersucht, das nach dem Kontrollprotokoll durchgeführt wird.

Da die VEL der primäre Zielparame-ter ist, werden schwerpunktmäßig die Parameter (Tabelle 7 und 8) dargestellt, die direkt mit der Ganggeschwindigkeit zusammenhängen: das sind zusätzlich zu VEL (Abb. 16), die CAD (Abb. 17), die Doppelschrittlänge, *double stride length* (STRIDEL, Abb. 18) sowie die Bipedalphase, des betroffenen, *double support of the affected leg* (DSAL, Abb. 19) und des nicht betroffenen Beins, *double support of the non-affected leg* (DSNAL, Abb. 20).

Zunächst wurden die Parameter des Baseline-Gehens (G1) der beiden Gruppe verglichen. Es wurde ein Mann-Whitney-U-Test für die Parameter VEL, CAD, STRIDEL, DSAL und DSNAL des ersten Gehens (G1) durchgeführt (Tabelle 6).

Graphisch dargestellt sind diese Ergebnisse zwischen VG (linker Balken) und KG (rechter Balken) zum Messzeitpunkt G1 in Abb. 16 bis 20 und in Tabellen 7 und 8.

Bis auf eine signifikant kürzere DSNAL ($p<.05$; $Z=-2.492$, $r=.666$; Tabelle 6, Abb. 20) in der VG fanden sich bei dieser Testung keine Signifikanzen.

Tabelle 6: Mann-Whitney-U-Testung zwischen VG und KG in G1 des Kontrollprotokolls

Parameter	VG	KG	Statistische Ergebnisse		
			Exakte Sig. [2*(1-seitige Sig.)]	Z	r
VG n = 7, KG n = 7	MW / STABW	MW / STABW			
VEL (m/s)	0,673 / 0,305	0,419 / 0,27	.128	-1.597	.426
CAD (1/min)	93,857 / 15,093	76,286 / 22,976	.128	-1.599	.427
STRIDEL (m)	0,826 / 0,299	0,612 / 0,238	.165	-1.469	.392
DSAL (s)	0,248 / 0,1	0,322 / 0,143	.259	-1.151	.307
DSNAL (s)	0,22 / 0,052	0,525 / 0,338	.011 / p < .05	-2.492	.666

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, *cadence*, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, *double support of the affected leg*, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, *double support of the non-affected leg*, G = Gehen, KG = Kontrollgruppe, m = Meter, min = Minute, n = Teilnehmerzahl, r = Korrelationskoeffizient nach Pearson, s = Sekunde, Sig. = Signifikanz, STRIDEL = Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL = Ganggeschwindigkeit, *gait velocity*, VG = Vibrationsgruppe

Im nächsten Schritt werden die VG und die KG mit Hilfe getrennter rm-ANOVAs hinsichtlich eines Veränderungseffektes des Gehens nach einer BoNT- Injektion untersucht. Es fanden nach der Baseline-Messung (G1) 2 Messwiederholungen (G2, G3) statt.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Abb. 16 bis 20, die numerische in Tabellen 7 und 8.

In der ANOVA für die VG findet sich in dem Vergleich von G2 mit G1 für VEL eine klare Verbesserung, die aber bei 2-seitiger Testung nicht signifikant ist [$p=0,05298$; vergl. Tabelle 7 und Abb. 16 (linker Balken)]. Aber die STRIDEL als sekundärer Zielparameter nimmt signifikant nach der BoNT-Injektion zu [Testung G2 gegen G1: $p<0,0088$ /vergleiche Tabelle 7 und Abb. 18 (linker Balken)]. In Tabelle 7 sind in der letzten Spalte die p -Werte mit signifikanten Veränderungen schwarz und die p -Werte mit Veränderungstendenzen blau eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

In der ANOVA für die KG weist kein Parameter eine signifikante Veränderung auf (Tabelle 8). Es fand sich für VEL, für CAD, für STRIDEL als auch für DSNAL eine nicht signifikante Abnahme 3 bis fünf Wochen nach Injektion.

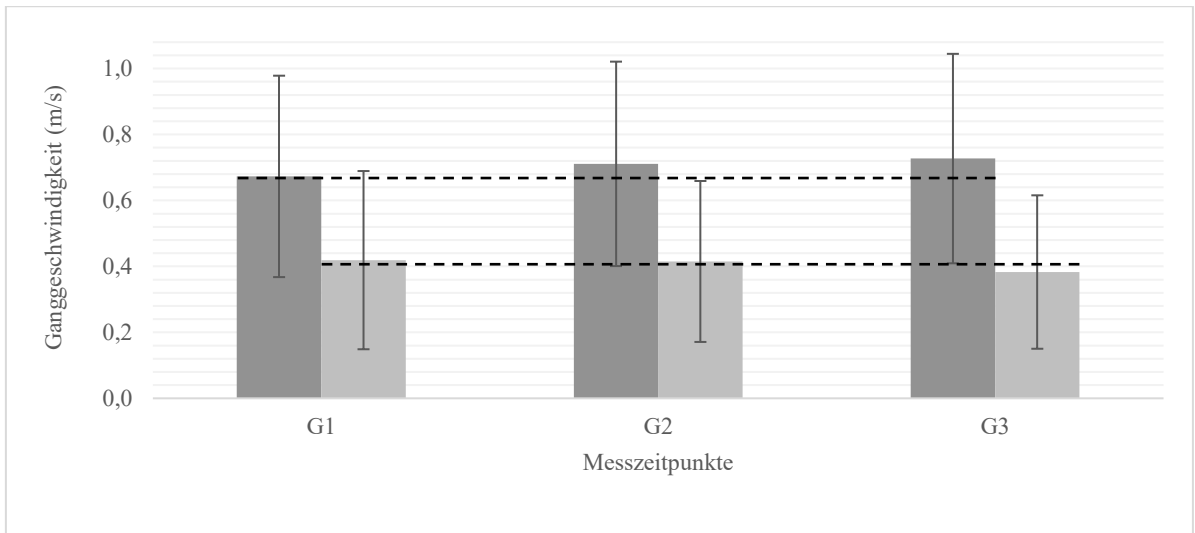


Abb. 16: Vergleich der Ganggeschwindigkeit (VEL)

Vergleich der 3 MW der Ganggeschwindigkeitsmessungen (G1, G2, G3) nach dem Kontrollprotokoll in der Vibrationsgruppe (VG; linke Säulen) und der Kontrollgruppe (KG; rechte Säulen). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, m = Meter, MW = Mittelwert/e, s = Sekunde

Signifikanzen: keine

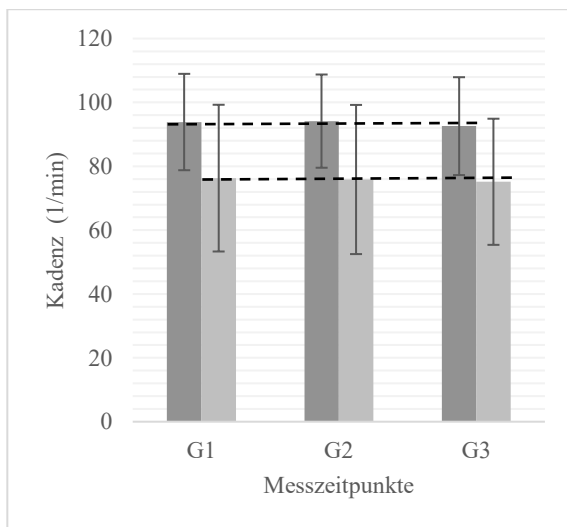


Abb. 17: Vergleich der Kadenzen (CAD)

Vergleich der 3 MW der Kadenzmessungen (G1, G2, G3) nach dem Kontrollprotokoll in der Vibrationsgruppe (VG; linke Säulen) und der Kontrollgruppe (KG; rechte Säulen). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt

G = Gehen, min = Minute, MW = Mittelwert/e

Signifikanzen: keine

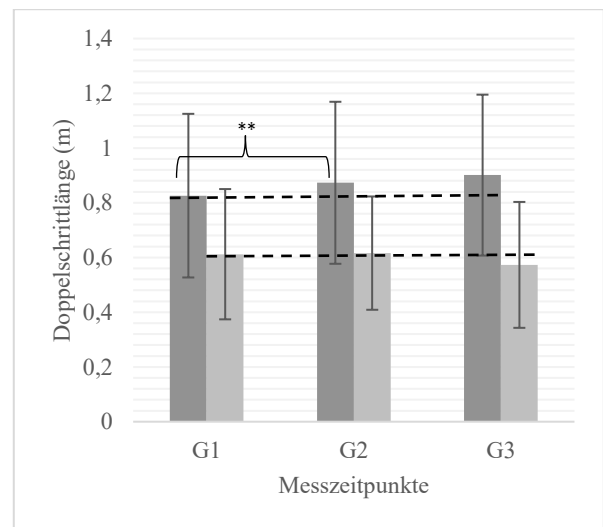


Abb. 18: Vergleich der Doppelschrittlänge (STRIDEL)

Vergleich der 3 MW der Doppelschrittlängen-Messungen (G1, G2, G3) nach dem Kontrollprotokoll in der Vibrationsgruppe (VG; linke Säulen) und der Kontrollgruppe (KG; rechte Säulen). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, m = Meter, MW = Mittelwert/e

Signifikanzen: ($p < .01$) = **

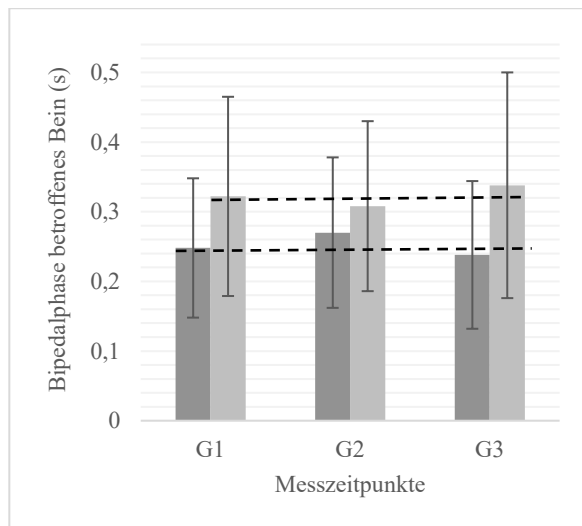


Abb. 19: Bipedalphase des betroffenen Beins (DSAL)

Vergleich der mittleren Bipedalphasen des betroffenen Beines der 3 Messungen (G1, G2, G3) nach dem Kontrollprotokoll in der Vibrationsgruppe (VG; linke Säulen) und der Kontrollgruppe (KG; rechte Säulen). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, s = Sekunde

Signifikanzen: keine

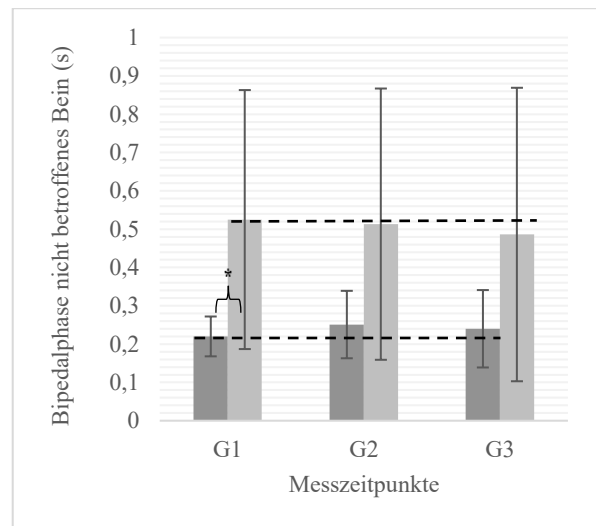


Abb. 20: Bipedalphase des nicht betroffenen Beins (DSNAL)

Vergleich der mittleren Bipedalphasen des nicht betroffenen Beines der 3 Messungen (G1, G2, G3) nach dem Kontrollprotokoll in der Vibrationsgruppe (VG; linke Säulen) und der Kontrollgruppe (KG; rechte Säulen). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, s = Sekunde

Signifikanzen: ($p < .05$) = *

Tabelle 7: Statistische Testung, Mittelwerte und Standardabweichungen der Gangparameter (VG, CAD, STRIDEL, DSAL und DSNAL) der VG im Kontrollprotokoll

Parameter	G1		G2		G3		Statistische Testung
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
VG n = 7							
VEL (m/s)	0,673	0,305	0,711	0,31	0,727	0,318	G2/1: $p = .053$; df = 1; $F = 5,781$ n.s.
CAD (1/min)	93,857	15,093	94,143	14,599	92,571	15,328	n.s.
STRIDEL (m)	0,826	0,299	0,873	0,296	0,901	0,294	G2/1: $p = .009$; df = 1; $F = 14,562$ sig. G3/1: $p = .084$; df = 1, $F = 4,299$ n.s.
DSAL (s)	0,248	0,1	0,27	0,108	0,238	0,106	n.s.
DSNAL (s)	0,22	0,052	0,251	0,088	0,24	0,101	n.s.

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, cadence, df = Freiheitsgrade, *degrees of freedom*, DSAL = Doppelstandphase des betroffenen Beines, double support of the affected leg, DSNAL = Doppelstandphase des nicht betroffenen Beines, double support of the non- affected leg, F = Streuung innerhalb der Stichproben, G = Gehen (unterschieden werden die Messzeitpunkte Gehen 1, Gehen 2, Gehen 3), m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, n.s. = nicht signifikant, s = Sekunde, sig. = signifikant, STABW = Standardabweichung, STRIDEL = Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL = Ganggeschwindigkeit, gait velocity, VG = Vibrationsgruppe, In der letzten Spalte sind die signifikanten Veränderungen schwarz und die Veränderungstendenzen blau eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

Tabelle 8: Statistische Testung, Mittelwerte und Standardabweichungen der Gangparameter (VG, CAD, STRIDEL, DSAL und DSNAL) der KG im Kontrollprotokoll

Parameter	G1		G2		G3		Statistische Testung
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
KG n = 7							
VEL (m/s)	0,419	0,27	0,415	0,244	0,383	0,233	n.s.
CAD (1/min)	76,286	22,976	75,857	23,355	75,143	19,752	n.s.
STRIDEL (m)	0,612	0,238	0,616	0,207	0,573	0,23	n.s.
DSAL (s)	0,322	0,143	0,308	0,122	0,338	0,162	n.s.
DSNAL (s)	0,525	0,338	0,513	0,354	0,486	0,383	n.s.

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, cadence, DSAL = Doppelstandphase des betroffenen Beines, double support of the affected leg, DSNAL = Doppelstandphase des nicht betroffenen Beines, double support of the non- affected leg, G = Gehen (unterschieden werden die Messzeitpunkte Gehen 1, Gehen 2, Gehen 3), KG = Kontrollgruppe, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, n.s. = nicht signifikant, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL = Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL = Ganggeschwindigkeit, gait velocity,

Als dritter Analyseschritt werden Gruppenkontraste gesucht. Dabei wird verglichen, ob sich in VG und KG Gangparameter während des Kontrollprotokolls nach der Injektionsbehandlung mit BoNT in das betroffene Bein unterschiedlich verändern (Abb. 16 bis 20)

Die 2-Gruppen rm-ANOVA zur Untersuchung der Kontraste zeigt:

- 1 für STRIDEL ein signifikant ($p < .023$) unterschiedliches Verhalten in VG im Vergleich zu KG:
In VG nimmt STRIDEL von 0,826 m (G1) auf 0,873 m (G2) und weiter auf 0,901 m (G3) drei bis fünf Wochen nach der BoNT-Injektion zu, während in KG STRIDEL von 0,612 m (G1) auf 0,573 m (G3) abnimmt.
- 2 für DSAL findet sich ein signifikanter ($p < .049$) Kontrast:
DSAL nimmt von 0,270 s (bei G2) in VG auf 0,238 s (bei G3) ab, während in KG DSAL von 0,308 s (G2) auf 0,338 s (G3) zunimmt.

Bei dem primären Zielparameter VEL findet sich eine klare ($p = 0,07429$) Kontrasttendenz:

in VG nimmt VEL von 0,673 m/s (G1) auf 0,711 m/s (G2) und 0,727 m/s (G3) zu während in KG VEL von 0,419 m/s (G1) auf 0,383 m/s (G3) abnimmt, aber dieser Kontrast ist nicht signifikant.

Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

3.2.4 Vergleich der GRF-Kurven bei einem Patienten bei Messungen nach dem Kontroll- und Vibrationsprotokoll

Bevor die eigentliche statistische Analyse der Interaktion zwischen Vibration und BoNT-Injektionen dargestellt wird, soll am Beispiel eines Teilnehmers an der Studie gezeigt werden, dass Patienten von der Kombination der beiden Maßnahmen deutlich profitieren können.

Dargestellt sind in der nachfolgenden Abb. 21 die GRF-Kurven eines 48jährigen Patienten aus VG (Patient 6 aus Tabelle 4) während des Gehens (G1, G2, G3) bei Messungen nach dem Kontrollprotokoll also ohne Vibration. Der nach einem Infarkt der Arteria cerebri media (MI) rechts linksseitig betroffene Patient ging ohne Gehstock und andere Hilfsmittel. Die BoNT-Injektion erfolgte mit incoBoNT/A in einer Dosierung von 215 MU in die Bein- und 185 MU in die Armmuskulatur. Im Vergleich zu einer Normalperson sind die GFR-Kurven des Patienten deutlich verändert. Der Patient übernimmt mehr Last mit dem rechten Bein: die Kraftniveaus des rechten Beines sind deutlich höher als die des linken Beines. Der normale zweigipflige Kraftverlauf der GRF-Kurven ist nicht mehr zu erkennen.

Die GRF-Kurven des Gehens vor (G1) und nach (G2) einer BoNT-Injektion ohne Vibration und vier Wochen nach der BoNT-Injektion (G3) unterscheiden sich kaum (vergl. die rechten Bildteile in Abb. 21; zum besseren Vergleich ist eine horizontale Linie beim Kraftniveau 400 N in den linken Bildteilen eingezeichnet).

