

Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

Therapie des spastischen Syndroms

Entwicklungsstufe: S2k

**Federführend:
Prof. Dr. med. Thomas Platz, Greifswald**

**Herausgegeben von der Kommission Leitlinien
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie**

Version

Vollständig überarbeitet:

1. November 2018

Gültig bis: 31. Oktober 2021

Kapitel: Rehabilitation

Zitierhinweis

Platz T. et al., Therapie des spastischen Syndroms, S2k-Leitlinie, 2018, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Online: www.dgn.org/leitlinien

(abgerufen am TT.MM.JJJJ)

Korrespondenz

t.platz@bdh-klinik-greifswald.de

Im Internet

www.dgn.org

www.awmf.org

Was gibt es Neues?

- Das Verstehen des „spastischen Syndroms“ und damit die Voraussetzung für eine adäquate Therapie integriert das Wissen um die *spastische Bewegungsstörung* („*spastic movement disorder, SMD*“) und um nicht neurogene sekundäre periphere Veränderungen der Weichteile in spastisch gelähmten Extremitäten. Die SMD umfasst dabei alle „Plus-Phänomene“ einer Schädigung des oberen motorischen Neurons wie gesteigerte Muskeleigenreflexe, eine geschwindigkeitsabhängige Tonuserhöhung, Klonus, einschließende Spasmen oder die spastische Dystonie. Die SMD wird unterschieden von der Lähmung und der eingeschränkten Willkürinnervationsfähigkeit („Minus-Phänomene“) bei der Schädigung des oberen motorischen Neurons.
- Neben der Ashworth-Skala (AS) und der Modifizierten Ashworth-Skala (MAS) hat sich die Tardieu-Skala (TS) zur klinischen Einschätzung der geschwindigkeitsabhängigen Tonuserhöhung und der Spastizität etabliert. Eine auf der Ashworth-Skala basierte Standardisierung der Durchführung und Bewertung klinischer Spastikmessung ermöglicht ein reliables klinisches Assessment und validierte Summenscores für die spastikbedingte Tonuserhöhung (Widerstand gegenüber passiver Bewegung) der Extremitäten (REsistance to PASSive movement Scale, REPAS).
- Für einzelne Therapieverfahren wie das Arm-Basis-Training bei subakuten Schlaganfallpatienten und die „Constraint-Induced Movement Therapy, CIMT“ konnte neben einer Verbesserung der aktiven Funktion auch eine parallele Reduktion der Spastik gezeigt werden.
- Botulinumtoxin A (BoNT A) verbessert durch seine positive Wirkung auf die fokale Spastik im Arm die Integrierbarkeit des schwer spastisch gelähmten Armes im Alltag und bei einem Teil der Patienten auch aktive Hand- und Armfunktionen; am Bein kann eine effektive Tonusreduktion u.a. bei Adduktorenspastik und spastischem Equinovarus erreicht werden.
- Parallel an Arm und Bein zur Spastikbehandlung eingesetztes BoNT A war in höheren Dosierungen sicher und wirksam.
- Eine adjuvante zur BoNT A-Behandlung eingesetzte Cast-Behandlung und neuromuskuläre Elektrostimulation verstärken den Wirkeffekt von BoNT A auf die Spastik.

- Für neuere Behandlungsmethoden wie die repetitive periphere Magnetstimulation, die repetitive transkranielle Magnetstimulation, die Ganzkörpervibration und die extrakorporale Stoßwellentherapie gibt es begrenzte Evidenz für ein Potenzial in der Spastiktherapie, wobei die erbrachte Evidenz allerdings noch nicht für eine Praxisempfehlung ausreicht.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Assessment

- Bei der Behandlung der SMD sollten je nach klinischem Fokus der eingesetzten Interventionen (fokale, segmentale, generalisierte SMD; aktive oder passive Funktion) ein diese Bereiche erfassendes Assessment auf der Ebene des Impairment (passives Bewegungsausmaß, Ashworth-Skala, Modifizierte Ashworth-Skala oder REsistance to PAssive movement Scale, REPAS, bzw. Tardieu-Skala) als auch ein das funktionelle Behandlungsziel (passive oder aktive Funktionen) abbildendes Assessment-Verfahren kombiniert eingesetzt werden, um den klinischen Erfolg der Behandlungsstrategie zu evaluieren (starker Konsens).

Nicht medikamentöse Therapie

- Für *Schlaganfall-Betroffene* gibt es die umfänglichste Evidenzbasis zur nicht medikamentösen Behandlung einer spastischen Bewegungsstörung („spastic movement disorder, SMD“). Die nachfolgenden Empfehlungen sind primär für Schlaganfall-Betroffene formuliert, geben aber auch für andere Patientengruppen mit SMD eine Orientierung.
- Die motorischen Fähigkeiten der Betroffenen berücksichtigende Übungsbehandlungen sind zur Verbesserung der passiven und aktiven motorischen Funktion zu empfehlen. Gleichzeitig ist darauf zu achten, dass eine Zunahme von spastischer Muskeltonuserhöhung vermieden wird. Dazu können u.a. im passiven Bewegungsausmaß der Extremitäten endgradig ausgeführte anhaltende passive Muskeldehnungen und mehrere Minuten anhaltende Strecklagerungen von Rumpf und Extremitäten empfohlen werden (starker Konsens).
- Das primäre Selektionskriterium für die physiotherapeutische Behandlung ist oftmals die Verbesserung der aktiven motorischen Funktionen. Diese Therapieentscheidung sollte getroffen werden, ohne dass die Sorge bestehen muss, dass durch wirksame Therapieverfahren eine spastische Tonuserhöhung verstärkt wird (starker Konsens).
- Für einzelne Verfahren konnte neben einer Verbesserung der aktiven Funktion parallel auch eine Reduktion von spastischem Tonus im Arm erzielt werden (Arm-Basis-Training bei subakuten Schlaganfallpatienten)

bzw. „Constraint-Induced Movement Therapy, CIMT“ bei chronischen Schlaganfallpatienten); dies sollte bei der Auswahl der Therapieverfahren berücksichtigt werden, wenn eine Beeinflussung des Muskeltonus ein Therapieziel darstellt (starker Konsens).

- *Geräteunterstütztes passives Bewegen von spastischen Extremitäten* in einem antagonistischen Modus sollte bei der passiven und der passiv-aktiven Therapie bei spastischen Bewegungsstörungen berücksichtigt werden, wenn Spastizität reduziert werden soll (starker Konsens).
- *Das geräteunterstützte Gangtraining oder die geräteunterstützte aktive Bewegungstherapie von Armbewegungen* sollten durchgeführt werden, um die aktive Funktion bei SMD zu fördern, ohne dass eine Zunahme des spastischen Muskeltonus befürchtet werden muss, bezüglich Fingerbewegungen wurde nachweislich durch dieses Verfahren ein spastischer Muskeltonus positiv beeinflusst (starker Konsens).
- Eine regelmäßige *Lagerung* in bestmöglicher schmerzfreier Dehnung der spastischen Muskulatur, ggf. unterstützt durch intermittierende Schienenlagerungen über mehrere Stunden am Tag, wird zur Minderung von Muskeltonus und Vermeidung einer Kontrakturentwicklung beim Syndrom des oberen motorischen Neurons empfohlen, soweit die Mobilisation in den betroffenen Gliedmaßenabschnitten nicht durch den Betroffenen selbst durch Aktivitäten (zum Beispiel Stehen) ausreichend erfolgen kann (starker Konsens).
- Bei schweren Formen der spastischen Tonuserhöhung mit bereits beginnenden spastischen Kontrakturen, beispielsweise im Sprunggelenk oder in den Fingerflexoren, kann das *serielle Anlegen von geschlossenen Casts* (Casting) und auch Gipsverbänden alleine oder am besten in Kombination mit lokalen chemisch denervierenden Medikamentenbehandlungen empfohlen werden (starker Konsens).
- Eine mit Oberflächenelektroden applizierte *Elektrostimulation* der Antagonisten kann zur Therapie einer spastischen Tonuserhöhung am Arm eingesetzt werden (starker Konsens).
- Bei der SMD der unteren Extremität können unterschiedliche Methoden der Elektrostimulation als ergänzende Therapie zur Behandlung der spastischen Tonuserhöhung und zur Verbesserung der Funktion bei SMD bei kritischer individueller Prüfung eines Behandlungseffekts eingesetzt

werden (Elektrostimulation des Muskel-Sehnen-Ansatzes spastischer Wadenmuskulatur, zyklische funktionelle Elektrostimulation, FES) (starker Konsens).

- Die *Elektroakupunktur* von Arm und Bein stellt für Patienten im subakuten Stadium nach Schlaganfall als Zusatzmaßnahme eine weitere Behandlungsoption dar, die sich positiv auf eine spastische Tonuserhöhung auswirken kann (starker Konsens).
- Die *periphere repetitive Magnetstimulation (prMS)* und die *repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)* haben ein mögliches Behandlungspotenzial für eine spastische Tonuserhöhung an den Extremitäten. Die begrenzte Datenlage erlaubt noch keine Empfehlung für den klinischen Einsatz im Sinne einer Routinebehandlung; bei entsprechender Kompetenz des Behandlers im Umsetzen der Techniken stellen sie eine Behandlungsoption dar (starker Konsens).
- Eine Empfehlung für *thermische Reize* in der Behandlung der SMD kann nicht gegeben werden (starker Konsens).
- *Ganzkörpervibration* kann bei fehlenden schweren Nebenwirkungen zur Behandlung einer spastischen Tonuserhöhung eingesetzt werden; der Einsatz bedarf allerdings einer kritischen individuellen Prüfung der Behandlungseffekte im Einzelfall (starker Konsens).
- Die begrenzte Evidenz und der bisher nicht gut belegte Wirkmechanismus lassen für den klinischen Alltag bisher noch keine Empfehlung der *extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESTW)* zu (starker Konsens).
- Die Behandlung der spastischen Bewegungsstörung bei *MS-Patienten* ist individuell auf die körperliche und rehabilitative Gesamtsituation des betroffenen Individuums abzustimmen. Dabei gelten zur Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren die für Patienten nach Schlaganfall gemachten Empfehlungen analog (starker Konsens).
- Bei Menschen mit *Querschnittlähmung* und anderen Patientengruppen erfolgt die Behandlung der SMD unter Berücksichtigung der körperlichen und funktionellen Behandlungsziele und unter klinischer Evaluation der Behandlungseffekte (starker Konsens).
- Dabei kann speziell bei Menschen mit Querschnittlähmung die Ganzkörpervibration zum Einsatz kommen (starker Konsens).

- Die exzitatorische repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des motorischen Beinkortex inkomplett Querschnittgelähmter stellt evtl. eine Option dar, wenn die SMD mit dem Ziel, die Gehfähigkeit zu unterstützen, behandelt werden soll. Bei begrenzter Datenlage erfolgt noch keine Empfehlung für die Routineversorgung; bei entsprechender Kompetenz des Behandlers stellt die rTMS eine Behandlungsoption bei inkomplett Querschnittgelähmten dar (starker Konsens).

Medikamentöse Therapie

- *Orale Antispastika* sollten nur eingesetzt werden, wenn eine alltagsrelevante Spastizität (mit Beeinträchtigungen von passiven und/oder aktiven Funktionen) trotz adäquater physikalischer und therapeutischer Maßnahmen nicht ausreichend kontrolliert werden kann (starker Konsens).
- Indikationen für den Einsatz oraler Antispastika sind häufig eine stärker ausgeprägte nicht fokale, multifokale, also schwere segmentale Spastizität im Sinne einer ausgeprägten Hemispastik, Paraspastik als Form der segmentalen Spastizität oder eine generalisierte Spastizität im Sinne einer Tetraspastik bzw. auch einschließende nächtliche Spasmen nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma (starker Konsens).
- Minus-Symptome einer Schädigung des oberen motorischen Neurons (Lähmung, gestörte Willkürinnervationsfähigkeit) sind nicht Teil der SMD und stellen keine Indikation für eine orale Antispastika-Therapie dar (starker Konsens).
- Bei der fokalen Spastik hat in der Regel eine fokale medikamentöse Injektionsbehandlung mit *Botulinumtoxin A (BoNT A)* ein besseres Nutzen-Risiken-Verhältnis (s.u.) und sollte, soweit umsetzbar, vor dem Gebrauch oraler Antispastika eingesetzt werden (starker Konsens).
- Der zusätzliche Einsatz oraler Antispastika in niedriger nebenwirkungsfreier Dosierung kann auch bei der Behandlung der fokalen Spastik mit BoNT A bei begleitenden generalisierten Phänomenen (Spasmen) bedacht werden (starker Konsens).
- Die Auswahl des Medikaments richtet sich nach der individuell begründeten Indikation und individuellen Abwägungen von Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil; die Dosierung erfolgt einschleichend unter

Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkung; Kombinationen von oralen Antispastika mit unterschiedlichem Wirkansatz sind klinisch üblich, insbesondere bei spinaler Spastik, und sollten, soweit erforderlich, unter Berücksichtigung der genannten Grundsätze bedacht werden (starker Konsens).

- Unter Berücksichtigung der Zulassungen soll BoNT A zur Behandlung der fokalen, multifokalen und segmentalen spastischen Tonuserhöhung eingesetzt werden, wenn eine funktions- oder alltagsrelevante SMD vorliegt oder die Auswirkungen der spastischen Bewegungsstörung wahrscheinlich zu Sekundärkomplikationen (Kontrakturen, Dekubitus) führen werden oder durch die spastischen Tonuserhöhungen wesentliche Schmerzen mitverursacht werden, die alleine durch physikalische und therapeutische Maßnahmen sowie eine orale antispastische Medikation (bei nicht fokaler Spastik) nicht ausreichend behandelt werden können, und wenn durch die lokalen BoNT A-Behandlungen ein alltagsrelevanter Effekt auf aktive oder passive Funktionen und/oder spastikassozierte Schmerzen erwartet werden kann (starker Konsens).
- Zu diesem Zweck erfolgt zunächst eine Analyse des „klinischen Spastik-Musters“ und der Funktions- bzw. Alltagsrelevanz des „klinischen Spastik-Musters“, sodann eine Analyse der an diesem „klinischen Spastik-Muster“ individuell relevant beteiligten Muskeln und bei bestehender Indikation für eine BoNT A-Behandlung eine Dosierungsplanung unter Beachtung der zugelassenen Indikationen und Dosierungsempfehlungen (starker Konsens).
- Zur Verbesserung der Zielgenauigkeit der Injektionen von BoNT in die ausgewählten Muskeln werden Kontrolltechniken wie die Ultraschall-, EMG- oder Elektrostimulations-Technik empfohlen (starker Konsens).
- Ausreichende klinische Erfahrungen im Einsatz von BoNT A und nationale und internationale publizierte prospektive Fallserien belegen die Wirksamkeit von BoNT A bei der gezielten Behandlung alltagsrelevanter fokaler, multifokaler und segmentaler spastischer Tonuserhöhungen auch außerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikationen für die verfügbaren Produkte (z.B. bei anderen Ätiologien und anderen Muskeln); diese Anwendungen können aus fachlicher Sicht bei gegebenen Indikationen zur Erreichung von Verbesserungen von passiven und aktiven Funktionen mit Alltagsrelevanz eingesetzt werden (starker Konsens).

- Solche Anwendungen stellen jedoch weiterhin einen sogenannten Off-label-Gebrauch von BoNT A dar, eine automatische Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung besteht dabei nicht, sodass besonders im ambulanten Bereich die Kostenübernahme der zuständigen Kostenträger und der schriftliche Verzicht auf die Geltendmachung eines sogenannten Sonstigen Schadens eingeholt werden sollte und ansonsten die spezifischen haftungsrechtlichen Konsequenzen zu bedenken sind.
- Zur Verstärkung der tonussenkenden Wirkung von BoNT A-Injektionen wird eine im individuellen Fall passende adjuvante Therapie empfohlen. Die größte Evidenz für eine Wirkungssteigerung von BoNT A-Injektionen liegt derzeit für eine adjuvante neuromuskuläre Elektrostimulation selektierter behandelter Muskeln an den Tagen nach der Behandlung vor (starker Konsens). Weitere adjuvante Therapien wie aktiv-motorische Übungsbehandlung, physiotherapeutische Dehnung, Lagerungsschienen/Casting, Taping, TENS können ebenfalls adjuvant angewendet werden, um die antispastische Wirkung sowie nachfolgende Effekte auf Beweglichkeit und Funktion zu unterstützen (starker Konsens). [Ihre sonstige Veranlassung bleibt unberührt.]
- Bei Auftreten eines sekundären Wirkverlustes ist vor einer elektrophysiologischen oder serologischen Untersuchung auf neutralisierenden Antikörpern gegen BoNT A eine Prüfung anderer möglicher Ursachen eines Wirkverlustes von BoNT A (z.B. medikamenten- oder patientenbedingte Ursachen wie z.B. sekundärer Krankheitsgewinn, Unterbrechung der Kühlkette, Kontraktorentwicklung, Injektionsgenauigkeit) sinnvoll (starker Konsens).
- Die *intrathekale Baclofen-Behandlung (ITB)* kann zur Behandlung der schweren, insbesondere spinalen, aber auch supraspinalen Spastizität eingesetzt werden, wenn eine alltagsrelevante behindernde spastische Tonuserhöhung vorliegt oder diese mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Sekundärkomplikationen (Kontrakturen und Dekubitus) führen wird, die durch physikalische und therapeutische Maßnahmen in Kombination mit oralen Antispastika und einem vertretbaren Nebenwirkungsprofil nicht ausreichend behandelt werden können (starker Konsens).
- Die Initiierung der Behandlung (Testung und Dosisfindung) sollte in einem mit der ITB-Therapie erfahrenen Team erfolgen (starker Konsens).

- Ein Langzeit-Versorgungsprogramm sollte vorliegen, das die Kontrolle und Füllung der Pumpe zur Verabreichung des ITB regelmäßig gewährleistet, die Therapie im Verlauf evaluiert und das Management evtl. auftretender Komplikationen auch im Notfall sicherstellen kann (starker Konsens).

Chirurgische Verfahren

- Im Einzelfall können nach sorgfältiger Prüfung und Ausschöpfung anderer reversibler Behandlungsmethoden einer SMD auch *operative Verfahren* erwogen werden (starker Konsens).

Versorgungskoordination

- Das ambulante Management einer chronischen spastischen Bewegungsstörung sollte in spezialisierten Zentren mit Zugriff auf ein erfahrenes multiprofessionelles Team und auf Umsetzungsmöglichkeiten von lokalen und intrathekalen Behandlungsmethoden der Spastizität sowie Kooperationen mit stationären Behandlungszentren und chirurgischen Interventionszentren erfolgen und *turnusmäßige klinische Visiten* von Betroffenen in individuell indizierten Abständen, meist von höchstens 6 Monaten, beinhalten (starker Konsens).

