

**Aus der Abteilung für Klinische Neurophysiologie  
(Prof. Dr. med. W. Paulus)  
im Zentrum Neurologische Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen**

---

**Untersuchung der Effekte  
von transkutanem spinalem Gleichstrom (tsDCS)  
bei Patienten mit idiopathischem  
Restless-Legs-Syndrom**

**INAUGURAL – DISSERTATION**

**zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen**

**vorgelegt von**

**Anne-Catherine Heide**

**aus Tübingen**

**Göttingen 2015**

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
I. Berichterstatter:	PD Dr. med. C. Bachmann
II. Berichterstatter:	Prof. Dr. med. S. Hülsmann
III. Berichterstatter:	Prof. Dr. mult. T. Meyer
Tag der mündlichen Prüfung:	14.04.2016

---

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>.....</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1 Das Restless-Legs-Syndrom unter dem Aspekt der spinalen Hyperexzitabilität.....	1
1.2. Der Hoffmann-Reflex bei RLS .....	3
1.3. Neue therapeutische Wege: Transkutane spinale Gleichstromstimulation (tsDCS)? .....	5
1.4. Fragestellung.....	6
<b>2. Methoden .....</b>	<b>7</b>
2.1. Transkutane spinale Gleichstromstimulation (tsDCS) .....	7
2.2. Neurophysiologische und klinische Messparameter .....	8
2.3. Rekrutierung der Studienteilnehmer .....	11
2.4. Experimenteller Ablauf .....	14
2.5. Statistische Analyse .....	15
<b>3. Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>17</b>
3.1. RLS-Patienten zeigen erhöhte Baseline-H2/H1-Quotienten.....	17
3.2. Anodale tsDCS bei RLS-Patienten führt zur Reduktion erhöhter H2/H1- Quotienten .....	18
3.3. Anodale tsDCS führt zu Linderung der RLS-Beschwerden auf der visuellen Analogskala .....	19
3.4. Kathodale tsDCS führt ebenfalls zu Linderung der RLS-Beschwerden auf der visuellen Analogskala .....	20
<b>4. Zusammenfassung .....</b>	<b>23</b>
<b>5. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>24</b>
<b>6. Kopie der Publikation .....</b>	<b>27</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

ANOVA	Analysis of Variance
DCS	Direct Current Stimulation
H2/H1-Quotient	Quotient aus zwei H-Reflexantworten H2 und H1 als Antwort auf einen Doppelstimulus
Hmax/Mmax-Quotient	Quotient aus maximaler H-Reflex-Amplitude (Hmax) sowie maximaler Amplitude des direkten Muskelantwortpotenzials (Mmax)
H-Reflex	Hoffmann-Reflex
IRLSS	International Restless Legs Severity Scale
ISI	Interstimulusintervall
LEP	Laser-evoziertes Potenzial
M. soleus	Musculus soleus
N. tibialis	Nervus tibialis, N. als Abkürzung für Nervus
PLM	Periodic Limb Movement
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder
PLMS	Periodic Limb Movement im Schlaf
PLMW	Periodic Limb Movement im Wachzustand
QST	Quantitative Sensorische Testung
RLS	Restless-Legs-Syndrom
SEP	Somatosensibel Evoziertes Potenzial
SIT	Suggested Immobilization Test
tDCS	transcranial Direct Current Stimulation
tsDCS	transcutaneous spinal Direct Current Stimulation
VAS	Visuelle Analogskala
WED	Willis-Ekbom Disease

## 1. Einleitung

### 1.1 Das Restless-Legs-Syndrom unter dem Aspekt der spinalen Hyperexzitabilität

Das Restless-Legs-Syndrom, abgekürzt RLS, ist eine häufige neurologische Erkrankung mit einer Prävalenz in Studien von 4% bis 29% erwachsener Patienten in westlichen Ländern (Innes et al. 2011). Es ist auch unter dem Namen Willis-Ekbom Disease (WED) bekannt und wird klinisch über die vier essenziellen Kriterien der Konsensuskonferenz des National Institute of Health (Allen et al. 2003) definiert:

1. Bewegungsdrang in den Beinen, oft assoziiert mit Missempfindungen
2. Verschlechterung der Beschwerden in Ruhe
3. Besserung bei Bewegung
4. Zirkadiane Rhythmik der Beschwerden mit Verschlechterung am Abend.

Als unterstützende Kriterien werden ein Ansprechen auf Behandlung mit Levodopa (L-Dopa-Test), eine positive Familienanamnese sowie ein erhöhter Index periodischer Beinbewegungen (PLM) im Schlaf (PLMS) oder im Wachzustand (PLMW) angesehen (Benes und Kohlen 2009).

Oft wird ein primäres, d.h. idiopathisches, und ein sekundäres RLS, welches Folge einer anderen Erkrankung (z.B. Polyneuropathie, chronische Niereninsuffizienz, Eisenmangel) ist, unterschieden.

Die Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) ist von einem Restless-Legs-Syndrom abzugrenzen. Sie ist durch periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) >15/h und eine reduzierte Schlafqualität charakterisiert. Dabei muss ein klinisches RLS gemäß den vier essenziellen Kriterien oder eine andere Ursache der Schlafstörung ausgeschlossen worden sein (Hornyak et al. 2006).

Ein wichtiger Aspekt des pathophysiologischen Konzepts des RLS beschreibt eine erhöhte spinale Exzitabilität in symptomatischen Phasen (Trenkwalder und Paulus 2010; Bachmann et al. 2010). Zur Entstehung der RLS-Symptome auf Ebene des Spinalmarks stellten die Autoren Clemens et al. (2006) folgende Hypothese auf: Aus der A11-Region im dorsoposterioren Hypothalamus projizieren dopaminerge hemmende Neurone ins Spinalmark (Abbildung 1).

## Pathophysiologie der spinalen Hyperexzitabilität bei RLS

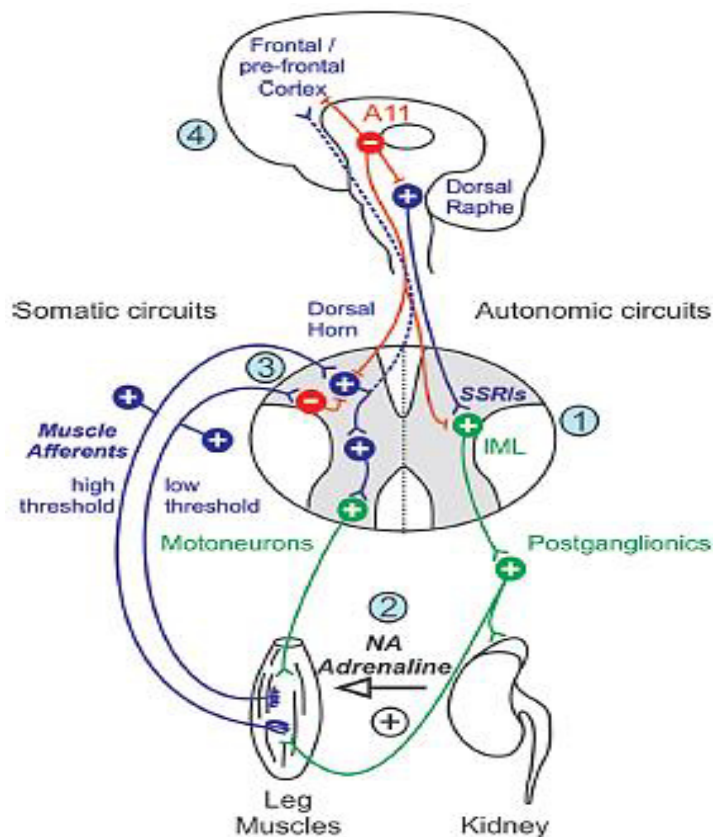


Abbildung 1 aus Clemens et al. (2006), S.3, die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des „Wolters Kluwer Health“-Verlags:

Von der A11-Region im dorsoposterioren Hypothalamus projizieren dopaminerge hemmende Neurone ins Spinalmark. Eine Dysfunktion dieser Hemmung ist an der Entstehung der RLS-Symptome beteiligt.

Eine Dysfunktion dieser hemmenden Neurone resultiert in einer spinalen Hyperexzitabilität und ist somit an der Entstehung der RLS-Symptome beteiligt.