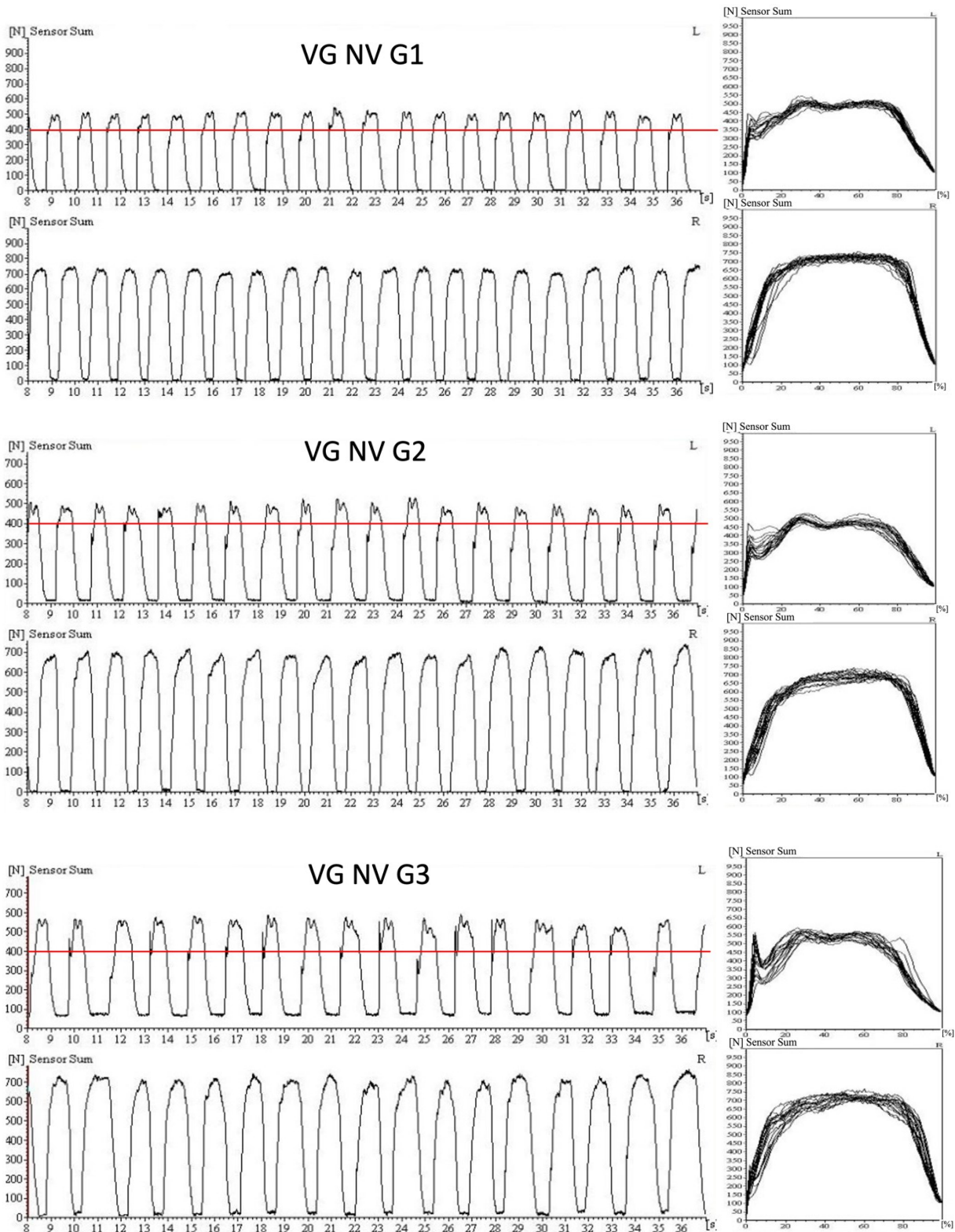


Abb. 21: GRF-Kurven des Gehens 1-3 eines Patienten der VG bei Messungen nach dem Kontrollprotokoll

Links: Der zeitliche Verlauf der Bodenreaktionskräfte des linken Fußes (L) in der oberen Reihe und darunter des rechten Fußes (R) eines 48jährigen mit spastischer Hemiparese links. Dargestellt sind untereinander das Gehen 1 bis 3 nach dem Kontrollprotokoll, also ohne Vibration (NV)

Rechts: Dargestellt sind die zeitlich auf einen Gangzyklus normierten Bodenreaktionskraftkurven des linken Fußes (oberer Teil) und des rechten Fußes (unterer Teil). Der Patient übernimmt nur langsam Kraft auf das betroffene Bein und entlastet auch langsam das betroffene Bein. Er steht überwiegend auf dem nichtbetroffenen Bein, auf das er schnell die Kraft verlagert. Eine wesentliche Veränderung der Kraftamplitude vor (G1, G2) und nach der Botulinumtoxin-Injektion (G3) lässt sich nicht erkennen.

GRF = *ground reaction force*, Bodenreaktionskraft/kräfte (BRK), N = Newton, Sensor Sum = Summation der Sensoren, V = Vibration, VG = Vibrationsgruppe

In der nachfolgenden Abb. 22 sind die GRF-Kurven während des Gehens (G1 = Ausgangswert, G3 = Messung nach zweimaliger Vibration, G4 = Messung vier Wochen nach BoNT-Injektion) desselben Patienten bei Messungen nach dem Vibrationsprotokoll dargestellt. Die BoNT-Injektion erfolgte in der gleichen Dosierung mit incoBoNT/A.

Die GRF-Kurven des Gehens vor (G1; oberer Teil der Abb. 22) und nach 2 VETs und einer BoNT-Injektion (G3; mittlerer Teil der Abb. 22) zeigen, dass die VEL zugenommen hat (vergleiche Schrittzahl von G1 und G3). Auf dem betroffenen Bein haben die Kraftamplituden zugenommen (vergl. die horizontalen Linien in den linken Bildteilen von Abb. 22). Vier Wochen nach der BoNT-Injektion (G4; unterer Teil von Abb. 22) hat die Kraftamplitude des betroffenen Beines noch einmal zugenommen.

Die Kraftmodulation der GRF-Kurven zeigt sogar wieder zwei Gipfel auf dem betroffenen Bein (Kamelhöcker), die der Kraftübernahme beim Aufsetzen des Fußes und dem Abdrücken vor der Schwungphase entsprechen. Diese physiologischen Peaks sind auf der erkrankten Seite während des Gehens G4 deutlicher ausgeprägt als zum Zeitpunkt G1 und G3. Dieser Patient gehörte zu den Patienten der VG, die berichteten, von der Kombination aus Vibration und BoNT-Injektion deutlich zu profitieren.

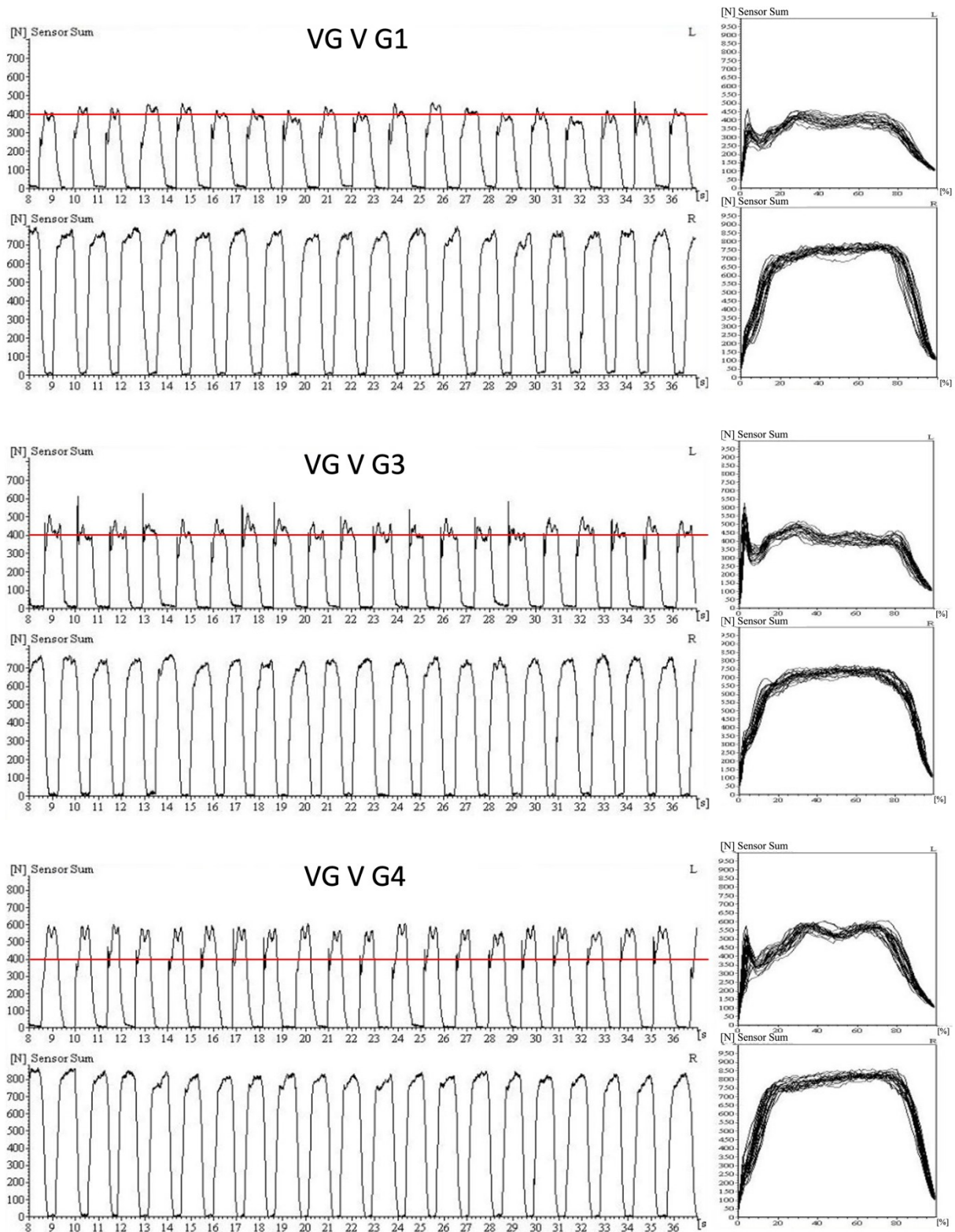


Abb. 22: GRF-Kurven desselben Patienten wie in Abb. 21 bei Messungen nach dem Vibrationsprotokoll Links: ist der zeitliche Ablauf der Bodenreaktionskräfte des linken Fußes (L) in der oberen Reihe und darunter des rechten Fußes (R) während des Gehens 1, 3 und 4 nach dem Vibrationsprotokoll dargestellt.

Rechts: sind die Bodenreaktionskraftkurven der einzelnen Schritte nach Normierung auf dieselbe Dauer überlagert dargestellt (linker Fuß: oberer Teil; rechter Fuß: unterer Teil). Die physiologische „Kamelhöcker“-Form der Bodenreaktionskraftkurven ist in G4 klar zu erkennen. Im Vergleich zu Gehen1 hat die Amplitude nach der Botulinumtoxin-Injektion (G4) zugenommen.

GRF = *ground reaction force*, Bodenreaktionskraft/kräfte (BRK), N = Newton, Sensor Sum = Summation der Sensoren, V = Vibration, VG = Vibrationsgruppe

3.2.5 Vergleich des Gehens vor und nach einer VET-Einheit

Bevor die Interaktion von VET und BoNT-Injektionen analysiert wird, soll zunächst einmal der Vibrationseffekt untersucht werden. Entsprechend dem Vibrationsprotokoll (Abb. 5) mussten die Patienten 5x die abgemessene Gehstrecke zurücklegen, mussten 3x eine VET-Einheit durchführen und wurden einmal mit BoNT injiziert. Eine VET-Einheit der Spastikstudie besteht aus 5 min VET, 2 min Pause und erneuten 5 min VET.

Das Vibrationsprotokoll erlaubt zweimal, den kurzfristigen Effekt einer VET-Einheit zu analysieren: Zum einen kann das Gehen vor (G1) und nach (G2) der ersten Trainingseinheit VET1 analysiert werden, und zum anderen das Gehen vor (G4) und nach (G5) der Trainingseinheit VET3 drei bis fünf Wochen nach der BoNT-Injektion.

Dafür wurde eine rm-ANOVA nur für die VG gerechnet. Für keinen Parameter konnte eine signifikante Veränderung zwischen G2 und G1 oder zwischen G5 und G4 nachgewiesen werden. Eine einzelne VET war also nicht intensiv genug, in der GVG eine signifikante Veränderung der gewählten Parameter zu bewirken. In Abb. 23 bis 27 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der fünf Parameter VEL, CAD, STRIDEL, DSAL und DSNAL graphisch und in Tabelle 9 numerisch dargestellt. Es wurden in der letzten Spalte die p -Werte mit signifikanten Veränderungen schwarz und die p -Werte mit Veränderungstendenzen blau eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

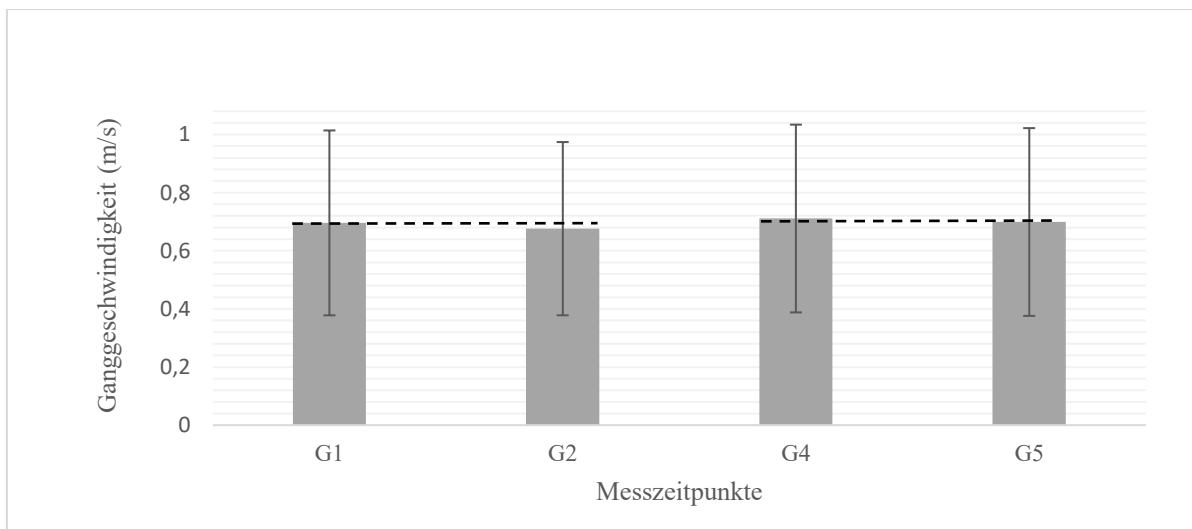


Abb. 23: VEL in der VG vor und nach einer VET-Einheit

Vergleich der mittleren Ganggeschwindigkeit (VEL) der Vibrationsgruppe (VG) vor (G1) und nach (G2) der ersten VET-Einheit (VET1) und vor (G4) und nach (G5) der dritten VET-Einheit (VET3). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, m = Meter, s = Sekunde, VET = Vibrationsergometrie training

Signifikanzen: keine

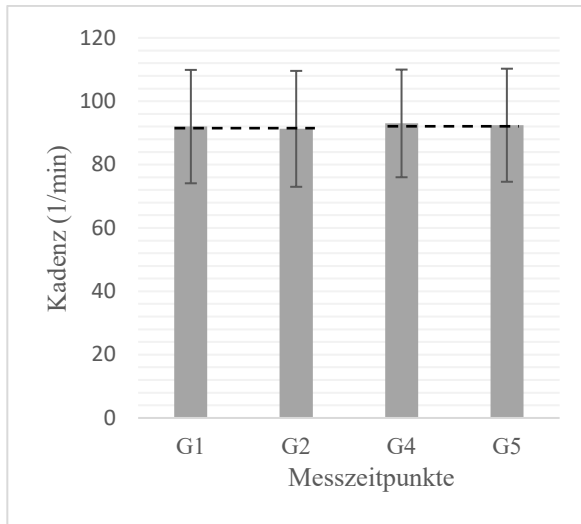


Abb. 24: CAD in der VG vor und nach einer VET-Einheit

Vergleich der mittleren Kadenz (CAD) in der Vibrationsgruppe (VG) vor (G1) und nach (G2) der ersten VET-Einheit (VET1) und vor (G4) und nach (G5) der dritten VET-Einheit (VET3). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, min = Minute, VET = Vibrationsergometriettraining

Signifikanzen: keine

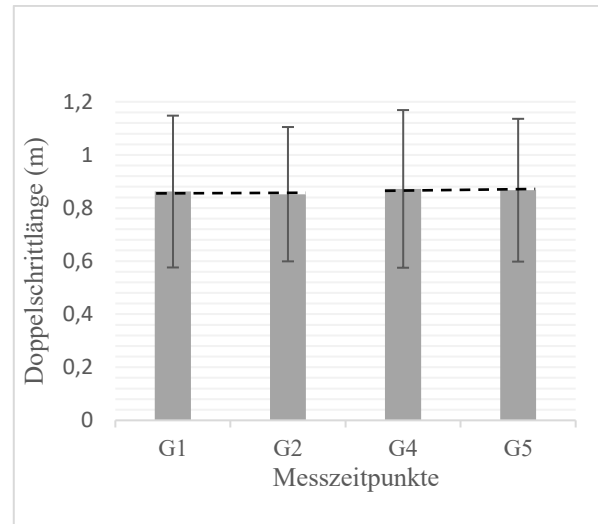


Abb. 25: STRIDEL in der VG vor und nach einer VET-Einheit

Vergleich der mittleren Doppelschrittlängen (STRIDEL) in der Vibrationsgruppe (VG) vor (G1) und nach (G2) der ersten VET-Einheit (VET1) und vor (G4) und nach (G5) der dritten VET-Einheit (VET3). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, m = Meter, VET = Vibrationsergometriettraining

Signifikanzen: keine

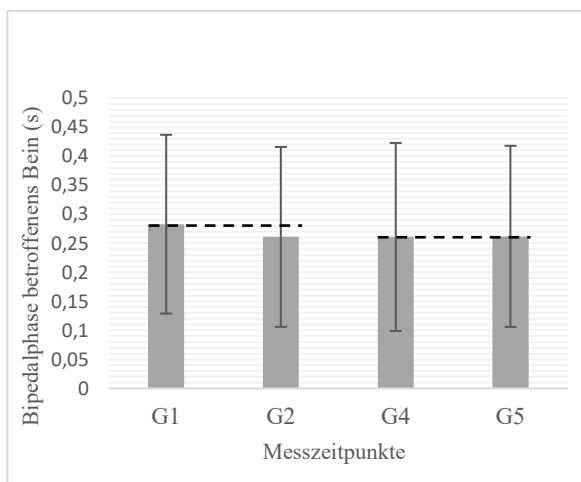


Abb. 26: DSAL in der VG vor und nach einer VET-Einheit

Vergleich der mittleren Bipedalphasen des betroffenen Beines (DSAL) in der Vibrationsgruppe (VG) vor (G1) und nach (G2) der ersten VET-Einheit (VET1) und vor (G4) und nach (G5) der dritten VET-Einheit (VET3). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, s = Sekunde, VET = Vibrationsergometriettraining