Inhalt

1	Einführung	13
2	Definition und Klassifikation	13
3	Diagnostik	16
3.1	Anamnese	16
3.2	Untersuchungen.....	16
3.3	Assessment.....	16
4	Therapie	19
4.1	Evidenzbasis, Graduierung der Empfehlungen und des Konsenses	19
4.2	Nicht medikamentöse Behandlungsformen bei Schlaganfallpatienten	22
4.3	Nicht medikamentöse Behandlung der spastischen Bewegungsstörung bei Multipler Sklerose (MS)	32
4.4	Nicht medikamentöse Behandlung von Spastik der Querschnittlähmung und anderen klinischen Syndromen und Krankheitsbildern	34
4.5	Medikamentöse Therapie	35
4.6	Chirurgische Verfahren	53
5	Versorgungskoordination	54
6	Leitlinienreport	55
6.1	Schlüsselwörter (Deutsch)	55
6.2	Keywords (Englisch).....	55
6.3	Geltungsbereich und Zweck	55
6.4	Redaktionskomitee	56
6.5	Finanzierung der Leitlinie.....	56
6.6	Methodik der Leitlinienentwicklung	56
6.7	Verbreitung und Implementierung	61
6.8	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	61
	Literatur	62

1 Einführung

Die spastische Bewegungsstörung („spastic movement disorder“, SMD) ist ein häufiges Phänomen nach Schädigungen im zentralen Nervensystem mit Beteiligung der zentralnervösen sensomotorischen Zell- und Bahnsysteme. Heute verstehen wir unter dem Summationsbegriff SMD nur die Plus-Phänomene des Pyramidenbahnsyndroms (Upper Motor Neuron Syndrome, UMNS). Die sogenannten Minus-Phänomene des UMNS wie die Lähmung, die Störung der selektiven Innervationsfähigkeit und die Ermüdbarkeit sind davon abzugrenzen. Die Muskelverkürzung und konsekutive Kontrakturen in Körperregionen mit Spastik sind nicht Bestandteil der SMD, sondern eine Komplikation des UMNS. Es existiert eine Vielzahl von physikalischen, physiotherapeutischen und pharmakologischen Behandlungsansätzen mit qualitativ unterschiedlichen Wirksamkeitsnachweisen.

Ziel dieser Leitlinie ist es insbesondere, die verschiedenen Behandlungsansätze darzustellen und hinsichtlich ihrer Indikation und Wirksamkeit zu bewerten. Die Therapieempfehlungen sollen zu einer Verbesserung der motorischen Funktionen, zur Erleichterung der Pflege und zur Schmerzlinderung führen.

2 Definition und Klassifikation

Spastik im Sinne dieser Leitlinie wird definiert als gesteigerter, geschwindigkeitsabhängiger Dehnungswiderstand der Skelettmuskulatur, der als Folge einer Läsion deszendierender motorischer Bahnen des zentralen Nervensystems (ZNS) (Großhirn, Hirnstamm, Rückenmark) auftritt und in der Regel mit anderen Symptomen wie Muskelparese, Verlangsamung des Bewegungsablaufs, gesteigerten Muskeleigenreflexen, pathologisch enthemmten Synergismen und spastischer Dystonie einhergeht, was zusammen auch als spastische Bewegungsstörung (SMD) bezeichnet werden kann.

In der Spastik-Definition von Lance (1980) wird der gesteigerte Muskeltonus auf eine Übererregbarkeit des spinalen Dehnungsreflexes als eine wesentliche Komponente des „Syndroms des ersten motorischen Neurons“ zurückgeführt.

Die spastische Muskeltonuserhöhung ist jedoch nur zu einem geringen Grad auf die gesteigerten Muskeldehnungsreflexe zurückzuführen (O'Dwyer et al., 1996). Auch für die Verlangsamung von Willkürbewegungen von Patienten mit Spastizität spielen weder gesteigerte Muskeleigenreflexe noch tonische Dehnungsreflexe eine wesentliche Rolle (Dietz u. Young, 2003). Diese Beobachtung ist von grundsätzlicher Bedeutung für die Therapie. So sind Medikamente, die beim Menschen eine Reduktion der Reflexaktivität und des spastischen Muskeltonus herbeiführen, nicht notwendigerweise geeignet, eine Verbesserung der funktionellen Behinderung zu bewirken.

Andererseits gibt es Hinweise, dass Therapien, die aktive motorische Funktionen nach Schädigungen des ZNS fördern, auch mit einer geringeren Entwicklung einer SMD einhergehen (vgl. Barker et al., 2008; Hesse et al., 2008a; Platz et al., 2005; Platz et al., 2009). Umgekehrt scheint das nicht zuzutreffen (Hesse et al., 2012) bzw. in Abhängigkeit von individuellen Gegebenheiten.

Die SMD entsteht als Adaptation an eine Läsion deszendierender motorischer Bahnen (Dietz u. Sinkjaer, 2007). Diese plastischen Veränderungen sind vielfältig und betreffen sekundär auch das neuromuskuläre System. Es gibt keinen einzelnen pathogenetischen Faktor, der die Spastik alleine bestimmt.

Bei der muskulären Hypertonie ist zwischen einer neurogenen und einer nicht neurogenen Komponente zu unterscheiden. Die neurogenen Anteile resultieren unter anderem aus einer erhöhten Erregbarkeit von Alpha-Motoneuronen aufgrund fehlregulierter spinaler Reflexkreise, die innerhalb der ersten Monate nach einer ZNS-Schädigung noch zunehmen können. Nach einer Schädigung des zentralen Nervensystems ändern sich im Laufe von Tagen bis Wochen sekundär aber auch die mechanischen Eigenschaften und Strukturen spastisch schwer gelähmter Muskeln (z.B. entstehen Weichteilkontrakturen und die Viskosität des Muskels nimmt zu), sodass die nicht neurogenen Komponenten der muskulären Hypertonie ebenfalls funktionell relevant werden können.

Eine therapierelevante beschreibende Klassifikation der Ausbreitung der Spastik über den Körper (Topik) berücksichtigt das Verteilungsmuster und unterscheidet zwischen einer fokalen, multifokalen, segmentalen, generalisierten Spastik sowie einer Hemispastik (Wissel et al., 2009). Eine fokale Spastik betrifft ein oder zwei eng benachbarte Bewegungssegmente (z.B. spastische Faust und spastische Handgelenksbeugung oder spastische

Zehen und Pes equinus), eine segmentale Spastik eine Extremität mit mehreren Bewegungssegmenten (z.B. Pes equinovarus mit spastischer Knie- und Hüftbeugehaltung). Eine Paraspastik würde hierbei als segmentale und eine Tetraspastik als generalisierte Form eingeordnet werden können.

Spastik ist ein häufiges Syndrom, da Schädigungen motorischer Bahnen als Ursache der Spastik bei vielen neurologischen Erkrankungen auftreten können. Häufige Erkrankungen, die mit einer spastischen Bewegungsstörung einhergehen, sind der Schlaganfall, die Multiple Sklerose, das Schädel-Hirn-Trauma, die hypoxische Hirnschädigung und die Rückenmarksläsion. Für von einem Schlaganfall Betroffene wird früh nach einem Schlaganfall (nach 1–4 Wochen) bei 4–27 % eine geschwindigkeitsabhängige Tonusstörung beschrieben, in der postakuten Phase (1–3 Monate nach dem Schlaganfall) bei 19–26,7 % und in der chronischen Phase (mehr als 3 Monate nach einem Schlaganfall) bei 17–42,6 % (Wissel et al., 2013). Für die Beinspastik wurden gemäß einem systematischen Review folgende internationale Häufigkeiten ermittelt: Pro 100.000 Einwohner gibt es 30–500 Schlaganfallpatienten, 1/3 mit relevanter Beinspastik, 2–90 MS-Patienten, 1/2 bis 2/3 mit Beinspastik, 250–360 Personen mit infantiler Zerebralparese, 3/4 mit Beinspastik, 100–230 Schädel-Hirn-Verletzte, 1/8 mit Beinspastik, und 22–180 Querschnittgelähmte (unklare Häufigkeit der Beinspastik) (Martin et al., 2014). Höhergradige Lähmungen, das Vorliegen von Sensibilitätsstörungen und schwere Einschränkungen bei der Alltagsbewältigung sind Risikofaktoren für die Entwicklung von Spastik nach Schlaganfall (Wissel et al., 2015). Spastikverstärkende Faktoren (sogenannte Spastik-Trigger) sind Immobilität, Schmerzen, emotionale Anspannung, Entzündungen/Infekte, Stuhl-/Harndrang, Dekubitalulzera, Thrombosen und Frakturen.

3 Diagnostik

3.1 Anamnese

Vor der symptomatischen Therapie der SMD muss sorgfältig nach möglichen kausalen Behandlungsmöglichkeiten und sogenannten Spastik-Triggerern gesucht werden. Die große Zahl von Schädigungen des ZNS, die Spastik auslösen können, macht eine eingehende Anamnese notwendig. Die SMD tritt nach akuten Läsionen des ZNS in der Regel erst mit einer Latenz von Wochen bis Monaten auf und erreicht nach Schlaganfall ihren klinisch höchsten Ausprägungsgrad zwischen 3 und 6 Monate nach dem auslösenden Ereignis.

3.2 Untersuchungen

Nach der Anamnese muss eine eingehende klinisch-neurologische Untersuchung erfolgen. Es ist zu beachten, dass bei einem inkompletten Querschnittsyndrom die Läsion häufig etliche Segmente oberhalb der klinisch nachweisbaren Lokalisation liegen kann. Beispielsweise beginnt die zervikale Myelopathie häufig mit einer spastischen Paraparese, nicht selten noch ohne sensible oder motorische Ausfälle der Arme.

Basierend auf den Ergebnissen der klinischen Untersuchung, sollten, wenn indiziert, zunächst Zusatzuntersuchungen wie z.B. neurophysiologische (sensibel und motorisch evozierte Potenziale), bildgebende (Computertomographie, Kernspintomographie) und laborbasierte Untersuchungen einschließlich Lumbalpunktion gezielt veranlasst werden. Ätiologisch unklare, langsam progrediente spastische Syndrome haben gelegentlich genetische Ursachen (z.B. eine der vielen Formen der hereditären spastischen Spinalparalyse) und können molekulargenetisch differenziert werden (Klebe et al., 2015). Auch neurodegenerative Prozesse (z.B. die primäre Lateralsklerose, PLS als eine klinische Erscheinungsform des „ALS-Syndroms“) und toxische Ursachen (z.B. Neurolathyrismus) müssen ggf. differenzialdiagnostisch bedacht werden.

3.3 Assessment

Neben sogenannten Plus-Phänomenen des Syndroms des oberen motorischen Neurons („Upper Motor Neuron Syndrome, UMNS“) wie der geschwindigkeitsabhängigen Muskeltonuserhöhung, dem Klonus,

einschießenden Spasmen, der spastischen Dystonie, assoziierten Bewegungen und der Reflexenthemmung sind andererseits weitere relevante sogenannte Minus-Phänomene des UMNS wie Paresen, reduzierte selektive Innervationsfähigkeit und Koordinationsstörungen bzw. auch Schmerzen und eine zunehmende Muskel- und Weichteilverkürzung bis zu Fehlhaltungen zu berücksichtigen, die im Weiteren auch Aspekte der Beeinträchtigung der selbstständigen Lebensführung nach sich ziehen. Um eine an das individuelle Syndrom des jeweiligen Patienten angepasste Behandlung der SMD zu ermöglichen, sollte daher neben der Stärke und Ausbreitung bzw. Verteilung der Spastizität über den Körper die funktionelle Beeinträchtigung im Sinne der Ebenen der ICF berücksichtigt werden, d.h. bezüglich der Mobilität, Alltagskompetenz und der Fähigkeit, am sozialen und beruflichen Leben teilzunehmen. (Die „International Classification of Functioning, Disability and Health, ICF“ ist eine von der WHO initial 2001 erstellte und herausgegebene Klassifikation zur Beschreibung des funktionalen Gesundheitszustandes, der Behinderung, der sozialen Beeinträchtigung sowie der relevanten Umweltfaktoren von Menschen.)

Eine Übersicht über 24 klinisch eingesetzte Skalen zur Messung der Spastik findet sich bei Platz et al., 2005b. Die am häufigsten in Studien eingesetzten Verfahren zur klinischen Einschätzung des spastischen Muskeltonus in Bewegungssegmenten sind die Ashworth-Skala (AS) (Ashworth, 1964) bzw. die Modifizierte Ashworth-Skala (MAS) (Bohannon et al., 1987). Sie stellen einfach durchzuführende Skalen dar, zeigen jedoch über Studien hinweg eine unterschiedlich gute Interrater-Reliabilität. Auch ein jüngerer systematischer Review spezifisch zum Spastik-Assessment nach Schlaganfall weist auf die oftmals unbefriedigende Situation bezüglich der psychometrischen Eigenschaften der meisten Assessments hin (Aloraini et al., 2015); das trifft sowohl auf klinische Assessment-Verfahren als auch auf neurophysiologische oder biomechanisch technisch-apparative Verfahren zu.

Dennoch konnte in Studien gezeigt werden, dass die AS, die MAS und die Tardieu-Skala, TS (Gracies et al., 2000), nach Schlaganfall geeignet sind, an der oberen und unteren Extremität Therapieeffekte bezüglich einer Minderung des spastisch erhöhten geschwindigkeitsabhängigen Muskeltonus verlässlich darzustellen. Eine Assoziation mit anderen positiven Phänomenen und anderen neurophysiologischen Parametern des UMNS findet sich aber nicht. Für Patienten nach Schlaganfall wurde gezeigt, dass die MAS mit einigen

Parametern aktiver Funktion korreliert, unter anderem mit selektiver Armbeweglichkeit (Fugl-Meyer-Skala), mit Parametern zur Messung von Gangsymmetrie und Ganggeschwindigkeit und dem pflegerischen Aufwand im Umgang mit der betroffenen oberen Extremität (Disability Rating Scale, Carer Burden Scale, Arm Activity Measure, Teil B).

Die REsistance to PAssive movement Scale (REPAS) stellt eine Weiterentwicklung der AS dar; sie gewährleistet einen hohen Standardisierungsgrad der Untersuchung (standardisierte Durchführung an den einzelnen Gelenken und Bewertungsmaßstäbe) und damit eine hohe Reliabilität sowie eine validierte Summenbildung über Muskelgruppen hinweg und damit für Extremitäten bzw. eine Hemi-, Para- oder Tetraspastik (Platz et al., 2008).

Sowohl die AS, MAS, TS als auch die REPAS bilden jedoch keine funktionellen Defizite ab. In Studien zur Evaluation der funktionellen Relevanz antispastischer Medikation werden daher zusätzlich spezifische Skalen zur Erfassung der Zielerreichung bezüglich aktiver und passiver Funktionen eingesetzt (Ashford und Turner-Stokes, 2013).

Um weitere Aspekte des UMNS und vor allem auch relevante Veränderungen in der durch Spastizität gestörten Funktion mittels objektiver und patientenbezogener subjektiver Messverfahren abzubilden, werden weitere Assessment-Verfahren und gesundheitsbezogene Lebensqualitätsmessinstrumente („patient related outcome measures, PROMs“ und „health-related quality of life measures, HRQL“) empfohlen (Wissel et al., 2009); hierzu zählen: aktiver und passiver Bewegungsumfang in Bewegungssegmenten (aROM, pROM), Grad der Parese (BMRC), 10-m-Gehzeit (Tyson und Connell, 2009), Disability Assessment Scale (DAS) (Brashear et al., 2002), Goal Attainment Scale (GAS) (Ertzgaard et al., 2011; Turner-Stokes, 2009), Arm Activity Measure (Ashford et al., 2013a, 2013b) und z.B. für Schlaganfallpatienten die Stroke Impact Scale (SIS-16) (Duncan et al., 2003). Die „Goal Attainment Scale (GAS)“ bewertet in einer fünfstufigen Skala, wie gut ein passives oder aktives funktionelles Behandlungsziel, das sich ein Patient in Abstimmung mit seinem Behandler vorgenommen hat, erreicht wurde.

Der Begriff „aktive Funktionen“ ist dabei praktisch selbsterklärend und beschreibt die Fähigkeit die in eine SMD einbezogener Arm oder Bein aktiv zu bewegen (aktiver Bewegungsumfang, aROM) ist und im besten Falle in aktive

Funktionen einbezogen werden kann. Unter passiven Funktionen werden heute im Wesentlichen die vier durch eine SMD eingeschränkten Bereiche subsumiert und operationalisiert, die die Pflegbarkeit oder die Pflegehindernisse einer Extremität abbilden, die Ankleidemöglichkeit, die Haltung und die Schmerzhaftigkeit einer spastischen Extremität einschätzen. Die Disability-Assessment-Skala (DAS) (Brashear et al., 2002b) erlaubt eine in diesen vier Domänen jeweils dreistufige semiquantitative Erfassung und wurde in Zulassungsstudien für den Einsatz von Botulinumneurotoxin A (BoNT A) an der oberen Extremität zur Erfassung der Veränderungen der passiven Funktionen durch die Therapie eingesetzt (Brashear et al., 2002a; Kanovsky et al., 2009, 2011).

Empfehlung

Bei der Behandlung der SMD sollten je nach klinischem Fokus der eingesetzten Interventionen (fokale, segmentale, generalisierte SMD; aktive oder passive Funktion) ein diese Bereiche erfassendes Assessment auf der Ebene des Impairment (passives Bewegungsausmaß und Ashworth-Skala, Modifizierte Ashworth-Skala oder REsistance to PAssive movement Scale, REPAS, bzw. Tardieu-Skala) sowie ein das funktionelle Behandlungsziel (passive oder aktive Funktionen) abbildendes Assessment-Verfahren kombiniert eingesetzt werden, um den klinischen Erfolg der Behandlungsstrategie zu evaluieren (starker Konsens).

4 Therapie

4.1 Evidenzbasis, Graduierung der Empfehlungen und des Konsenses

Diese Leitlinie ist eine fachgesellschaftsübergreifende konsensbasierte Leitlinie (S2k). Auch wenn dieser Leitlinie keine systematische Literatursuche und -bewertung im engeren Sinne zugrunde liegt, wurde bei ihrer Erstellung der aktuelle Stand der Evidenz zur Behandlung des spastischen Syndroms berücksichtigt.