Verschiedene Studien stützen diese Hypothese einer spinalen Hyperexzitabilität bei symptomatischen RLS-Patienten:

RLS-Patienten mit spinalen Läsionen oder nach Spinalanästhesie klagen aufgrund einer Schädigung der deszendierenden hemmenden Bahnen häufig über eine Verstärkung der RLS-Symptomatik (Högl et al. 2002). Außerdem zeigen primäre und sekundäre RLS-Patienten in symptomatischen Phasen eine statische mechanische Hyperalgesie, primäre RLS-Patienten zusätzlich eine Vibrationshyperästhesie sowie eine Hyperalgesie auf stumpfen Druck (Stiasny-Kolster et al. 2004; Bachmann et al. 2010). Darüber hinaus wiesen Bara-Jimenez et al. (2000) niedrigere Schwellen und eine verbesserte Auslösbarkeit des spinalen Flexorreflexes bei schlafenden RLS-

Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen nach, was ebenfalls auf eine spinale Hyperexzitabilität hindeutet.

## **1.2. Der Hoffmann-Reflex bei RLS**

Der Hoffmann-Reflex (H-Reflex), nach seinem Beschreiber Paul Hoffmann benannt, ist ein monosynaptischer Eigenreflex, der an verschiedenen Muskeln des Menschen durch elektrische Stimulation entlang der zugehörigen Nerven ausgelöst werden kann (Misiasek 2003). Die Reflexbahn besteht aus den elektrisch gereizten Ia-Afferenzen, die monosynaptisch auf die zugehörigen Alpha-Motoneurone projizieren. Die Zellkerne der Ia-Afferenzen liegen im Spinalganglion, die der Alpha-Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks. Die Umschaltung erfolgt lokal jeweils im zugehörigen Rückenmarkssegment.

Die H-Reflex-Antwort kann durch verschiedene Faktoren moduliert werden. Abbildung 2A aus Misiasek (2003) zeigt den H-Reflexbogen mit möglichen modulierenden Faktoren in vereinfachter Darstellung: Zum einen gibt es präsynaptisch inhibierende Verbindungen auf die terminalen Ia-Afferenzen (1), zum anderen direkt an der Synapse die homosynaptische Depression (2). Sie wird auch Postaktivierungsdepression genannt und ist eine Verminderung der synaptischen Stärke durch langanhaltende hochfrequente Stimulation. An den Alpha-Motoneuronen selbst sind exzitatorische und inhibitorische Verbindungen (3), oftmals über lange supraspinale Bahnen, möglich. Die beschriebenen Faktoren (1) – (3) resultieren letztlich alle in Veränderungen des Membranpotenzials der Alpha-Motoneurone und modulieren so die H-Reflex-Antwort.

In dieser Arbeit wurde der H-Reflex des Musculus soleus (M. soleus), auch Soleus-H-Reflex genannt, verwendet. Der M. soleus liegt in der oberflächlichen Flexorenloge des Unterschenkels und gehört zusammen mit den beiden Köpfen des Musculus gastrocnemius zum Musculus triceps surae. Der M. soleus entspringt vom oberen Drittel der Tibia und Fibula, verläuft unter den beiden Köpfen des Musculus gastrocnemius und vereinigt sich zusammen mit diesem zur Achillessehne. Er wird vom Nervus tibialis (N. tibialis) innerviert und bewirkt eine Plantarflexion und eine Supination des Fußes. Die Reflexbahn des Soleus-H-Reflexes besteht aus den im N. tibialis elektrisch gereizten Ia-Afferenzen, die auf Höhe des Rückenmarkssegments S1 auf die zugehörigen Alpha-Motoneurone umgeschaltet werden. Die Axone der Alpha-Motoneurone verlaufen über den N. tibialis zum M. soleus, von dem die H-

Reflex-Antwort abgeleitet werden kann. Abbildung 2B zeigt beispielhaft das elektroneurographische Bild einer H-Reflex-Antwort am M. soleus. Neben einem Stimulusartefakt zeigt sich in der elektroneurographischen Antwort zuerst die M-Welle mit einer Latenzzeit von 5-10 ms und darauffolgend die eigentliche H-Reflex-Welle mit einer Latenzzeit von 30-35 ms. Die M-Welle entsteht durch direkte Stimulation der Axone der Alpha-Motoneurone im Verlauf des peripheren Nervs (N. tibialis) unter Umgehung des H-Reflexbogens, weswegen die Latenzzeit niedriger als bei der H-Reflex-Welle ist. Die Alpha-Motoneurone weisen eine höhere Depolarisationsschwelle als die Ia-Afferenzen auf, weswegen höhere Stimulusstärken zur Ableitung einer M-Antwort benötigt werden. Insgesamt ist die vom M. soleus abgeleitete elektro-neurographische Antwort von der angewendeten Stromstärke abhängig: Niedrige Stimulusstärken führen primär zu einer Depolarisation der Ia-Afferenzen des N. tibialis mit konsekutiv lediglich ableitbarer H-Reflex-Welle. Höhere Stimulusstärken lösen zusätzlich über eine direkte Depolarisation der Axone der Alpha-Motoneurone eine M-Antwort aus. Auf starke Erhöhung der Stimulusintensität nimmt die Amplitude der H-Reflex-Antwort wieder ab. Dabei werden durch Stimulation der Axone der Alpha-Motoneurone Aktionspotenziale generiert, die sowohl orthodrom, also entlang der physiologischen Ausbreitungsrichtung nach distal, als auch antidrom, entgegen der physiologischen Ausbreitungsrichtung nach proximal, fortgeleitet werden. Die durch Stimulation der Ia-Afferenzen generierten und im Rückenmark auf die Alpha-Motoneurone übergeleiteten Aktionspotenziale stoßen somit auf ein durch die antidrome Erregung refraktäres Alpha-Motoneuron. Folglich wird bei zunehmender M-Antwort eine abnehmende Amplitude des H-Reflexes gemessen.

Der H-Reflex wird in der klinischen Diagnostik z.B. bei einem Kompressionssyndrom der sakralen Nervenwurzel S1 oder einer Läsion des Ischiadikusnervs (Nervus ischiadicus) angewendet.

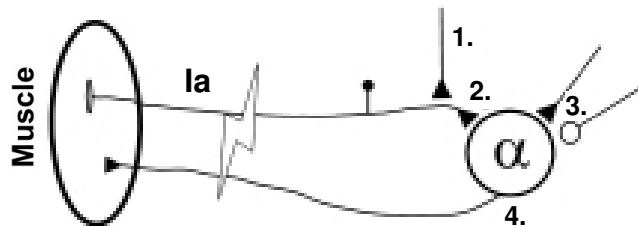
Bei RLS- und PLMD-Patienten konnten die Autoren Rijsman et al. (2005) pathologisch gesteigerte H-Reflex-Antworten des Soleus-H-Reflexes in Form eines erhöhten H2/H1-Quotienten zeigen. Dieser H2/H1-Quotient berechnet sich aus zwei H-Reflex-Antworten auf Doppelstimuli, die in verschiedenen Abständen (ISIs) ausgelöst werden (s. Methodenteil, Abbildung 4B). Dabei waren die H2/H1-Quotienten für die Interstimulusintervalle (ISIs) von 0.2, 0.3 und 0.4 sec bei acht Patienten mit RLS und einem Patienten mit PLMD im Vergleich zu gesunden



Kontrollpersonen signifikant erhöht. Der erhöhte Quotient bei symptomatischen RLS- und PLMD-Patienten ist somit ebenfalls als Zeichen einer spinalen Hyperexzitabilität in symptomatischen Phasen zu werten.

## Neurophysiologie des H-Reflexes

A



B

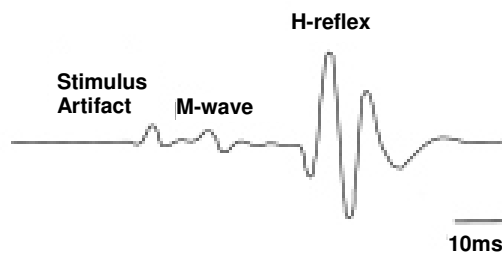


Abbildung 2 nach Misiasek (2003), S.2, die Verwendung erfolgt mit freundlicher Genehmigung des „John Wiley and Sons“-Verlags:

**A** H-Reflex-Bogen mit zugehörigen neuronalen Komponenten. Gezeigt ist die Ia-Afferenz mit monosynaptischer Umschaltung auf das zugehörige Alpha-Motoneuron. Die Modulation der H-Reflex-Antwort erfolgt über die Faktoren 1-4.: 1. Präsynaptische Inhibition über präsynaptische Verbindung auf die terminale Ia-Afferenz; 2. Homosynaptische Depression 3. Exzitatorische und inhibitorische synaptische Eingänge mit Veränderung der Erregbarkeit des Motoneurons; 4. Veränderungen des Motoneuronmembranpotenzials.