Signifikanzen: keine

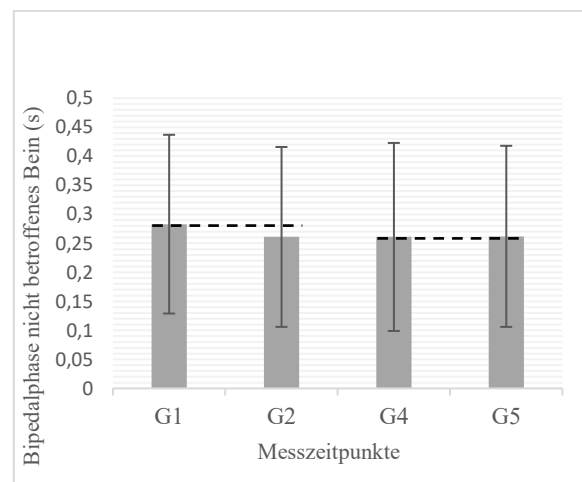


Abb. 27: DSNAL in der VG vor und nach einer VET-Einheit

Vergleich der mittleren Bipedalphasen des nicht betroffenen Beines (DSNAL) in der Vibrationsgruppe (VG) vor (G1) und nach (G2) der ersten VET-Einheit (VET1) und vor (G4) und nach (G5) der dritten VET-Einheit (VET3). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, s = Sekunde, VET = Vibrationsergometriettraining

Signifikanzen: keine

Tabelle 9: MW und STABW von fünf Gangparametern des Gehens 1 bis 5 in der VG nach dem Vibrationsprotokoll

Parameter	G1		G2		G3		G4		G5		Statistische Testung der Messwiederholungen
	vor VET1		nach VET1		nach VET2		vor VET3		nach VET3		
VG n = 7	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
VEL (m/s)	0,696	0,318	0,676	0,298	0,735	0,306	0,711	0,323	0,699	0,315	G2/3: $p = .015$; df = 1; $F = 11,247$ sig.
CAD (1/min)	92	17,898	91,286	18,3	95,429	17,971	93	17	92,429	17,85	G2/3: $p = .036$; df = 1; $F = 7,292$ sig.
STRIDEL (m)	0,862	0,286	0,852	0,253	0,886	0,253	0,872	0,297	0,867	0,269	G2/3: $p = .024$; df = 1; $F = 8,988$ sig.
DSAL (s)	0,283	0,154	0,261	0,155	0,241	0,13	0,261	0,162	0,262	0,156	G3/1: $p = .023$; df = 1; $F = 9,150$ sig.
DSNAL (s)	0,232	0,072	0,227	0,057	0,207	0,036	0,236	0,067	0,226	0,058	G2/3: $p = .091$; df = 1; $F = 4,041$ n.s. G3/4: $p = .072$; df = 1; $F = 4,740$ n.s.

CAD = Kadenz oder Schrittfrequenz, cadence, df = Freiheitsgrade (*degrees of freedom*), DSAL = Doppelstandphase des betroffenen Beines, double support of the affected leg, DSNAL = Doppelstandphase des nicht betroffenen Beines, double support of the non-affected leg, F = Streuung innerhalb der Stichproben, G = Gehen (unterschieden werden die Messzeitpunkte Gehen 1, Gehen 2, Gehen 3, Gehen 4 und Gehen 5), m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, n.s. = nicht signifikant, s = Sekunde, sig. = signifikant, STABW = Standardabweichung, STRIDEL = Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL = Ganggeschwindigkeit, gait velocity, VET = Vibrationsergometrie-Training, VG = Vibrationsgruppe,

In der letzten Spalte sind die signifikanten Veränderungen schwarz und die Veränderungstendenzen blau eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

3.2.6 Vergleich des Gehens vor und nach zwei VETs

Angesichts des in der EDB-Studie nachgewiesenen Kurzzeiteffektes entstand die Idee, auch in der Spastikstudie einen Kurzzeiteffekt nach einer VET beim Gehen von Patienten mit Hemispastik nachzuweisen, wohl wissend, dass signifikante funktionelle Verbesserungen des Gehens nicht einfach nachzuweisen sind. Das Vibrationsprotokoll lässt auch die Analyse des Gehens nach zwei VETs zu, indem das Gehen G1 mit dem Gehen G3 verglichen wird. Dabei ist aber zu bedenken, dass zwischen dem Gehen G2 und G3 nicht nur die zweite Trainingseinheit VET2 liegt, sondern auch die leicht schmerzhafteste BoNT-Injektion. Da Schmerzen häufig zu einer Spastik-Verstärkung führen, war nicht unbedingt zu erwarten, dass sich bei möglicherweise negativem Einfluss der BoNT-Injektion und bei fehlendem Anstieg zwischen G1 und G2 in VEL, CAD und STRIDEL ein Anstieg zwischen G1 und G3 von VEL, CAD und STRIDEL zeigen würde. Der primäre Zielparameter VEL nahm jedoch nach zwei VETs zu. VEL stieg von 0,696 m/s (G1) auf 0,735 m/s (G3). Es ergab sich ein signifikanter Anstieg ($p = .015$) von G3 (0,735 m/s) gegenüber G2 (0,676 m/s). Zusätzlich zu der graphischen Darstellung in Abb. 28 erfolgt die numerische Darstellung in Tabelle 8.

Auch CAD und STRIDEL nahmen nach zwei VETs zu. CAD stieg von 92,00 1/min (G1) auf 95,429 1/min (G3). STRIDEL stieg von 0,862 m (G1) auf 0,886 m (G3). Für die CAD und STRIDEL ergaben sich ebenfalls signifikante Anstiege von G3 gegenüber G2. CAD stieg von 91,286 1/min (G2) auf 95,429 1/min (G3). STRIDEL stieg von 0,852 m (G2) auf 0,886 m (G3). [CAD ($p=.036$), Abb. 29/Tabelle 9 und STRIDEL ($p=.024$), Abb. 30/Tabelle 9].

DSAL nahm signifikant ($p=.023$) nach 2 VETs ab [G3 (0,241 s) versus G1 (0,283 s); vergl. Abb. 31 und Tabelle 8]. Bereits nach einer VET hatte sich eine nicht-signifikante Besserung abgezeichnet [vergl. G1 (0,283 s) und G2 (0,261) in Abb. 31 und Tabelle 9], aber nach 2 VETs war die Abnahme von DSAL noch deutlicher.

Für DSNAL ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (vergl. Abb. 32 und Tabelle 9), jedoch ebenfalls tendenzielle Abnahmen der Mittelwerte von G1 zu G2 ($p=.091$) und von G2 zu G3 ($p=.072$).

In Tabelle 9 sind die Signifikanzen aller Parameter schwarz, die Tendenzen blau dargestellt. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

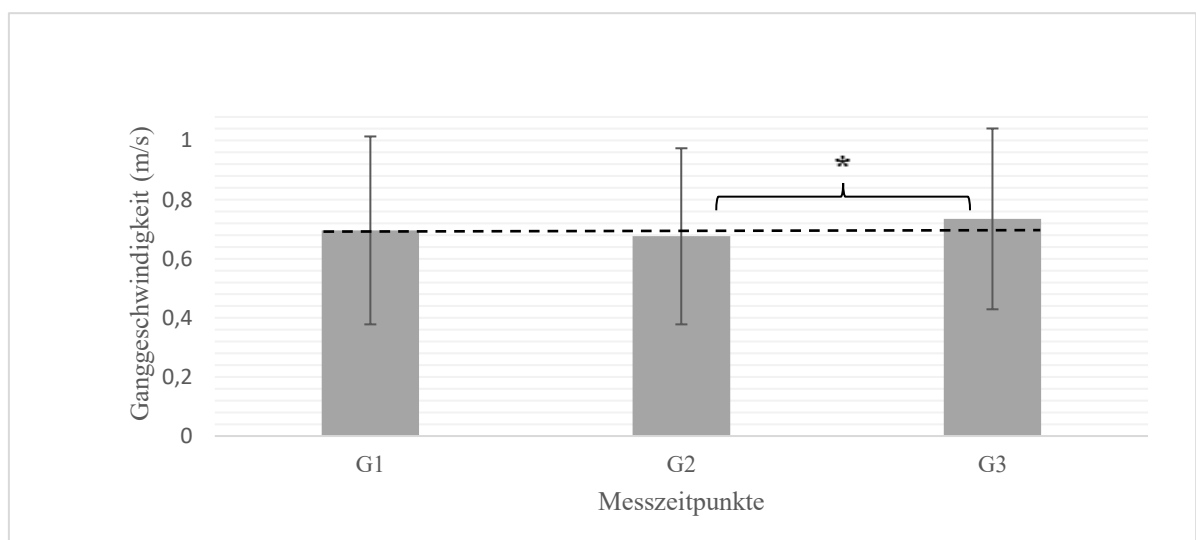


Abb. 28: VEL in der VG vor und nach zwei VET-Einheiten

Vergleich der mittleren Ganggeschwindigkeit (VEL) in der Vibrationsgruppe (VG) vor (G1) und nach (G3) zwei VET-Einheiten (VET1 und VET2). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, m = Meter, s = Sekunde, VET = Vibrationsergometrie-Training

Signifikanzen: ($p < .05$) = *

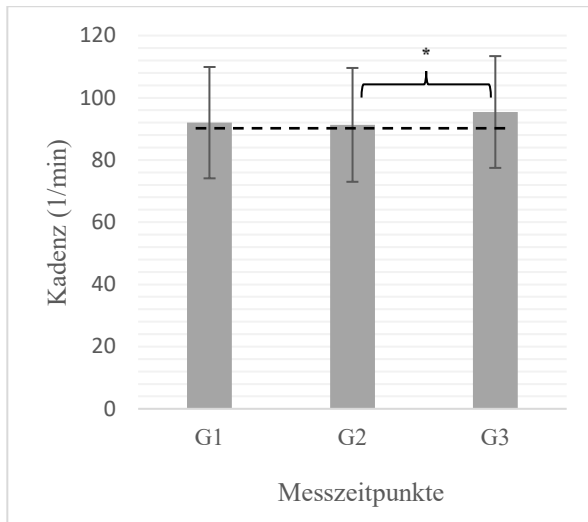


Abb. 29: CAD in der VG vor und nach zwei VET-Einheiten

Vergleich der mittleren Kadenzen (CAD) in der Vibrationsgruppe (VG) vor (G1) und nach (G3) zwei VET-Einheiten (VET1 und VET2). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, min = Minute, VET = Vibrationsergometrie-training

Signifikanzen: ($p < .05$) = *

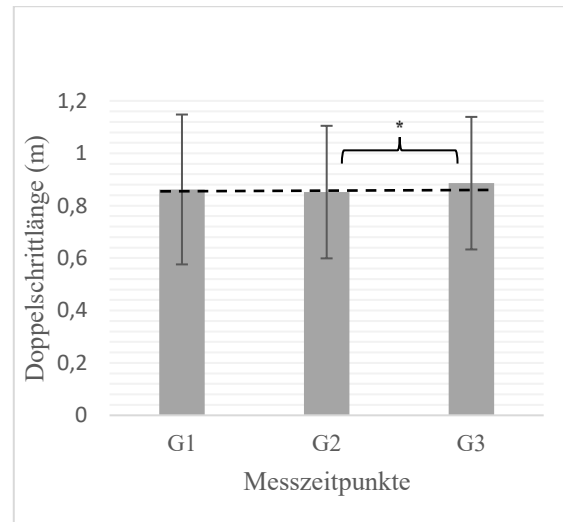


Abb. 30: STRIDEL in der VG vor und nach zwei VET-Einheiten

Vergleich der mittleren Doppelschrittlängen (STRIDEL) in der Vibrationsgruppe (VG) vor (G1) und nach (G3) zwei VET-Einheiten (VET1 und VET2). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, m = Meter, VET = Vibrationsergometrie-training

Signifikanzen: ($p < .05$) = *

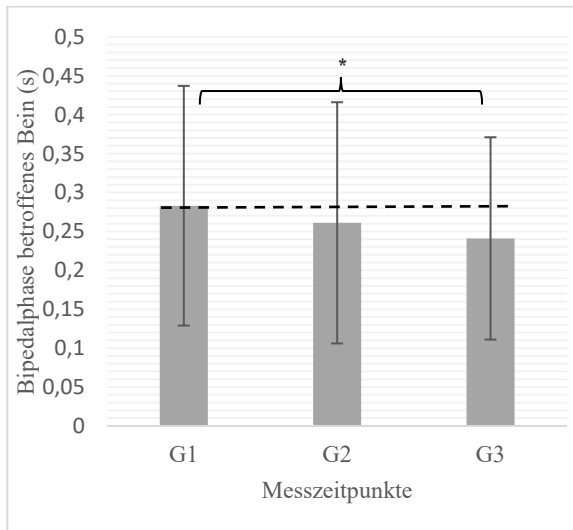


Abb. 31: DSAL in der VG vor und nach zwei VET-Einheiten

Vergleich der mittleren Bipedalphasen des betroffenen Beines (DSAL) in der Vibrationsgruppe (VG) vor (G1) und nach (G3) zwei VET-Einheiten (VET1 und VET2). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, s = Sekunde, VET = Vibrationsergometrie-training

Signifikanzen: ($p < .05$) = *

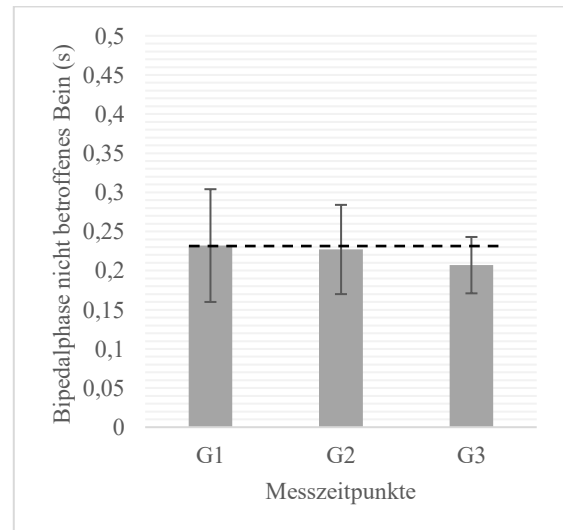


Abb. 32: DSNAL in der VG vor und nach zwei VET-Einheiten

Vergleich der mittleren Bipedalphasen des nicht betroffenen Beines (DSNAL) in der Vibrationsgruppe (VG) vor (G1) und nach (G3) zwei VET-Einheiten (VET1 und VET2). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, s = Sekunde, VET = Vibrationsergometrie-training

Signifikanzen: keine

3.2.7 Graphische Übersicht der Gangparameter VEL, CAD, STRIDEL, DSAL und DSNAL über alle 5 Messzeitpunkte nach dem Vibrationsprotokoll

Trotz der Gefahr der Redundanz werden abschließend zur Vervollständigung und besseren Übersicht die Mittelwerte der Parameter des Gehens nach dem Vibrationsprotokoll und deren Standardabweichungen als Fehlerbalken für alle fünf Messungen des Gehens (G1, G2, G3, G4, G5) für alle fünf untersuchten Gangparameter graphisch dargestellt. (Abb. 33 bis 37).

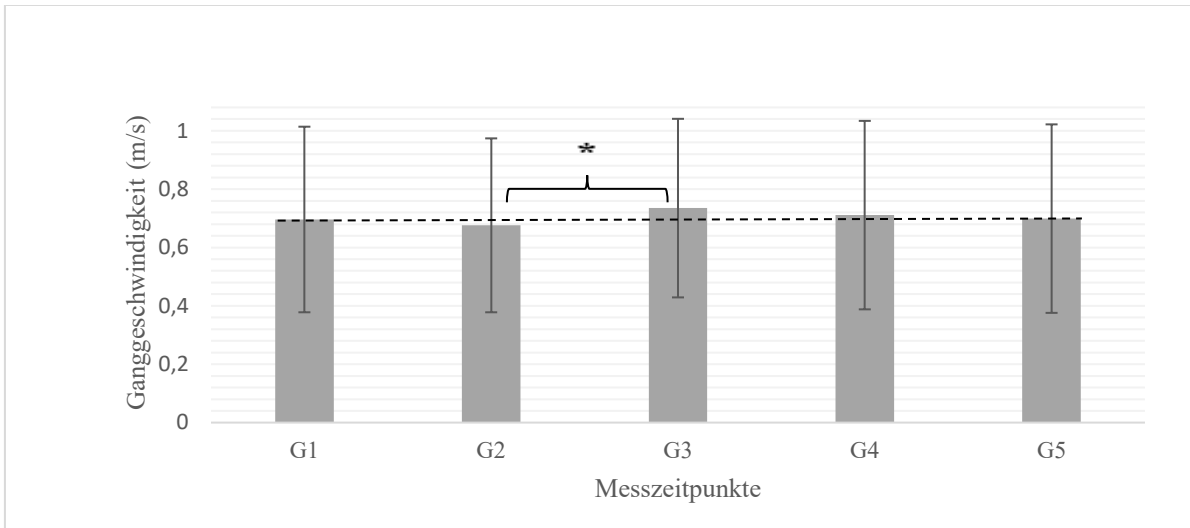


Abb. 33: Übersicht über alle fünf Ganggeschwindigkeitsmessungen (VEL) in der VG

Vergleich der Mittelwerte aller 5 Messungen (G1, G2, G3, G4, G5) der Ganggeschwindigkeiten in der Vibrationsgruppe (VG). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, m = Meter, s = Sekunde

Signifikanzen: ($p < .05$) = *

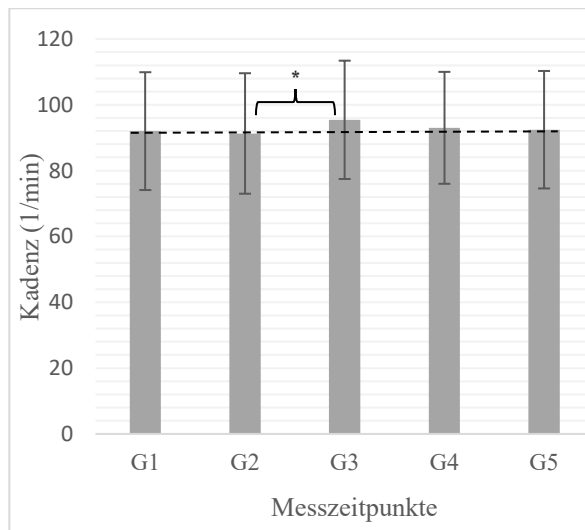


Abb. 34: Übersicht über alle fünf Kadenzmessungen (CAD) in der VG

Vergleich aller Mittelwerte der 5 Messungen (G1, G2, G3, G4, G5) der Kadenzen in der Vibrationsgruppe (VG). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, min = Minute