Hierzu fand am 30.08.2017 eine PubMed/MEDLINE-Suche nach Leitlinien der letzten 5 Jahre, nach systematischen Reviews/Metaanalysen (zeitlich unbegrenzt) und nach randomisierten kontrollierten Studien der letzten 5 Jahre zur Thematik Spastikbehandlung (ätiologieübergreifend) statt. Die Suche ergab zunächst 297 Referenzen, nach Elimination von Duplikaten verblieben 215 Referenzen, davon waren 28 für die Leitlinie direkt relevant, die überwiegende Mehrzahl waren systematische Reviews, sodass eine breite Evidenzbasis genutzt werden konnte.

Berücksichtigung fand auch die S2e (evidenzbasierte) DGNR-Leitlinie „Behandlung der Spastizität nach Schlaganfall“ (Winter und Wissel, 2013). Für die genannte Leitlinie wurden 172 Referenzen bewertet (164 Originalarbeiten, 8 Reviews), von denen 111 als Grundlage für die DGNR-Leitlinie dienten, worunter auch nicht experimentelle Studien (z.B. Fallserien und Kohortenstudien) waren.

Ferner wurden weitere Studien und Reviews einbezogen, die der Autorengruppe bekannt und für die Leitlinienerarbeitung relevant waren.

Nur in der Zeitschriften-Publikation der Leitlinie (Platz et al., 2019), nicht jedoch im auf der AWMF-Webseite veröffentlichten Leitlinientext werden die Evidenzklassifizierung einzelner Quellen (1a bis 5) gemäß den „Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence“ benannt (Version aus März 2009; <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>). Damit wird dort zur leichteren Orientierung des Lesers der Studientyp der Einzelpublikation gekennzeichnet; nicht jedoch eine systematische Evidenzbasierung impliziert, die der Leitlinie nicht zugrunde liegt. Entsprechend werden auch keine Evidenzgrade in den Empfehlungen genannt. Aus Gründen der Konformität mit dem AWMF-Leitlinien-Regelwerk für S2k-Leitlinien erfolgt hier keine Evidenzklassifizierung einzelner Quellen.

Die „Qualität der Evidenz“ wird in Anlehnung an das „GRADE“-System („Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation, GRADE“; www.gradeworkinggroup.org) in 4 Kategorien eingeteilt (GRADE working group, 2004):

- Hohe Qualität – weitere Forschung wird sehr wahrscheinlich unser Vertrauen in die Abschätzung des (Therapie-)Effekts bzw. der Prognose nicht beeinflussen.

- Mittlere Qualität – weitere Forschung wird wahrscheinlich unser Vertrauen in die Abschätzung des (Therapie-)Effekts bzw. der Prognose beeinflussen und könnte die Abschätzung ändern.
- Niedrige Qualität – weitere Forschung wird sehr wahrscheinlich unser Vertrauen in die Abschätzung des (Therapie-)Effekts bzw. der Prognose beeinflussen und wird die Abschätzung wahrscheinlich ändern.
- Sehr niedrige Qualität – jede Abschätzung des (Therapie-)Effekts bzw. der Prognose ist sehr unsicher.

Angegebene Effektstärken aus Metaanalysen können, wenn sie sich auf standardisierte Mittelwertdifferenzen („standardized mean difference, SMD“) beziehen, als klein ($< 0,4$), mittel ($0,4$ bis $< 0,8$) oder groß ($\geq 0,8$) erachtet werden.

Empfehlungsgraduierung:

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlungen werden in der Leitlinie folgende Empfehlungsgrade unterschieden, die sich in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln:

- Starke Empfehlung = soll/soll nicht
- Empfehlung = sollte/sollte nicht
- Empfehlung offen = kann

Die Konsensstärken für die Empfehlungen wurden wie folgt klassifiziert (Muche-Borowski et al., 2012):

Starker Konsens: Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer

Konsens: Zustimmung von > 75 – 95 % der Teilnehmer

Mehrheitliche Zustimmung: Zustimmung von > 50 – 75 % der Teilnehmer

Kein Konsens: Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer

Bezüglich der motorischen Rehabilitation im weiteren Sinne wird auf die diesbezüglichen Leitlinien verwiesen, insbesondere die bei der AWMF registrierten Leitlinien 030-123 S2k Rehabilitation von sensomotorischen Störungen (DGN), 030-070 S1 Querschnittlähmung (DGN), 080-001 S2e (Revision zur S3) Motorische Therapien für die obere Extremität zur Behandlung des Schlaganfalls (DGNR) und 080-004 S2e Rehabilitation der

Mobilität nach Schlaganfall (DGNR). Entsprechend fokussiert diese Leitlinie explizit auf die Behandlungsaspekte für das spastische Syndrom und nicht auf die (senso-)motorische Rehabilitation insgesamt. Die Leitlinie thematisiert auch nicht die Behandlung von Kindern mit einer spastischen Bewegungsstörung oder einer Zerebralparese.

4.2 Nicht medikamentöse Behandlungsformen bei Schlaganfallpatienten

4.2.1 Motorische Übungsbehandlung ohne Einsatz von Geräten

Der Zusammenhang zwischen spastisch erhöhtem Muskeltonus und motorischer Funktion in einer Extremität mit spastischer Bewegungsstörung sowie die gegenseitige Beeinflussung von Spastizität und anderen sekundären Schädigungen oder Veränderungen wie Kontrakturen werden auch weiterhin kontrovers diskutiert (O'Dwyer et al., 1996; Pandyan et al., 2005).

Meist liegt zusätzlich zum spastisch erhöhten Muskeltonus eine stark ausgeprägte Muskelschwäche vor (Ada et al., 2003). Obwohl ein kausaler Zusammenhang von spastischer Bewegungsstörung und Schmerzentstehung nach wie vor fraglich ist (Pizzi et al., 2005a), wird ein gemeinsames Auftreten in der Klinik häufig beobachtet (Wissel et al., 2016). Demzufolge spielt die Linderung von Schmerzen, die auch infolge von Muskeldysbalancen bei Spastizität und biomechanischen Veränderungen von Weichteilen und Gelenken entstehen können, eine wichtige Rolle in der physiotherapeutischen Behandlung (Koog et al., 2010).

„Konventionelle“ Physiotherapie, einschließlich etablierter Konzepte

Der Einfluss von konventioneller Physiotherapie auf eine SMD nach Schlaganfall ist noch nicht ausreichend in klinischen Studien mit hoher methodischer Qualität untersucht. In einer Metaanalyse wurden insgesamt 16 Studien mit Patienten nach Schlaganfall als methodisch ausreichend bewertet, um in einem systematischen Review untersucht zu werden. Dabei zeigte sich, dass die Behandlung nach Bobath keine Überlegenheit gegenüber anderen Standardtherapien bezüglich der Sensomotorik, Exaktheit von Bewegungen, Mobilität, Aktivitäten des täglichen Lebens und der gesundheitskorrelierten Lebensqualität hatte; geringe Evidenz zeigte sich für die

Gleichgewichtskontrolle; die spastische Tonusstörung wurde nicht untersucht (Kollen et al., 2009).

In einem Cochrane Review wurden die Wirkungen passiven Dehnens auf die SMD untersucht. Beim Zielkriterium spastische Tonusstörung konnten keine kurzfristigen oder langfristigen Wirkungen einer Dehnbehandlung nachgewiesen werden (kurzfristige Effekte: SMD 0,0; 95 % KI -0,3-0,4; n.s.; 6 Studien, 144 Teilnehmer mit Schlaganfall oder erworbener Hirnschädigung; langfristige Effekte: SMD -0,3; 95 % KI -0,8-0,1; n.s.; 3 Studien, 73 Teilnehmer mit Schlaganfall, infantiler Zerebralparese oder erworbener Hirnschädigung) (Harvey et al., 2017). (Erklärung: 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall; falls es die „0“ einschließt, ist ein Effekt statistisch nicht abgesichert, also nicht signifikant „n.s.“).

Krafttraining

Das Training von Kraft und Ausdauer führt zu einer Minderung der zentralen Parese und zur Verbesserung resultierender motorischer Funktion ohne Zunahme eines spastischen Muskeltonus (Pak und Patten, 2008).

Systematisch repetitives Training selektiver Bewegungskontrolle

Das schädigungsorientierte Training („Impairment-Oriented Training, IOT“), das das systematische repetitive Arm-Basis-Training für schwere Armparesen beinhaltet, verbessert die aktive Bewegungsfähigkeit und reduziert zugleich die spastische Tonusstörung im trainierten zentral-paretischen Arm (Platz et al., 2005a, 2009).

Bewegungsinduktionstherapie („Constraint-Induced Movement Therapy, CIMT“; „Forced use“-Therapie)

Die intensivierete motorische Übungsbehandlung im Rahmen der sogenannten Forced-use-Therapie kann in einer modifizierten Form mit 3 Stunden intensiver Therapie pro Tag und ca. 9 Stunden Restriktion des nicht paretischen Arms eine spastische Tonusstörung mindern. Gleichzeitig zeigt sich eine Besserung der übrigen motorischen Zielkriterien und der Lebensqualität (Dettmers et al., 2005).

Spiegeltherapie

Die Spiegeltherapie führt zu einer Minderung der zentralen Parese und zur Verbesserung motorischer Funktion ohne nachgewiesenen Einfluss auf den spastischen Muskeltonus (Michielsen et al., 2011; Yun et al., 2011; Yavuzer et al., 2008).

Empfehlungen

Die motorischen Fähigkeiten der Betroffenen berücksichtigende Übungsbehandlungen sind zur Verbesserung der passiven und aktiven motorischen Funktion zu empfehlen. Gleichzeitig ist darauf zu achten, dass eine Zunahme von spastischer Muskeltonuserhöhung vermieden wird. Dazu können u.a. im passiven Bewegungsausmaß der Extremitäten endgradig ausgeführte anhaltende passive Muskeldehnungen und mehrere Minuten anhaltende Strecklagerungen von Rumpf- und Extremitäten empfohlen werden (starker Konsens).

Das primäre Selektionskriterium für die physiotherapeutische Behandlung ist oftmals die Verbesserung der aktiven motorischen Funktionen. Diese Therapieentscheidung sollte getroffen werden, ohne dass die Sorge bestehen muss, dass durch wirksame Therapieverfahren eine spastische Tonuserhöhung verstärkt wird (starker Konsens).

Für einzelne Verfahren konnte neben einer Verbesserung der aktiven Funktion parallel auch eine Reduktion von spastischem Tonus im Arm erzielt werden (Arm-Basis-Training bei subakuten Schlaganfallpatienten bzw. „Constraint-Induced Movement Therapy, CIMT“ bei chronischen Schlaganfallpatienten); dies sollte bei der Auswahl der Therapieverfahren berücksichtigt werden, wenn eine Beeinflussung des Muskeltonus ein Therapieziel darstellt (starker Konsens).

4.2.2 Gerätegestützte mechanische und robotergestützte Therapie sowie Laufbandtherapie

Geräteunterstützte passive Muskeldehnung

Unter gerätegestützter passiver Fingerstreckung, kombiniert mit taktiler Oberflächenstimulation und einem Vibrationsreiz, kommt es in der postakuten

Phase nach Schlaganfall nicht zu spastisch erhöhtem Muskeltonus bei gleichzeitiger Besserung der motorischen Funktion (Hesse et al., 2008b).

Bei passiver Muskelstreckung der Wadenmuskulatur zusätzlich zur Standardtherapie nimmt die Spastizität der Wadenmuskulatur signifikant ab, zusätzlich verbessern sich funktionelle Parameter wie Ganggeschwindigkeit (Wu et al., 2006).

Repetitive antagonistische Armbewegungen mit passiver Muskelstreckung durch ein Gerät

Die gerätegestützte aktive oder passive repetitive Armbeugung und -streckung mindert spastisch erhöhten Muskeltonus bei gleichzeitiger Verbesserung motorischer Funktion. Zusätzliche Elektrostimulation verstärkt den Effekt (Barker et al., 2008; Hesse et al., 2008a).

Roboterunterstützte Therapie der oberen Extremität im Sitzen

Die roboterunterstützte Therapie der durch den Patienten selbst initiierten Bewegung der Finger mindert die spastische Tonuserhöhung und verbessert passive und aktive motorische Funktion der Hand; die positiven Therapieeffekte sind mit höherer Trainingsintensität ausgeprägter (Takahashi et al., 2008).

In einer weiteren Studie wurde die Verbesserung der motorischen Armfunktionen durch roboterunterstütztes Training gezeigt. Dabei kam es nicht zu einer Zunahme des spastischen Muskeltonus in der behandelten Extremität (Masiero et al., 2007).

Biomechanisch oder roboterunterstützte Therapie der unteren Extremität in Vertikalisierung (Lokomotionstherapie)

Die gerätegestützte Lokomotionstherapie auf dem Laufband bzw. mit einem elektromechanischen Gangtraining ohne oder mit Roboter-Unterstützung zeigte eine Verbesserung der Gangfunktion ohne Beeinflussung der spastischen Tonusstörung in der unteren Extremität (Werner et al., 2002; Husemann et al., 2007), (Hesse et al., 1995).

Empfehlungen

Geräteunterstütztes passives Bewegen von spastischen Extremitäten in einem antagonistischen Modus sollte bei der passiven und passiv-aktiven Therapie bei spastischen Bewegungsstörungen berücksichtigt werden, wenn Spastizität reduziert werden soll (starker Konsens).

Das geräteunterstützte Gangtraining oder die geräteunterstützte aktive Bewegungstherapie von Armbewegungen sollten durchgeführt werden, um die aktive Funktion bei SMD zu fördern, ohne dass eine Zunahme des spastischen Muskeltonus befürchtet werden muss, bezüglich Fingerbewegungen wurde nachweislich durch dieses Verfahren ein spastischer Muskeltonus positiv beeinflusst (starker Konsens).

4.2.3 Schienen, Splints, Casts, Orthesen und Casting

Schienen, Splints, Casts und Orthesen können als Hilfsmittel eingeordnet werden, die bei spastisch gelähmten Extremitäten zur Tonus- und Haltungsregulierung sowie zur Lagerung und Kontrakturprophylaxe und -behandlung alleine und in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden (z.B. Botulinumtoxin A) eingesetzt werden.

Eine Orthese im klassischen Sinne ist ein von einem Orthopädietechniker hergestelltes, häufig erst nach Gipsabdruck aufwendig angefertigtes individuell angepasstes Hilfsmittel, das in der Regel eine längere intendierte Tragedauer in der bestehenden Extremitätenhaltung, also einen Einsatz über Monate bis Jahre, vom verordnenden Arzt intendiert.

Unter dem Begriff Schiene – immer häufiger wird auch der englische Fachterminus „splint“ verwendet – wird zum einen ein die Extremität nur halb umschließendes konfektioniertes, vom Handel angebotenes Hilfsmittel oder auch zunehmend häufiger ein durch Therapeuten selbst angefertigtes, individuell angepasstes Hilfsmittel aus schnell aushärtenden, leichtgewichtigen Materialien verstanden, das im Rahmen von zeitlich kürzer intendierten Behandlungsphasen eingesetzt werden kann, um Extremitätenhaltungen oder -funktionen zu unterstützen. Häufig wird auch der Begriff „cast“ synonym eingesetzt, wobei hierbei zwischen einem die betroffene Extremität ganz – geschlossen – oder einem nur teilweise umschließenden Cast (wie eine Schiene) unterschieden wird.

Unter dem Begriff „Casting“ oder auch „serielles Casting“ ist der Therapieprozess eines sequenziellen Einsatzes von mehreren Casts in der Behandlung einer spastischen Kontraktur (eingeschränktes passives Bewegungsmaß, pROM) zu verstehen. Hierbei wird durch seriell in speziellen intendierten Gelenkwinkeln angefertigte individualisierte Casts eine therapeutische Verbesserung des pROM der spastisch betroffenen Extremität intendiert. Eine prophylaktische Wirkung von Schienenbehandlung auf das Auftreten von spastisch erhöhtem Muskeltonus bei früher Anwendung im postakuten Stadium wenige Tage bis Wochen nach Schlaganfall ist nicht belegt (Lannin et al., 2007a).

Bei spastisch erhöhtem Muskeltonus und Fehlhaltung liefert die vorliegende Literatur uneinheitliche Daten. Positive Effekte im Sinne einer Reduktion von spastischem Muskeltonus durch diverse starre, dynamische oder Lycra-Splints im Bereich von Ellbogen und Handgelenk (Gracies et al., 2000; Pizzi et al., 2005b) oder Sprunggelenk und Fuß (Iwata et al., 2003) werden beschrieben. Eine eindeutige Evidenz für eine Wirksamkeit eines isolierten nicht in Kombination mit anderen Verfahren eingesetzten Castings der oberen Extremität fehlt (Lannin und Herbert, 2003); die Mehrzahl der Studien weist jedoch nur kleine Fallzahlen oder methodische Mängel auf (Lannin et al., 2007b).

In einem systematischen Review (Mills et al., 2016) konnte ein positiver Effekt von kombiniert eingesetztem Casting und lokalen chemischen Denervierungen auf spastische Kontrakturen gezeigt werden.

Die Kriterien, nach denen Schienen individuell modelliert werden, sind häufig in den Studien nicht beschrieben. Auch fehlen Daten, die den optimalen Zeitpunkt der Behandlung definieren.

Bei schweren Formen der spastischen Tonuserhöhung mit bereits bestehender Kontraktur, beispielsweise im Sprunggelenk, ist das serielle Anlegen von Gipsverbänden (geschlossenes Casting) als Behandlungsmethode und Stellungskorrektur der Fußhaltung zur Vertikalisierung von Betroffenen möglich (Stoeckmann, 2001).

Empfehlungen

Eine regelmäßige *Lagerung* in bestmöglicher schmerzfreier Dehnung der spastischen Muskulatur, ggf. unterstützt durch intermittierende Schienenlagerungen über mehrere Stunden am Tag, wird zur Minderung von Muskeltonus und Vermeidung einer Kontrakturentwicklung beim UMNS empfohlen, soweit die Mobilisation in den betroffenen Gliedmaßenabschnitten nicht durch den Betroffenen selbst durch Aktivitäten (zum Beispiel Stehen) ausreichend erfolgen kann (starker Konsens).

Bei schweren Formen der spastischen Tonuserhöhung mit bereits beginnenden spastischen Kontrakturen, beispielsweise im Sprunggelenk oder in den Fingerflexoren, kann das *serielle Anlegen von geschlossenen Casts (Casting)* und auch Gipsverbänden alleine oder am besten in Kombination mit lokalen chemisch denervierenden Medikamentenbehandlungen empfohlen werden (starker Konsens).

4.2.4 Physikalische Therapie (thermische, Stoßwellen-, Elektrostimulations- und Magnetstimulationstherapie, Ganzkörpervibration)

Elektrostimulation

Die Elektrostimulation der Antagonisten spastischer Muskulatur am Arm kann die Spastizität mindern und den passiv eingeschränkten Bewegungsumfang (pROM) erweitern (Alfiere, 1982) (Pandyan et al., 1997).