**B** Elektroneurographische Antwort des Soleus-H-Reflex mit Stimulusartefakt, M-Welle und H-Reflex-Welle.

### 1.3. Neue therapeutische Wege: Transkutane spinale Gleichstromstimulation (tsDCS)?

Die vielfach angewendete Therapie mit L-Dopa oder Dopaminagonisten bei RLS wird durch das Auftreten von Augmentation, einer Verstärkung der RLS-Symptome unter

stabiler Medikation, erschwert (Allen und Earley 1996; Allen et al. 2011; Garcia-Borreguero und Williams 2011). Weitere von RLS-Patienten als sehr unangenehm beschriebene Nebenwirkungen der dopaminergen Medikation sind Störungen der Impulskontrolle und Gewichtszunahme (Earley und Silber 2010; Provini et al. 2009). Aufgrund dessen werden neue, nebenwirkungsärmere, am besten nicht-pharmakologische Therapiemethoden mit effizienter Wirkung gesucht.

Eine effiziente nicht-pharmakologische Methode in der Schmerztherapie ist anodale transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), bei der über Elektroden an der Kopfhaut ein minimaler Gleichstrom appliziert wird (Antal et al. 2010). Transkutane spinale Gleichstromstimulation (tsDCS) kann gemäß aktueller Studienlage spinale Aktivität modulieren (Truini et al. 2011). Bei dieser Technik wird ebenfalls ein minimaler Gleichstrom, zumeist 2,5 mA für 15 min, über die Haut am Thorakalmark appliziert. Insbesondere anodale tsDCS nach diesem Protokoll hat in Studien hemmende Einflüsse auf spinale Aktivität gezeigt und führte sogar zu einer erhöhten Schmerztoleranz (Cogiamanian et al. 2008; Cogiamanian et al. 2011; Truini et al. 2011; Winkler et al. 2010). Könnte sie deshalb für RLS-Patienten, die eine spinale Hyperexzitabilität aufweisen, eine neue Therapieoption darstellen?

#### **1.4. Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit war es, im Rahmen einer Pilotstudie zu untersuchen, ob tsDCS als neue nicht-pharmakologische Therapiemethode bei idiopathischem RLS in Frage kommt.

Dabei stellten wir insbesondere drei zentrale Fragen:

Hat die Applikation anodaler tsDCS inhibitorische Effekte auf spinale Aktivität, welche sich in einer Senkung der bei RLS-Patienten erhöhten H2/H1-Quotienten für die Doppelstimulusintervalle von 0.2, 0.3 und 0.4 sec zeigen (1)?

Führt die Applikation von anodalem Gleichstrom zu einer signifikanten Linderung der subjektiven RLS-Beschwerden (2)?

Gibt es (3) eine signifikante Korrelation zwischen einem möglichen inhibitorischen neurophysiologischen Effekt aus (1) und einem möglichen klinischen Effekt einer Linderung der RLS-Symptome aus (2)?

## 2. Methoden

### 2.1. Transkutane spinale Gleichstromstimulation (tsDCS)

In dieser Arbeit wurde die in der Einleitung beschriebene Methode der transkutanen spinalen Gleichstromstimulation (tsDCS) angewendet. Dabei handelt es sich um eine neue nichtinvasive Methode zur Modulation spinaler Erregbarkeit durch Applikation eines minimalen spinalen Gleichstroms über die Haut am Rücken (Cogiamanian et al. 2011). Zur Applikation der tsDCS wurden tsDCS-Protokolle aktueller Studien verwendet (Cogiamanian et al. 2008; Winkler et al. 2010), um eine methodische Vergleichbarkeit zu gewährleisten (Nitsche et al. 2008):

Abbildung 3 zeigt die Position der Stimulationselektrode, die die Polarität bestimmt. Sie wurde längs, ca. 2 cm links der Brustwirbelsäule angebracht, die zugehörige Referenzelektrode über der rechten Schlüsselbeinregion. Die Stimulationselektroden waren gleichgroß (Krauth/Timmermann Derma-Flex, 5 cm x 9 cm).

### Transkutane spinale Gleichstromstimulation (tsDCS)



**Abbildung 3: Transkutane Spinale Gleichstromstimulation (tsDCS); Stimmulationsgerät sowie Stimmulationselektrode links paravertebral auf Höhe von Th 11.**

Zur spinalen Stimulation verwendeten wir zwei Verumbedingungen unterschiedlicher Polarität (anodal und kathodal) sowie eine Placebobedingung (engl.: *sham*-Stimulation). Es wurde ein batteriebetriebener Gleichstromstimulator (Neuro-Conn-DC-Stimulator der Firma NeuroConn GmbH, Ilmenau, Deutschland) verwendet und

ein Single-Stimulationsmodus gewählt, der eine kontinuierliche Stromapplikation bewirkte. Bei der anodalen und kathodalen Stimulation wurde für 900 sec eine Stromstärke von 2.5 mA appliziert. Bei der Placebobedingung stellte sich nach initialer Applikation von 2.5 mA der Stimulator automatisch nach 40 sec ab. Bei dieser kurzen Reizdauer (im Vergleich zu 900 sec bei der Verumbedingung) ist nach Expertenmeinung aller Autoren der zu dieser Arbeit gehörigen Publikation (Heide et al. 2014) nicht mit einem tsDCS-Effekt zu rechnen. Diese *sham*-Stimulation wurde in vorherigen Studien ebenfalls als Placebobedingung für tsDCS verwendet (Cogiamanian et al. 2011; Lamy et al. 2012). Ähnlich wie bei Studien, die transkranielle DCS (tDCS) verwendeten, fühlten Teilnehmer in dieser Studie sowohl bei der Verum- als auch bei der Placebostimulation die gleiche, leicht kribbelnde Empfindung nur zu Beginn der Stimulation und konnten so Verum- und Placebobedingung nicht voneinander unterscheiden, wenn sie nach der Messung gefragt wurden. Gandiga et al. (2006) zeigten ebenfalls, dass gesunde Probanden ohne Erfahrungen mit Gleichstromstimulation unter ähnlichen tDCS-Protokollen ausreichend verblindet waren und die Verum- und Placebobedingung nicht unterscheiden konnten.

## 2.2. Neurophysiologische und klinische Messparameter

Der Effekt der spinalen Stimulation wurde mittels neurophysiologischer Messungen (**H-Reflex**) und klinischer Einschätzungen (Stärke der RLS-Beschwerden auf einer **visuellen Analogskala (VAS)**) vor und nach der spinalen Stimulation untersucht.

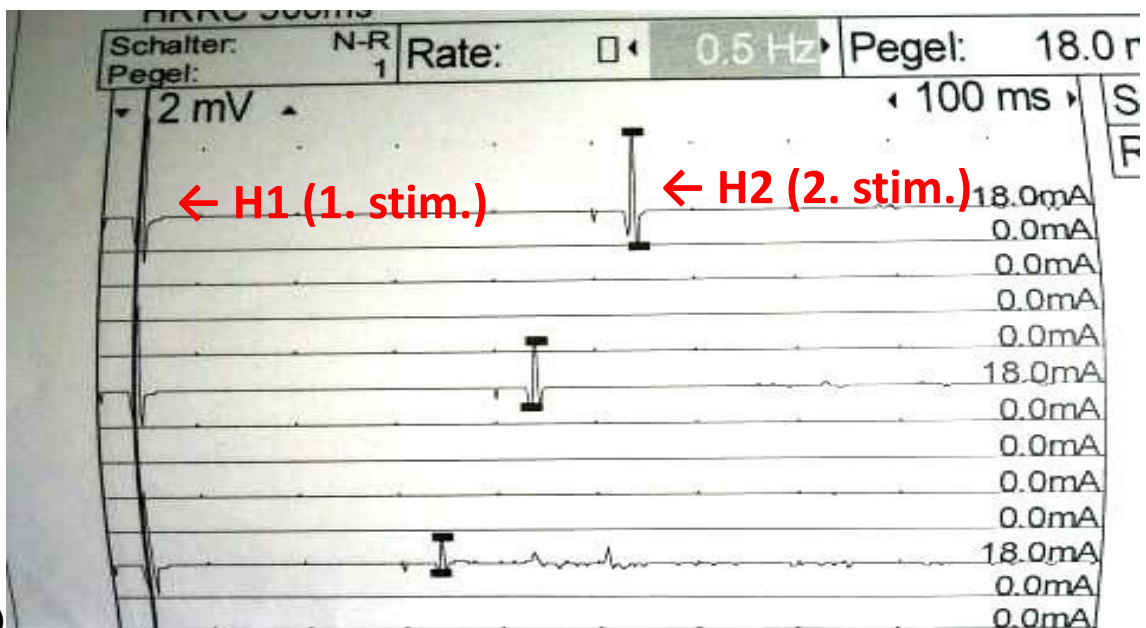
Wie einleitend beschrieben, ist der **H-Reflex** ein monosynaptischer Eigenreflex, der bei über 20 Muskeln des Menschen durch elektrische Stimulation entlang des zugehörigen Nervs ausgelöst werden kann (Misiaszek 2003). Muskeldehnungsreflexe werden im Vergleich dazu mechanisch über eine Reizung der Muskelspindeln hervorgerufen. In unserer Studie lösten wir den Soleus-H-Reflex am stärker symptomatischen Bein durch elektrische Stimulation des N. tibialis in der Mitte der Kniekehle mittels einer bipolaren Stimulationselektrode aus, wobei die Kathode nach proximal gerichtet war. Die motorische Antwort leiteten wir über Oberflächenelektroden auf dem M. soleus ab. Dabei wurden die zwei Oberflächenelektroden auf dem M. soleus zwischen beiden Anteilen des M. gastrocnemius in einer Linie mit der Achillessehne geklebt, der Elektrodenabstand betrug ca. 3 cm (Rijsman et al. 2005; Winkler et al. 2010). Die Erdungselektrode