Signifikanzen: ($p < .05$) = *

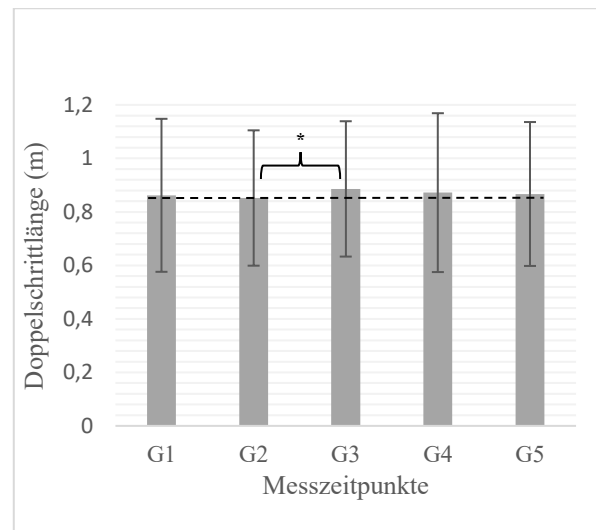


Abb. 35: Übersicht über alle fünf Messungen der Doppelschrittlängen (STRIDEL) in der VG

Vergleich der Mittelwerte aller 5 Messungen (G1, G2, G3, G4, G5) der Doppelschrittlängen in der Vibrationsgruppe (VG). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, m = Meter

Signifikanzen: ($p < .05$) = *

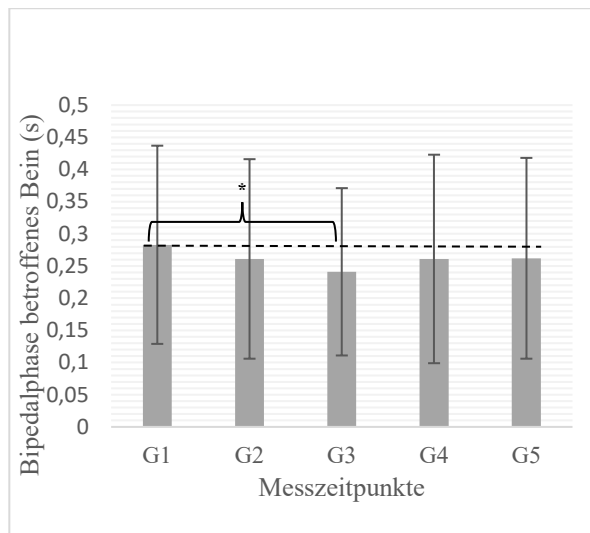


Abb. 36: Übersicht über alle fünf Messungen der Bipedalphasen des betroffenen Beines (DSAL) in der VG

Vergleich der Mittelwerte aller 5 Messungen (G1, G2, G3, G4, G5) der Bipedalphasen des betroffenen Beines in der Vibrationsgruppe (VG). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, s = Sekunde

Signifikanzen: ($p < .05$) = *

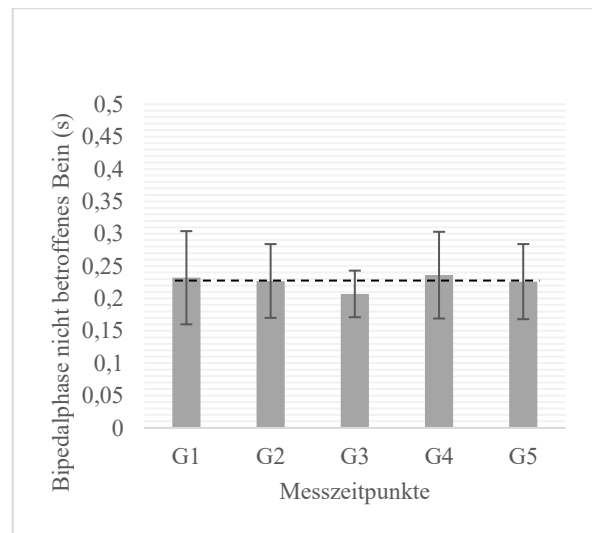


Abb. 37: Übersicht über alle fünf Messungen der Bipedalphasen des nicht betroffenen Beines (DSNAL) in der VG

Vergleich der Mittelwerte aller 5 Messungen (G1, G2, G3, G4, G5) der Bipedalphasen des nicht betroffenen Beines in der Vibrationsgruppe (VG). Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

G = Gehen, s = Sekunde

Signifikanzen: keine

3.2.8 Vergleich des Vibrations- und BoNT-Effekts in der VG

In diesem Abschnitt wird die Hypothese getestet, ob sich mit Hilfe des Gehens ein additiver, verstärkender Effekt von VR auf die Wirkung von BoNT nachweisen lässt. Auf Grund der EBD-Studie, die eine massive Verstärkung der Wirkung von BoNT/A durch wiederholtes VET bei einer Normalperson gezeigt hatte, war die Hypothese formuliert worden (Kapitel 1.6), dass bei Patienten mit spastischem Syndrom durch ein VET vor und nach BoNT-Injektion die Wirkung von BoNT verstärkt wird, was sich in einer Besserung von Gangparametern zeigen sollte.

Um diese Hypothese zu testen, wurde einerseits der Unterschied des Gehens G4 im Vergleich zu dem initialen Gehen G1 bei Messungen nach dem Vibrationsprotokoll bestimmt. Es wird also durch diesen Vergleich der Einfluss von zwei VETs (VET1 zwischen G1 und G2 und VET2 zwischen G2 und G3) und einer BoNT-Injektion erfasst, und mit dem Unterschied des Gehens G3 im Vergleich zu dem initialen Gehen G1 bei Messungen nach dem Kontrollprotokoll in der VG verglichen, (der nur den BoNT-Effekt erfasst). Der Vergleich von G1 und G3 in VG nach dem Kontrollprotokoll war schon weiter oben analysiert worden (Tabelle 7; Abb. 16 bis 20). Der Vergleich von G4 und G1 zeigt konsistent Verbesserungen für die Mittelwerte aller analysierten Gangparameter (Tabelle 9 und Abb. 38 bis 42). Diese Verbesserungen waren aber nicht signifikant und insbesondere nicht größer (VEL, STRIDEL, DSAL, DSNAL) oder nur geringfügig größer (CAD) als der Unterschied zwischen den Parametern des Gehens 3 und des Gehens 1 nach dem Kontrollprotokoll (Tabelle 10).

Damit konnte in der vorliegenden Untersuchungsserie keine signifikante Wirkungssteigerung von BoNT durch VET mit Hilfe der hier gewählten funktionellen Gangparameter und den gewählten Signifikanzniveaus nachgewiesen werden.

Mögliche Gründe, warum dennoch EDB- und Spastik-Studie miteinander gut kompatibel sind, werden im Folgenden ausführlich diskutiert.

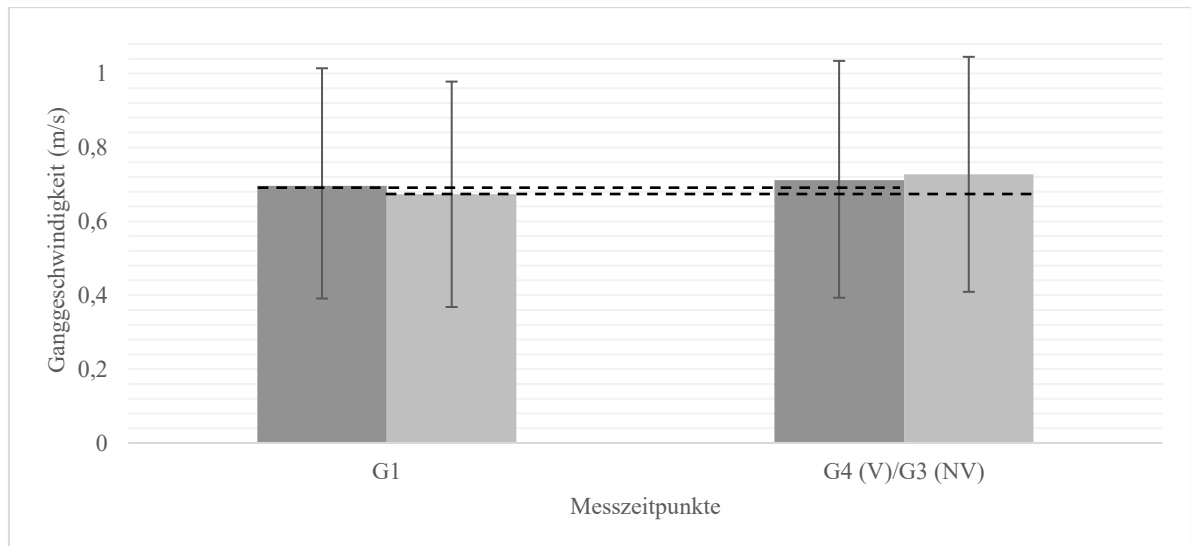


Abb. 38: Vergleich der Ganggeschwindigkeit des BoNT-Effektes ohne und mit VET in der VG

Vergleich der mittleren Ganggeschwindigkeit (VEL) vor (G1) und 3 bis 5 Wochen nach einer BoNT-Injektion (G4), wenn die Vibrationsgruppe (VG) nach dem Vibrationsprotokoll (dunkle Balken) untersucht wurde und eine VET-Einheit vor (VET1) und eine VET-Einheit nach der BoNT-Injektion (VET2) erhielt.

Ebenfalls Vergleich der mittleren Ganggeschwindigkeit der VG unmittelbar vor der BoNT-Injektion (G1) und 3 bis 5 Wochen nach der BoNT-Injektion (G3) nach dem Kontrollprotokoll (helle Balken) ohne Vibration. Das Kontrollprotokoll erfolgte mindestens ein halbes Jahr nach dem Vibrationsprotokoll.

Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

BoNT = Botulinum Neurotoxin/e, Botulinumtoxin/e, G = Gehen, m = Meter, NV = keine Vibration, *no vibration*, s = Sekunde, V = Vibration, VET = Vibrationsergometrie-Training

Signifikanzen: keine

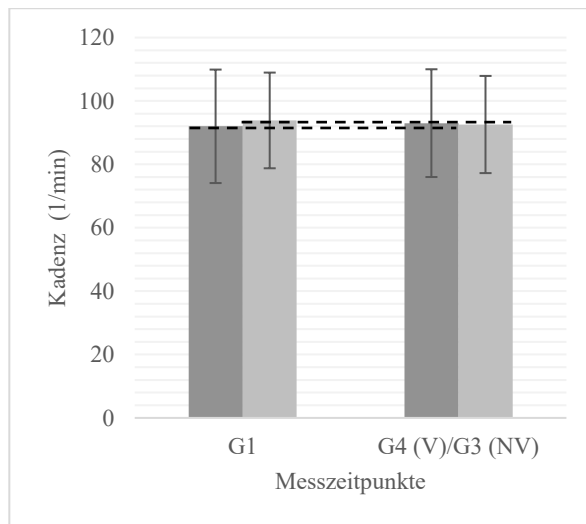


Abb. 39: Vergleich der Kadenz des BoNT-Effektes ohne und mit VET in der VG

Vergleich der mittleren Kadenzen (CAD) vor (G1) und 3 bis 5 Wochen nach einer BoNT-Injektion (G4), wenn die Vibrationsgruppe (VG) nach dem Vibrationsprotokoll (dunkle Balken) untersucht wurde und eine VET-Einheit vor (VET1) und eine VET-Einheit nach der BoNT-Injektion (VET2) erhielt. Ebenfalls Vergleich der mittleren CAD der VG unmittelbar vor der BoNT-Injektion (G1) und 3 bis 5 Wochen nach der BoNT-Injektion (G3) nach dem Kontrollprotokoll (helle Balken) ohne Vibration. Das Kontrollprotokoll erfolgte mindestens ein halbes Jahr nach dem Vibrationsprotokoll. Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

BoNT = Botulinum Neurotoxin/e, Botulinumtoxin/e, G = Gehen, m = Meter, NV = keine Vibration, *no vibration*, s = Sekunde, V = Vibration, VET = Vibrationsergometrie-training

Signifikanzen: keine

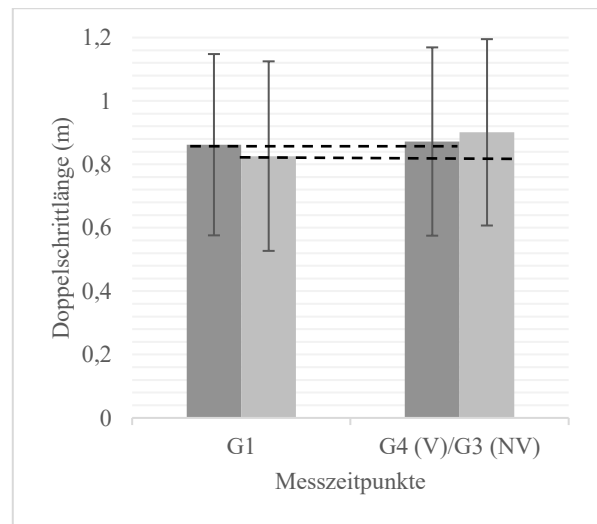


Abb. 40: Vergleich der Doppelschrittlänge des BoNT-Effektes ohne und mit VET in der VG

Vergleich der mittleren Doppelschrittlänge (STRIDEL) vor (G1) und 3 bis 5 Wochen nach einer BoNT-Injektion (G4), wenn die Vibrationsgruppe (VG) nach dem Vibrationsprotokoll (dunkle Balken) untersucht wurde und eine VET-Einheit vor (VET1) und eine VET-Einheit nach der BoNT-Injektion (VET2) erhielt. Ebenfalls Vergleich der mittleren STRIDEL der VG unmittelbar vor der BoNT-Injektion (G1) und 3 bis 5 Wochen nach der BoNT-Injektion (G3) nach dem Kontrollprotokoll (helle Balken) ohne Vibration. Das Kontrollprotokoll erfolgte mindestens ein halbes Jahr nach dem Vibrationsprotokoll. Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

BoNT = Botulinum Neurotoxin/e, Botulinumtoxin/e, G = Gehen, m = Meter, NV = keine Vibration, *no vibration*, s = Sekunde, V = Vibration, VET = Vibrationsergometrie-training

Signifikanzen: keine

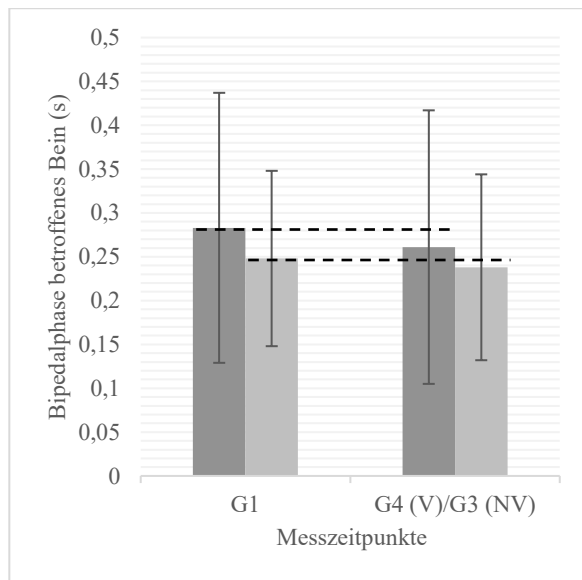


Abb. 41: Vergleich der Bipedalphase des betroffenen Beins des BoNT-Effektes ohne und mit VET in der VG

Vergleich der mittleren Bipedalphasen des betroffenen Beines (DSAL) vor (G1) und 3 bis 5 Wochen nach einer BoNT-Injektion (G4), wenn die Vibrationsgruppe (VG) nach dem Vibrationsprotokoll (dunkle Balken) untersucht wurde und eine VET-Einheit vor (VET1) und eine VET-Einheit nach der BoNT-Injektion (VET2) erhielt. Ebenfalls Vergleich der mittleren DSAL der VG unmittelbar vor der BoNT-Injektion (G1) und 3 bis 5 Wochen nach der BoNT-Injektion (G3) nach dem Kontrollprotokoll (helle Balken) ohne Vibration. Das Kontrollprotokoll erfolgte mindestens ein halbes Jahr nach dem Vibrationsprotokoll. Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

BoNT = Botulinum Neurotoxin/e, Botulinumtoxin/e, G = Gehen, m = Meter, NV = keine Vibration, *no vibration*, s = Sekunde, V = Vibration, VET = Vibrationsergometrie-training

Signifikanzen: keine

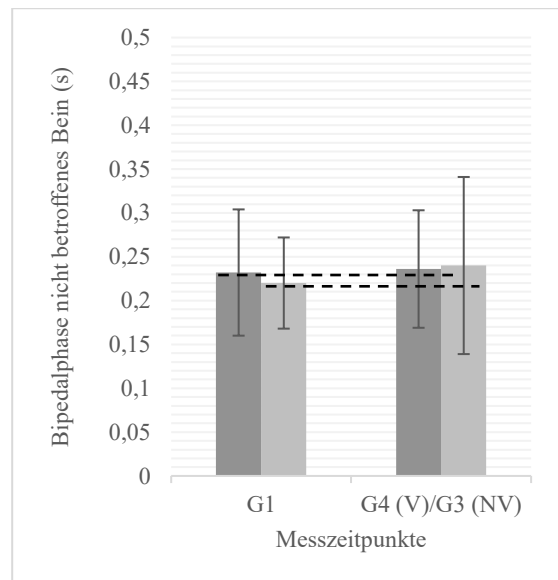


Abb. 42: Vergleich der Bipedalphase des nicht betroffenen Beins des BoNT-Effektes ohne und mit VET in der VG

Vergleich der mittleren Bipedalphasen des nicht betroffenen Beines (DSNAL) vor (G1) und 3 bis 5 Wochen nach einer BoNT-Injektion (G4), wenn die Vibrationsgruppe (VG) nach dem Vibrationsprotokoll (dunkle Balken) untersucht wurde und eine VET-Einheit vor (VET1) und eine VET-Einheit nach der BoNT-Injektion (VET2) erhielt. Ebenfalls Vergleich der mittleren DSNAL der VG unmittelbar vor der BoNT-Injektion (G1) und 3 bis 5 Wochen nach der BoNT-Injektion (G3) nach dem Kontrollprotokoll (helle Balken) ohne Vibration. Das Kontrollprotokoll erfolgte mindestens ein halbes Jahr nach dem Vibrationsprotokoll. Die jeweiligen Standardabweichungen sind als Fehlerbalken dargestellt.