Elektrische Stimulation des Muskel-Sehnen-Ansatzes spastischer Wadenmuskulatur zeigt einen Trend zur Minderung des spastischen Muskeltonus und kann dazu beitragen, funktionelle Gangparameter zu verbessern (Chen et al., 2005).

In einem systematischen Review zur transkutanen elektrischen Nervenstimulation, TENS, mit 10 Referenzen, der 207 Patienten nach Schlaganfall, 84 Patienten mit Multipler Sklerose und 39 Menschen mit Querschnittlähmung eingeschlossen hat, wird auf die hohe Variabilität der Protokolle und die Schwierigkeit der Evaluation der Wirksamkeit der Methode hingewiesen (Fernandez-Tenorio et al., 2016).

Ein systematischer Review zur Wirkung von TENS auf Extremitätenspastizität konnte zeigen, dass die Effekte stärker sind, wenn sie in Kombination mit aktiven Bewegungen eingesetzt werden (Mills und Dossa, 2016).

Funktionelle Elektrostimulation (FES), der Einsatz einer neuromuskulären Elektrostimulation bei intendierten oder teilweise selbst auszuführenden Aktivitäten (z.B. Greifen und Hantieren oder Gehen) kann dazu beitragen, motorische Funktion an oberer und unterer Extremität zu verbessern. In den wenigen vorliegenden Studien konnte ein milder Effekt auf die spastische Tonuserhöhung nur an der unteren Extremität bei sequenzieller Mehrkanalstimulation dargestellt werden, parallel wurden in dieser Studie die Fußhebung und die Ganggeschwindigkeit durch den Einsatz von FES verbessert: In seitlich liegender Position, das paretische Bein oben, wurde über sequenzielle 4-Kanal-FES die physiologische Gangbewegung des paretischen Beins simuliert (Yan et al., 2005).

Eine Oberflächenelektrostimulation im Bereich des thorakolumbalen Übergangs mittels Klebeelektroden, jeweils paravertebral beidseits auf Höhe Th12 und L1 positioniert, konnte einen spastischen Muskeltonus in den Beinen mindern und dazu beitragen, willkürliche Muskelaktivitäten in diesen zu verbessern (Wang et al., 2000).

Eine chinesische Metaanalyse über 22 Studien (Cai et al., 2017) mit 1425 Teilnehmern legte nahe, dass eine Elektroakupunkturbehandlung, kombiniert mit einer regional üblichen physiotherapeutischen Routinebehandlung, bei Patienten im subakuten Stadium nach Schlaganfall mit spastischer Tonuserhöhung in Arm oder Bein diese reduzieren konnte und eine vermehrte aktive Bewegungsfähigkeit in den Extremitäten unterstützt wurde. Der zusätzliche Effekt auf die spastische Tonusstörung (erfasst mit der MAS) im betroffenen Arm war in der Metaanalyse gegenüber alleiniger Routinebehandlung von moderater Effektstärke (SMD $-0,57$; 95 % KI $-0,84$ bis $-0,29$), für das Bein von mittlerer bis großer Effektstärke (SMD $-0,88$; 95 % KI $-1,42$ bis $-0,35$) bei allerdings hoher Heterogenität der Effekte über Studien hinweg. Die erheblichen methodischen Schwächen der hier eingeschlossenen Studien („risk of bias“: Risiko für systematische Verzerrungen) und Hinweise auf einen Publikationsbias sprechen für eine niedrige Qualität der Evidenz (nach GRADE); diese und fehlende „Sham“-Bedingungen machen überschätzte Behandlungseffekte in dieser Metaanalyse wahrscheinlich („sham“: „Schein“-Bedingung mit äußerlicher

Vergleichbarkeit, jedoch ohne den experimentell zu prüfenden Behandlungsaspekt).

Empfehlungen

Eine mit Oberflächenelektroden applizierte *Elektrostimulation der Antagonisten* kann zur Therapie einer spastischen Tonuserhöhung am Arm eingesetzt werden (starker Konsens).

Bei der SMD der unteren Extremität können unterschiedliche Methoden der Elektrostimulation als ergänzende Therapie zur Behandlung der spastischen Tonuserhöhung und zur Verbesserung der Funktion bei SMD bei kritischer individueller Prüfung eines Behandlungseffekts eingesetzt werden (Elektrostimulation des Muskel-Sehnen-Ansatzes spastischer Wadenmuskulatur, zyklische FES) (starker Konsens).

Die *Elektroakupunktur* von Arm und Bein stellt für Patienten im subakuten Stadium nach Schlaganfall als Zusatzmaßnahme eine weitere Behandlungsoption dar, die sich positiv auf eine spastische Tonuserhöhung auswirken kann (starker Konsens).

Repetitive Magnetstimulation

Periphere repetitive Magnetstimulation (prMS) wurde über den Nervenwurzeln (paraspinal für die Innervation der Beinmuskeln) oder den spastischen Muskeln am Arm direkt angewendet; ob ein klinisch relevanter Behandlungseffekt erreicht werden kann, ist jedoch bislang aus den überwiegend vorliegenden Beobachtungsstudien mit kleineren Fallzahlen nicht klar ersichtlich (Beaulieu und Schneider, 2013). Ein Cochrane Review berichtet über eine randomisierte kontrollierte Untersuchung mit 63 Teilnehmern, die eine Reduktion der spastischen Tonuserhöhung des Ellbogens bei Patienten nach Schlaganfall nach prMS dokumentiert (MD – 0,48, 95 % KI –0,93 bis –0,03) (MD = „mean difference“ – mittlere Differenz zwischen Experimental- und Kontrollgruppe; 95 % KI = 95 % Konfidenzintervall für MD). Der positive Effekt war nur 2 Wochen nach Abschluss der 2-wöchigen Therapie (2-mal pro Tag 20 Minuten prMS, 5-mal pro Woche) signifikant und nur für die Ellbogenbeuger, nicht für die Handgelenksbeuger (Momosaki et al., 2017).

Protokolle repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS, hochfrequente rTMS oder iTBS) über dem primär motorischen Beinareal mit angenommener erregbarkeitssteigernder Wirkung auf das Kortexareal wiesen bei Querschnittgelähmten im Vergleich zu „simulierter“ Stimulation eine stärkere Reduktion des spastischen Tonus nach (MD der Veränderungswerte bei der MAS $-0,89$, 95 % KI $-1,40$ bis $-0,38$); bei Patienten nach Schlaganfall konnten in diesem systematischen Review keine Effekte auf die spastische Tonuserhöhung am Arm belegt werden (Metaanalyse mit 6 Studien, 149 Teilnehmer) (Korzhova et al., 2016).

Empfehlung

Die *periphere repetitive Magnetstimulation (prMS)* und die *repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)* haben ein mögliches Behandlungspotenzial für eine spastische Tonuserhöhung an den Extremitäten. Die begrenzte Datenlage erlaubt noch keine Empfehlung für den klinischen Einsatz im Sinne einer Routinebehandlung; bei entsprechender Kompetenz des Behandlers im Umsetzen der Techniken stellen sie eine Behandlungsoption dar (starker Konsens).

Thermische Reizung

Abwechselnde tägliche Erwärmung und Kühlung der paretischen Hand hatte in einer Studie keinen sicheren anhaltenden Einfluss auf eine spastische Muskeltonuserhöhung gezeigt (Chen et al., 2005). Eine Empfehlung für *thermische Reize* in der Behandlung der SMD kann nicht gegeben werden (starker Konsens).

Ganzkörpervibration

Es gibt bislang keine belastbaren Studienergebnisse, die eine Wirksamkeit von Ganzkörpervibrationen auf eine Extremitätenspastik bei Erwachsenen, z.B. nach Schlaganfall oder bei Multipler Sklerose konsistent nachweisen oder ausschließen, wie ein systematischer Review mit insgesamt 13 RKS und 266 Teilnehmern zeigte (Huang et al., 2017). Eine antispastische Wirkung auf eine spastische Tonusstörung der Beine zeigte sich nur bei Kindern mit infantiler Zerebralparese. Unerwünschte Wirkungen sind in den Studien nicht ausreichend systematisch dokumentiert, schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Empfehlung

Ganzkörpervibration kann bei fehlenden schweren Nebenwirkungen zur Behandlung einer spastischen Tonuserhöhung eingesetzt werden; der Einsatz bedarf allerdings einer kritischen individuellen Prüfung der Behandlungseffekte im Einzelfall (starker Konsens).

Extrakorporale Stoßwellentherapie

Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESTW) kann, wie z.B. für spastische Tonuserhöhung in Finger- und Handgelenksflexoren nachgewiesen, eine über Wochen anhaltende Minderung von spastisch erhöhtem Muskeltonus mit korrespondierender Erweiterung des Bewegungsumfangs bewirken (Manganotti et al., 2005). Die Datenlage ist allerdings noch begrenzt (Dymarek et al., 2016): In 2016 lagen 8 Studien mit 195 Teilnehmern, davon 1 randomisierte kontrollierte Studie, mit ESTW oder Oberflächen-Elektrostimulation von Fingerflexoren nach lokalem Einsatz von Botulinumtoxin A mit besserer Reduktion der spastischen Tonuserhöhung nach ESTW im Vergleich zur Elektrostimulation vor. Die begrenzte Evidenz und der bisher nicht gut belegte Wirkmechanismus lassen für den klinischen Alltag bisher noch keine Empfehlung der *extrakorporalen Stoßwellentherapie (ESTW)* zu (starker Konsens).

4.3 Nicht medikamentöse Behandlung der spastischen Bewegungsstörung bei Multipler Sklerose (MS)

Im Rahmen zentraler Lähmungen bei Großhirn-, Hirnstamm- und Rückenmarkbeteiligung ist die SMD ein häufig behinderndes Syndrom bei MS. So unterschiedlich die ggf. auch kombinierten Schädigungsorte im ZNS sind, so unterschiedlich ist auch die Ausprägung von Paresen und spastischer Tonuserhöhung, Klonus oder Spasmen und auftretender Synergien im Einzelfall. Aber auch mögliche Kombinationen mit schmerzhaften Sensibilitäts- und Koordinationsstörungen und das Phänomen der vorzeitigen Ermüdbarkeit werden nicht selten beobachtet. Das Syndrom der Fatigue ist bei den Patienten mit MS individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Das Management und die Behandlung der spastischen Bewegungsstörung sind daher bei Patienten mit MS sehr individuell festzulegen und richten sich

jeweils nach den individuellen Symptomausprägungen im Kontext mit einer Koordinations- und Sensibilitätsstörung und des Fatiguesyndroms.

Auch wenn es entsprechend nicht leicht ist, systematische Evidenz zu generieren, so gibt es doch klinische Studien, die die symptomatische Behandlung der SMD bei MS in den Fokus nehmen. In einem Cochrane Review (Amatya et al., 2013) wurden neun randomisierte kontrollierte Studien (RKS) (N = 341 Teilnehmer, 301 in qualitative Analysen eingeschlossen) berücksichtigt, die unterschiedliche nicht medikamentöse Verfahren und Intensitäten zur Behandlung der spastischen Tonusstörung bei Erwachsenen mit MS untersuchten. Dazu zählten Programme mit physischer Aktivität (wie Physiotherapie, strukturierte Übungsprogramme, Klettersport), transkranielle Magnetstimulation (repetitive transkranielle Magnetstimulation, rTMS und die Sonderform der Intermittent Theta Burst Stimulation, iTBS), elektromagnetische Therapie (gepulste elektromagnetische Therapie), transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) und Ganzkörpervibration (GKV). Die Evidenz aller in die Bewertung eingeschlossenen Studien wurde als qualitativ „niedrig“ nach GRADE eingeschätzt (GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) (GRADE working group, 2004), d.h. mit hohem Risiko für systematische Verzerrung eingeschätzt. Programme mit physikalischer Aktivität und iTBS/rTMS konnten Spastik bei Erwachsenen mit MS verbessern. Keine nachweisliche Wirksamkeit auf die SMD bei MS wurde für TENS, GKV oder sportliches Klettern gefunden.

Ein neuerer systematischer Review systematischer Reviews zu Rehabilitationsmaßnahmen bei MS fand keine weiteren Reviews, die zur Behandlung der SMD bei MS einen Beitrag lieferten (Khan et al., 2017a).

Empfehlung

Die Behandlung der spastischen Bewegungsstörung bei *MS-Patienten* ist individuell auf die körperliche und rehabilitative Gesamtsituation des betroffenen Individuums abzustimmen. Dabei gelten zur Behandlung mit nicht medikamentösen Verfahren die für Patienten nach Schlaganfall gemachten Empfehlungen analog (starker Konsens).

4.4 Nicht medikamentöse Behandlung von Spastik der Querschnittlähmung und anderen klinischen Syndromen und Krankheitsbildern

Bei Menschen mit Querschnittlähmung sind die Behandlungsschwerpunkte und möglichen Behandlungsziele stark von der Höhenlokalisierung der Rückenmarksschädigung und dem Ausmaß der Querschnittlähmung abhängig. Ein erhöhter Muskeltonus in den Beinen kann z.B. bei Paraplegie den Transfer über die Beine bei passiver Mobilisation erleichtern, da diese mit einem gewissen Tonus gegen die Schwerkraft agieren oder von Pflegenden als „kompakter“ empfunden werden. Eine stärkere spastische Tonuserhöhung aber, speziell einschießende Spasmen (Streck- oder Beugespasmen), ein nicht erschöpflicher Klonus, spastische Synergien mit Bewegungseffekten als positive Enthemmungsphänomene des UMNS können jedoch auch Lagerung und Mobilität erheblich erschweren oder einschränken und eine relevante Störung der Schlafqualität verursachen. Oftmals kommt es auch zu positionsabhängigen oder durch Berührung ausgelösten starken einschießenden Spasmen, die das Liegen oder auch Sitzen oder gar die Atmung behindern können. Regelmäßiges Durchbewegen, auch passives Bewegen und geräteunterstützte Bewegungen helfen, diese störenden positiven Phänomene des UMNS und speziell den spastischen Muskeltonus zu reduzieren. Gleiches gilt für die Vermeidung bzw. adäquate Behandlung von Spastik-Triggerern wie Konstipation, Harnwegsinfekten oder Dekubitalulzera.

Für Menschen mit Querschnittlähmungen wurde in einem systematischen Review (195 Teilnehmer) 1 Studie dokumentiert, bei der eine Ganzkörpervibration für 6–8 Tage anhaltend eine Reduktion des spastischen Muskeltonus bewirkte, bzw. 9 Studien, die bei fokaler Vibration eine Reduktion von spastischem Tonus für bis zu 24 Stunden zeigten (Sadeghi und Sawatzky, 2014; Khan et al., 2017b).

Die Nutzung von Exoskeletten für technisch unterstütztes Gehen oder Gangtraining bei Querschnittgelähmten hat bei einem Teil der Patienten (ca. 1/3) eine positive Auswirkung auf die spastische Tonuserhöhung in den Beinen gezeigt (Miller et al., 2016). Dies kann ein individuell relevanter Zusatznutzen der Behandlung mit mobilen Exoskeletten sein.

Es gibt Hinweise, dass bei inkompletter Querschnittlähmung eine exzitatorische hochfrequente rTMS (oder iTBS) über dem parasagittalen

motorischen Kortex (Beinkortex) die spastische Tonuserhöhung in den Beinen gerade auch in Kombination mit Gangtraining verbessert (Kumru et al., 2016; Nardone et al., 2017).

Empfehlungen

Bei Menschen mit *Querschnittlähmung* und anderen Patientengruppen erfolgt die Behandlung der SMD unter Berücksichtigung der körperlichen und funktionellen Behandlungsziele und unter klinischer Evaluation der Behandlungseffekte (starker Konsens).

Dabei kann speziell bei Menschen mit Querschnittlähmung die Ganzkörpervibration zum Einsatz kommen (starker Konsens).

Die exzitatorische rTMS des motorischen Beinkortex inkomplett Querschnittgelähmter stellt evtl. eine Option dar, wenn die SMD mit dem Ziel, die Gehfähigkeit zu unterstützen, behandelt werden soll. Bei begrenzter Datenlage erfolgt noch keine Empfehlung für die Routineversorgung; bei entsprechender Kompetenz des Behandlers stellt die rTMS eine Behandlungsoption bei inkomplett Querschnittgelähmten dar (starker Konsens).

4.5 Medikamentöse Therapie

Die Auswahl der folgenden Pharmakotherapien wird wie auch die SMD anderer Ursache vorwiegend von der Verteilung der Spastizität über den Körper (fokal, multifokal, segmental, generalisiert) und der Läsionslokalisierung (spinale oder zerebrale Spastizität) und damit von unterschiedlichen Nutzen-Risiken-Konstellationen beeinflusst.

Die Entscheidung über einen medikamentösen Behandlungsansatz für einen individuellen von einer spastischen Bewegungsstörung betroffenen Patienten sollte wie angemessen und in generellen Behandlungsrichtlinien niedergelegt unter Berücksichtigung der zu erwartenden positiven Behandlungseffekte auf das Zielsymptom und unter Beachtung des zu erwartenden Nebenwirkungsprofils der eingesetzten Pharmakotherapie, also einer expliziten individuellen Nutzen-Risiken-Abwägung, erfolgen. Ferner sind die Akzeptanz einer Behandlungsform seitens des Betroffenen und die praktische Verfügbarkeit und Umsetzbarkeit einer Behandlung zu beachten.

Da dies individuell und regional variierende Faktoren sind, nimmt die Leitlinie die Nutzen-Risiken-Abwägung stärker in den Fokus, die im Sinne möglicher unerwünschter Wirkungen gerade bei der medikamentösen Therapie besonders zu beachten ist. Ihre Empfehlungen sind dann im Kontext der konkreten Einzelfall-Entscheidung weiter zu bewerten und zu gewichten.

Grundsätzlich ist bei der medikamentösen Therapie der SMD zu bedenken, dass Hirnschädigungen, die zu einer spastischen Tonusstörung führen, im Gegensatz zu reinen Rückenmarksläsionen häufiger beim Einsatz von oraler Pharmakotherapie mit einer verminderten Toleranz gegenüber zentralen Begleiteffekten dieser Pharmaka kombiniert sind.