wurde am Außenknöchel angebracht (Abbildung 4A). Die H-Reflex-Messungen wurden nach einem Protokoll von Rijsman et al. (2005) durchgeführt. Dabei wurde die maximale H-Reflex-Amplitude (Hmax) sowie die maximale Amplitude des direkten Muskelantwortpotenzials (Mmax) bestimmt und daraus der Hmax/Mmax-Quotient berechnet. Die maximale Amplitude des direkten Muskelantwortpotenzials (Mmax) erhält man durch direkte Stimulation der motorischen Axone des N. tibialis. Außerdem wurden H2/H1-Quotienten, wie in Abbildung 4B dargestellt, bestimmt. Für die H2/H1-Messungen wurde die gleiche Stromstärke wie zum Auslösen der maximalen H-Reflexantwort verwendet (Rijsman et al. 2005; Sabbahi et al. 2002; Kagamihara et al. 1998). Der H2/H1-Quotient berechnet sich aus zwei H-Reflexantworten H2 und H1 auf Doppelstimuli für verschiedene ISIs (Interstimulusintervalle; s. Einleitung). Dabei wurden sieben verschiedene H2/H1-Quotienten für die einzelnen ISIs von 10; 1; 0.5; 0.4; 0.3; 0.2; 0.1 sec bestimmt. Zwischen den einzelnen H2/H1-Messungen lag ein Zeitraum von mindestens 30 sec.

## Methodik der H-Reflex-Messung



A)



B)

Abbildung 4: Methodik der H-Reflex-Messung:

A) Stimulationselektrode in der Kniekehle sowie Oberflächenelektroden zum Ableiten des Muskelantwortpotenzials vom M. soleus, zusätzlich Erdungselektrode am Außenknöchel;

B) Der H2/H1-Quotient berechnet sich als Quotient aus den in der Abb. gezeigten H-Reflexantworten H1 und H2 als Antwort auf Doppelstimuli mit unterschiedlichem Interstimulusintervall (ISI).

Die klinische Stärke der RLS-Beschwerden wurde bei den Patienten ebenfalls vor und nach der spinalen Stimulation bestimmt. Dazu wurde eine **visuelle Analogskala (VAS)** mit einem Skalenbereich von 0 (keine Beschwerden) bis 100 (stärkste Beschwerden) verwendet. Die Patienten wurden aufgefordert, den Schweregrad ihrer momentanen RLS-Symptome in den Beinen auf der visuellen Analogskala anzugeben (Abbildung 5).

### Visuelle Analogskala

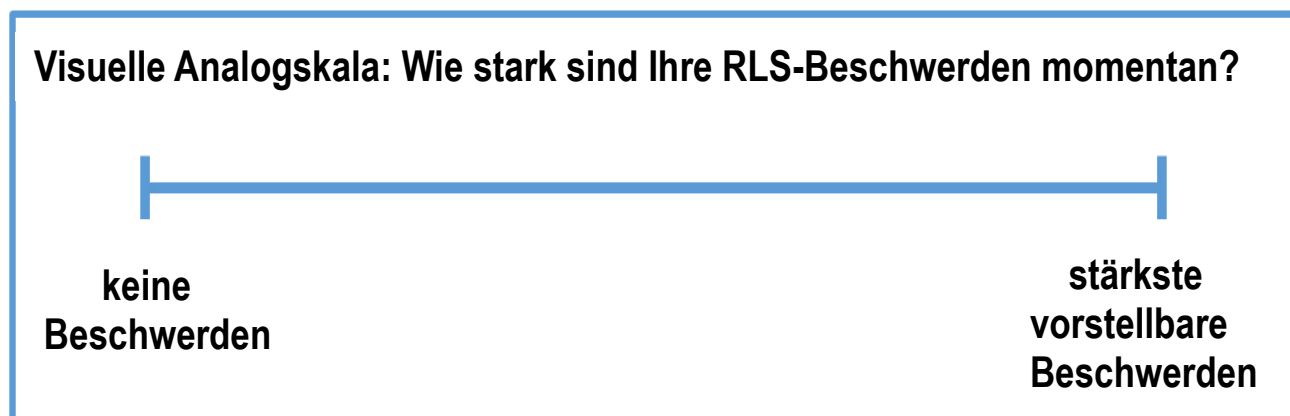


Abbildung 5: Visuelle Analogskala (VAS) zur Einschätzung der Stärke der RLS-Beschwerden.

### 2.3. Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer wurden sorgfältig über die Ambulanz für Bewegungsstörungen der Abteilung für Klinische Neurophysiologie der Universitätsmedizin Göttingen rekrutiert. Alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis. Außerdem wurde die Studie durch die Ethikkommission der Universität Göttingen genehmigt. Es nahmen 20 Patienten mit primärem idiopathischem RLS und einem Durchschnittsalter von  $56.2 \pm 14.9$  Jahren teil (weitere demographische Daten s. Tabelle 1). Die Diagnose des RLS wurde anhand der in der Einleitung beschriebenen vier essenziellen Kriterien (Allen et al. 2003; Walters 1995; s. Kapitel 1.1 „Das Restless-Legs-Syndrom unter dem Aspekt der spinalen Hyperexzitabilität“) gestellt und zusätzlich von RLS-Experten (Prof. Dr. med. Walter Paulus, PD Dr. med. Cornelius Bachmann) geprüft. Zu Beginn der Studie wurde mittels der IRLSS (International Restless Legs Severity Scale) ermittelt, wie stark die Patienten von der RLS-Erkrankung betroffen waren. Es ergab sich eine starke Betroffenheit der Patienten mit einem durchschnittlichen IRLSS-Wert von 27 auf einer Skala von (0)

keine Betroffenheit, (21-30) starke und (31-40) sehr starke Betroffenheit. Primär zentralnervös wirksame Medikamente und insbesondere die RLS-Medikation wurde mindestens fünf Halbwertszeiten vor der Behandlung mit spinalem Gleichstrom abgesetzt (Bachmann et al. 2010). Die neurologische und elektrophysiologische Untersuchung der Patienten ergab einen regelrechten Befund. Auch die Laborwerte für Ferritin, Eisen und Vitamin B waren normwertig, sodass ein sekundäres RLS ausgeschlossen werden konnte.

Von den 20 RLS-Patienten wurden bei 14 H-Reflex-Messungen durchgeführt (Durchschnittsalter:  $53.4 \pm 13.6$  Jahre; 9 weibliche und 5 männliche Patienten; Tabelle 1). Bei den übrigen sechs Patienten wurde vor und nach der Stimulation lediglich der VAS-Wert ermittelt, da sie die H-Reflex-Messung in symptomatischen Phasen nicht ertragen konnten oder aber die H-Reflexe nicht ausreichend auslösbar waren.

Die gesunde Kontrollgruppe, die ebenfalls die H-Reflexmessungen erhielt, war alters- und geschlechtsgematcht zusammengesetzt und bestand somit aus 14 gesunden Probanden (Durchschnittsalter:  $52.8 \pm 14.1$  Jahre; 9 weibliche und 5 männliche Kontrollpersonen). Die Kontrollprobanden zeigten bei der neurologischen Untersuchung einen altersentsprechenden Normalbefund und hatten eine negative Familienanamnese in Bezug auf RLS. Sie litten an keiner neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung und nahmen keine primär zentralnervös wirksame Medikation während des Studienzeitraums ein.