BoNT = Botulinum Neurotoxin/e, Botulinumtoxin/e, G = Gehen, m = Meter, NV = keine Vibration, *no vibration*, s = Sekunde, V = Vibration, VET = Vibrationsergometrie-training

Signifikanzen: keine

Tabelle 10: Unterschied G4 versus G1 nach dem Vibrationsprotokoll und G3 versus G1 nach dem Kontrollprotokoll

Parameter	Vibrationsprotokoll VG n = 7 Keine Signifikanzen zwischen G1/G4 (siehe Tabelle 7)			Kontrollprotokoll VG n = 7 Keine Signifikanzen zwischen G1/G3 (siehe Tabelle 8)		
	G1 Mittelwerte	G4 Mittelwerte	Differenz G1-G4	G1 Mittelwerte	G3 Mittelwerte	Differenz G1-G3
VEL (m/s)	0,696	0,711	-0,015	0,673	0,727	-0,054
CAD (1/min)	92	93	-1,00	93,857	92,571	1,286
STRIDEL (m)	0,862	0,872	-0,01	0,826	0,901	-0,075
DSAL (s)	0,283	0,261	0,022	0,248	0,238	0,01
DSNAL (s)	0,232	0,236	-0,004	0,22	0,24	-0,02

CAD = Kadenz , Schrittfrequenz, cadence, DSAL = Doppelstandphase des betroffenen Beines, double support of the affected leg, DSNAL = Doppelstandphase des nicht betroffenen Beines, double support of the non- affected leg, G = Gehen (unterschieden werden die Messzeitpunkte Gehen 1, Gehen 4 des Vibrationsprotokolls und Gehen 1 und Gehen 3 des Kontrollprotokolls), m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, s = Sekunde, STRIDEL= Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL= Ganggeschwindigkeit, gait velocity VG = Vibrationsgruppe

4 Diskussion

Zunächst wird separat die EDB-Studie diskutiert und dann die Spastik-Studie in Zusammenhang mit der EDB-Studie. Es ist zu bedenken, dass es sich bei den vorgelegten Untersuchungen um Pilotstudien handelt, so dass ein direkter Vergleich mit Voruntersuchungen nicht möglich ist.

4.1 Nachweis eines Kurzzeit-Vibrationseffektes in der EDB-Studie

Der EDB-Muskel des menschlichen Fußes ist sehr einfach oberflächlich zu erreichen. Mit Hilfe von Oberflächen Elektroden kann die Muskelaktivität aus großen Teilen des Muskels abgeleitet werden. Ferner ist der zuführende Nervus peroneus communis sehr leicht am Caput fibulä zu stimulieren. Damit eignet sich der EDB für Studienzwecke. In der Tat ist er in verschiedenen Studien untersucht worden

In der BoNT-Therapie ist der EDB benutzt worden, um die Wirkung von BoNT an menschlichen Muskeln genauer zu studieren. Alle 3 in Deutschland zugelassenen BoNT/A-Präparate sind mit Hilfe des EDB untersucht worden: bis zu 200 MU aboBoNT/A wurden eingesetzt (Wohlfarth et al. 2007; Wohlfarth et al. 2008) und bis zu 32 MU onaBoNT/A (Wohlfarth et al. 2007; Wohlfarth et al. 2008). Für die Zulassung von Xeomin® wurde mit Hilfe der EDB-CMAP-Messungen eine Dosisfindungsstudie durchgeführt (Wohlfarth et al. 2007). Kessler und Benecke haben vorgeschlagen, die Messung der Reduktion des EDB-CMAPs nach Injektion einer Standarddosis eines BoNT/A- Präparates als klinischen Antikörpertest einzusetzen (Kessler und Benecke 1997).

Für den Nachweis eines Vibrationseffektes wurde nach dem Wissen unserer Arbeitsgruppe der EDB bisher nicht benutzt.

Der schon bei der Ausgangsmessung signifikante Seitenunterschied zwischen dem rechten größeren CMAP-Wert des EDB ($p < .001$) im Vergleich zum linken EDB des Probanden blieb auch bei den Folgemessungen bestehen. Ob dieser Seitenunterschied auf die Rechtsfüßigkeit bei Rechtshändigkeit und/oder eine linksseitige Sprunggelenksfraktur im Kindesalter von 9 Jahren zurückzuführen ist, muss offenbleiben. Ggf. wären durch sonographische Zusatzmessungen Massenunterschiede zwischen beiden Muskeln bzw. Massenunterschiede im Verlauf feststellbar gewesen.

In der EDB-Studie wurde das CMAP unmittelbar vor und nach einer VET-Einheit (10 min VET / 5 min Pause/ 10 min VET) untersucht.

Dabei fand sich nur für den linken, weniger trainierten EDB der Versuchsperson eine signifikante Zunahme.

Auch für den rechten EDB, der größere Amplituden aufwies, war eine Zunahme des CMAP zu verzeichnen. Diese Zunahme war aber nicht signifikant (Tabelle 1).

Wurde ab dem Abend des 14. Tag kein VET mehr absolviert, sondern durch eine 20-minütige Pause ersetzt, verschwand diese Zunahme sofort. Bei dem rechten, mit 20 MU incoBoNT/A vorbehandelten EDB trat nach einer 20-minütigen Pause sogar eine signifikante Abnahme ein (Tabelle 1).

Dieser Soforteffekt der Vibration wird als zusätzliche Aktivierung von ruhenden Endplattenzonen interpretiert, die durch die Vibration aktiviert werden (Goebel 2006; Schulte et al. 2011; Sperlich et al. 2011). Es wird der linksseitige stärkere Anstieg nach VET durch eine größere Anzahl ruhender Endplattenzonen im Vergleich zur rechten austraineren Seite interpretiert.

4.2 Nachweis eines Langzeit-Vibrationseffektes in der EDB-Studie

Durch die lokale Vibrationsergometrie werden die Füße besonders intensiv vibriert. Wenn regelmäßig das VET über ca. 14 Tage durchgeführt wurde, nahm das EDB-CMAP in diesem Zeitraum mit einer Steigung von 0,2524 mV/Tag für das CMAP vor VET und mit einer Steigung von 0,2643 mV/Tag nach VET für den linken EDB zu. Dieser Anstieg war signifikant (Tabelle 2). Rechts ergaben sich weniger deutliche Anstiege (von 0,2207 mV/Tag vor und 0,2114 mV/Tag nach VET).

Diese Anstiege wurden graphisch dargestellt (Abb. 14 und 15). Der Langzeiteffekt baut sich auf dem Kurzzeiteffekt auf. Dadurch, dass der Kurzzeiteffekt bis zur nachfolgenden VET nicht komplett rückläufig ist, verbessert sich der gemessene CMAP nach hiesiger Interpretation kontinuierlich im Versuchsablauf.

Nach Beendigung des VET nahm das CMAP des nichtinjizierten linken EDB noch weiter zu. Allerdings nahm die Anstiegsgeschwindigkeit deutlich ab, so dass das CMAP schließlich nach 4 bis 5 Tagen ein Maximum erreichte und danach wieder deutlich abfiel (Abb. 14).

Dieser Langzeiteffekt des Vibrierens ist bereits früher ausführlich an Sportlern und Normalpersonen studiert worden. Er wird durch Wachstum des Gewebes, insbesondere von Gefäßen und Muskelfasern erklärt (Mester et al. 2006; Goebel 2006; Schulte et al. 2011; Sperlich et al. 2011).

4.3 Verstärkung des BoNT-Effektes durch Vibration in der EDB-Studie

Das CMAP des normalen EDB ist sehr variabel in der Fachliteratur beschrieben.

In der Studie Wohlfahrt et al. 2007 wurden die Studienteilnehmer nur mit einem CMAP des EDB von mind. 4 mV in die Studie eingeschlossen.

In der Studie von Molin et al. 2016 werden die Werte von trainierten und untrainierten Männern und trainierten und untrainierten Frauen unterschieden. Aber auch in diesen Gruppen unterscheiden sich die Gruppen stark, so sind Werte von trainierten Männern höher als von trainierten Frauen, aber die Werte von untrainierten Frauen höher als von untrainierten Männern.

Nach den vorliegenden Daten streuen die CMAP-Werte des EDB bei gesunden Männern zwischen 4 und 8,1mV.

In der Studie (Wohlfarth et al. 2007) reduzierte sich der mittlere CMAP-Wert der EDBs von 6 Teilnehmern nach der Injektion von 16 MU Incobotulinumtoxin (IncoBoNT/A) vom mittleren Ausgangs-CMAP-Wert (100 %) der noch nicht injizierten EDBs am ersten Tag nach Injektion auf ca. 69 %. Ebenfalls in der Studie (Wohlfarth et al. 2007) reduzierte sich der mittlere CMAP-Wert der EDBs

von 6 Teilnehmern nach der Injektion von 32 MU Incobotulinumtoxin (IncoBoNT/A) vom mittleren Ausgangs-CMAP-Wert (100 %) der noch nicht injizierten EDBs am ersten Tag nach Injektion auf ca. 48 %.

In hiesiger EDB-Studie reduzierte sich der CMAP-Wert des rechten EDBs nach der Injektion von 20 MU Incobotulinumtoxin (IncoBoNT/A) vom Ausgangs-CMAP-Wert 12,17 mV = 100 % (entspricht dem letzten CMAP-Wert vor VET am Morgen des 14. Untersuchungstages) auf ca. 27,36 % 1 Tag nach Injektion.

Noch deutlicher zeigte sich die Reduktion nach der 20-minütigen Pause. 14,67 mV entsprach hier 100 %, dies war der letzte CMAP-Wert nach VET am Morgen des 14. Untersuchungstages. Bei der Messung 24 Stunden nach Incobotulinumtoxin (IncoBoNT/A) -Injektion ergab sich nach der eingehalten 20-minütigen Pause eine Reduktion auf 2,67 mV also auf 18, 2 %.

Es ergibt sich also, dass auch bei einer höheren Incobotulinumtoxin (IncoBoNT/A) Gabe von 32 MU ohne eine Vorbehandlung des EDB mit VET, 24 Stunden nach BoNT-A Injektion eine niedrigere CMAP-Reduktion gezeigt wurde als bei der Injektion von 20 MU Incobotulinumtoxin (IncoBoNT/A) bei der der EDB mit VET vorbehandelt wurde.

In der Studie Wohlfarth et al. 2007 waren die CMAP-Werte bei der 32 MU-Gruppe nach 7 Tagen und 14 Tagen bei ca. 25 %. Bei der 16 MU-Gruppe lagen die CMAPs nach sieben Tagen bei ca. 53 % nach 14 Tagen bei ca. 57 %.

Der letzte Messtermin hiesiger EDB-Studie war Tag 24. Wie bereits im Methodenteil beschrieben erfolgte die EDB-Injektion am 14. Tage morgens. Bereits zwei Tage nach BoNT-A Injektion pendelte sich der gemessene CMAP-Wert vor und auch nach der 20-minütigen Pause bei 1,5 mV ein, dies entspricht einer CMAP-Abnahme (vor der Pause) von ca. 87,68 % und (nach der Pause) von ca. 89,77 %. Die Reduktion ist also deutlich stärker als die Abnahmen, die Wohlfahrt et al. 2007 berichtet.

Dies belegt, dass die Wirkung des BoNT/A in der EDB-Studie ungewöhnlich schnell und ungewöhnlich intensiv eintrat.

Der bereits beschriebene Kurzzeit- und Langzeittrainingseffekt zusammen, mit dem außergewöhnlich schnell und intensiv eintretenden Wirkungseffekt (Tabelle 1 und Abb. 15) ließen einerseits hoffen, dass sich auch bei Patienten mit spastischen Syndrom eine vermehrte BoNT-Aufnahme nach Vibration würde nachweisen lassen.

Andererseits wies der starke Wirkungseintritt daraufhin, bei Patienten vorsichtiger das VET einzusetzen. Dies war schon bei einem kooperativen Treffen in der Sporthochschule Köln von Sportwissenschaftlern um die Arbeitsgruppe von Herrn Dr. Kleinöder Diskussionschwerpunkt und wurde bei der Planung des Vibrationsprotokolls berücksichtigt (Kapitel 2.2.5).

4.4 Kurzzeitige Verbesserung des spastischen Ganges durch WBV

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit SBS klinische Verbesserungen durch Ganzkörper- oder segmentale Extremitäten-VR erzielt werden können. Untersucht wurden Patienten mit Rückenmarksverletzungen (Ness und Field-Fote 2009; Murillo et al. 2011), Patienten mit ICP (Celletti und Camerota 2011; Katusic et al. 2013; Ibrahim et al. 2014; Cheng et al. 2015; Tupimai et al. 2016; Park et al. 2017), Patienten mit Multipler Sklerose (Schyns et al. 2009; Broekmans et al. 2010) und hemiparetrische Schlaganfall-Patienten (Nardone und Schieppati 2005; Liao et al. 2014; Miyara et al. 2014).

Chan et al. konnte 2012 bei erwachsenen Schlaganfallpatienten zeigen, dass sich schon durch eine Sitzung mit WBV die VEL im Timed „Up and go“- Test und im 10m-Gehen-Test signifikant verbessert, wie auch die ungleiche Gewichtsübernahme zwischen dem betroffenen und weniger betroffenen Bein. Mit diesen Ergebnissen stimmt der hier gezeigte Kurzeiteffekt bei der Normalperson in der EDB-Studie (Kapitel 3.1.3) und der Kurzeiteffekt nach zwei VETs bei den Patienten mit spastischen Syndrom überein (Kapitel 3.2.6, Kapitel 1.5).

4.5 Gefährdung von Patienten durch WBV

An dieser Stelle soll diskutiert werden, dass die Verwendung von Ganzkörper-VR medizinisch nicht unbedenklich ist.

Zu starke Vibrationen können zu Kopfschmerzen, inneren Blutungen und sogar zum Tode führen (Mester et al. 2006). Es konnte in physiologischen Studien eine erhebliche Wirkung von VR auf die Angiogenese (Suhr et al. 2007) sowie auf die Gefäßwand von Arterien mit Verformung des Durchmessers gezeigt werden (Mester et al. 2006). Dies könnte bei Gefäßpatienten zur Ablösung von Plaques führen. Es sind uns keine Untersuchungen zu Gefäßveränderungen bei Patienten mit Gefäßprozessen vor und nach WBV bekannt, obwohl die WBV durchaus klinisch eingesetzt wird. Zusätzlich kann davon ausgegangen werden, dass eine längere Transmission von VR auf das ZNS negative Auswirkungen hat (Mester et al. 2006) Die Körperlage wird als Kriterium zur Bewertung von Studien in der Arbeit Rehn et al. 2007 herangezogen. Eine Untersuchung von Hirndestraktionsmarkern (z.B. S100B) bei der Anwendung von WBV liegt nach Kenntnisstand unserer Arbeitsgruppe nicht vor.

Die Übertragung der VR auf den Kopf ist abhängig von der Position des Körpers zur Schwingungsapparatur (Mester et al. 2006). Eine kopfschonende Position bei der WBV ist also für den Anwender aus gesundheitlichen Gründen essenziell. Im arbeitsmedizinischen Bereich sind seit längeren Einflüsse von vertikalen Ganzkörperschwingungen auf die Lendenwirbelsäule bekannt (Notbohm 2012). Bisher hat sich die klinische Anwendung von VR nicht durchgesetzt. Dies könnte sich durch das Training mit VET ändern, da bei VET bisher keine Hinweise auf eine VR-Übertragung auf den Oberkörper und den Kopf besteht. Diese Aussage wird unterstützt durch die bereits oben genannte Arbeit von Schulte et al 2011. In dieser Studie wurde auch nach intensivem VET kein S100B als Biomarker eines Schädel-Hirn-Traumas nachgewiesen. Es lag also kein Anhalt für eine ZNS-Schädigung vor.

4.6 Verbesserung des spastischen Ganges durch BoNT-Injektionen bei unterschiedlich schwer betroffenen Patienten

Sowohl von der AAN (Simpson et al. 2016) als auch von der RCP (Royal College of Physicians 2018) ist die Injektionsbehandlung mit BoNT/A zur Tonussenkung bei Patienten mit SBS empfohlen worden. Eine Reduktion des Tonus bedeutet aber noch nicht eine Gangverbesserung. Es ist wiederholt darauf hingewiesen worden, dass eine Funktionsverbesserung durch BoNT-Injektionen schwer zu erreichen ist. Es gibt Studien, die zeigen, dass sich die VEL nach Injektionen mit BoNT/A in das mehrbetroffene Bein bei Schlaganfallpatienten verbessert (Burbaud et al. 1996; Foley et al. 2010; Hefter et al. 2021c). Es gibt aber mindestens ebenso viele Studien derselben Qualität, die keine Zunahme der VEL zeigen (Reiter et al. 1998; Pittock et al. 2003; Bayram et al. 2006). In der vorliegenden Arbeit in der VG, die nur aus sieben Patienten bestand, zeigte sich ein nicht signifikanter Unterschied der VEL 3 bis 5 Wochen nach der BoNT/A-Injektion. Die mittlere VEL stieg um 0,054 m/s von 0,673 auf 0,727 m/s an (Abb. 16 und Tabelle 7). Dies ist mehr als der ermittelte Wert von 0,044 m/s, der durch die Metaanalyse (Foley et al. 2010) als leichte Verbesserung der VEL bei der Verwendung von BoNT-A bei der Behandlung des spastischen Equinovarus nach Schlaganfall gefunden wurde. In diese Metaanalyse waren acht Studien, fünf randomisierte kontrollierte Studien und drei Einzelgruppen-Interventionsstudien eingeschlossen. Es standen Daten von 228 Probanden zur Verfügung.

Dagegen konnte bei den schwerer betroffenen KG-Patienten mit einer mittleren VEL von 0,419 m/s bei Eintritt in die Studie keine Verbesserung 3 bis 5 Wochen nach der BoNT/A Injektion (0,383 m/s) festgestellt werden (Abb. 16 und Tabelle 8). Die Differenz (0,036 m/s) ist unter dem ermittelten Wert von 0,044 m/s der Metaanalyse von Foley et al. (2010).

Dieses unterschiedliche Ergebnis zwischen leichter und schwerer betroffenen Patienten könnte eine Erklärung liefern, warum in verschiedenen Studien unterschiedliche Ergebnisse bezgl. der VEL erzielt worden sind. Bisher sind die verschiedenen Studien in dieser Hinsicht nicht miteinander verglichen worden.

Es gibt Anzeichen dafür, dass leichter betroffene Patienten mit einer SBS schneller auf die BoNT/A-Behandlung ansprechen als schwerer betroffene Patienten, dass aber in der Langzeitbehandlung auch die schwerer betroffenen Patienten deutlich profitieren können (Hefter et al. 2021b).