4.5.1 Orale antispastische Therapie

Die in Deutschland zugelassenen und am häufigsten eingesetzten oralen antispastischen Medikamente sind *Baclofen* (Gamma-Amino-Buttersäure-[GABA-]B-Agonist) und *Tizanidin* (zentraler Alpha2-Agonist). Des Weiteren werden trotz fehlender Zulassung auch Benzodiazepine (GABA-A-Agonisten) eingesetzt. *Dantrolen* (Muskelrelaxation durch Hemmung der Ca-Ionen-Freisetzung im Muskel) ist ein an der motorischen Endplatte wirkendes Agens, zugelassen für „spastische Syndrome mit krankhaft gesteigerter Muskelspannung unterschiedlicher Ätiologie“. *Tolperison* (zentral wirksam durch Blockade des Natrium-Einstroms an Neuronen) hat in Deutschland nur noch die Zulassung für die Behandlung von Spastizität nach Schlaganfall. Ein aus 2 *Cannabis-Derivaten* (Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol im Verhältnis 50 % THC zu 50 % CBD) bestehendes oromukosales Spray (*Sativex®*, Almirall Hermal GmbH, Reinbek, Deutschland) ist ausschließlich für die mit MS assoziierte spastische Tonuserhöhung besonders wirksam gegen schmerzhafte Spasmen zugelassen (Übersichten bei Noth, 1991; Montané et al., 2004; Taricco et al., 2006; Lakhani u. Rowland, 2009; Olvey et al., 2010; Wade et al., 2010) (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1. Orale antispastische Medikation

Wirkstoff	Darreichungsform	Dosierung
Baclofen	5, 10 und 25 mg	bis 100 mg/Tag
Tizanidin	2, 4 und 6 mg	bis 36 mg/Tag
Tolperison	50 mg 150 mg	bis 450 mg/Tag
Dantrolen	25 mg, 50 mg	bis 200 mg/Tag
Clonazepam	0,5 mg, 2 mg	bis 6 mg/Tag
THC und CBD	2,7 mg Delta 9-THC, 2,5 mg CBD und 40 mg Alkohol in einem Sprühstoß (0,1 ml Spray)	bis 12 Sprühstoße pro Tag

Abkürzungen: CBD Cannabidiol, THC Tetrahydrocannabinol

Zentral wirksame Antispastika bewirken oftmals eine Abnahme der Erregbarkeit von spinalen Interneuronen und damit von Motoneuronen. Sie weisen (dosisabhängig) relativ häufig Nebenwirkungen, insbesondere Sedation und Abnahme von Muskelkraft, auf (Corston et al., 1981; Lapierre et al., 1987; Duncan et al., 1976; Stien et al., 1987; Bass et al., 1988).

Daher ist in der Regel eine kritische Indikationsstellung notwendig und eine einschleichende Dosierung zu empfehlen. Das Auftreten von Sedation erscheint bei Menschen mit Hirnschädigungen (z.B. Schlaganfall und MS) häufiger als bei Menschen mit Querschnittslähmungen. Im Vergleich werden Baclofen stärker sedierende und kraftmindernde Eigenschaften, Tizanidin vor allem eine Zunahme von Mundtrockenheit und Benommenheit zugeschrieben, insbesondere in Kombination mit Antihypertensiva auch eine signifikante Blutdruckabsenkungen zugeordnet (Chou et al., 2004; Taricco et al., 2006). Dantrolen sollte wegen der potenziellen Hepatotoxizität (0,7–1 %; schwere Hepatitis oder Leberversagen 0,1–0,2 %) (Pinder et al., 1977) (und der Verstärkung der Paresen) nur unter strenger Indikationsstellung eingesetzt werden; ein Grund für seinen Einsatz kann sein, dass es keinen ZNS-Wirkansatz hat und daher bei zerebral schwer geschädigten Personen Vorteile haben kann.

Antispastika können eine spastische Tonusstörung mindern, wie mit den entsprechenden Skalen (z.B. Ashworth Scale) in vergleichsweise wenigen Studien nachgewiesen wurde; dies ist jedoch meist nicht mit einer Verbesserung von Alltagsaktivitäten einhergehend (Katrak et al., 1992; Medaer et al., 1991; Meythaler et al., 2001; Wissel et al., 2006). Bei einer

Begrenzung auf placebokontrollierte Vergleiche der Wirksamkeit eines oralen Antispastikums für die Behandlung einer spastischen Tonuserhöhung bei Patienten nach Schlaganfall im chronischen Stadium aus RKS fällt die Begrenztheit der Datenlage auf: In einem systematischen Cochrane Review (Lindsay et al., 2016), der auch diese Frage stellte, wurden lediglich 2 RKS (160 Teilnehmer) hierzu gefunden, mit einem positiven Wirksamkeitsnachweis und einem fehlenden. In der Metaanalyse waren die antispastischen Effekte nicht abzusichern (MAS, Odds Ratio für Response 1,66, 95 % KI 0,21–13,07; n.s.; 2 Studien, 160 Teilnehmer); gleichzeitig war aber das Risiko für unerwünschte Wirkungen signifikant erhöht (Odds Ratio für Nebenwirkungen 1,65, 95 % KI 1,12–2,42; 2 Studien, 160 Teilnehmer). Das macht die Problematik des ungünstigen Verhältnisses von Nutzen und Nachteilen, gerade bei Personen mit Hirnschädigungen, deutlich.

Funktionelle Vorteile gegenüber einer Baclofen-Therapie wurden für Tolperison und im Vergleich zu Diazepam für Tizanidin bei Patienten nach Schlaganfall beobachtet (Stamenova et al., 2005; Bes et al., 1988), positive ADL-Aspekte wurden für Dantrolen dokumentiert (Pinder et al., 1977).

Besonders dann, wenn die spastische Tonusstörung mit deutlichen Paresen einhergeht, ist die Wirkung dieser Medikamente durch die pharmakologische Verstärkung der zentralen Paresen bei mobilen Patienten limitiert. Bei Erkrankungen, bei denen der spastische Muskeltonus bei noch erhaltener aktiver Beweglichkeit stark erhöht ist, kann eine lokale oder orale antispastische Therapie Funktionsverbesserungen bewirken. Paraplegische Patienten mit Paraspastik und immobile Patienten mit generalisierter spastischer Tonuserhöhung profitieren von einer oralen antispastischen Therapie durch Reduktion von Spasmen, Verbesserung der aktiv-passiven Mobilisierung und Erleichterung der Pflegbarkeit am ehesten.

Limitierend für Dosierungen sind bei den zentral wirksamen Medikamenten oftmals die zentralnervösen unerwünschten Wirkungen besonders auf den Antrieb und neuropsychologische Funktionen. Die medikamentöse Behandlung, auch als Kombinationsbehandlung, ist wegen der besseren Tolerabilität bei fehlender Gehirnschädigung wie z.B. bei Querschnittgelähmten oftmals besser möglich als bei Patienten mit Gehirnschädigungen. Es gibt jedoch Hinweise aus einer multizentrischen Kohortenstudie (1259 Menschen mit Querschnittlähmungen), dass die rehabilitativen Fortschritte (gemessen mit dem motorischen FIM) im

subakuten Stadium nach traumatischer Querschnittlähmung unter Einsatz antispastischer Medikamente während der stationären Behandlung geringer waren als ohne; nach 1 Jahr waren die funktionellen Ergebnisse wieder vergleichbar (Theriault et al., 2016). Die klinische Erfahrung zeigt aber auch das Gegenteil: Manche Querschnittgelähmte sind erst unter einer adäquaten, ggf. auch medikamentösen Spastikreduktion in der Lage, ihre aktiven Funktionen, die vorher spastiküberlagert waren, alltagsrelevant zu nutzen.

Beim Einsatz des aus Cannabis-Derivaten (Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol) bestehenden oromukosalen Sprays (Sativex, in alkoholischer Lösung) bei Patienten mit MS und SMD, die mit anderen Behandlungen nicht ausreichend therapierbar ist, wird empfohlen, darauf hinzuweisen, dass begleitende „Spastik-Symptome“ (wie Spasmen, Schlafstörungen und Schmerzen), aber nicht unbedingt die „objektivierbare Spastik“ (gemessen in AS oder MAS) gemindert werden (Yadav et al., 2014).

Ein weiteres für die Behandlung von Spastizität allerdings nicht zugelassenes Medikament ist Gabapentin (Cutter et al., 2000), für das positive Effekte bei MS-assoziiierter Spastik und Spasmen beschrieben wurden.

Empfehlungen

Die genannten *oralen Pharmaka* reduzieren häufig erst im oberen Bereich der therapeutischen Dosierung eine spastische Tonuserhöhung. Allerdings weisen die meisten oralen Antispastika eine geringe therapeutische Breite auf, sodass auch bei einschleichenden Dosierungen, in Dosisbereichen, die erforderlich sind, um Spastizität relevant zu mindern, nicht selten unerwünschte Wirkungen, besonders bei Menschen mit Hirnläsionen, auftreten. Diese bestehen vor allem in der Schwächung funktionell relevanter Muskeln und in einer Sedierung, Antriebsstörung und häufig einer Verschlechterung neuropsychologischer Defizite durch eine vorhandene Hirnschädigung.

Orale Antispastika sollten nur eingesetzt werden, wenn eine alltagsrelevante Spastizität (mit Beeinträchtigungen von passiven und/oder aktiven Funktionen) trotz adäquater physikalischer und therapeutischer Maßnahmen nicht ausreichend kontrolliert werden kann (starker Konsens).

Indikationen für den Einsatz oraler Antispastika sind häufig eine stärker ausgeprägte nicht fokale, multifokale, also schwere segmentale Spastizität im Sinne einer ausgeprägten Hemispastik, Paraspastik als Form der segmentalen Spastizität oder eine generalisierte Spastizität im Sinne einer Tetraspastik bzw. auch einschließende nächtliche Spasmen nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma (starker Konsens).

Minus-Symptome einer Schädigung des oberen motorischen Neurons (Lähmung, gestörte Willkürinnervationsfähigkeit) sind nicht Teil der SMD und stellen keine Indikation für eine orale Antispastika-Therapie dar (starker Konsens).

Bei der fokalen Spastik hat in der Regel eine fokale medikamentöse Injektionsbehandlung mit *Botulinumtoxin A* (BoNT A) ein besseres Nutzen-Risiken-Verhältnis (s.u.) und sollte, soweit umsetzbar, vor dem Gebrauch oraler Antispastika eingesetzt werden (starker Konsens).

Der zusätzliche Einsatz oraler Antispastika in niedriger nebenwirkungsfreier Dosierung kann auch bei der Behandlung der fokalen Spastik mit BoNT A bei begleitenden generalisierten Phänomenen (Spasmen) bedacht werden (starker Konsens).

Die Auswahl des Medikaments richtet sich nach der individuell begründeten Indikation und individuellen Abwägungen von Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil; die Dosierung erfolgt einschleichend unter Berücksichtigung von Wirkung und Nebenwirkung; Kombinationen von oralen Antispastika mit unterschiedlichem Wirkansatz sind klinisch üblich, insbesondere bei spinaler Spastik, und sollten, soweit erforderlich, unter Berücksichtigung der genannten Grundsätze bedacht werden (starker Konsens).

4.5.2 Botulinumneurotoxin A (BoNT A)

BoNT A wird zur lokalen Behandlung fokaler, multifokaler, segmentaler Spastizität und Hemispastik eingesetzt. Zu diesem Zweck erfolgt in der klinischen Praxis vor einer Behandlung zunächst eine Analyse (1) der individuell bei dem Betroffenen funktionell relevanten „klinischen Spastik-Muster“ (Englisch: „spastic pattern“). Es werden an der oberen Extremität z.B. das „adduzierende und innenrotierte“ von dem „abduzierenden und retrovertierenden Schulter-Muster“, das „flektierte“ von dem „extendierten Ellbogen-Muster“, das „flektierte“ von dem „extendierten Handgelenks-Muster“, die „Fausthaltung“ von dem „Lumbrikalhand-Muster“ und das „Daumen in der Hand“-Muster von einem „Daumenendgelenksflexions-Muster“ differenziert. An der unteren Extremität werden das „Hüftflexions-“ und das „Adduktions-Muster“, das „steife Knie-“ oder „gebeugte Knie-Muster“, das „spastischer pes equinus-“ vom spastischen „pes equinovarus-Muster“ und die „striatale Großzehe“ und das „flektierte Zehenmuster“ unterschieden, (2) die an diesen klinischen identifizierten relevanten Spastik-Mustern relevant beteiligten Muskeln pro Spastik-Muster bestimmt (z.B. beim Ellbogenbeuge-Muster sind häufig die Mm. biceps brachii, brachialis und brachioradialis beteiligt) sowie (3) eine Planung der notwendigen Dosierung für die verschiedenen BoNT A-Produkte zur adäquaten Behandlung der Muskelgruppen und der insgesamt für die adäquate Behandlung der spastischen Bewegungsstörung in einer Sitzung notwendigen Dosis der BoNT A-Produkte durchgeführt.

Zur Verbesserung der Genauigkeit der Injektionen von BoNT A in die so ausgewählten Zielmuskeln dienen Kontrolltechniken wie die ultraschallkontrollierte, die EMG-kontrollierte oder die elektrostimulationskontrollierte Injektionstechnik, die einer rein manuellen Lokalisation der BoNT A-Injektionen bei der Spastikbehandlung der oberen und unteren Extremität mit BoNT A überlegen sind (Grigoriu et al., 2015).

In Deutschland stehen derzeit drei BoNT A-Präparate zur Verfügung, sie sind zugelassen für die Behandlung der fokalen und multifokalen Spastizität (für die einzelnen Präparate unterschiedlich, siehe Fachinformation): AboobotulinumtoxinA (Dysport®, Ipsen Pharma GmbH, Ettlingen, Deutschland), OnabotulinumtoxinA (Botox®, Ansprechpartner in Deutschland: Pharm-Allergan, Frankfurt/Main, Deutschland) und IncobotulinumtoxinA (Xeomin®, Merz Pharmaceuticals, Frankfurt/Main,

Deutschland). AbobotulinumtoxinA/Dysport® und OnabotulinumtoxinA/Botox® haben die Zulassung für die Behandlung der oberen und unteren und IncobotulinumtoxinA/Xeomin® die Zulassung für die obere Extremität. Auch sind in der Indikation „Spastizität“ bzgl. der Ätiologie nicht alle Produkte in gleicher Weise zugelassen, so kann Abo- und Incobotulinumtoxin auch bei anderen Ätiologien als nur bei Schlaganfall eingesetzt werden.

Internationale Arbeitsgruppen sprechen sich für einen analogen Einsatz der verschiedenen BoNT A-Produkte auch bei anderen spastischen Mustern und Ätiologien aus, wie z.B. die Hüftbeuge- und Adduktorenspastizität (Wirksamkeit placebokontrolliert belegt) und auch sonstige funktionell relevante Beinspastik bei Schlaganfall und nach Schädel-Hirn-Trauma (Wissel et al., 2017) und bei der Multiplen Sklerose (Dressler et al., 2017); dies stellt jedoch eine sogenannte Off-label-Nutzung der Produkte dar und kann ohne explizite Kostenzusage der jeweiligen Kostenträger im ambulanten Bereich auch aktuell noch zu Regressforderungen gegenüber dem anwendenden Arzt führen; zudem bestehen die besonderen haftungsrechtlichen Bedingungen einer Off-label-Behandlung. Die Datenlage aus klinischen Studien (überwiegend offene Anwendungsbeobachtungsstudien) ist groß und zeigt auch funktionelle Verbesserungen bei multifokalem Einsatz, auch im sogenannten Off-label-Bereich (Wissel et al., 2017; Schramm et al., 2014; Safarpour et al., 2017).

Behandlung der spastischen Tonus- und Funktionsstörung der oberen Extremität

Zahlreiche kontrollierte Studien und mehrere Metaanalysen zeigen eine dosisabhängige effektive Reduktion eines spastischen Muskeltonus und eine Verbesserung der passiven Beweglichkeit (pROM) und Funktion (DAS) von betroffenen Gelenken durch einmalige und wiederholte intramuskuläre Injektionen von BoNT A (AbobotulinumtoxinA/Dysport®, OnabotulinumtoxinA/Botox®, IncobotulinumtoxinA/Xeomin®) in Muskeln der oberen Extremität mit spastisch erhöhtem Muskeltonus im chronischen Stadium nach Schlaganfall und anderen Ätiologien (Bhakta et al., 2000; van Kujik et al., 2002; Turkel et al., 2006; Simpson et al., 2008; Kanovski et al., Gracies et al., 2017).

Bei schwer betroffenen Armen wird durch eine BoNT A-Applikation eine Verbesserung passiver Funktionen, vor allem eine Erleichterung der Pflege und Integrierbarkeit des spastischen Armes im Alltag erreicht (Baker und Pereira, 2015). Die Evidenzqualität für die 11 in einer Meta-analyse eingeschlossenen Studien zur Behandlung der Armspastik war moderat (nach GRADE). Ein signifikantes Ergebnis der BoNT A-Therapie wurde für 4 bis 12 Wochen nach Injektion (SMD 0,80, 95 % KI 0,55–1,06; $P < 0,0001$) und bis zu 6 Monaten anhaltend festgestellt (SMD 0,48, 95 % KI 0,34–0,62; $P < 0,0001$).

Bei einem Teil der Patienten mit Armspastik kann durch gezielte BoNT A-Injektionen eine Verbesserung aktiver Funktionen erreicht werden (Baker und Pereira, 2016). Die Evidenzqualität für die 6 in einer Meta-analyse eingeschlossenen Studien zur Behandlung der Armspastik mit Effekten auf Armaktivitäten war niedrig bis sehr niedrig (nach GRADE). Ein signifikantes Ergebnis der BoNT A-Therapie wurde für 4 bis 12 Wochen nach Injektion (SMD 0,32, 95 % KI 0,01–0,62; $P = 0,04$) und – nur für den Action Research Arm Test, ARAT – bis zu 6 Monaten anhaltend festgestellt (Mittelwertsdifferenz für ARAT-Werte: Mean Difference, MD 1,87, 95 % KI 0,53–3,21, $P = 0,006$).

In einer randomisierten kontrollierten Studie mit AbobotulinumtoxinA konnte eine Zunahme der aktiven Finger- und Handgelenksexension bei Injektion von BoNT A in die Fingerflexoren gezeigt werden (Gracies et al., 2017). Zur Behandlung einer fokalen Spastizität nach Schlaganfall ist BoNT A einer oralen antispastischen Medikation mit Tizanidin sowohl hinsichtlich der Wirksamkeit (Abnahme des Muskeltonus) als auch der Nebenwirkungen überlegen (Simpson et al., 2009).