## Demographische Daten idiopathischer RLS-Patienten

P	Ge- schlecht	Alter bei Beginn des RLS (Jahre)	Dauer des RLS (Jahre)	IRLSS	Familien- Anamneses	RLS-Medikation:		
						tägliche Dosis (mg)	Dauer bei Studien- beginn (Jahre)	letzte Gabe vor Messung (Stunden)
P1	F	30	30	28	Ja	Ropinirol 0.5	3	30
P2	F	16	6	8	Ja	keine	-	-
P3	F	28	20	38	Ja	Ropinirol 0.5	2	30
P4	M	37	6	21	Ja	Pramipexol 0.72	2.5	60
P5	F	58	6	40	unbe- kannt	Rotigotin 3	3/12	35
P6	F	40	21	28	Ja	Pramipexol 0.36	6	60
P7	F	46	25	22	Ja	Ropinirol 3/ Tilidin+Naloxon 50+4, nur 1x/Woche	4 3	30 30
P8	F	18	44	31	Nein	Ropinirol 3/ Tilidin+Naloxon 100+4	1/12 1/12	30 30
P9	F	35	10	33	Ja	Pramipexol 0.18	3	60
P10	M	48	3	31	unbe- kannt	Trazodon n a/ Rotigotin 3	1 ½ 1/12	30 35
P11	F	58	6	23	ja	Trazodon 25	1/12	30
P12	M	32	20	24	Ja	L-DOPA 100	1	24
P25	M	48	20	33	Ja	L-DOPA 100	8	24
P26	M	10	27	37	Ja	Rotigotin 2/ Tilidin 50	1/12 1/12	35 30
P27	F	49	26	23	Ja	Ropinirol 2	7	30
P30	F	44	25	30	Ja	Ropinirol 1.5/ L-DOPA 100, nur 2x/Woche	2 10	30 24
P31	F	63	15	27	Ja	Tilidin+Naloxon 50+4/ Pregabalin 75	3 7	30 30
P32	F	39	30	26	Ja	Rotigotine 2	½	35
P33	F	34	18	21	Ja	Ropinirole 2/ Tilidin+Naloxon 50+4	3 3	30 30
P34	F	32	1,5	16	Ja	keine	-	-

Tabelle 1, modifiziert nach Heide et al. 2014, S.2: Demographische Daten der idiopathischen RLS-Studienpatienten; P=Patientennummer.

## 2.4. Experimenteller Ablauf

Der experimentelle Ablauf dieser Studie ist in Abbildung 6 dargestellt. Es erfolgten bei jedem Studienteilnehmer drei verschiedene Interventionen mit tsDCS, und zwar anodale, kathodale und *sham* tsDCS (s. Kapitel 2.1.). Zwischen jeder Intervention lag ein Zeitraum von mindestens einer Woche, um Interaktionen zwischen den einzelnen tsDCS-Sitzungen zu vermeiden.

Um den Effekt der tsDCS zu evaluieren, wurden vor und zweimal nach der spinalen Stimulation H-Reflexe gemessen und VAS-Werte bestimmt. Dabei lagen die drei Messzeitpunkte unmittelbar vor der transkutanen spinalen Stimulation (t0), unmittelbar nach Beendigung der Stimulation (t1) und dreißig Minuten nach der Stimulation (t2). VAS-Messungen wurden vor den H-Reflex-Messungen durchgeführt. 14 RLS-Patienten erhielten H-Reflex- und VAS-Messungen, die zugehörigen 14 gesunden Kontrollprobanden lediglich H-Reflex-Messungen. Bei den übrigen sechs RLS-Patienten wurden lediglich die VAS-Werte bestimmt (s. Kapitel Studienteilnehmer).

Alle tsDCS-Sitzungen fanden während der symptomatischen Phase der RLS-Patienten zwischen 16.00 Uhr und 2.00 Uhr nachts statt (Bachmann et al. 2010).

Insgesamt handelt es sich bei dieser Studie um ein doppelblindes randomisiertes Studiendesign. Sowohl die Probanden als auch der Experimentator, der die H-Reflex- und VAS-Messungen durchführte, waren verblindet in Bezug auf die drei Stimulationsarten anodal, kathodal und *sham*. Die Verblindung erfolgte durch einen zusätzlichen Experimentator, der das Stimulationsgerät mit dem jeweiligen Stimulationsmodus einstellte, die Gleichstromstimulation durchführte und die jeweiligen Daten dem Versuchsleiter übermittelte. Die Reihenfolge von anodaler, kathodaler und *sham* tsDCS bei den einzelnen Studienteilnehmern war randomisiert. Eine Verblindung der Experimentatoren in Bezug auf Patienten- und Kontrollgruppe war nicht intendiert und auch nicht möglich, da zur Prüfung des klinischen Effektes der tsDCS die Versuche in der stark symptomatischen Phase der RLS-Patienten durchgeführt werden mussten, sodass das Patientenkollektiv durch die klinische Symptomatik mit Muskelzuckungen, Beinbewegungen und Missempfindungen offensichtlich zu erkennen war.

### Experimenteller Ablauf der Studie:

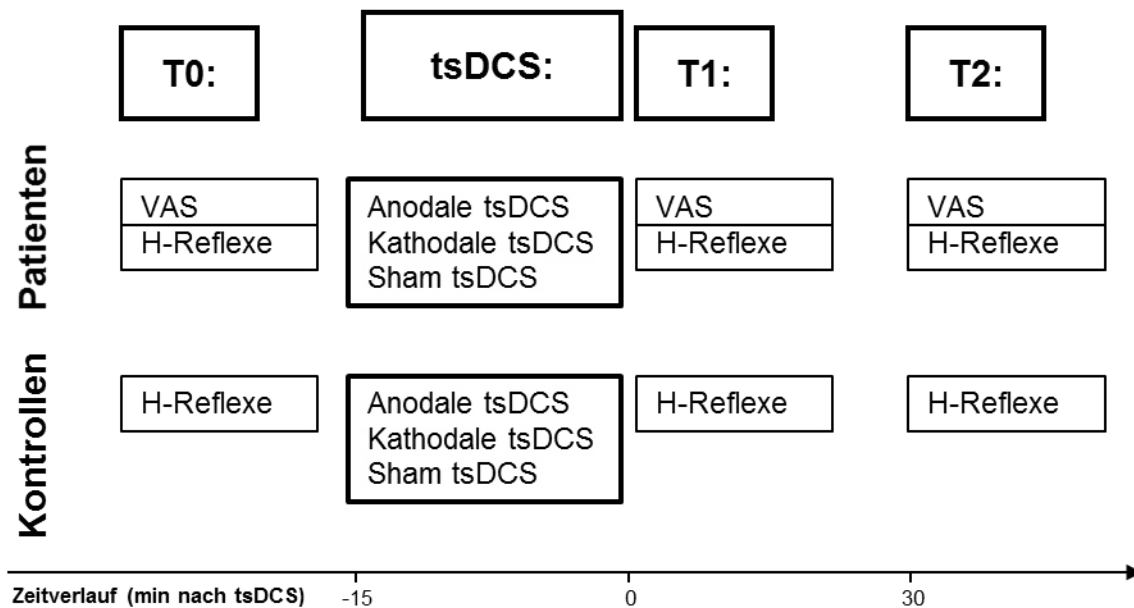


Abbildung 6, modifiziert nach Heide et al. 2014, S.3: Bei allen Studienteilnehmern erfolgte die Applikation von anodaler, kathodaler und *sham* tsDCS (15 min, 2,5 mA) in randomisierter Reihenfolge. Zu allen drei Zeitpunkten, also an t0 (vor tsDCS), t1 (direkt nach tsDCS) und t2 (30 min nach tsDCS), wurde die Stärke der RLS-Symptome bei den Patienten auf der visuellen Analogskala (VAS) bestimmt und H-Reflexe bei Patienten und gesunden Kontrollprobanden gemessen.

### 2.5. Statistische Analyse

Bei der statistischen Auswertung der Daten wurden multifaktorielle Varianzanalysen (ANOVAs-Analysis of Variance) mit Messwiederholungen gerechnet, um mögliche Unterschiede der abhängigen Variablen zu erkennen. Die abhängigen Variablen waren dabei VAS, Hmax/Mmax-Quotient und normalisierter H2/H1-Quotient. Die Faktoren Zeitpunkt (drei Zeitpunkte: t0, t1, t2) und Stimulation (drei Arten: anodal, kathodal, *sham*) waren die Innersubjektfaktoren, der Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patient oder gesunde Kontrollperson) wurde zusätzlich für die Analyse der Hmax/Mmax-Quotienten und der H2/H1-Quotienten eingeführt. Für die Post-hoc-Analyse wurden Student's t-Tests mit Bonferroni-Holm-Adjustierung verwendet. Sie wurde durchgeführt, wenn signifikante Haupteffekte ( $p < 0.05$ ) der ANOVA auftraten. Die Normalisierung der H2/H1-Quotienten erfolgte durch Division aller Werte durch t0-Werte. Vor der Stimulation zum Zeitpunkt t0 wurden für alle sieben ISIs ANOVAs

mit Messwiederholungen durchgeführt. Der zugehörige Innersubjektfaktor war Stimulation (drei Arten: anodal, kathodal, *sham*) und der Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patient oder Kontrollproband). Ziel war es hier, potenzielle Unterschiede der H2/H1-Quotienten zwischen Patienten und gesunden Kontrollpersonen vor der spinalen Stimulation zu erkennen.