4.7 Kombination von BoNT und VR

Es gibt kombinierte Anwendungen von BoNT und VR. In der kosmetischen Medizin gibt es Studien, in denen VR zur Schmerzreduktion der BoNT-Injektionen eingesetzt werden (Li et al. 2017; Chorney et al. 2019). Es ist auch bekannt, dass im Tierexperiment durch die Anwendung von BoNT muskuläre Inaktivität erzeugt werden kann, die zu Knochensubstanzverlust führt, und dass VR möglicherweise hilfreich sind, diesen Knochensubstanzverlust zu reduzieren (Pang et al. 2013; Niehoff et al. 2014). Hierzu gibt es aber keine analogen klinischen Untersuchungen. Im Gegenteil ist bekannt, dass bei Kindern mit ICP das Knochenwachstum gestört und reduziert ist und dass durch Injektionen mit BoNT das Knochenwachstum durch Reduktion der Spastik sogar gefördert wird (Berweck 2003).

Auch sind BoNT-Injektionen mit VR kombiniert worden, um z.B. bei Schreibkrampfpatienten Veränderungen des tonischen Vibrationsreflexes (Trompetto et al. 2006) oder die vibrationsinduzierte Fazilitierung von motorisch evozierten Potentialen bei Schiefhalspatienten zu untersuchen (Urban und Rolke 2004).

Nach Kenntnisstand unserer Arbeitsgruppe ist der Einsatz der Kombination von BoNT mit VR zur besseren Aufnahme von BoNT, wie in der hier vorgestellten EDB- oder der Spastikstudie bisher nicht durchgeführt worden (Hefter et al. 2021a).

4.8 Verbesserung des spastischen Ganges durch VET

Ziel der Spastik-Studie war es, nicht nur eine verbesserte Aufnahme von BoNT/A durch VR nachzuweisen, sondern sogar eine Verbesserung des Gehens. Der Nachweis einer Funktionsverbesserung des Gehens durch BoNT/A Injektionen ist sehr schwer nachweisbar (Foley et al. 2010; Hefter et al. 2021c). **Die Hypothese war also nicht nur, dass durch VR das Toxin besser aufgenommen wird, sondern sich durch die Kombination beider Maßnahmen eine Funktionsverbesserung erzielen lässt.**

In der EDB-Studie konnte eine signifikante Zunahme des linken EDB-CMAPs und eine nicht signifikante Zunahme des rechten EDB-CMAPs nach einer 20-minütigen VET-Einheit nachgewiesen werden (Tabelle 1).

Deshalb wurde die Hypothese formuliert, dass nach einer 10-minütigen VET-Einheit eine signifikante Funktionsverbesserung des Gehens von Schlaganfallpatienten nachweisbar ist.

Es zeigten sich für die Parameter VEL, CAD und STRIDEL (Abb. 28 bis 30 und Tabelle 9) erst eine Abnahme nach dem ersten VET von Gehen 1 zu Gehen 2 und dann ein signifikanter Anstieg trotz schmerzhafter BoNT-Injektion nach zweiter VET zwischen dem Gehen 2 und 3. Dieses Ergebnis wurde als günstige Auswirkung des VETs auf das Gehen interpretiert. Zwar waren die Patienten nach dem erst VET primär durch die VR irritiert, gewöhnten sich dann aber recht schnell an das VET, sodass es trotz schmerzhafter BoNT-Injektion und kleiner Teilnehmerzahl (n = 7) zu einem signifikanten Anstieg zwischen Gehen 2 und Gehen 3 kam.

Für DSAL konnte eine signifikante Abnahme von Gehen 1 zu Gehen 3 gezeigt werden (Abb. 31 und Tabelle 9). Für DSNAL zeigte sich von Gehen 1 zu Gehen 3 eine nicht signifikante Abnahme (Abb. 32 und Tabelle 9). Beide Beine wurden somit weniger belastet, erklärbar wäre dies durch einen Anstieg der VEL.

4.9 Keine Verstärkung des BoNT-Effektes durch Vibration in der Spastik-Studie

Es konnte in der vorliegenden Spastik-Studie die Hypothese, dass sich durch die Kombination von VET mit einer BoNT/A-Injektion deren Langzeitwirkung steigern lässt, nicht nachgewiesen werden. Zwei VETs hintereinander bewirkten eine kurzzeitige Gangverbesserung, eine BoNT/A-Injektion bewirkte nach 3 bis 5 Wochen eine Gangverbesserung bei den VG-Patienten auch ohne Vibrationsapplikation. Eine Steigerung zeigte sich durch die Kombination von VET und BoNT-Injektion nicht.

Dies kann mehrere Gründe haben. Zum einen könnten zwei VETs in der Spastikstudie im Vergleich zu dem mehrtägigen VET in der EDB-Studie deutlich zu gering gewesen sein, um die Aufnahme des Toxins wesentlich zu steigern. Um dies nachzuweisen, müsste eine Studie durchgeführt werden, in der deutlich häufiger ein konditionierendes VET absolviert wird. In dieser Studie sollten die CMAPs des EDB-Muskels mitkontrolliert werden, um den Effekt der Vibration zu quantifizieren. In der Tat sind die primären Ergebnisparameter (CMAP des EDB-Muskels in der EDB-Studie und Gangparameter in der Spastik-Studie) völlig verschieden und nicht direkt vergleichbar.

Andererseits resultiert die Gangverbesserung aus der Beeinflussung eines komplizierten neuromuskulären Netzwerkes. Durch BoNT wird nicht nur durch Paresebildung die Efferenzstärke, sondern auch durch eine Reduktion des afferenten Rückstromes zu spinalen und supraspinalen Zentren auch die Afferenzstärke beeinflusst (Filippi et al. 1993; Rosales et al. 1996). Da höhere Dosen von BoNT/A keineswegs mit einer funktionellen Verbesserung des Gehens assoziiert waren (Pittock et al. 2003), kann von einer Steigerung der BoNT-Wirkung nicht unbedingt eine Gangverbesserung erwartet werden. Überzeugend wäre eine Studie mit einer niedrigen Dosis, die keine Veränderung bewirkt aber durch Kombination mit VR eine Wirkung zeigen würde.

Hinzu kommt noch, dass sowohl durch BoNT (Filippi et al. 1993) als auch durch VR (Kapitel 1.5) die Muskelspindelaktivität reduziert wird. Wenn vier Wochen nach einer BoNT-Injektion, die die Muskelspindelaktivität deutlich reduziert hat, ein VET absolviert wird, kann nicht unbedingt noch eine weitere Reduktion von Muskelspindelaktivität erwartet werden.

Diese Diskussion zeigt, dass die Langzeitinteraktion von intramuskulären BoNT-Injektionen und VR komplex und nicht ausreichend untersucht ist.

4.10 Implikationen für Folgestudien

Einerseits müssen also Grundlagenuntersuchungen durchgeführt werden, bei denen Kurz- und Langzeitinteraktion von BoNT-Injektionen und VR untersucht werden.

Andererseits müssen zukünftig Studien an unterschiedlich betroffenen Patienten mit unterschiedlich hohen Dosen und unterschiedlich intensivem VET durchgeführt werden. Besonders geeignet sind Patienten, die keine Vorbehandlung mit BoNT haben, da Vorbehandlungen das neuromuskuläre Netzwerk langfristig beeinflussen können. Die für die vorgelegte Studie rekrutierten Patienten hatten alle bereits mehrere BoNT-Behandlungen erhalten, so dass die Muskelspindelaktivität durch die vorausgegangene BoNT-Behandlung deutlich supprimiert war. Eine BoNT-Pause von mehreren Monaten wäre also aus wissenschaftlichen Gründen wünschenswert gewesen, wurde aber aus ethischen Gründen selbstverständlich verworfen.

Vielleicht ist auch die Anwendung von VR während eines Behandlungszyklus mit BoNT unterschiedlich zu handhaben. Das VET ist wahrscheinlich besonders effektiv gegen Ende und am Anfang eines BoNT-Behandlungszyklus und weniger effektiv um den Peak-Effekt der BoNT- Injektion herum. Jedenfalls zeigt die vorliegende Arbeit, dass eine hochkomplexe Interaktion zwischen VR und BoNT-Injektionen besteht, deren weitere Untersuchung und Abklärung klinische Relevanz hat.

Literaturverzeichnis

- Albrecht P, Jansen A, Lee J-I, et al. (2019) High prevalence of neutralizing antibodies after long-term botulinum neurotoxin therapy. *Neurology* 92 (1), e48-e54.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006688>.
- Bayram S, Sivrioglu K, Karli N, et al. (2006) Low-dose botulinum toxin with short-term electrical stimulation in poststroke spastic drop foot: a preliminary study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 85 (1), 75–81.
<https://doi.org/10.1097/01.phm.0000193505.85874.61>.
- Berweck S (2003) Botulinumtoxin-Behandlung der Spastizität im Kindes- und Jugendalter. In: Naumann M (Hgs.) *Botulinumtoxin. Wirkprinzip und klinische Anwendung*. 2. Aufl. Bremen, Uni-med, 60–74.
- Binz T (2013) Clostridial neurotoxin light chains: Devices for SNARE cleavage mediated blockade of neurotransmission. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 364, 139.
- Broekmans T, Roelants M, Alders G, et al. (2010) Exploring the effects of a 20-week whole-body vibration training programme on leg muscle performance and function in persons with multiple sclerosis. *Journal of Rehabilitation Medicine* 42 (9), 866–872.
<https://doi.org/10.2340/16501977-0609>.
- Bruggencate G ten, Dieringer N (2003) Sensomotorische Systeme: Körperhaltung, Bewegung und Blickmotorik. In: Klinker R, Silbernagl S (Hgs.). *Lehrbuch der Physiologie*. 4. Aufl. Stuttgart, Thieme, 653–700.
- Burbaud P, Wiart L, Dubos J L, et al. (1996) A randomised, double blind, placebo controlled trial of botulinum toxin in the treatment of spastic foot in hemiparetic patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 61 (3), 265–269. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.3.265>.
- Burke D, Hagbarth K-E, Löfstedt Lars, et al. (1976) The responses of human muscle spindle endings to vibration during isometric contraction. *The Journal of Physiology* 261 (3), 695–711.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1976.sp011581>.
- Busch M A, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, et al. (2013) Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5-6), 656–660. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1659-0>.
- Carle S, Pirazzini M, Rossetto O, et al. (2017) High Conservation of Tetanus and Botulinum Neurotoxins Cleavage Sites on Human SNARE Proteins suggests that these Pathogens exerted little or no Evolutionary Pressure on Humans. *Toxins* 9 (12), 404.
<https://doi.org/10.3390/toxins9120404>.

- Celletti C, Camerota F (2011) Preliminary evidence of focal muscle vibration effects on spasticity due to cerebral palsy in a small sample of Italian children. *La Clinica Terapeutica* 162 (5), e125-8.
- Chan K-S, Liu C-W, Chen T-W, et al. (2012) Effects of a single session of whole body vibration on ankle plantarflexion spasticity and gait performance in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 26 (12), 1087–1095.
<https://doi.org/10.1177/0269215512446314>.
- Cheng H-Y K, Ju Y-Y, Chen C-L, et al. (2015). Effects of whole body vibration on spasticity and lower extremity function in children with cerebral palsy. *Human Movement Science* 39, 65–72. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2014.11.003>.
- Chorney S R, Villwock J A, Suryadevara A C (2019) Vibration versus Ice to reduce Cosmetic Botulinum Toxin Injection Pain-A randomized controlled Trial. *Ear, Nose, & Throat Journal* 98 (6), 351–355. <https://doi.org/10.1177/0145561319839839>.
- Clark J E, Whitall J (1989). Changing patterns of locomotion: From walking to skipping. Development of posture and gait across the life span, 128–151.
- Contarino M F, Dool J van den, Balash Y, et al. (2017) Clinical Practice: Evidence-Based Recommendations for the Treatment of Cervical Dystonia with Botulinum Toxin. *Frontiers in Neurology* 8, 35. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00035>.
- Dietz V, Ketelsen U-P, Berger W, et al. (1986) Motor unit involvement in spastic paresis. Relationship between leg muscle activation and histochemistry. *Journal of the Neurological Sciences* 75 (1), 89–103. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(86\)90052-3](https://doi.org/10.1016/0022-510X(86)90052-3).
- Dover N, Barash J R, Hill K K, et al. (2014) Molecular Characterization of a Novel Botulinum Neurotoxin Type H Gene. *The Journal of Infectious Diseases* 209 (2), 192–202.
- Filippi G M, Errico P, Santarelli R, et al. (1993) Botulinum A toxin effects on rat jaw muscle spindles. *Acta Oto-Laryngologica* 113 (3), 400–404. <https://doi.org/10.3109/00016489309135834>.
- Foley N, Murie-Fernandez M, Speechley M, et al. (2010) Does the treatment of spastic equinovarus deformity following stroke with botulinum toxin increase gait velocity? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology* 17 (12), 1419–1427.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03084.x>.
- Fruhstorfer H (2003) Somatovizerale Sensibilität. In: Klinke R, Silbernagl S (Hgs.). *Lehrbuch der Physiologie*. 4. Aufl. Stuttgart, Thieme, 553–576.
- Goebel R (2006) Effekte von Teilkörpervibrationen auf Muskelkräftigung und Dehnung. Dissertation. Köln.
- Hagbarth K E, Vallbo Å B (1968) Discharge characteristics of human muscle afferents during muscle stretch and contraction. *Experimental Neurology* 22 (4), 674–694.
[https://doi.org/10.1016/0014-4886\(68\)90156-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(68)90156-8).

- Hagbarth K-E, Eklund G (1966) Tonic vibration reflexes (TVR) in spasticity. *Brain Research* 2 (2), 201–203. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(66\)90029-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(66)90029-1).
- Hainaut J-P, Caillet G, Lestienne F G, et al. (2011) The role of trait anxiety on static balance performance in control and anxiogenic situations. *Gait & Posture* 33 (4), 604–608. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.01.017>.
- Hamjian J A, Walker F O (1994) Serial neurophysiological studies of intramuscular botulinum-A toxin in humans. *Muscle & Nerve* 17 (12), 1385–1392. <https://doi.org/10.1002/mus.880171207>.
- Hefter H, Beek J, Rosenthal D, et al. (2021a) Enhanced Effect of Botulinum Toxin A Injections into the Extensor Digitorum Brevis Muscle after Local Mechanical Leg Vibration: A Case Report. *Toxins* 13 (6), 423. <https://doi.org/10.3390/toxins13060423>.
- Hefter H, Nickels W, Rosenthal D, et al. (2021b) Continuous increase of efficacy under repetitive Injections of Botulinum Toxin Type/A beyond the first treatment for Adult Spastic Foot Drop. *Toxins* 13 (7). <https://doi.org/10.3390/toxins13070466>.
- Hefter H, Nickels W, Samadzadeh S, et al. (2021c) Comparing soleus injections and gastrocnemius injections of botulinum toxin for treating adult spastic foot drop: a monocentric observational study. *The Journal of International Medical Research* 49 (3), 300060521998208. <https://doi.org/10.1177/0300060521998208>.
- Hefter H, Rosenthal D (2017) Improvement of upper trunk posture during walking in hemiplegic patients after injections of botulinum toxin into the arm. *Clinical Biomechanics (Bristol, Avon)* 43, 15–22. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2017.01.018>.
- Hefter H, Rosenthal D, Bigalke H, et al. (2019) Clinical relevance of neutralizing antibodies in botulinum toxin long-term treated still-responding patients with cervical dystonia. *Therapeutic advances in neurological disorders* 12, 1756286419892078. <https://doi.org/10.1177/1756286419892078>.
- Hefter H, Rosenthal D, Moll M (2016) High Botulinum Toxin-Neutralizing Antibody Prevalence Under Long-Term Cervical Dystonia Treatment. *Movement Disorders Clinical Practice* 3 (5), 500–506. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12322>.
- Hefter H, Rosenthal, D., Samadzadeh S. et al. (2020). “Pushing during walking” in adult patients after hemispheric stroke. *Physical Medicine and Rehabilitation Research* 5 (1). <https://doi.org/10.15761/PMRR.1000212>.
- Hennerici M, Bätzner H (2001a). Klinische Gangstörungen in der CDG. In: Hennerici M., Bätzner H. (Hgs.). *Gangstörungen. Grundlagen und computergestützte Ganganalyse*. Berlin, Springer, 45–90.

- Hennerici M, Bätzner H, (2001b) Methodik der Computerdynographie (CDG). In: Hennerici M, Bätzner H (Hgs.). Gangstörungen. Grundlagen und computergestützte Ganganalyse. Berlin, Springer, 33–46.
- Hesse S, Werner C (2015) Vibration in der neurologischen Frührehabilitation des schwer betroffenen Patienten. Medical Park Berlin, Charité–Universitätsmedizin Berlin.
- Hick A, Hick C (2002). Motorik. In: Hick A, Hick C, Jockenhövel F, et al. (Hgs.). Physiologie. Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1 mit Einarbeitung der wichtigen Prüfungsfakten; (neuer GK. 4. Aufl. München, Urban & Fischer, 311–334.)
- Husemann B, Müller F, Krewer C. et al. (2007) Effects of locomotion training with assistance of a robot-driven gait orthosis in hemiparetic patients after stroke: a randomized controlled pilot study. *Stroke* 38 (2), 349–354.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000254607.48765.cb>.
- Ibrahim M M, Eid M A, Moawd S A (2014) Effect of whole-body vibration on muscle strength, spasticity, and motor performance in spastic diplegic cerebral palsy children. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 15 (2), 173–179.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmhg.2014.02.007>.
- Infotronic (Hgs.) (2010) Infotronic Ultraflex Manual 2. Version 16 Channel CDG 16 Channel EMG 16 Channel Gonio. Tubbergen, Infotronic Medical Engineering.
- Jeleń P, Wit A, Dudziński K, et al. (2008) Expressing gait-line symmetry in able-bodied gait. *Dynamic Medicine*: 7, 17. <https://doi.org/10.1186/1476-5918-7-17>.
- Katusic A, Alimovic S, Mejaski-Bosnjak V (2013) The effect of vibration therapy on spasticity and motor function in children with cerebral palsy: a randomized controlled trial. *Neurorehabilitation* 32 (1), 1–8. <https://doi.org/10.3233/NRE-130817>.
- Keckskeméthy A, Siebler M, Raab D, et al. (2019) ReHabX: Personalisierte Therapiesteuerung bei Gangstörungen am Beispiel des Schlaganfalls. In: Pfannstiel M A, Da-Cruz P, Mehlich H (Hgs.). Digitale Transformation von Dienstleistungen im Gesundheitswesen. Wiesbaden/Heidelberg, Springer Gabler, 237–254.
- Kelm S, Gerats G, Chalkiadaki A, et al. (2001). Reduktion von Schmerzen und Muskelanspannung durch Botulinum-Toxin A. *Der Nervenarzt* 72 (4), 302–306.
<https://doi.org/10.1007/s001150050754>.
- Kessler K R, Benecke R (1997) The EBD test--a clinical test for the detection of antibodies to botulinum toxin type A. *Movement Disorder* 12 (1), 95–99.
<https://doi.org/10.1002/mds.870120116>.
- Lance J W (1980) Symposium synopsis. In Feldman R G, Young R R, Koella W P (eds) Spasticity: disordered motor control. Year Book Medical Publishers Chicago.