Behandlung des spastischen Spitzfußes mittels BoNT A

Für AbobotulinumtoxinA und OnabotulinumtoxinA konnte eine effektive Reduktion eines spastischen Muskeltonus im oberen Sprunggelenk durch intramuskuläre Injektionen von BoNT A in die Wadenmuskulatur im chronischen Stadium mit spastisch erhöhtem Muskeltonus für beide Produkte nach Schlaganfall gezeigt werden (Pittock et al., 2003; Kaji et al., 2010; Wein et al., 2018; Gracies et al., 2017). Damit einhergehend konnten nach einer BoNT A-Injektion allerdings keine signifikanten Verbesserungen von Gangparametern erzielt werden, wohl aber ein verminderter Einsatz von

Hilfsmitteln und eine Verbesserung der „Clinical Global Impression Scale“ gezeigt werden (Pittock et al., 2003; Wein et al., 2018; Gracies et al., 2017).

Ein bestehender Klonus wird ebenfalls durch eine BoNT-Behandlung verbessert, wie überwiegend Beobachtungsstudien und Fallserien zeigten (14 Studien, 181 Patienten) (Thanikachalam et al., 2017).

Bei Behandlung der Hüft- und Kniespastik mittels BoNT A (AbobotulinumtoxinA, OnabotulinumtoxinA und IncobotulinumtoxinA) konnte eine Reduzierung des Muskeltonus in den Hüft- und Oberschenkelmuskeln bei spastischer Bewegungsstörung im Hüft- und Kniegelenk im chronischen Stadium der Spastizität unterschiedlicher Ätiologie (Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Multiple Sklerose und andere) und damit eine Verbesserung der Mobilität erreicht werden (Hyman et al., 2000; Rosales et al., 2016; Baker und Pereira, 2016; Wissel et al., 2017).

In einer offenen Dosisescalationsstudie konnte mit IncobotulinumtoxinA in den Dosisstufen 400, 600 und 800 Einheiten IncobotulinumtoxinA pro Injektionssitzung bei steigender Anzahl von behandelten Muskeln pro Eskalationsstufe nahezu eine Verdoppelung der Anzahl der Patienten erreicht werden, die unabhängig von „Hands on“-Hilfe gehfähig waren, ohne dass es zu einer Zunahme von Nebenwirkungen bei höheren Dosisstufen kam (Wissel et al., 2017).

Bei BoNT A-Einsatz in der subakuten Phase (< 3 Monate) nach Schlaganfall mit Arm- und Beinspastizität konnten in einem systematischen Review mit Metaanalyse (jeweils 3 Studien) signifikante Reduktionen der geschwindigkeitsabhängigen Tonuserhöhung über mehr als 3 Monate dokumentiert werden, wohingegen keine stärkeren Funktionszugewinne und keine Verbesserung der Behinderung erzielt wurden (Rosales et al., 2016). In einzelnen in den systematischen Review (Rosales et al., 2016) einbezogenen randomisierten Studien konnte eine verminderte Häufigkeit von Fingermuskelverkürzungen mit Verbesserung der Handhygiene erfasst werden (Hesse et al., 2012; Rosales et al., 2012). Der systematische Review mit der Frage, ob durch BoNT A-Injektionen eine Pflegerleichterung erreicht wird, kam bei einer Metaanalyse mit 3 RKS zum Ergebnis, dass solche Effekte nicht durch die Ergebnisse abgesichert werden können (Baker und Pereira, 2015) (Qualität nach GRADE: sehr niedrig). Analoges gilt auch für aktive Funktionen (Baker und Pereira, 2016) (6 RKS; Qualität nach GRADE: sehr niedrig).

Behandlung von spastikassozierten Schmerzen mittels BoNT A

Eine Minderung von durch Bewegung induzierten spastikassozierten Schmerzen in spastischen Bewegungssegmenten nach Injektionen von OnabotulinumtoxinA an oberer und unterer Extremität im akuten und chronischen Stadium mit Spastizität wurde in einem Kollektiv von 60 Patienten in einer offenen Beobachtungsstudie und einem Kollektiv von 273 Patienten in einem randomisierten, placebokontrollierten Studiendesign mit unterschiedlicher Ätiologie der Spastizität dargestellt (Wissel et al., 2000 und 2016) und in mehreren Fallserien beschrieben. Auch spastikassozierte Schulterschmerzen lassen sich durch Injektionen von AbobotulinumtoxinA und OnabotulinumtoxinA günstig beeinflussen (Yelnik et al., 2007; Lim et al., 2008).

Individuell ist zwischen neuropathischen sowie nozizeptiven Schmerzen und Spastizität und deren Interaktion zu differenzieren, entsprechend ist die Behandlung vorzunehmen (Finnerup, 2017).

Adjuvante Therapie zur BoNT A-Behandlung

In einem systematischen Review (ohne Metaanalyse) mit 9 randomisierten Studien (7 mit neuromuskulärer Elektrostimulation, 2 mit funktioneller Elektrostimulation; 182 Teilnehmer) wurde gezeigt, dass mit adjuvanter Elektrostimulationstherapie der Effekt von BoNT A-Injektionen auf eine spastische Tonuserhöhung verstärkt werden kann (Intiso et al., 2017). In jeweils einer dieser Studien wirkte die zusätzliche Elektrostimulation stärker auf die spastische Tonuserhöhung nach BoNT A-Behandlung als zusätzliches Dehnen und Taping bzw. weniger als eine Stoßwellentherapie. Die neuromuskuläre Elektrostimulation wurde in den Studien meist für 30 Minuten, 1- bis 6-mal pro Tag für 3 bis 5 Tage nach der Injektion durchgeführt.

In einem weiteren systematischen Review wurden 17 Studien eingeschlossen: Es zeigte sich, dass die BoNT A-Wirkung durch verschiedene adjuvante Therapien verbessert werden konnte (Mills et al., 2016). So wurde ein Zusatznutzen im Sinne einer stärkeren Tonusreduktion ($MAS \geq 1$) im Vergleich zu BoNT A alleine nachweislich für eine begleitende Physiotherapie, mCIMT, Elektrostimulation, ein Casting und eine dynamische Splint-Behandlung belegt, nicht aber für Taping, segmentale Muskelvibration, zyklische funktionelle Elektrostimulation oder motorisiertes Arm-Ergometer. Beispiele aus einzelnen Studien sind:

Nach einer BoNT A-Behandlung spastischer Wadenmuskulatur zeigte eine einwöchige Casting- Behandlung und etwas geringer ausgeprägt eine einwöchige Taping-Behandlung nach 3 Monaten bessere Resultate bzgl. der spastischen Tonuserhöhung, des passiven Bewegungsausmaßes und der Gehausdauer (6-Minuten-Gehtest) als physiotherapeutische Dehnung (Carda et al., 2011). In einer anderen randomisierten kontrollierten Studie zum spastischen Spitzfuß konnte kein relevanter Zusatzeffekt des Taping nachgewiesen werden (Karadag-Saygi et al., 2010). In einer kontrollierten Studie bei Patienten mit Multipler Sklerose wurde eine verbesserte Effektivität der BoNT A-Behandlung auf eine Tonuserhöhung der Adduktorenmuskulatur durch den Einsatz von zusätzlicher Physiotherapie gegenüber einer BoNT A-Injektionsbehandlung ohne begleitende Therapien gezeigt (Giovannelli et al., 2007).

In einem Cochrane Review konnten nur begrenzt Belege dafür dokumentiert werden, ob und wie bei Patienten mit Schlaganfall eine multiprofessionelle Rehabilitation nach BoNT A-Behandlung bei spastischer Tonuserhöhung die Behandlungsergebnisse verbessern kann (3 RKS mit 91 Teilnehmern nach Schlaganfall) (Demetrios et al., 2013): Mit „niedriger Qualität“ (GRADE) wurde für eine modifizierte Constraint-Induced Movement Therapy, mCIMT, nach BoNT A-Therapie eine Verbesserung der aktiven motorischen Funktion und der spastischen Tonuserhöhung und mit „sehr niedriger Qualität“ für Ergotherapie unter Nutzung einer dynamischen Ellbogenextensionsschiene im Vergleich zu Ergotherapie alleine eine verbesserte Ellbogenbeweglichkeit nachgewiesen.

Unerwünschte Wirkungen

Nebenwirkungen sind unter BoNT A in den empfohlenen Dosisbereichen pro Muskel und Injektionssitzung selten und treten in RKS nicht häufiger auf als unter Placebo (Naumann u. Jancovics, 2004; Turkel et al., 2006). In einer prospektiven Dosisescalationsstudie (400, 600 und 800 Einheiten) konnte für IncobotulinumtoxinA in einer Dosis von 700 bis 800 Einheiten pro Injektionssitzung gezeigt werden, dass sich die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei hohen Dosierungen (700–800 Einheiten) nicht gegenüber der Häufigkeit von Nebenwirkungen bei niedrigen Dosierungen pro Behandlungssitzung (400 Einheiten) ändert (Wissel et al., 2017).

Grundsätzlich sollte bei Nebenwirkungen zwischen lokalen (z.B. Paresen) und systemischen (z.B. Mundtrockenheit, generalisierte Schwäche) und Komplikationen durch die Injektionen (Hämatom und lokale Schmerzen) differenziert werden.

Das Auftreten von neutralisierenden Antikörpern beim wiederholten Einsatz von BoNT A bei erwachsenen Patienten ist mit 12,1 % (61 Studien, 8525 Teilnehmer) mäßig häufig, bei Patienten mit Spastizität-Behandlung insgesamt weniger häufig (5,9 % von 1170 Teilnehmern); neutralisierende Antikörper sind nur bei 3,5 % der Behandelten ohne sekundären Wirkverlust (bei Studien mit spastischen Tonuserhöhungen 0,7 %) bzw. bei etwa der Hälfte der Patienten mit sekundärem Wirkverlust (53,5 %) nachweisbar (Fabbri et al., 2016).

Publikationen zum Einsatz von BoNT A bei anderen Indikationen und Expertenempfehlungen legen nahe, dass das Risiko für das Auftreten neutralisierender Antikörper mit der Kumulativdosis im Langzeitverlauf und bei Injektionsintervallen unterhalb von 3 Monaten ansteigt.

Empfehlungen

Unter Berücksichtigung der Zulassungen soll BoNT A zur Behandlung der fokalen, multifokalen und segmentalen spastischen Tonuserhöhung eingesetzt werden, wenn eine funktions- oder alltagsrelevante SMD vorliegt oder die Auswirkungen der spastischen Bewegungsstörung wahrscheinlich zu Sekundärkomplikationen (Kontrakturen, Dekubitus) führen werden oder durch die spastischen Tonuserhöhungen wesentlich Schmerzen mitverursacht werden, die alleine durch physikalische und therapeutische Maßnahmen sowie eine orale antispastische Medikation (bei nicht fokaler Spastik) nicht ausreichend behandelt werden können, und wenn durch die lokalen BoNT A-Behandlungen ein alltagsrelevanter Effekt auf aktive oder passive Funktionen und/oder spastikassozierte Schmerzen erwartet werden kann (starker Konsens).

Zu diesem Zweck erfolgt zunächst eine Analyse des „klinischen Spastik-Musters“ und der Funktions- bzw. Alltagsrelevanz des „klinischen Spastik-Musters“, sodann eine Analyse der an diesem „klinischen Spastik-Muster“ individuell relevant beteiligten Muskeln und bei bestehender Indikation für eine BoNT A-Behandlung eine Dosierungsplanung unter Beachtung der zugelassenen Indikationen und Dosierungsempfehlungen (starker Konsens).

Zur Verbesserung der Zielgenauigkeit der Injektionen von BoNT in die ausgewählten Muskeln werden Kontrolltechniken wie die Ultraschall-, EMG- oder Elektrostimulations-Technik empfohlen (starker Konsens).

Ausreichende klinische Erfahrungen im Einsatz von BoNT A und nationale und internationale publizierte prospektive Fallserien belegen die Wirksamkeit von BoNT A bei der gezielten Behandlung alltagsrelevanter fokaler, multifokaler und segmentaler spastischer Tonuserhöhungen auch außerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikationen für die verfügbaren Produkte (z.B. bei anderen Ätiologien und anderen Muskeln); diese Anwendungen können aus fachlicher Sicht bei gegebenen Indikationen zur Erreichung von Verbesserungen von passiven und aktiven Funktionen mit Alltagsrelevanz eingesetzt werden (starker Konsens).

Solche Anwendungen stellen jedoch weiterhin einen sogenannten Off-label-Gebrauch von BoNT A dar, eine automatische Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung besteht dabei nicht, sodass besonders im ambulanten Bereich die Kostenübernahme der zuständigen Kostenträger und der schriftliche Verzicht auf die Geltendmachung eines sogenannten „Sonstigen Schadens“ eingeholt werden sollte und ansonsten die spezifischen haftungsrechtlichen Konsequenzen zu bedenken sind.

Zur Verstärkung der tonussenkenden Wirkung von BoNT A-Injektionen wird eine im individuellen Fall passende adjuvante Therapie empfohlen. Die größte Evidenz für eine Wirkungssteigerung von BoNT A-Injektionen liegt derzeit für eine adjuvante neuromuskuläre Elektrostimulation selektierter behandelter Muskeln an den Tagen nach der Behandlung vor (starker Konsens).

Weitere adjuvante Therapien wie aktiv-motorische Übungsbehandlung, physiotherapeutische Dehnung, Lagerungsschienen/Casting, Taping, TENS können ebenfalls adjuvant angewendet werden, um die antispastische Wirkung sowie nachfolgende Effekte auf Beweglichkeit und Funktion zu unterstützen (starker Konsens). [Ihre sonstige Veranlassung bleibt unberührt.]

Bei Auftreten eines sekundären Wirkverlustes ist vor einer elektrophysiologischen oder serologischen Untersuchung auf neutralisierenden Antikörpern gegen BoNT A eine Prüfung anderer möglicher Ursachen eines Wirkverlustes von BoNT A (z.B. medikamenten- oder patientenbedingte Ursachen wie z.B. sekundärer Krankheitsgewinn, Unterbrechung der Kühlkette, Kontrakturentwicklung, Injektionsgenauigkeit) sinnvoll (starker Konsens).

4.5.3 Intrathekale Baclofen-Pumpen

Indikation

Die Indikationsstellung zur intrathekalen Baclofen-Behandlung (ITB) sollte erst nach nicht zufriedenstellendem physikalischem, physiotherapeutischem und oral-medikamentösem Behandlungsversuch erfolgen, da es bei dieser Behandlungstechnik durch die Implantation des Pumpensystems und in der Titrationsphase der Medikation nach Implantation zu einem hohen Nebenwirkungsrisiko und auch schwerwiegenderen Komplikationen (ca. 8–10 %) kommen kann (Motta et al., 2007; Stetakarova et al., 2010; Zdolsek et al., 2011; Cramer et al., 2018). Bei dem aktuellen Zulassungsstatus der ITB in Deutschland kann die ITB bei allen Erkrankungen mit relevanter spastischer Tonuserhöhung erwogen werden, die zu einer klinisch relevanten, d.h. funktionell bedeutenden Beeinträchtigung des Patienten durch eine schwere Spastizität führen (Ochs, 2004; Meythaler et al., 2001). Am besten geeignet ist die Behandlung für Patienten mit schwerer spinaler, aber auch supraspinaler generalisierter, Para- oder multisegmentaler Spastik und Hemispastik mit einschließenden Tonussteigerungen, wobei etablierte Kontrakturen durch die Gabe von intrathekalem Baclofen nicht beeinflusst werden können.

Eine randomisierte kontrollierte Studie zeigt signifikante Abnahmen eines spastischen Muskeltonus in der unteren und oberen Extremität (Ashworth-Skala) und eine Tendenz zur Funktionsverbesserung durch ITB in einem Kollektiv im chronischen Stadium nach Schlaganfall im Vergleich zu einer Standardtherapie mit oralen Antispastika (Cramer et al., 2018). Die mittlere Tagesdosis lag in dem untersuchten Kollektiv nach sechs Monaten bei etwa 300 µg/Tag.

Für Querschnittgelähmte ist in einem systematischen Review mit 8 Beobachtungsstudien mit 162 Teilnehmern (> 6 Monate nach Eintritt der Querschnittlähmung) eine substanzielle Wirksamkeit auf Spastik belegt (McIntyre et al., 2014): Die mittleren Ashworth Scores reduzierten sich von 3,1–4,5 zu Beginn auf 1,0–2,0 ($P < 0,005$) bei der Verlaufsuntersuchung (nach 2 bis 41 Monaten). Die mittlere Tagesdosis lag im Verlauf bei 218,7–535,9 µg/Tag. Beobachtungen aus den Studien schlossen eine Reduktion von Spasmen, teilweise eine Verbesserung der Alltagskompetenz und Lebensqualität ein. Bei wenigen wurde eine partielle oder vereinzelt auch „komplette“ Toleranzentwicklung beobachtet; an unerwünschten Wirkungen wurden Infektionen und Serombildung in Verbindung mit der Pumpenimplantation berichtet, bei 3 Personen epileptische Anfälle und bei 3 Personen Zeichen einer Überdosierung (Somnolenz, Tonusverlust, Benommenheit, Schwindel) dokumentiert.

Die Indikationsstellung und die Betreuung von Patienten mit ITB sollten daher durch ein interdisziplinäres Team erfolgen, welches eine ausgewiesene Kompetenz in dem Gebiet der ITB-Versorgung hat und die Abklärung und Behandlungen von Nebenwirkungen und Komplikationen zu jeder Zeit gewährleisten kann (Parke et al., 1989).

Austestung der Wirksamkeit von ITB: Die ITB-Bolus-Testung (beginnend mit (25–)50 bis maximal 100 µg) ist bei Patienten mit schwerer alltagsrelevanter und/oder pflegebehindernder spastischer Tonuserhöhung geeignet, die therapeutische Wirksamkeit abzuschätzen. Eine übliche Initialdosis wäre 50 µg; falls keine ausreichende Wirkung erzielt wird, sind ggf. Steigerungen auf 75 bzw. 100 µg erforderlich; 24 Stunden sollten zwischen 2 aufeinanderfolgenden Testungen mit Bolus-Gaben liegen (Boster et al., 2016). Bei Patienten mit der Frage nach einer funktionellen Verbesserung durch ITB sollte eine kontinuierliche Austestung mittels eines getunnelten Spinalkatheters und eines externen Pumpensystems durchgeführt werden.

Sowohl die Bolus- als auch die Katheter-Testungen sollten unter engmaschiger Kontrolle der Vitalparameter erfolgen (typischerweise auf einer Intermediate Care Station), wobei standardisierte funktionelle Messungen und ggf. Videoaufnahmen (Spastikeinschätzung mit der Ashworth- oder der Modifizierten Ashworth-Skala, Lagerungsfähigkeit, Steh- oder Gehfähigkeit) den therapeutischen Nutzen und die Wirkdauer festhalten sollten. Nebenwirkungen treten in der Test- und Einstellungsphase nicht selten auf und sind zumeist selbstlimitierend. Neben postpunktionellen Kopfschmerzen und anderen mit der Liquorpunktion selbst verbundenen Komplikationen bei der Testung sind die medikamententypischen unerwünschten Wirkungen sorgfältig zu beobachten (s. Tabelle 2).