Für die statistischen Auswertung der Daten wurden die Statistiksoftware SPSS (Version 20) und Statistica 64 (Version 10) verwendet.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

Die Applikation des spinalen Gleichstroms wurde von allen Probanden gut vertragen. Es wurde lediglich eine leicht kribbelnde Empfindung zu Beginn der spinalen Stimulation bemerkt, die sich aber nach Angabe unserer Studienteilnehmer nicht zwischen verum und *sham*-Stimulation unterschied.

Da Fulda und Wetter (2008) in ihrer Studie zeigten, dass die Placeboeffekte bei RLS-Patienten hoch sind, führten wir die Messungen erst durch, wenn die Patienten hochsymptomatisch waren: Für die *sham*-Bedingung lag beispielsweise ein mittlerer VAS-Wert von  $63.8 \pm 11.9$  zum Zeitpunkt  $t_0$  vor.

Zur klinischen Einschätzung der RLS-Beschwerden wurde die visuelle Analogskala (VAS) verwendet. Sie ist formal nicht validiert für RLS, gibt aber ein gutes Maß für eine momentane Bestimmung der sensorischen RLS-Symptomstärke, um den erwarteten eher kurzfristigen Effekt der Stimulation abzuschätzen (Lamy et al. 2012). Der Suggested Immobilization Test (SIT) (Tribl et al. 2005) benutzt ebenfalls die VAS zur subjektiven Einschätzung der RLS-Symptomstärke und sie wurde zusätzlich in mehreren RLS-Studien (Hornyak et al. 2011; Manconi et al. 2007) angewendet.

Die dopaminerge Medikation wurde bei unseren RLS-Patienten mindestens 24 h vor der Gleichstromstimulation pausiert. Da die an unserer Studie teilnehmenden RLS-Patienten stark betroffen waren, konnte die Medikation nicht länger vorher pausiert werden. Die Absetzeffekte der dopaminergen Medikation sollten deswegen bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

#### 3.1. RLS-Patienten zeigen erhöhte Baseline-H2/H1-Quotienten

In dieser Arbeit konnten signifikant erhöhte H2/H1-Quotienten für die ISIs von 0.2 sec, 0.3 sec und 0.4 sec bei symptomatischen RLS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden zum Zeitpunkt  $t_0$  vor der Gleichstromstimulation gezeigt werden (ISI von 0.2 sec: Patienten:  $1.2 \pm 0.7$ , Kontrollprobanden:  $0.6 \pm 0.3$ ,  $p=0.002$ ; ISI von 0.3 sec: Patienten:  $0.8 \pm 0.2$ , Kontrollprobanden:  $0.6 \pm 0.2$ ,  $p=0.002$ ; ISI von 0.4 sec: Patienten:  $0.6 \pm 0.2$ , Kontrollprobanden:  $0.5 \pm 0.2$ ,  $p=0.020$ ).

Die Werte der Hmax/Mmax-Quotienten, der H-Reflex-Reizschwellen sowie der peripheren Nervenleitgeschwindigkeiten zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen Patienten und gesunden Kontrollprobanden. Unsere Ergebnisse

bestätigen somit die Befunde der Studie von Rijsman et al. (2005) bei PLMD-Patienten nun auch für idiopathische RLS-Patienten. Die neurophysiologischen Befunde bei unseren RLS-Patienten mit bis auf die H2/H1-Quotienten normwertigen H-Reflex-Parametern sprechen insgesamt gegen eine isolierte Funktionsstörung der Ia-Afferenzen oder der Alpha-Motoneurone. Die gefundenen erhöhten H2/H1-Quotienten bei symptomatischen RLS-Patienten könnten zum einen durch die direkte Veränderung der Erregbarkeit in lokalen spinalen Reflexbahnen zustande kommen. Eine andere Möglichkeit wäre eine verminderte Aktivität supraspinaler inhibitorischer Bahnen, die auf die Alpha-Motoneurone projizieren. Sabbahi et al. (2002) diskutierten den letzteren Mechanismus ebenfalls für erhöhte H2/H1-Quotienten bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung.

### **3.2. Anodale tsDCS bei RLS-Patienten führt zur Reduktion erhöhter H2/H1-Quotienten**

Die Applikation anodaler tsDCS führte bei den RLS-Patienten zu einem signifikanten Abfall der erhöhten H2/H1-Quotienten für die ISIs von 0.2 und 0.3 sec kurz nach der Stimulation zum Zeitpunkt t1 (von t0 zu t1: Abfall von 31.6% mit  $p=0.005$  für das ISI von 0.2sec; Abfall von 29.6% mit  $p=0.002$  für das ISI von 0.3sec). Die Anwendung kathodaler tsDCS zeigte keinen signifikanten Effekt auf die H2/H1-Quotienten. Auch in der Kontrollgruppe fand sich keine signifikante Änderung der H2/H1-Quotienten für diese ISIs. Für alle anderen ISIs ergab die Analyse ebenfalls keine signifikante Änderung der H2/H1-Quotienten.

Anodale tsDCS zeigte in unserer Studie somit hemmende Effekte auf den H2/H1-Quotienten, was in vorherigen Studien, z.B. der von Truini et al. (2011), ebenfalls beschrieben wurde: Durch die Applikation von anodaler tsDCS über dem thorakalen Spinalmark kam es zu einer erniedrigten Amplitude Laser-evozierter Potenziale (LEPs) und zu einer erhöhten Schmerztoleranz. Die Autoren erklärten dies unter anderem durch einen inhibitorischen Effekt anodaler tsDCS auf aufsteigende spinale nozizeptive Bahnen. In der Studie von Cogiamanian et al. (2011) führte die Applikation anodaler tsDCS bei gesunden Probanden zu einer Hemmung des nozizeptiven spinalen Flexorreflexes. Bara-Jimenez et al. (2000) beschrieben für diesen Reflex bei RLS-Patienten eine pathologisch verstärkte Auslösbarkeit mit niedrigeren Reizschwellen und größerer Streubreite.

Unter Berücksichtigung der bisherigen Studienlage könnte der inhibitorische Effekt anodaler tsDCS auf den H2/H1-Quotienten bei RLS-Patienten somit durch eine Modulation von Aktivität in deszendierenden Rückenmarksbahnen, die auf die Alpha-Motoneurone der H-Reflex-Synapsen projizieren, zustande kommen.

Interessanterweise führte die Applikation von anodaler tsDCS über dem Thorakalmark in einer Studie von Cogiமானian et al. (2008) zu reduzierten Amplituden von somatosensibel evozierten Potenzialen (SEPs) des posterioren N. tibialis. Die Amplituden von SEPs des N. medianus (Nervus medianus) zeigten keine signifikante Änderung. Deswegen gehen wir zusätzlich davon aus, dass die Effekte von tsDCS in der von uns verwendeten Stromstärke und Dauer vorwiegend auf das regional stimulierte Spinalmark beschränkt sind.

### **3.3. Anodale tsDCS führt zu Linderung der RLS-Beschwerden auf der visuellen Analogskala**

Die Anwendung von anodaler tsDCS führte zu einem signifikanten Abfall der VAS-Werte im Zeitverlauf von t0 (VAS  $\pm$  SD, 65.2  $\pm$  15.5) auf t1 (37.5  $\pm$  27.1;  $p < 0.001$ ) und t2 (44.4  $\pm$  21.2;  $p < 0.001$ ).

Die H2/H1-Quotienten der ISIs von 0.2 und 0.3 sec zeigten ebenfalls signifikante Erniedrigungen bei RLS-Patienten nach Applikation anodaler tsDCS zum Zeitpunkt t1. Deswegen wurden Korrelationsanalysen zwischen den Parametern „Symptomlinderung auf der VAS“ und „verändertem H2/H1-Quotienten“ von t0 auf t1 durchgeführt, aber für die Applikation anodaler tsDCS keine signifikante Korrelation ( $p > 0.05$ ) der beiden Parameter gefunden.