- Li Y, Dong W, Wang M, et al. (2017) Investigation of the Efficacy and Safety of Topical Vibration Anesthesia to Reduce Pain from Cosmetic Botulinum Toxin A Injections in Chinese Patients: A Multicenter, Randomized, Self-Controlled Study. *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery* [et al.] 43 Suppl 3, S329-S335. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001349>.
- Liao L-R, Lam F M H, Pang M Y C, et al. (2014) Leg muscle activity during whole-body vibration in individuals with chronic stroke. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 46 (3), 537–545. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182a6a006>.
- Lythgo N, Eser P, Groot P de, et al. (2009) Whole-body vibration dosage alters leg blood flow. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 29 (1), 53–59. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2008.00834.x>.
- Martin A, Seye A, Kurth H, et al. (2014) Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: A systematic review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* (10), 111–122. <https://doi.org/10.2147/NDT.S53913>.
- Matthews P B (1966) The reflex excitation of the soleus muscle of the decerebrate cat caused by vibration applied to its tendon. *The Journal of Physiology* 184 (2), 450–472. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1966.sp007926>.
- Mester J., Kleinöder H, Yue Z (2006) Vibration training: benefits and risks. *Journal of Biomechanics* 39 (6), 1056–1065. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2005.02.015>.
- Miyara, K, Matsumoto, S, Uema, T, et al. (2014) Feasibility of using whole body vibration as a means for controlling spasticity in post-stroke patients: a pilot study. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 20 (1), 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2013.10.002>.
- Molin, C J, Punga A R (2016) Compound Motor Action Potential: Electrophysiological Marker for Muscle Training. *Journal of Clinical Neurophysiology* Volume 33, Number 4, August 2016.
- Murillo N, Kumru H, Vidal-Samsó J, et al. (2011) Decrease of spasticity with muscle vibration in patients with spinal cord injury. *Clinical Neurophysiology* 122 (6), 1183–1189. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.11.012>.
- Nardone A, Schieppati M (2005) Reflex contribution of spindle group Ia and II afferent input to leg muscle spasticity as revealed by tendon vibration in hemiparesis. *Clinical Neurophysiology* 116 (6), 1370–1381. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.01.015>.
- Naumann M (2003) Botulinumtoxin. Grundlagen. In: Naumann M (Hgs.). *Botulinumtoxin. Wirkprinzip und klinische Anwendung*. 2. Aufl. Bremen, Uni-med. 10–17.
- Naumann, M, Hefter H (2003) Botulinumtoxin-Behandlung der Spastizität im Erwachsenenalter. In: Naumann M (Hgs.). *Botulinumtoxin. Wirkprinzip und klinische Anwendung*. 2. Aufl. Bremen, Uni-med, 40–57.

- Ness L L, Field-Fote E C (2009) Effect of whole-body vibration on quadriceps spasticity in individuals with spastic hypertonia due to spinal cord injury. *Restorative Neurology and Neuroscience* 27 (6), 621–631. <https://doi.org/10.3233/RNN-2009-0487>.
- Niehoff A, Lechner P, Ratiu O, et al. (2014) Effect of whole-body vibration and insulin-like growth factor-I on muscle paralysis-induced bone degeneration after botulinum toxin injection in mice. *Calcified Tissue International* 94 (4), 373–383. <https://doi.org/10.1007/s00223-013-9818-3>.
- Notbohm G (2012) Validierung der neuen Ganzkörper-Schwingungs-Bewertungsverfahren anhand des Datenmaterials der epidemiologischen Studie "Ganzkörperpervibration". *Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung*.
- Pang M Y C, Lau R W K, Yip S P (2013) The effects of whole-body vibration therapy on bone turnover, muscle strength, motor function, and spasticity in chronic stroke: a randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 49 (4), 439–450.
- Pantano S, Montecucco C (2014) The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins. *Cellular and Molecular Life Sciences* 71 (5), 793–811. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1380-7>.
- Paoloni M, Giovannelli M, Mangone M, et al. (2013) Does giving segmental muscle vibration alter the response to botulinum toxin injections in the treatment of spasticity in people with multiple sclerosis? A single-blind randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 27 (9), 803–812. <https://doi.org/10.1177/0269215513480956>.
- Park C, Park E S, Choi J Y, et al. (2017) Immediate Effect of a Single Session of Whole Body Vibration on Spasticity in Children With Cerebral Palsy. *Annals of Rehabilitation Medicine* 41 (2), 273–278. <https://doi.org/10.5535/arm.2017.41.2.273>.
- Pérennou D A, Mazibrada G, Chauvineau V, et al. (2008) Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? *OXFORD Academic. Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2401-13. DOI: 10.1093/brain/awn170
- Ferreira P D P (2017) Development of Functional Numerical Scores for Improving the Diagnostic of Motion Impairment of Stroke Patients using Non-Traditional Gait Parameters. *Dissertation*. Duisburg, Essen, Universitätsbibliothek Duisburg-Essen.
- Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, et al. (2017) Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacological Reviews* 69 (2), 200–235. <https://doi.org/10.1124/pr.116.012658>.
- Pittock S J, Moore A P, Hardiman O, et al. (2003) A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A (Dysport®) in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)* 15 (4), 289–300. <https://doi.org/10.1159/000069495>.

- Platz T, Diener H-C, Steinmetz H, et. al. (2018) Therapie des spastischen Syndroms. S2k-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hgs.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Berlin, AWMF - Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 1–78.
- Quarz D (2004) Medizinisches Vibrationstraining - Historische Aspekte und zukünftige Perspektiven, 1–27.
- Quarz D, (2006a) Vibrational Ergometer. Int Patent: WO 2006/069988 A1.
- Quarz D, (2006b) Vibrationsergometer Patentschrift. PatentschriftDE102004063495B32006.04.27.
- Raab D, Diószeghy-Léránt B, Wünnemann M, et al. (2020) A Novel Multiple-Cue Observational Clinical Scale for Functional Evaluation of Gait after Stroke - The Stroke Mobility Score (SMS). *Medical Science Monitor* 26, e923147. <https://doi.org/10.12659/MSM.923147>.
- Rehn B, Lidström J, Skoglund J, et al. (2007) Effects on leg muscular performance from whole-body vibration exercise: a systematic review. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 17 (1), 2–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2006.00578.x>.
- Reiter F, Danni M, Lagalla G, et al. (1998) Low-dose botulinum toxin with ankle taping for the treatment of spastic equinovarus foot after stroke. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 79 (5), 532–535. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(98\)90068-5](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(98)90068-5).
- Rohracher H, Inanaga K (1969) Die Mikrovibration: Ihre biologische Funktion und ihre klinisch-diagnostische Bedeutung. Bern, Huber.
- Roll J P, Vedel J P, Ribot E (1989) Alteration of proprioceptive messages induced by tendon vibration in man: a microneurographic study. *Experimental Brain Research* 76 (1), 213–222. <https://doi.org/10.1007/BF00253639>.
- Rosales R L, Arimura K, Takenaga S, et al. (1996) Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle & Nerve* 19 (4), 488–496. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199604\)19:4<488::AID-MUS9>3.0.CO;2-8](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199604)19:4<488::AID-MUS9>3.0.CO;2-8).
- Royal College of Physicians (Hgs., 2018) Spasticity in Adults: Management Using Botulinum Toxin Nationalguidelines. <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/spasticity-adults-management-using-botulinum-toxin>.
- Rubin C, Pope M, Fritton J Chris, et al. (2003) Transmissibility of 15-hertz to 35-hertz vibrations to the human hip and lumbar spine: determining the physiologic feasibility of delivering low-level anabolic mechanical stimuli to skeletal regions at greatest risk of fracture because of osteoporosis. *Spine (Phila Pa 1976)*
DOI: 10.1097/01.BRS.0000102682.61791.C9
- Sachs L (1997). *Angewandte Statistik*. 8. Auflage Berlin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH, Seite 540 Tabelle 193

- Schulte S, Schiffer T, Sperlich B, et al. (2011) Serum concentrations of S100B are not affected by cycling to Exhaustion with or without Vibration. *Journal of Human Kinetics* 30 (2011), 59–63. <https://doi.org/10.2478/v10078-011-0073-2>.
- Schyns F, Paul L, Finlay K, et al. (2009) Vibration therapy in multiple sclerosis: a pilot study exploring its effects on tone, muscle force, sensation and functional performance. *Clinical Rehabilitation* 23 (9), 771–781. <https://doi.org/10.1177/0269215508101758>.
- Silbernagl S, Despopoulos A (2001) Taschenatlas der Physiologie. Zentralesnervensystem und Sinne/ Tiefensensibilität, Dehnungsreflex. 5. Aufl. Stuttgart, Thieme.
- Simpson D M, Hallett M, Ashman E J, et al. (2016) Practice guideline update summary: Botulinum neurotoxin for the treatment of blepharospasm, cervical dystonia, adult spasticity, and headache: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 86 (19), 1818–1826. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002560>.
- Sperlich B, Zelle S, Kleinöder H, et al. (2011) The effects of 6-week-decoupled bi-pedal cycling on submaximal and high intensity performance in competitive cyclists and triathletes. *European Journal of Applied Physiology* 111 (8), 1625–1630. <https://doi.org/10.1007/s00421-010-1785-z>.
- Suhr F, Brixius K, Marées M de, et al. (2007) Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md.: 1985) 103 (2), 474–483. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01160.2006>.
- Tezayak O (2021) Gangstörungen bei Patienten mit Morbus Wilson. Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Dissertation. Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität.
- Trompetto C, Currà A, Buccolieri A, et al. (2006) Botulinum toxin changes intrafusal feedback in dystonia: a study with the tonic vibration reflex. *Movement Disorders* 21 (6), 777–782. <https://doi.org/10.1002/mds.20801>.
- Tupimai T, Peungsuwan P, Prasertnoo J, et al. (2016) Effect of combining passive muscle stretching and whole body vibration on spasticity and physical performance of children and adolescents with cerebral palsy. *Journal of Physical Therapy science* 28 (1), 7–13. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.7>.
- Tyson S F (1999) Trunk kinematics in hemiplegic gait and the effect of walking aids. *Clinical Rehabilitation* 13 (4), 295–300. <https://doi.org/10.1191/026921599666307333>.
- Urban P P, Rolke R (2004) Effects of botulinum toxin type A on vibration induced facilitation of motor evoked potentials in spasmodic torticollis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75 (11), 1541–1546. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.029215>.

- Werner C, Frankenberg S von, Treig T., et al. (2002) Treadmill training with partial body weight support and an electromechanical gait trainer for restoration of gait in subacute stroke patients: a randomized crossover study. *Stroke* 33 (12), 2895–2901. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000035734.61539.f6>.
- Whitall J, Getchell N (1995) From walking to running: applying a dynamical systems approach to the development of locomotor skills. *Child Development* 66 (5), 1541–1553.
- Wohlfarth K., Schwandt I., Wegner F., et al. (2008) Biological activity of two botulinum toxin type A complexes (Dysport and Botox) in volunteers: a double-blind, randomized, dose-ranging study. *Journal of Neurology* (2008) 255 (12), 1932–1939. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0031-7>.
- Wohlfarth K, Müller C, Sassin I, et al. (2007) Neurophysiological double-blind trial of a botulinum neurotoxin type a free of complexing proteins. *Clinical Neuropharmacology* 30 (2), 86–94. <https://doi.org/10.1097/01.WNF.0000240951.18821.50>.
- Wu C, Huang M-H, Lee C-L, et al. (2006) Effect on Spasticity After Performance of Dynamic-Repeated- Passive Ankle Joint Motion Exercise in Chronic Stroke Patients. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 22 (12), 610–617. [https://doi.org/10.1016/s1607-551x\(09\)70361-4](https://doi.org/10.1016/s1607-551x(09)70361-4).

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Durchgeführtes Studiendesign der EDB-Studie.....	17
Abb. 2: Anbringen und Markierung der Oberflächenklebeelektroden für die EDB-CMAP-Messung	18
Abb. 3: CMAP-Messung des linken EDB unter supramaximaler Stimulation des Nervus peroneus communis am linken Caput fibulae	19
Abb. 4: Bildschirmpräsentation fünf gemessener CMAPs des rechten EDBS	19
Abb. 5: Studiendesign der Spastikstudie.....	23
Abb. 6: Ultraflex Computer Dyno Graphy (CDG)-System-Schuhe der Firma Infotronic®.....	25
Abb. 7: Lage der acht Sensoren eines Ultraflex <i>Computer Dyno Graphy</i> (CDG)-System-Schuhs der Firma Infotronic®.....	25
Abb. 8: Darstellung der Bodenreaktionskraft-Kurven	26
Abb. 9: Darstellung der zeitnormalisierten Bodenreaktionskräfte	26
Abb. 10: Rückansicht des Ganganalysesystems.....	27
Abb. 11: Seitansicht des Ganganalysesystems im Gebrauch	27
Abb. 12: Graphische Darstellung der Bipedal-, Monopedal-, Stand- und der einfachen Schwungphasen bei einem Doppelschritt	29
Abb. 13: Für die Spastik-Studie verwendeter Prototyp des Vibrationsergometers	30
Abb. 14: Entwicklung der linken EDB- CMAP-Amplituden	38
Abb. 15: Entwicklung der rechten EDB- CMAP-Amplituden.....	39
Abb. 16: Vergleich der Ganggeschwindigkeit (VEL).....	46
Abb. 17: Vergleich der Kadenzen (CAD).....	46
Abb. 18: Vergleich der Doppelschrittlänge (STRIDEL).....	46
Abb. 19: Bipedalphase des betroffenen Beins (DSAL)	47
Abb. 20: Bipedalphase des nicht betroffenen Beins (DSNAL).....	47
Abb. 21: GRF-Kurven des Gehens 1-3 eines Patienten der VG bei Messungen nach dem Kontrollprotokoll	50
Abb. 22: GRF-Kurven desselben Patienten wie in Abb. 21 bei Messungen nach dem Vibrationsprotokoll.....	52
Abb. 23: VEL in der VG vor und nach einer VET-Einheit.....	53
Abb. 24: CAD in der VG vor und nach einer VET-Einheit.....	54
Abb. 25: STRIDEL in der VG vor und nach einer VET-Einheit.....	54
Abb. 26: DSAL in der VG vor und nach einer VET-Einheit	54
Abb. 27: DSNAL in der VG vor und nach einer VET-Einheit	54

Abb. 28: VEL in der VG vor und nach zwei VET-Einheiten	56
Abb. 29: CAD in der VG vor und nach zwei VET-Einheiten.....	57
Abb. 30: STRIDEL in der VG vor und nach zwei VET-Einheiten.....	57
Abb. 31: DSAL in der VG vor und nach zwei VET-Einheiten.....	57
Abb. 32: DSNAL in der VG vor und nach zwei VET-Einheiten.....	57
Abb. 33: Übersicht über alle fünf Ganggeschwindigkeitsmessungen (VEL) in der VG	58
Abb. 34: Übersicht über alle fünf Kadenzmessungen (CAD) in der VG.....	58
Abb. 35: Übersicht über alle fünf Messungen der Doppelschrittlängen (STRIDEL) in der VG	58
Abb. 36: Übersicht über alle fünf Messungen der Bipedalphasen des betroffenen Beines (DSAL) in der VG.....	59
Abb. 37: Übersicht über alle fünf Messungen der Bipedalphasen des nicht betroffenen Beines (DSNAL) in der VG	59
Abb. 38: Vergleich der Ganggeschwindigkeit des BoNT-Effektes ohne und mit VET in der VG.....	60
Abb. 39: Vergleich der Kadenz des BoNT-Effektes ohne und mit VET in der VG	61
Abb. 40: Vergleich der Doppelschrittlänge des BoNT-Effektes ohne und mit VET in der VG	61
Abb. 41: Vergleich der Bipedalphase des betroffenen Beins des BoNT-Effektes ohne und mit VET in der VG	62
Abb. 42: Vergleich der Bipedalphase des nicht betroffenen Beins des BoNT-Effektes ohne und mit VET in der VG.....	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der EDB-CMAP-Amplituden.....	36
Tabelle 2: EDB-CMAP-Amplitudenparameter.....	37
Tabelle 3: Demografische und behandlungsbezogene Daten der sieben Patienten der KG.....	42
Tabelle 4: Demografische und behandlungsbezogene Daten der sieben Patienten der VG.....	43
Tabelle 5: Vergleich der behandlungsrelevanten Daten der VG und KG.....	44
Tabelle 6: Mann-Whitney-U-Testung zwischen VG und KG in G1 des Kontrollprotokolls.....	45
Tabelle 7: Statistische Testung, Mittelwerte und Standardabweichungen der Gangparameter (VG, CAD, STRIDEI, DSAL und DSNAL) der VG im Kontrollprotokoll.....	48
Tabelle 8: Statistische Testung, Mittelwerte und Standardabweichungen der Gangparameter (VG, CAD, STRIDEI, DSAL und DSNAL) der KG im Kontrollprotokoll.....	48
Tabelle 9: MW und STABW von fünf Gangparametern des Gehens 1 bis 5 in der VG nach dem Vibrationsprotokoll.....	55
Tabelle 10: Unterschied G4 versus G1 nach dem Vibrationsprotokoll und G3 versus G1 nach dem Kontrollprotokoll.....	63
Tabelle 11: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der VG ergeben sich aus den ungeschnittenen Wegen.....	86
Tabelle 12: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der VG ergeben sich aus den Hinwegen.....	86
Tabelle 13: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der VG ergeben sich aus den Rückwegen.....	87
Tabelle 14: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der KG ergeben sich aus den ungeschnittenen Wegen.....	88
Tabelle 15: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der KG ergeben sich aus den Hinwegen.....	88
Tabelle 16: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der KG ergeben sich aus den Rückwegen.....	89
Tabelle 17: Berechnung der Kontraste zwischen VG und KG mittels einer 2-Gruppen rm ANOVA im ungeschnittenen Weg.....	90
Tabelle 18: Berechnung der Kontraste zwischen VG und KG mittels einer 2-Gruppen rm ANOVA im Hinweg.....	91
Tabelle 19: Berechnung der Kontraste zwischen VG und KG mittels einer 2-Gruppen rm ANOVA im Rückweg.....	92
Tabelle 20: Die vorliegenden Daten aus dem Vibrationsprotokoll der VG ergeben sich aus den ungeschnittenen Wegen.....	93
Tabelle 21: Die vorliegenden Daten aus dem Vibrationsprotokoll der VG ergeben sich aus den Hinwegen.....	93
Tabelle 22: Die vorliegenden Daten aus dem Vibrationsprotokoll der VG ergeben sich aus den Rückwegen.....	94

Anhangsverzeichnis

Anhang 1: Zur Dissertation ergänzende Informationen.....	85
Anhang 2: ANOVA 1 - Daten der VG im Kontrollprotokoll	86
Anhang 3: ANOVA 2 - Daten der KG im Kontrollprotokoll	88
Anhang 4: ANOVA 3 - Kontraste zwischen der VG und der KG im Kontrollprotokoll	90
Anhang 5: ANOVA 4 - Daten der VG im Vibrationsprotokoll.....	93

Anhang 1: Zur Dissertation ergänzende Informationen

Zum Ergebnisteil ergänzende Tabellen und Informationen:

In den ergänzenden Tabellen werden die Ergebnisse der Hin-, Rück- und der ungeschnittenen Wege der berechneten ANOVAs 1 bis 4 dargestellt.