Bei schweren Nebenwirkungen und Komplikationen sind sofortige Maßnahmen zu ergreifen, da diese zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen können (Specchio et al., 2011; Saulino et al., 2016).

Tabelle 2. Intrathekale Baclofen-Therapie: medikamenteninduzierte Nebenwirkungen

Leichte Nebenwirkungen	Schwere Nebenwirkungen	Komplikationen
Muskelhypotonie, Hyporeflexie	Hypothermie	Katheterdiskonnektion
Schläfrigkeit, Akkommodationsstörung	Verwirrheitszustände, Halluzination	extradurale Infektion (Pumpe)
Mundtrockenheit, Dysarthrie	Krampfanfälle, Status epilepticus	intradurale Infektion (Katheter, Meningitis)
Übelkeit, Erbrechen	Atemdepression	Überdosierung (Fehleinstellung der Pumpe)
Kopfschmerzen	Blutdruckabfall, Bradykardie	Unterdosierung (Fehleinstellung der Pumpe)
Schwindelgefühle	Bewusstlosigkeit oder Koma	akuter Baclofen-Entzug (lebensbedrohliche Komplikation!)

Langzeitversorgung

Die Behandlung der Spastik mittels ITB setzt voraus, dass der Patient in ein Langzeit-Versorgungsprogramm aufgenommen werden kann, welches nicht nur die Kontrolle und Füllung der Pumpe regelmäßig gewährleistet, sondern auch den Umgang mit möglichen Komplikationen (auch im Notfall) sowie eine physio- und ergotherapeutische Behandlung einschließen sollte, um eine optimale Einstellung zu erzielen (Azouvi et al., 1996; Krach et al., 2006; Ward et al., 2009). Ein sekundärer Wirkverlust bedarf einer gezielten diagnostischen

Aufarbeitung, Zeichen einer Überdosierung oder eines Entzuges der sofortigen Behandlung mit Überwachungs- und ggf.

Intensivbehandlungsmöglichkeit; das Behandlungsteam sollte in die entsprechenden Diagnose- und Therapiestandards eingewiesen sein und diese auch im Notfall umsetzen können (Saulino et al., 2016). Im Langzeitverlauf bei stabil auf eine ITB-Behandlung eingestellten Patienten mit Spastizität und einem erfahrenen ITB-Behandlerteam sind Komplikationen selten und wurden in einer retrospektiven Datenbankauswertung mit einer Häufigkeit von 0,023 pro Monat einer ITB-Behandlung ermittelt, dabei waren die Nebenwirkungen in 53 % chirurgische Komplikationen, in 29 % der Pumpe und nur in 18 % dem Baclofen zuzuordnen (Borrini et al., 2014).

Empfehlungen

Die *intrathekale Baclofen-Behandlung (ITB)* kann zur Behandlung der schweren, insbesondere spinalen, aber auch supraspinalen Spastizität eingesetzt werden, wenn eine alltagsrelevante behindernde spastische Tonuserhöhung vorliegt oder diese mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Sekundärkomplikationen (Kontrakturen und Dekubitus) führen wird, die durch physikalische und therapeutische Maßnahmen in Kombination mit oralen Antispastika und einem vertretbaren Nebenwirkungsprofil nicht ausreichend behandelt werden können (starker Konsens).

Die Initiierung der Behandlung (Testung und Dosisfindung) sollte in einem mit der ITB-Therapie erfahrenen Team erfolgen (starker Konsens).

Ein Langzeit-Versorgungsprogramm sollte vorliegen, das die Kontrolle und Füllung der Pumpe zur Verabreichung des ITB regelmäßig gewährleistet, die Therapie im Verlauf evaluiert und das Management evtl. auftretender Komplikationen auch im Notfall sicherstellen kann (starker Konsens).

4.6 Chirurgische Verfahren

Chirurgische Verfahren, wie die dorsale Rhizotomie oder Eingriffe in der Eintrittszone der Hinterwurzel ins Rückenmark, bieten bei schwersten spastischen Zuständen, die anders nicht zu behandeln sind, eine Möglichkeit, ausgeprägte, durch eine schwere spastische Tonuserhöhung bedingte Fehlhaltungen und damit verbundene Pflegehemmnisse, hygienische Probleme und Komplikationen wie Kontrakturen oder Hautläsionen zu vermeiden (Übersicht bei Chambers, 1997). Kontrollierte Studien zum Einsatz dieser Verfahren bei Spastizität nach Schlaganfall liegen nicht vor. Ein wesentlicher Kritikpunkt ist, dass sie eventuell nur eine vorübergehende Besserung der SMD bewirken, wobei kasuistisch für die partielle posteriore Rhizotomie auch anhaltende Effekte berichtet wurden (Fukahara, 2004).

Die partielle Neurotomie der motorischen Endäste des N. tibialis kann bei spastischem Spitzfuß („pes equinus“) nach Versagen der Standardtherapieverfahren und bei damit verbundenen Schmerzen die Symptomatik mindern und die residuale motorische Funktion verbessern (Sindou und Mertens, 1988).

Die operative Korrektur eines speziellen Problems, die „Thumb-in-palm“-Deformität, wurde in einem Cochrane Review bewertet. Die Autoren beschrieben einen von Patienten und Chirurgen festgestellten positiven Effekt, kritisierten aber die hohe Anzahl unterschiedlicher Interventionen und Messparameter, sodass eine konkrete evidenzbasierte Beurteilung dieser Behandlung nicht möglich war (Smeulders et al., 2005).

Auch Umsetzungen von Muskelansätzen oder Sehnenplastiken können dazu beitragen, durch eine spastische Lähmung bedingte Komplikationen zu vermeiden und Lagerung, Hygiene und motorische (Rest-)Funktion zu verbessern. Bei halsmarksgeschädigten spastisch gelähmten Menschen mit Querschnittsyndrom kann durch Umsetzungen von Muskelansätzen oder Sehnenplastiken eine aktive Handfunktion unterstützt werden.

Empfehlung

Im Einzelfall können nach sorgfältiger Prüfung und Ausschöpfung anderer reversibler Behandlungsmethoden einer SMD auch *operative Verfahren* erwogen werden (starker Konsens).

5 Versorgungskoordination

Die Maßnahmen im Management einer spastischen Bewegungsstörung richten sich nach dem Verteilungsmuster der SMD über den Körper (Topik) und dem Schweregrad der spastischen Tonuserhöhung und anderer positiver Zeichen des UMNS. Bei turnusmäßiger klinischer Visite sind in den meisten Fällen ambulante Behandlungsmaßnahmen ausreichend, die durch Fachärzte für Neurologie und in der Behandlung neurologischer Patienten erfahrene andere Fachärzte und Therapeuten erbracht werden. Bei schwerer Spastizität mit eingetretener relevanter Einschränkung der Alltagsfunktionen können stationäre Behandlungen (in spezialisierten Einrichtungen, insbesondere neurologischen oder neurochirurgischen Akut- und Rehabilitationskliniken, Querschnittgelähmtenzentren und anderen Fachkliniken, auch im Rahmen intensivierter Rehabilitation, zur Planung und Umsetzung von kombinierten Interventionen (BoNT A und adjuvante Therapieverfahren), der Austestung von intrathekalem Baclofen oder der Planung und Umsetzung von operativen Interventionen) erforderlich werden. Die BoNT A-Behandlung erfolgt heute in der Regel in ambulanten oder teilstationären Schwerpunktzentren.

Empfehlung

Das ambulante Management einer chronischen spastischen Bewegungsstörung sollte in spezialisierten Zentren mit Zugriff auf ein erfahrenes multiprofessionelles Team und auf Umsetzungsmöglichkeiten von lokalen und intrathekalen Behandlungsmethoden der Spastizität sowie Kooperationen mit stationären Behandlungszentren und chirurgischen Interventionszentren erfolgen und *turnusmäßige klinische Visiten* von Betroffenen in individuell indizierten Abständen, meist von höchstens 6 Monaten, beinhalten (starker Konsens).

6 Leitlinienreport

6.1 Schlüsselwörter (Deutsch)

Spastik, Antispastika, Tonus, Schlaganfall, Multiple Sklerose, Querschnittlähmung, Schädel-Hirn-Trauma

6.2 Keywords (Englisch)

spasticity, antispastic, tone, stroke, multiple sclerosis, spinal cord injury, traumatic brain injury

6.3 Geltungsbereich und Zweck

- Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas
Hohe Versorgungsrelevanz (Häufigkeit und Alltags- sowie Therapierelevanz der Störung)
- Zielorientierung der Leitlinie
Transparenz der gegenwärtig besten Evidenz und Empfehlungen für die therapeutische Praxis (Arzt, Therapeut, Patient/Angehörige)
- Patientenzielgruppe
Patienten mit Spastik (unterschiedlicher Ätiologie) im Erwachsenenalter. Die Leitlinie thematisiert nicht die Behandlung von Kindern mit einer spastischen Bewegungsstörung oder einer Zerebralparese.
- Versorgungsbereich
Stationäre, rehabilitative und ambulante Versorgung (Krankenhäuser, Rehakliniken, ärztl. und therapeutische Praxen)
- Anwenderzielgruppe/Adressaten
Neurologisch, neurorehabilitativ, neurochirurgisch und paraplegiologisch tätiger Arzt, Physiotherapeut, Patient/Angehörige; Information für Ärzte der Gebiete Allgemeinmedizin, physikalische und rehabilitative Medizin, Geriatrie

6.4 Redaktionskomitee

Federführend (korrespondierender Autor):

Prof. Dr. med. Thomas Platz, Greifswald (DGN)

t.platz@bdh-klinik-greifswald.de

Prof. Dr. med. Jörg Wissel, Berlin (DGNR)

Prof. Dr. med. Erich Donauer, Plau am See (DGNC)

Dr. med. Matthias Vogel, Murnau (DMGP)

Reina Tholen, MPH, Köln (ZVK)

Lothar Lehmler (Patientenvertretung: BDH Bundesverband Rehabilitation e.V., Bonn)

Entwicklungsstufe der Leitlinie: S2k

6.5 Finanzierung der Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie wurde nicht finanziell unterstützt.

6.6 Methodik der Leitlinienentwicklung

Es handelt sich um eine S2k-Leitlinie, das bedeutet eine konsensbasierte Leitlinie mit repräsentativem Gremium sowie einer strukturierten Konsensfindung.

6.6.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen

Als Fachgesellschaften waren die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), die Deutsche Gesellschaft für Neurorehabilitation (DGNR), die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC), die deutschsprachige medizinische Gesellschaft für Paraplegiologie (DMGP) / Sektion Paraplegiologie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) und der Zentralverband der Physiotherapeuten/Krankengymnasten (ZVK) beteiligt. Der BDH Bundesverband Rehabilitation e.V. (BDH) nahm als Vertreter der Betroffenen teil.

6.6.2 Recherche, Auswahl und Bewertung der wissenschaftlichen Belege

Die Literatursuche berücksichtigte die bisherige Leitlinie sowie insbesondere auch die bereits bestehenden S2e-Leitlinien der DGNR und deren Quellen systematisch aufbereiteter Evidenz inklusive einer systematischen Literaturrecherche sowie einer aktuellen PubMed-Suche nach relevanten Leitlinien (5-Jahres-Zeitraum), systematischen Reviews und randomisierten kontrollierten Studien (5-Jahres-Zeitraum) (s. auch Abschnitt Therapie, 1. Evidenzbasis) sowie weitere den Autoren bekannte, für die Leitlinienerstellung relevante Referenzen.

6.6.3 Erstellung der Leitlinie

Vom Federführenden wurde auf Basis der o.g. Evidenz ein Entwurf der Leitlinie erstellt. Dieser wurde allen Mitgliedern des Redaktionskomitees zur kritischen Überarbeitung zur Verfügung gestellt. Die Kommentare der Mitglieder des Redaktionskomitees wurden dann in einer Neufassung des Manuskripts integriert und allen zur nochmaligen kritischen Durchsicht wieder vorgelegt.

6.6.4 Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitwirkenden an der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen (AWMF-Formular zur Erklärung von Interessen im Rahmen von Leitlinienvorhaben) beim Koordinator bzw. beim Editorial Office Leitlinien der DGN eingereicht. Im Formblatt wurden die Ausfüllenden gebeten, bei den dargelegten Interessen mit anzugeben, ob und, wenn ja, welcher thematische Bezug zur Leitlinie/zum Leitlinienthema besteht. Bei unvollständigen Angaben wurde Nachbesserung eingefordert. Abgefragt wurde auch die Höhe der Bezüge, die jedoch nicht veröffentlicht wird.

Alle Interessenerklärungen wurden durch einen anonym arbeitenden, unabhängigen und sachkundigen Interessenkonfliktbeauftragten der DGN auf potenzielle thematisch relevante Interessen begutachtet.

Die Angaben wurden im Hinblick auf einen vorliegenden **thematischen Bezug**, auf **thematische Relevanz, Art und Intensität der Beziehung** sowie auf die **absolute Höhe der Bezüge** durchgesehen.

Folgende **Bewertungskriterien** wurden zugrunde gelegt:

- bezahlte Gutachter-/Beratertätigkeit für Industrieunternehmen
- Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/Advisory Board: bezahlte Tätigkeit für Industrieunternehmen
- Vorträge: bezahlt durch die Industrie
- Autoren- oder Ko-Autorenschaft: nur wenn industriegelenkt
- Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien: direkt- oder teilfinanziert von Industrieunternehmen
- Eigentümerinteressen (Patente, Aktienbesitz) mit Leitlinienbezug
- indirekte Interessen mit Relevanz

50%-Regel der DGN

Eine spezielle Vorgabe der DGN seit Mai 2014 sieht vor, dass für eine ausgewogene Zusammensetzung der Leitliniengruppe mindestens 50 Prozent der an der Leitlinie Beteiligten keine oder nur geringe für die Leitlinie relevanten Interessenkonflikte haben dürfen. Die DGN hat sich zur Einführung der 50%-Regel entschieden, weil damit bei Abstimmungen kein Überhang von Partikularinteressen entstehen kann.

Bewertung der dargelegten Interessen

Zum Umgang mit Interessen hat die Leitliniengruppe folgende Vorgehensweise gewählt:

Im Sinne eines aktiven Interessenkonfliktmanagements wurde in Abhängigkeit von den Inhalten der Interessenerklärungen der Mitglieder des Redaktionskomitees entschieden, ob das Votum eines Mandatsträgers wegen möglicher Interessenkonflikte beim Konsensermittlungsverfahren für einzelne Empfehlungen ggf. nicht berücksichtigt werden soll. Ein möglicher Interessenkonflikt wurde insbesondere bei Mitgliedschaften in Advisory Boards und Vortragstätigkeiten mit Honorar gesehen, wenn es inhaltlich um spezifische Behandlungsoptionen zur Therapie von Spastik ging. Dies traf für den Mandatsträger der DGNR (JW) zu, und zwar für die Behandlungsoptionen intrathekale Baclofen-Behandlung (ITB) und die Behandlung mit Botulinumneurotoxin A (BoNT A). Der Sachverhalt wurde proaktiv im Redaktionskomitee gemeinsam mit der Vertreterin der AWMF (Dr. rer. medic. Susanne Blödt, MScPH) diskutiert. Gemeinschaftlich wurde bewertet, dass

hier ein Interessenkonflikt vorliegt, und der Mandatsträger der DGNR (JW) enthielt sich bei den beiden Empfehlungen, die direkt das Stellen der Indikation einer Behandlung mit ITB oder BoNT A betreffen.

Ein **Interessenkonfliktbeauftragter der DGN (IKB)** konnte die dargelegten Interessen der Mitwirkenden erst nach Fertigstellung und erfolgtem Konsensusprozess durchsehen und kam zu folgendem Ergebnis: „Alle Redaktionsmitglieder mit Ausnahme von Prof. Wissel (Autor und Vertreter der DGNR) erklären keine oder nur geringe Zuwendungen und können ohne Einschränkungen an der Erstellung der LL mitwirken und an allen Abstimmungen stimmberechtigt teilnehmen.“ Bei Prof. Wissel sieht der IKB aufgrund der Gesamtheit der Zuwendungen, vor allem bei Advisory Boards und Vortragstätigkeiten (Behandlungsoptionen zur Therapie von Spastik), einen hohen Interessenkonflikt, womit der Autor grundsätzlich nicht stimmberechtigt, sondern nur beratend in Form einer schriftlichen Stellungnahme mitwirken sollte.

Nach abschließender Diskussion in der Leitliniengruppe wurde entschieden, dass aufgrund der für die Leitlinie unverzichtbaren Expertise von Prof. Wissel eine nur themenbezogene Einschränkung mit den o.g. Enthaltungen gerechtfertigt ist und er bei den anderen, unbelasteten Themen der Leitlinie mitwirken darf.

Die 50%-Regel der DGN wurde eingehalten.

Die dargelegten Interessen der Mitwirkenden und die daraus gezogenen Konsequenzen sind aus Gründen der Transparenz in der tabellarischen Zusammenfassung (siehe separates Dokument) aufgeführt.

6.6.5 Konsensusfindung

Für die Konsensusfindung wurde die fertiggestellte Leitlinie mit all ihren (zu diesem Zweck farblich hervorgehobenen) Empfehlungen dem Redaktionskomitee zur Verfügung gestellt. Die Mitglieder des Redaktionskomitees wurden dabei aufgefordert, schriftlich ihre Zustimmung oder Ablehnung zu den einzelnen Empfehlungen, ggf. mit Änderungswünschen, abzugeben. Für fast alle Empfehlungen bestand zu diesem Zeitpunkt bereits Zustimmung von allen Mandatsträgern. Es gab nur wenige Empfehlungen, zu denen jeweils 1 Mandatsträger nicht zustimmte. Die

Änderungswünsche und Begründungen wurden an die Leitliniengruppe zurückgemeldet.

Dem Patientenvertreter wurde ebenso wie allen anderen Redaktionsmitgliedern ein Stimmrecht eingeräumt.

Abschließend erfolgte zur Klärung von Fragen und Diskussion unterschiedlicher Positionen am 29.08.2018 eine telefonische Leitlinienkonferenz mit allen Mandatsträgern unter Moderation der AWMF. Soweit Änderungen der Empfehlungen als Resultat der Diskussion vorgeschlagen wurden, wurde über diese erneut abgestimmt.