Laut allen RLS-Patienten induzierte das tsDCS-Protokoll nur eine kurzzeitige Symptomlinderung der RLS-Beschwerden von einigen Stunden. Am Tag nach der Stimulation hatten alle RLS-Patienten unter Medikation (18 von 20 Patienten) ihre RLS-Medikation aufgrund der einsetzenden Beschwerden wieder beginnen müssen. Die genaue Dauer des tsDCS-Effektes sollte in zukünftigen Studien ermittelt werden, da dies den Rahmen unserer Pilotstudie überschritten hätte. Außerdem sollte weiter erforscht werden, ob durch repetitive Stimulation (Monte-Silva et al. 2013; Reis et al. 2009), wie sie für tDCS in der Behandlung chronischer Schmerzen angewendet wird (Antal et al. 2010; Lefaucheur et al. 2008; Fregni et al. 2006a; Fregni et al. 2006b), der klinische Effekt von anodaler tsDCS verstärkt werden kann.

Insgesamt können verschiedene neurophysiologische Mechanismen für eine durch anodale tsDCS induzierte Linderung sensorischer RLS-Symptome (gemessen anhand der VAS) diskutiert werden:

Die Entstehung von sensorischen RLS-Symptomen wird gemäß der Hypothese von Clemens et al. (2006) und passend zu den Ergebnissen von Bachmann et al. (2010) durch eine Dysfunktion dopaminergener Neurone im hypothalamischen A11-Areal erklärt. Diese projizieren zu den Hinterhornzellen und hemmen normalerweise deren Aktivität. Eine Dysfunktion dieser Neurone führt dann zu einer Disinhibition sensorischer Impulse im Hinterhorn und somit zu einer erhöhten Aktivität in den aufsteigenden somatosensorischen Rückenmarksbahnen, den Hinterstrangbahnen und den spinothalamischen Bahnen. Durch Applikation anodaler tsDCS bei gesunden Kontrollen wurde eine Inhibition der Aktivität der Hinterstrangbahnen erzeugt, welche sich durch reduzierte Amplituden von SEPs des N. tibialis zeigte (Cogiamanian et al. 2008), oder aber auch eine Inhibition der Aktivität nozizeptiver spinothalamischer Bahnen, die anhand reduzierter Amplituden von LEPs gemessen wurde (Truini et al. 2011). Es ist möglich, dass anodale tsDCS bei den RLS-Patienten in dieser Arbeit ebenfalls lange spinale Axone wie die Hinterstrangbahnen und die spinothalamischen Bahnen hemmt und auf diese Weise zu einer Linderung sensorischer RLS-Symptome führt. Dabei könnte dies zum einen direkt über eine tsDCS-induzierte Hemmung der aufsteigenden somatosensorischen Bahnen oder aber indirekt über eine Hemmung der Aktivität in den Hinterhornzellen funktionieren. Insgesamt beobachteten wir bei den RLS-Patienten im Rahmen dieser Studie ein sehr unterschiedliches klinisches Ansprechen auf anodale tsDCS. Das therapeutische Ansprechen der RLS-Patienten könnte entscheidend von der Pathophysiologie des individuellen RLS-Patienten abhängen. Allen et al. (2013) beschrieben RLS-Patienten mit einer prädominanten spinalen Pathophysiologie und RLS-Patienten mit einer prädominanten kortikalen glutamatergen Dysfunktion. In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, ob RLS-Patienten mit prädominanter spinaler Pathophysiologie besser auf die spinale Stimulation ansprechen.

#### **3.4. Kathodale tsDCS führt ebenfalls zu Linderung der RLS-Beschwerden auf der visuellen Analogskala**

Nach Applikation kathodaler Stimulation zeigte sich ein signifikanter Abfall der VAS-Werte von t0 ( $62.9 \pm 11.1$ ) auf t1 ( $46.6 \pm 25.1$ ;  $p=0.008$ ), also eine vorhandene, aber



deutlich geringere Linderung der RLS-Symptome als nach Applikation anodaler tsDCS.

Es stellt sich die Frage, wie bei RLS-Patienten in der vorliegenden Arbeit der symptomlindernde Effekt kathodaler tsDCS erklärt werden kann, da in den Studien von Cogiamanian et al. (2008) und Truini et al. (2011) die Applikation von kathodaler tsDCS nicht zu einer signifikanten Modulation von SEPs und LEPs bei gesunden Kontrollpersonen führte.

Möglicherweise hemmt kathodale tsDCS also nicht primär die für die Weiterleitung der SEPs und LEPs betroffenen aufsteigenden somatosensorischen Bahnen. Stattdessen könnte das absteigende modulatorische Schmerzsystem aktiviert werden, das vom Hirnstamm auf die Hinterhornzellen des Spinalmarks projiziert und nozizeptive Impulse hemmt (Ossipov et al. 2010). Die Applikation kathodaler tsDCS würde über eine Aktivierung dieses Systems ebenfalls zu einer Linderung der RLS-Symptome führen. Kathodale tsDCS könnte aber auch an den gleichen anatomischen Strukturen wie anodale tsDCS wirken und lediglich einen geringeren Effekt ausüben. Diese beschriebenen Möglichkeiten bleiben vorerst spekulativ, da tsDCS eine relativ neue Technik ist und im Rahmen dieser Studie erstmals bei RLS-Patienten angewendet wurde. Deswegen bietet der Vergleich mit transkranieller DCS (tDCS) aufgrund der breiteren Studienlage weitere mögliche Erklärungsansätze, die auch auf spinale Stimulation (tsDCS) übertragen werden könnten. Zum Beispiel sind für transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS) des Motorkortex die Stimulationseffekte stark abhängig von dem Aktivierungsstatus des Probanden (Antal et al. 2007; Batsikadze et al. 2013). In der Studie von Antal et al. (2007) führte im Ruhezustand nur kathodale tsDCS zu einer signifikant erniedrigten Erregbarkeit des Motorkortex, wohingegen im Aktivierungszustand anodale und kathodale tsDCS beide eine inhibitorische Wirkung zeigten. In Analogie dazu könnte der symptomatische Zustand der RLS-Patienten mit einer erhöhten spinalen Exzitabilität mit einem Zustand erhöhter Aktivität verglichen werden. Dies würde folglich erklären, warum beide Stimulationsbedingungen, anodale und kathodale tsDCS, spinale Exzitabilität reduzierten und darüber zu einer signifikanten Linderung der RLS-Symptome führten. Außerdem führte die Gabe von mittleren L-Dopa-Dosen (100mg) zu einer Inhibition von motorisch evozierten Potenzialen nach Applikation anodaler und kathodaler tDCS (Monte-Silva et al. 2010; Barraud et al. 2010). Dementsprechend könnten die Effekte der langzeitigen dopaminergen Behandlung

der teilnehmenden RLS-Patienten zu einer ähnlichen Verminderung der spinalen Erregbarkeit als Antwort auf die spinale Stimulation unabhängig von der Polarität führen.

Darüber hinaus führte kathodale tsDCS zu einer signifikanten Reduktion der RLS-Beschwerden ohne signifikante Reduktion ( $p=0.194$ ) der H2/H1-Quotienten.

Dabei muss berücksichtigt werden, dass bei sechs der 20 RLS-Patienten nur der VAS-Wert ermittelt werden konnte, da die H-Reflex-Messung in der symptomatischen Phase zu schmerzhaft war. Somit erhielten nur 14 Patienten H-Reflex-Messungen und VAS-Bestimmungen. In dieser Subgruppe der 14 Patienten zeigte sich, dass nach kathodaler tsDCS VAS-Werte und H2/H1-Quotienten beide unverändert blieben und nur anodale tsDCS zu einer signifikanten Erniedrigung beider Parameter führte. Nur in der gesamten Gruppe der 20 Patienten fand sich nach kathodaler tsDCS ein signifikant erniedrigter VAS-Wert. In der kleineren Patientengruppe sind die klinischen Ergebnisse also in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der H-Reflex-Messung. In zukünftigen Studien mit zusätzlichen H-Reflex-Messungen und VAS-Bestimmungen nach kathodaler tsDCS bei größerer Probandenzahl sollte der Zusammenhang zwischen den Parametern weiter untersucht werden.

## 4. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde transkutane spinale Gleichstromstimulation (tsDCS) erstmals bei idiopathischen Restless-Legs-Patienten angewendet.

Insgesamt stützen unsere Ergebnisse das pathophysiologische Konzept von spinaler Hyperexzitabilität beim primären Restless-Legs-Syndrom.