Die Gangstrecke eines ungeschnittenen Wegs betrug 40 m.

Die Gangstrecke eines geschnittenen Wegs betrug 36 m. Anlauf- und Abbremsphase wurden am Anfang und Ende durch die Entfernung eines Doppelschritts verringert.

Die Strecke des Hin- und Rückwegs betrug jeweils 16 m. Es wurde zusätzlich die Drehung, die noch im geschnittenen Weg enthalten ist, entfernt.

Anhang 2: ANOVA 1 - Daten der VG im Kontrollprotokoll

Tabelle 11: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der VG ergeben sich aus den ungeschnittenen Wegen

Parameter	G1		G2		G3		Statistische Testung
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
VG n = 7							
VEL (m/s)	0,636	0,286	0,65	0,272	0,645	0,258	/
CAD (1/min)	93,286	14,728	93	13,832	92,429	15,131	/
STRIDEL (m)	0,786	0,279	0,808	0,255	0,808	0,232	/
DSAL (s)	0,249	0,101	0,27	0,109	0,24	0,106	/
DSNAL (s)	0,224	0,049	0,253	0,088	0,241	0,1	/

Signifikanzen: keine

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, *cadence*, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, *double support of the affected leg*, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, *double support of the non-affected leg*, G = Gehen, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL= Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL= Ganggeschwindigkeit, *gait velocity*

Tabelle 12: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der VG ergeben sich aus den Hinwegen

Parameter	CG1		CG2		CG3		Statistische Testung
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
VG n = 7							
VEL (m/s)	0,661		0,703	0,317	0,739	0,338	/
CAD (1/min)	95	14,306	96,143	15,464	94,714	15,997	/
STRIDEL (m)	0,799	0,316	0,844	0,303	0,895	0,323	/
DSAL (s)	0,23	0,082	0,259	0,096	0,222	0,101	G2/1: $p=.096$ G2/3: $p=.091$
DSNAL (s)	0,216	0,051	0,246	0,087	0,231	0,097	/

In der letzten Spalte sind die p -Werte mit Veränderungstendenzen blau eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

Signifikanzen: keine

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, *cadence*, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, *double support of the affected leg*, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, *double support of the non-affected leg*, G = Gehen, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, p = Signifikanzwert, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL= Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL= Ganggeschwindigkeit, *gait velocity*

Tabelle 13: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der VG ergeben sich aus den Rückwegen

Parameter	G1		G2		G3		Statistische Testung
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
VG n = 7							
VEL (m/s)	0,712	0,358	0,725	0,341	0,767	0,363	/
CAD (1/min)	94,143	17,238	95,143	15,963	94,857	18,343	/
STRIDEL (m)	0,861	0,349	0,874	0,324	0,923	0,324	/
DSAL (s)	0,258	0,1	0,262	0,097	0,243	0,103	/
DSNAL (s)	0,22	0,063	0,251	0,096	0,24	0,11	/

Signifikanzen: keine

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, *cadence*, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, *double support of the affected leg*, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, *double support of the non-affected leg*, G = Gehen, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL= Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL= Ganggeschwindigkeit, *gait velocity*

Anhang 3: ANOVA 2 - Daten der KG im Kontrollprotokoll

Tabelle 14: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der KG ergeben sich aus den ungeschnittenen Wegen

Parameter	G1		G2		G3		Statistische Testung
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
KG n = 7							
VEL (m/s)	0,403	0,235	0,404	0,226	0,368	0,199	/
CAD (1/min)	76	22,627	75,714	23,034	75,143	19,548	/
STRIDEL (m)	0,598	0,201	0,605	0,183	0,558	0,19	/
DSAL (s)	0,324	0,144	0,309	0,123	0,339	0,163	/
DSNAL (s)	0,526	0,337	0,513	0,352	0,486	0,379	/

Signifikanzen: keine

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, *cadence*, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, *double support of the affected leg*, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, *double support of the non-affected leg*, G = Gehen, KG = Kontrollgruppe, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL= Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL= Ganggeschwindigkeit, *gait velocity*

Tabelle 15: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der KG ergeben sich aus den Hinwegen

Parameter	CG1		CG2		CG3		Statistische Testung
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
KG n = 7							
VEL (m/s)	0,413	0,29	0,409	0,248	0,355	0,224	G2/3: p=.051
CAD (1/min)	77	23,77	77,714	23,733	75,571	20,631	/
STRIDEL (m)	0,589	0,25	0,594	0,212	0,529	0,212	G3/1: p=.076 G2/3: p=.050
DSAL (s)	0,324	0,163	0,299	0,128	0,329	0,169	/
DSNAL (s)	0,51	0,335	0,477	0,291	0,468	0,347	/

In der letzten Spalte sind die *p*-Werte mit Veränderungstendenzen blau eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

Signifikanzen: keine

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, *cadence*, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, *double support of the affected leg*, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, *double support of the non-affected leg*, G = Gehen, KG = Kontrollgruppe, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, *p* = Signifikanzwert, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL= Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL= Ganggeschwindigkeit, *gait velocity*

Tabelle 16: Die vorliegenden Daten aus dem Kontrollprotokoll der KG ergeben sich aus den Rückwegen

Parameter	G1		G2		G3		Statistische Testung
	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
KG n = 7							
VEL (m/s)	0,442	0,306	0,437	0,278	0,43	0,298	/
CAD (1/min)	77,857	23,547	76,857	24,681	77,429	20,887	/
STRIDEL (m)	0,624	0,277	0,632	0,249	0,614	0,296	/
DSAL (s)	0,305	0,138	0,3	0,13	0,333	0,171	/
DSNAL (s)	0,525	0,344	0,544	0,424	0,48	0,392	/

Signifikanzen: keine

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, cadence, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, double support of the affected leg, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, double support of the non-affected leg, G = Gehen, KG = Kontrollgruppe, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL= Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL= Ganggeschwindigkeit, *gait velocity*

Anhang 4: ANOVA 3 - Kontraste zwischen der VG und der KG im Kontrollprotokoll

Tabelle 17: Berechnung der Kontraste zwischen VG und KG mittels einer 2-Gruppen rm ANOVA im ungeschnittenen Weg

Parameter		G1		G2		G3		Statistische Testung
		MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
n = 7 (VG)		MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
n = 7 (KG)								
VEL (m/s)	VG	0,636	0,286	0,65	0,272	0,645	0,258	/
	KG	0,403	0,235	0,404	0,226	0,368	0,199	
CAD (1/min)	VG	93,286	14,728	93	13,832	92,429	15,131	/
	KG	76	22,627	75,714	23,034	75,143	19,548	
STRIDEL (m)	VG	0,786	0,279	0,808	0,255	0,808	0,232	/
	KG	0,598	0,201	0,605	0,183	0,558	0,19	
DSAL (s)	VG	0,249	0,101	0,27	0,109	0,24	0,106	G2/3: p=.049
	KG	0,324	0,144	0,309	0,123	0,339	0,163	
DSNAL (s)	VG	0,224	0,049	0,253	0,088	0,241	0,1	/
	KG	0,224	0,049	0,253	0,088	0,241	0,1	

In der letzten Spalte sind die *p*-Werte der Signifikanzen schwarz eingetragen.

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, cadence, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, double support of the affected leg, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, double support of the non-affected leg, G = Gehen, KG = Kontrollgruppe, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, *p* = Signifikanzwert, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL= Doppelschrittlänge, *double* stride length, VEL= Ganggeschwindigkeit, gait velocity, VG = Vibrationsgruppe

Tabelle 18: Berechnung der Kontraste zwischen VG und KG mittels einer 2-Gruppen rm ANOVA im Hinweg

Parameter		G1		G2		G3		Statistische Testung
n = 7 (VG)		MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
n = 7 (KG)								
VEL (m/s)	VG	0,661	0,32	0,703	0,317	0,739	0,338	G3/1: <i>p</i> .042
	KG	0,413	0,29	0,409	0,248	0,355	0,224	G2/3: <i>p</i> .061
CAD (1/min)	VG	95	14,306	96,143	15,464	94,714	15,997	/
	KG	77	23,77	77,714	23,733	75,571	20,631	
STRIDEL (m)	VG	0,799	0,316	0,844	0,303	0,895	0,323	G3/1: <i>p</i> .018
	KG	0,589	0,25	0,594	0,212	0,529	0,212	G2/3: <i>p</i> .014
DSAL (s)	VG	0,23	0,082	0,259	0,096	0,222	0,101	G2/1: <i>p</i> .071
	KG	0,324	0,163	0,299	0,128	0,329	0,169	G2/3: <i>p</i> .032
DSNAL (s)	VG	0,216	0,051	0,246	0,087	0,231	0,097	/
	KG	0,51	0,335	0,477	0,291	0,468	0,347	

In der letzten Spalte sind die *p*-Werte mit Veränderungstendenzen blau und die Signifikanzen schwarz eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, cadence, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, double support of the affected leg, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, double support of the non-affected leg, G = Gehen, KG = Kontrollgruppe, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, *p* = Signifikanzwert, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL= Doppelschrittlänge, *double* stride length, VEL= Ganggeschwindigkeit, gait velocity, VG = Vibrationsgruppe

Tabelle 19: Berechnung der Kontraste zwischen VG und KG mittels einer 2-Gruppen rm ANOVA im Rückweg

Parameter		G1		G2		G3		Statistische Testung
n = 7 (VG)		MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
n = 7 (KG)								
VEL (m/s)	VG	0,712	0,358	0,725	0,341	0,767	0,363	/
	KG	0,442	0,306	0,437	0,278	0,43	0,298	
CAD (1/min)	VG	94,143	17,238	95,143	15,963	94,857	18,343	/
	KG	77,857	23,547	76,857	24,681	77,429	20,887	
STRIDEL (m)	VG	0,861	0,349	0,874	0,324	0,923	0,324	/
	KG	0,624	0,277	0,632	0,249	0,614	0,296	
DSAL (s)	VG	0,258	0,1	0,262	0,097	0,243	0,103	G2/3: p.093
	KG	0,305	0,138	0,3	0,13	0,333	0,171	
DSNAL (s)	VG	0,22	0,063	0,251	0,096	0,24	0,11	/
	KG	0,525	0,344	0,544	0,424	0,48	0,392	

In der letzten Spalte sind die p -Werte mit Veränderungstendenzen blau eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

Signifikanzen: keine

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, cadence, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, double support of the affected leg, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, double support of the non-affected leg, G = Gehen, KG = Kontrollgruppe, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, p = Signifikanzwert, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL= Doppelschrittlänge, VEL= Ganggeschwindigkeit, gait velocity, VG = Vibrationsgruppe

Anhang 5: ANOVA 4 - Daten der VG im Vibrationsprotokoll

Tabelle 20: Die vorliegenden Daten aus dem Vibrationsprotokoll der VG ergeben sich aus den ungeschnittenen Wegen

Parameter	G1		G2		G3		G4		G5		Statistische Testung innerhalb VG mit VET
	mit VET										
VG n = 7	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
VEL (m/s)	0,641	0,264	0,633	0,254	0,684	0,279	0,662	0,277	0,669	0,283	/
CAD (1/min)	91,714	17,651	91,286	18,025	95,143	17,752	93,143	17,092	92	17,512	G2/3: p .072
STRIDEL (m)	0,803	0,227	0,803	0,209	0,833	0,222	0,817	0,241	0,837	0,234	/
DSAL (s)	0,284	0,154	0,263	0,154	0,244	0,128	0,264	0,161	0,265	0,156	G3/1: p .033
DSNAL (s)	0,232	0,071	0,23	0,054	0,209	0,037	0,236	0,066	0,227	0,058	G2/3: p .054 G3/4: p .069

In der letzten Spalte sind die p -Werte mit Veränderungstendenzen blau und die Signifikanzen schwarz eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, cadence, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, double support of the affected leg, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, double support of the non-affected leg, G = Gehen, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, p = Signifikanzwert, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL = Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL = Ganggeschwindigkeit, gait velocity, VET = Vibrationsergometertraining, VG = Vibrationsgruppe

Tabelle 21: Die vorliegenden Daten aus dem Vibrationsprotokoll der VG ergeben sich aus den Hinwegen

Parameter	G1		G2		G3		G4		G5		Statistische Testung innerhalb VG mit VET
	mit VET										
VG n = 7	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
VEL (m/s)	0,699	0,313	0,681	0,319	0,732	0,324	0,691	0,323	0,697	0,343	/
CAD (1/min)	93,714	15,892	91,429	17,738	96,143	18,133	93,143	17,976	93,143	18,352	/
STRIDEL (m)	0,855	0,29	0,851	0,287	0,871	0,271	0,846	0,303	0,853	0,304	/
DSAL (s)	0,252	0,106	0,253	0,147	0,233	0,136	0,265	0,186	0,259	0,166	G2/3: p .052
DSNAL (s)	0,221	0,062	0,223	0,05	0,204	0,033	0,239	0,075	0,223	0,055	/

In der letzten Spalte sind die p -Werte mit Veränderungstendenzen blau eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

Signifikanzen: keine

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, cadence, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, double support of the affected leg, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, double support of the non-affected leg,

G = Gehen, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, p = Signifikanzwert, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL = Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL = Ganggeschwindigkeit, gait velocity, VET = Vibrationsergometertraining, VG = Vibrationsgruppe

Tabelle 22: Die vorliegenden Daten aus dem Vibrationsprotokoll der VG ergeben sich aus den Rückwegen

Parameter	G1		G2		G3		G4		G5		Statistische Testung innerhalb VG mit VET
	mit VET										
VG n = 7	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	MW	STABW	
VEL (m/s)	0,717	0,365	0,689	0,311	0,75	0,348	0,727	0,348	0,698	0,318	/
CAD (1/min)	91,857	20,884	92,286	19,362	96,286	18,634	94,714	17,433	93,286	18,491	G2/3: p .041
STRIDEL (m)	0,877	0,318	0,858	0,254	0,894	0,293	0,875	0,309	0,855	0,27	/
DSAL (s)	0,296	0,179	0,263	0,156	0,243	0,128	0,242	0,114	0,254	0,136	G3/1: p .048
											G2/1: p .090
											G4/1: p .089
DSNAL (s)	0,236	0,09	0,22	0,058	0,203	0,043	0,227	0,071	0,225	0,066	G3/4: p .080

In der letzten Spalte sind die *p*-Werte mit Veränderungstendenzen blau und die Signifikanzen schwarz eingetragen. Als Tendenz wurden Ergebnisse von $.05 \leq p < .1$ gewertet.

CAD = Kadenz, Schrittfrequenz, cadence, DSAL = Bipedalphase betroffenes Bein, double support of the affected leg, DSNAL = Bipedalphase nicht betroffenes Bein, double support of the non-affected leg,

G = Gehen, m = Meter, min = Minute, MW = Mittelwert, n = Teilnehmerzahl, *p* = Signifikanzwert, s = Sekunde, STABW = Standardabweichung, STRIDEL= Doppelschrittlänge, *double stride length*, VEL= Ganggeschwindigkeit, gait velocity, VET = Vibrationsergometertraining, VG = Vibrationsgruppe

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich bei der Umsetzung dieser Dissertation unterstützt und zum Gelingen beigetragen haben.

Insbesondere bei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Harald Hefter, möchte ich mich für die Überlassung dieses interessanten und innovativen Themas, für seine Betreuung sowie für seine Unterstützung und Förderung bedanken. Sein ehrliches Interesse für seine Patienten und sein Fachgebiet haben mich sehr motiviert.

Ebenfalls bedanke ich mich sehr bei Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven G. Meuth, Direktor der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Düsseldorf.

Ich danke dem Team der BoNT-Ambulanz für die Unterstützung in der Rekrutierung und für die medizinische Versorgung der teilnehmenden Patientinnen und Patienten.

Herrn Dipl. Ing. Dieter Quarz gilt mein besonderer Dank für die Überlassung und Nutzung seines innovativen Vibrationsergometer-Prototyps (Quarz 2006a; Quarz 2006b) sowie für hilfreiche Gespräche und die Überlassung sekundärer Literatur.

Dem Team für Trainingswissenschaft und Sportinformatik der Deutschen Sporthochschule Köln um Teamleiter Herrn Dr. Heinz Kleinöder möchte ich für den Erfahrungsaustausch in der Studienarbeit mit Vibrationsergometrie danken.

Ferner bedanke ich mich sehr bei Herrn Dr. Ing. Dietmar Rosenthal für seine Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Testung der umfangreichen Datenmenge und bei dem Institut für systemische Neurowissenschaften für die statistische Beratung.

Herrn Dipl.-Ing. Thomas Massing danke ich sehr für die tatkräftige hilfsbereite Unterstützung in der Studiendurchführung.

Dem Team der Medical Research School der Heinrich-Heine-Universität danke ich für die Beratung und Hilfestellung bei der Einreichung vorliegender Arbeit.

Auch meinen Freunden Carina, Chrissie, Katja, Markus, Patrick und Sandra bin ich sehr dankbar, ihr habt mich in Gesprächen unterstützt und ermutigt.

Vor allem aber danke ich den teilnehmenden Patientinnen und Patienten und ihren Angehörigen, ohne deren Engagement die vorliegende Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner liebevollen Familie Britta, Tom, Malte, Renate und Wolfgang Beek bedanken. Ich danke Euch für Eure Unterstützung und die Möglichkeit diese Arbeit schreiben zu können.