Insbesondere die Applikation anodaler tsDCS induzierte (1) eine Erniedrigung gesteigerter spinaler Aktivität (signifikante Reduktion gesteigerter H2/H1-Quotienten bei Doppelstimulation für Interstimulusintervalle von 0,2 sec und 0,3 sec) und (2) eine kurzzeitige klinische Beschwerdelinderung (signifikante Reduktion von VAS-Werten). Allerdings fand sich (3) keine signifikante Korrelation zwischen neurophysiologischen und klinischen Parametern.

Weitere Studien sollten die exakte Dauer des klinischen tsDCS-Effektes und weitere Zusammenhänge zwischen Klinik und Neurophysiologie untersuchen. In repetitiven Stimulationsprotokollen sollte auf eine mögliche Verlängerung des klinischen Stimulationseffektes getestet werden. Insgesamt könnte diese Arbeit die Basis für die Entwicklung einer neuen nicht-pharmakologischen Behandlungsmöglichkeit des RLS sein.

## 5. Literaturverzeichnis

Allen RP, Earley CJ (1996): Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 3, 205–213.

Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J (2003): Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2, 101–119.

Allen RP, Ondo WG, Ball E, Calloway MO, Manjunath R, Higbie RL, Lee MR, Nisbet PA (2011): Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med* 5, 431–439.

Allen RP, Barker PB, Horska A, Earley CJ (2013): Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. *Neurology* 22, 2028–2034.

Antal A, Terney D, Poreisz C, Paulus W (2007): Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci* 9, 2687–2691.

Antal A, Terney D, Kuhn S, Paulus W (2010): Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 5, 890–903.

Bachmann CG, Rolke R, Scheidt U, Stadelmann C, Sommer M, Pavlakovic G, Happe S, Treede R, Paulus W (2010): Thermal hypoaesthesia differentiates secondary restless legs syndrome associated with small fibre neuropathy from primary restless legs syndrome. *Brain Pt* 3, 762–770.

Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M (2000): Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 8, 1609–1616.

Barraud Q, Obeid I, Aubert I, Barriere G, Contamin H, McGuire S, Ravenscroft P, Porras G, Tison F, Bezard E et al. (2010): Neuroanatomical study of the A11 diencephalospinal pathway in the non-human primate. *PLoS One* 10, e13306.

Batsikadze G, Moliadze V, Paulus W, Kuo M, Nitsche MA (2013): Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. *J Physiol Pt* 7, 1987–2000.

Benes H, Kohnen R (2009): Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome: The Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med* 5, 515–523.

Clemens S, Rye D, Hochman S (2006): Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. *Neurology* 1, 125–130.

Cogiamanian F, Vergari M, Pulecchi F, Marceglia S, Priori A (2008): Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clin Neurophysiol* 11, 2636–2640.

Cogiamanian F, Vergari M, Schiaffi E, Marceglia S, Ardolino G, Barbieri S, Priori A (2011): Transcutaneous spinal cord direct current stimulation inhibits the lower limb nociceptive flexion reflex in human beings. *Pain* 2, 370–375.

- Earley CJ, Silber MH (2010): Restless legs syndrome: understanding its consequences and the need for better treatment. *Sleep Med* 9, 807–815.
- Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, Castro AW, Souza DR, Riberto M, Freedman SD et al. (2006a): A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 1-2, 197–209.
- Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, Bravo R, Rigonatti SP, Freedman SD, Nitsche MA et al. (2006b): A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 12, 3988–3998.
- Fulda S, Wetter TC (2008): Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain Pt* 4, 902–917.
- Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG (2006): Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 4, 845-850.
- Garcia-Borreguero D, Williams A (2011): Dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: the scope of the problem. *Sleep Med* 5, 425–426.
- Heide AC, Winkler T, Helms HJ, Nitsche MA, Trenkwalder C, Paulus W, Bachmann CG (2014): Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. *Brain Stimul* 7, 636-642.
- Högl B, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Poewe W (2002): Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia: a prospective study. *Neurology* 11, 1705–1707.
- Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U (2006): Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 3, 169–177.
- Hornyak M, Sohr M, Busse M (2011): Evaluation of painful sensory symptoms in restless legs syndrome: experience from two clinical trials. *Sleep Med* 2, 186–189.
- Innes KE, Selfe TK, Agarwal P (2011): Prevalence of restless legs syndrome in North American and Western European populations: a systematic review. *Sleep Med* 7, 623–634.
- Kagamihara Y, Hayashi A, Okuma Y, Nagaoka M, Nakajima Y, Tanaka R (1998): Reassessment of H-reflex recovery curve using the double stimulation procedure. *Muscle Nerve* 3, 352–360.
- Lamy J, Ho C, Badel A, Arrigo RT, Boakye M (2012): Modulation of soleus H reflex by spinal DC stimulation in humans. *J Neurophysiol* 3, 906–914.
- Lefaucheur J, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade, Daniel, Fregni F, Khedr EM, Nitsche M, Paulus W (2008): The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* 4, 337–344.
- Manconi M, Ferri R, Zucconi M, Oldani A, Fantini ML, Castronovo V, Ferini-Strambi L (2007): First night efficacy of pramipexole in restless legs syndrome and periodic leg movements. *Sleep Med* 5, 491–497.
- Misiaszek JE (2003): The H-reflex as a tool in neurophysiology: its limitations and uses in understanding nervous system function. *Muscle Nerve* 2, 144–160.

- Monte-Silva K, Liebetanz D, Grundey J, Paulus W, Nitsche MA (2010): Dosage-dependent non-linear effect of L-dopa on human motor cortex plasticity. *J Physiol Pt* 18, 3415–3424.
- Monte-Silva K, Kuo M, Hessenthaler S, Fresnoza S, Liebetanz D, Paulus W, Nitsche MA (2013): Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul* 3, 424–432.
- Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, Paulus W, Hummel F, Boggio PS, Fregni F et al. (2008): Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul* 3, 206–223.
- Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F (2010): Central modulation of pain. *J Clin Invest* 11, 3779–3787.
- Provini F, Antelmi E, Vignatelli L, Zaniboni A, Naldi G, Calandra-Buonaura G, Vetrugno R, Plazzi G, Montagna P (2009): Association of restless legs syndrome with nocturnal eating: a case-control study. *Mov Disord* 6, 871–877.
- Reis J, Schambra HM, Cohen LG, Buch ER, Fritsch B, Zarahn E, Celnik PA, Krakauer JW (2009): Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 5, 1590–1595.
- Rijsman RM, Stam CJ, de Weerd, A W (2005): Abnormal H-reflexes in periodic limb movement disorder; impact on understanding the pathophysiology of the disorder. *Clin Neurophysiol* 1, 204–210.
- Sabbahi M, Etnyre B, Al-Jawayed I, Jankovic J (2002): H-reflex recovery curves differentiate essential tremor, Parkinson's disease, and the combination of essential tremor and Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 3, 245–251.
- Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Moller JC, Treede R (2004): Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain Pt* 4, 773–782.
- Trenkwalder C, Paulus W (2010): Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 6, 337–346.
- Tribl GG, Sycha T, Kotzailias N, Zeitlhofer J, Auff E (2005): Apomorphine in idiopathic restless legs syndrome: an exploratory study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2, 181–185.
- Truini A, Vergari M, Biasiotta A, La Cesa S, Gabriele M, Di Stefano G, Cambieri C, Cruccu G, Inghilleri M, Priori A (2011): Transcutaneous spinal direct current stimulation inhibits nociceptive spinal pathway conduction and increases pain tolerance in humans. *Eur J Pain* 10, 1023–1027.
- Walters AS (1995): Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 5, 634–642.
- Winkler T, Hering P, Straube A (2010): Spinal DC stimulation in humans modulates post-activation depression of the H-reflex depending on current polarity. *Clin Neurophysiol* 6, 957–961.

## 6. Kopie der Publikation

Grundlage meiner Dissertation ist der folgende von mir als Erstautor verfasste und publizierte wissenschaftliche Artikel (Seiten 28-34):

Heide AC, Winkler T, Helms HJ, Nitsche MA, Trenkwalder C, Paulus W, Bachmann CG (2014): Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients. *Brain Stimul* 7, 636-642.

[DOI: 10.1016/j.brs.2014.06.008](https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.008)

[PMID: 25216650](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216650/)

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt meinen wissenschaftlichen Betreuern, Herrn PD Dr. med. Cornelius Bachmann und Herrn Prof. Dr. med. Walter Paulus, die mich im Rahmen dieses Dissertationsprojektes unterstützt haben.

Ich bedanke mich außerdem sehr herzlich bei allen Studienteilnehmern für ihre Einwilligung und Kooperation bei der Durchführung dieser Studie.

Weiterhin danken wir Lilo Habersack, Hans Rhese und der Deutschen Restless Legs Vereinigung (RLS e.V.) für die Unterstützung dieser Studie.