Der Patientenvertreter (LL vom BDH Bundesverband) war in den gesamten Prozess der Konsensusfindung involviert, machte jedoch aus freien Stücken Gebrauch von der Möglichkeit der Stimmenthaltung bei der Konsensfindung. Entsprechend bedeutet „starker Konsens“ ein positives Votum mit 5 von 5 Stimmen für die allermeisten Empfehlungen und ein positives Votum mit 4 von 4 Stimmen für Empfehlungen, die direkt das Stellen der Indikation einer Behandlung mit ITB oder BoNT A betrafen.

6.6.6 Autorisierung durch die beteiligten Fachgesellschaften und den patientenvertretenden Verband

Die vom Redaktionskomitee verabschiedete Version der Leitlinie wurde den Vorständen der genannten beteiligten Fachgesellschaften und dem patientenvertretenden Verband vor Veröffentlichung übermittelt und von ihnen autorisiert. Die DMGP ist zeitgleich Sektion Paraplegiologie der DGOU (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie); das zustimmende Votum bezieht sich auf die DMGP/Sektion Paraplegiologie der DGOU, nicht auf die DGOU als Fachgesellschaft insgesamt.

6.7 Verbreitung und Implementierung

Die Leitlinie ist über das Portal der AWMF, www.awmf.org, sowie über die Website der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), www.dgn.org, frei zugänglich.

6.8 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Stand: 01.11.2018

Gültig bis: 31.10.2021

Die nächste Aktualisierung ist für 2021 geplant.

Literatur

1. Ada L, Canning CG, Low SL. Stroke patients have selective muscle weakness in shortened range. *Brain* 2003; 126: 724-731
2. Alfieri V. Electrical Treatment of Spasticity. *Scand J Rehab Med* 1982; 14: 179-182
3. Aloraini SM, Gaverth J, Yeung E, MacKay-Lyons M. Assessment of spasticity after stroke using clinical measures: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2015; 37: 2313-2323
4. Amatya B, Khan F, La ML, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (2):CD009974. doi: 10.1002/14651858.CD009974.pub2.
5. Ashford S, Slade M, Turner-Stokes L. Initial psychometric evaluation of the Arm Activity Measure (ArmA): a measure of activity in the hemiparetic arm. *Clinical Rehabilitation* 2013; 27: 728-40
6. Ashford S, Turner-Stokes L. Systematic review of upper-limb function measurement methods in botulinum toxin intervention for focal spasticity. *Physiother Res Int* 2013; 18: 178-189
7. Ashworth B. Preliminary trial of carisoprodol in multiple sclerosis. *Practitioner* 1964; 192: 540-542
8. Azouvi P, Mane M, Thiebaut JB et al. Intrathecal baclofen administration for control of severe spinal spasticity: functional improvement and long-term follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 1996; 77: 35-39
9. Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A on improving ease of care in the upper and lower limbs: a systematic review and meta-analysis using the Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation approach. *Clin Rehabil* 2015; 29: 731-740
10. Baker JA, Pereira G. The efficacy of Botulinum Toxin A for limb spasticity on improving activity restriction and quality of life: a systematic review and meta-analysis using the GRADE approach. *Clin Rehabil* 2016; 30: 549-558
11. Barker RN, Brauer SG, Carson RG. Training of Reaching in Stroke Survivors With Severe and Chronic Upper Limb Paresis Using a Novel Nonrobotic Device. A Randomized Clinical Trial. *Stroke* 2008; 39: 1800-1807

12. Bass B, Weinshenker B, Rice GP et al. Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1988; 15: 15-19
13. Beaulieu LD, Schneider C. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on normal or impaired motor control. A review. *Neurophysiol Clin* 2013; 43: 251-260
14. Bes A, Eyssette M, Pierrot-Deseilligny E, Rohmer F, Warter JM. A multi-centre, double-blind trial of tizanidine, a new antispastic agent, in spasticity associated with hemiplegia. *Curr Med Res Opin* 1988; 10: 709-718
15. Bhakta BB, Cozens JA, Chamberlain MA, Bamford JM. Impact of botulinum toxin type A on disability and carer burden due to arm spasticity after stroke: a randomised double blind placebo controlled trial. *JNNP* 2000; 69: 217-221
16. Bohannon RW, Smith MB. Interrater Reliability of a Modified Ashworth Scale of Muscle Spasticity. *Physical Therapy* 1987; 67: 206-207
17. Borrini L, Bensmail D, Thiebaut JB, Hugeron C, Rech C, Jourdan C. Occurrence of adverse events in long-term intrathecal baclofen infusion: a 1-year follow-up study of 158 adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2014 Jun; 95(6): 1032-8.
18. Boster AL, Bennett SE, Bilsky GS et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Screening Test. *Neuromodulation* 2016; 19: 616-622
19. Brashear A, Gordon MF, Elovic E, Kassicieh D, Marciniak C, Do M, Lee CH, Jenkins S, Turkel C. Intramuscular Injection of Botulinum Toxin for the Treatment of Wrist and Finger Spasticity After Stroke. *N Engl J Med* 2002a; 347 (6): 395-400
20. Brashear A, Zafonte R, Corcoran M, Galvez-Jimenez N, Gracies JM, Gordon MF, McAfee A, Ruffing K, Thompson B, Williams M, Lee CH, Turkel C. Inter- and intrarater reliability of the Ashworth Scale and the Disability Assessment Scale in patients with upperlimb poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2002b; 83: 1349-1354
21. Cai Y, Zhang CS, Liu S et al. Electroacupuncture for Poststroke Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98: 2578-2589

22. Carda S, Invernizzi M, Baricich A, Cisari C. Casting, taping or stretching after botulinum toxin type A for spastic equinus foot: a single-blind randomized trial on adult stroke patients. *Clin Rehabil* 2011 Dec; 25(12): 1119-27
23. Chambers HG. The surgical Treatment of Spasticity. *Muscle Nerve* 1997; Suppl 6: S121-128
24. Chen SC, Chen YL, Chen CJ, Lai CH, Chiang WH, Chen WL. Effects of surface electrical stimulation on the muscle-tendon junction of spastic gastrocnemius in stroke Patients. *Disabil Rehabil* 2005; 27 (3): 105-110
25. Chen JC, Liang CC, Shaw FZ. Facilitation of Sensory and Motor Recovery by Thermal Intervention for the Hemiplegic Upper Limb in Acute Stroke Patients. A Single-Blind Randomized Clinical Trial. *Stroke* 2005; 36: 2665-2669
26. Corston RN, Johnson F, Godwin-Austen RB. The assessment of drug treatment of spastic gait. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 1035-1039
27. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 140-175
28. Creamer M, Cloud G, Kossmehl P, Yochelson M, Francisco GE, Ward AB, Wissel J, Zampolini M, Abouihia A, Berthuy N, Calabrese A, Loven M, Saltuari L. Intrathecal baclofen therapy versus conventional medical management for severe poststroke spasticity: results from a multicentre, randomised, controlled, open-label trial (SISTERS). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 642-650
29. Cutter NC, Scott DD, Johnson JC et al. Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis: a placebo-controlled, randomized trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000; 81: 164-169
30. Demetrios M, Khan F, Turner-Stokes L, Brand C, McSweeney S. Multidisciplinary rehabilitation following botulinum toxin and other focal intramuscular treatment for post-stroke spasticity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5; 6: CD009689
31. Dettmers C, Teske U, Hamzei F, Uswatte G, Taub E, Weiller C. Distributed Form of Constraint-Induced Movement Therapy Improves Functional

- Outcome And Quality of Life After Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 2004-2009
32. Dietz V, Sinkjaer T. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol* 2007; 6: 725-733
 33. Dietz V, Young RR. The syndrome of spastic paresis. In: Brandt T, Caplan LR, Dichgans J, Diener HC, Kennard C, eds. *Neurological Disorders: Course and Treatment*. Amsterdam: Academic Press; 2003: 1247-1257
 34. Dressler D, Bhidayasiri R, Bohlega S et al. Botulinum toxin therapy for treatment of spasticity in multiple sclerosis: review and recommendations of the IAB-Interdisciplinary Working Group for Movement Disorders task force. *J Neurol* 2017; 264: 112-120
 35. Duncan GW, Shahani BT, Young RR. An evaluation of baclofen treatment for certain symptoms in patients with spinal cord lesions. *Neurology (Minneap)* 1976; 24: 441-446
 36. Duncan PW, Lai SM, Bode RK, Perera S, DeRosa J. Stroke Impact Scale-16: A brief assessment of physical function. *Neurology* 2003; 60: 291-296
 37. Dymarek R, Ptaszkowski K, Slupska L, Halski T, Taradaj J, Rosinczuk J. Effects of extracorporeal shock wave on upper and lower limb spasticity in post-stroke patients: A narrative review. *Top Stroke Rehabil* 2016; 23: 293-303
 38. Ertzgaard P, Ward AB, Wissel J, Borg J. Practical considerations for goal attainment scaling during rehabilitation following acquired brain injury. *J Rehabil Med* 2011; 43: 8-14
 39. Fabbri M, Leodori G, Fernandes RM et al. Neutralizing Antibody and Botulinum Toxin Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurotox Res* 2016; 29: 105-117
 40. Fernandez-Tenorio E, Serrano-Munoz D, Avendano-Coy J, Gomez-Soriano J. Transcutaneous electrical nerve stimulation for spasticity: A systematic review. *Neurologia* 2016; Jul 26. pii: S0213-4853(16)30111-6. doi: 10.1016/j.nrl.2016.06.009.
 41. Finnerup NB. Neuropathic pain and spasticity: intricate consequences of spinal cord injury. *Spinal Cord* 2017; 12:1046-1050
 42. Fukuhara T, Kamata I. Selective posterior rhizotomy for painful spasticity in the lower limbs of hemiplegic patients after stroke: report of two cases. *Neurosurgery* 2004; 54: 1268-72

43. Giovannelli M, Borriello G, Castri P et al. Early physiotherapy after injection of botulinum toxin increases the beneficial effects on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2007; 21: 331-337
44. Gracies JM, Marosszeky JE, Renton R et al. Short-term effects of dynamic lycra splints on upper limb in hemiplegic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 1547-1555
45. Gracies JM, Brashear A, Jech R, McAllister P, Banach M, Valkovic P, Walker H, Marciniak C, Deltombe T, Skoromets A, Khatkova S, Edgley S, Gul F, Catus F, De Fer BB, Vilain C, Picaut P; International AbobotulinumtoxinA Adult Upper Limb Spasticity Study Group. Safety and efficacy of abobotulinumtoxinA for hemiparesis in adults with upper limb spasticity after stroke or traumatic brain injury: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 992-1001
46. Gracies JM, Esquenazi A, Brashear A, Banach M, Kocer S, Jech R, Khatkova S, Benetin J, Vecchio M, McAllister P, Ilkowski J, Ochudlo S, Catus F, Grandoulier AS, Vilain C, Picaut P; International AbobotulinumtoxinA Adult Lower Limb Spasticity Study Group. Efficacy and safety of abobotulinumtoxinA in spastic lower limb: Randomized trial and extension. *Neurology* 2017; 89: 2245-2253
47. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-1497
48. Grigoriu AI, Dinomais M, Remy-Neris O, Brochard S. Impact of Injection-Guiding Techniques on the Effectiveness of Botulinum Toxin for the Treatment of Focal Spasticity and Dystonia: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: 2067-2078
49. Harvey LA, Katalinic OM, Herbert RD, Moseley AM, Lannin NA, Schurr K. Stretch for the treatment and prevention of contractures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD007455. doi: 10.1002/14651858.CD007455.pub3
50. Hesse S, Bertelt C, Jahnke MT, Schaffrin A, Baake P, Malezic M, Mauritz KH. Treadmill Training With Partial Body Weight Support Compared With Physiotherapy in Nonambulatory Hemiparetic Patients. *Stroke* 1995; 26: 976-981
51. Hesse S, Werner C, Pohl M, Mehrholz J, Puzich U, Krebs HI. Mechanical Armtrainer for the Treatment of the Severely Affected Arm After Stroke:

- A Single Blinded Randomized Trial in Two Centers. *Am J Phys Med Rehabil* 2008a; 87: 779-788
52. Hesse S, Kuhlmann H, Wilk J, Tomelleri C, Kirker SGB. A new electromechanical trainer for sensorimotor rehabilitation of paralysed fingers: a case series in acute and chronic stroke patients. *J Neuroeng Rehabil* 2008b; 5: 21
53. Hesse S, Mach H, Fröhlich G, Behrend S, Werner C and Melzer I. An early botulinum toxin A treatment in subacute stroke patients may prevent a disabling finger flexor stiffness six months later: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2012; 26 (3): 237-45
54. Huang M, Liao LR, Pang MY. Effects of whole body vibration on muscle spasticity for people with central nervous system disorders: a systematic review. *Clin Rehabil* 2017; 31: 23-33
55. Husemann B, Muller F, Krewer C, Heller S, Koenig E. Effects of Locomotion Training With Assistance of a Robot-Driven Gait Orthosis in Hemiparetic Patients After Stroke. A Randomized Controlled Pilot Study. *Stroke* 2007; 38: 349-354
56. Hyman N, Barnes M, Bhakta B et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707-712
57. Intiso D, Santamato A, Di RF. Effect of electrical stimulation as an adjunct to botulinum toxin type A in the treatment of adult spasticity: a systematic review. *Disabil Rehabil* 2017; 39: 2123-2133
58. Iwata M, Kondo I, Sato Y et al. An ankle-foot orthosis with inhibitor bar: effect on hemiplegic gait. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: 924-927
59. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil* 2017a; 98: 353-367
60. Khan F, Amatya B, Bensmail D, Yelnik A. Non-pharmacological interventions for spasticity in adults: An overview of systematic reviews. *Ann Phys Rehabil Med*. 2017b Oct 16. pii: S1877-0657(17)30415-3. doi: 10.1016/j.rehab.2017.10.001
61. Kaji R, Osako Y, Suyama K et al. Botulinum toxin type A in post-stroke lower limb spasticity: a multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Neurol* 2010; 257: 1330-1337

62. Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Sassin I, Comes G, Grafe S. Efficacy and safety of botulinum neurotoxin NT 201 in poststroke upper limb spasticity. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 259-265
63. Kanovsky P, Slawek J, Denes Z, Platz T, Comes G, Grafe S, Pulte I. Efficacy and safety of treatment with incobotulinum toxin A in post-stroke upper limb spasticity. *J Rehabil Med* 2011; 43: 486-492
64. Karadag-Saygi E, Cubukcu-Aydoseli K, Kablan N et al. The role of kinesiotaping combined with botulinum toxin to reduce plantar flexors spasticity after stroke. *Top Stroke Rehab* 2010; 17: 318-322
65. Katrak PH, Cole AMD, Poulos CJ, Mc Cauley JCK. Objective assessment of spasticity, strength and function with early exhibition of dantrolene sodium after cerebrovascular accident: a randomised double-blind controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 4-9
66. Klebe S, Stevanin G, Depienne C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: From SPG1 to SPG72 and still counting. *Rev Neurol (Paris)* 2015; 171(6-7): 505-30
67. Kollen BJ, Lennon S, Lyons B, Wheatley-Smith L, Scheper M, Buurke JH, Halfens J, Geurts ACH, Kwakkel G. The Effectiveness of the Bobath Concept in Stroke Rehabilitation. What is the Evidence? *Stroke* 2009; 40: e89-e79
68. Koog YH, Jin SS, Yoon K et al. Interventions for hemiplegic shoulder pain: systematic review of randomised controlled trials. *Disab Rehabil* 2010; 32: 282-291
69. Korzhova J, Sinitsyn D, Chervyakov A et al. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity. A literature review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2016; 54: 75-84
70. Krach LE, Nettleton A, Klempla B. Satisfaction of individuals treated long-term with continuous infusion of intrathecal baclofen by implanted programmable pump. *Pediatr Rehabil* 2006; 9: 210-218
71. van Kujik AA, Geurts ACH, Beevaart BJW, van Limbeek J. Treatment of Upper Extremity Spasticity in Stroke Patients by Focal Neuronal or Neuromuscular Blockade: A systematic review of the literature. *Rehabil Med* 2002; 34: 51-61
72. Kumru H, Benito-Penalva J, Valls-Sole J, Murillo N, Tormos JM, Flores C, Vidal J. Placebo-controlled study of rTMS combined with Lokomat® gait

- training for treatment in subjects with motor incomplete spinal cord injury. *Exp Brain Res.* 2016; 234: 3447-3455
73. Lakhan SE, Rowland M. Whole plant cannabis extracts in the treatment of spasticity in multiple sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol.* 2009; 9: 59
 74. Lance J. Symposium synopsis. In: Feldman RG, Young RR, Koella WP, editors. *Spasticity: Disordered Motor Control.* Chicago: Year Book Medical 1980; 485-94
 75. Lannin NA, Herbert RD. Is hand splinting effective for adults following stroke? A systematic review and methodological critique of published research. *Clin Rehabil* 2003; 17: 807-816
 76. Lannin NA, Cusick A, McCluskey A, Herbert RD. Effects of Splinting on Wrist Contracture After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Stroke* 2007a; 38: 111-116
 77. Lannin NA, Novak I, Cusick A. A systematic review of upper extremity casting for children and adults with central nervous system motor disorders. *Clin Rehabil* 2007b; 21: 963-976
 78. Lapiere Y, Bouchard S, Tansey C et al. Treatment of spasticity with tizanidine in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 513-517
 79. Lindsay C, Kouzouna A, Simcox C, Pandyan AD. Pharmacological interventions other than botulinum toxin for spasticity after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD010362
 80. Lim JY, Koh JH, Paik NJ. Intramuscular botulinum toxin-A reduces hemiplegic shoulder pain: a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide. *Stroke* 2008; 39 (1): 126-131. Epub 2007 Nov 29
 81. Manganotti P, Amelio E. Long-Term Effect of Shock Wave Therapy on Upper Limb Hypertonia in Patients Affected by Stroke. *Stroke* 2005; 36: 1967-1971
 82. Martin A, Abogunrin S, Kurth H, Dinet J. Epidemiological, humanistic, and economic burden of illness of lower limb spasticity in adults: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 111-122
 83. Masiero S, Celia A, Rosati G, Armani M. Robotic-Assisted Rehabilitation of the Upper Limb After Acute Stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 142-149

84. McIntyre A, Mays R, Mehta S et al. Examining the effectiveness of intrathecal baclofen on spasticity in individuals with chronic spinal cord injury: a systematic review. *J Spinal Cord Med* 2014; 37: 11-18
85. Medaer R, Hellebuyk H, Van Den Brande E et al. Treatment of spasticity due to stroke. A double-blind, cross-over trial comparing baclofen with placebo. *Acta Therapeutica* 1991; 17: 323-331
86. Meythaler JM, Guin-Renfroe S, Johnson A, Brunner RM. Prospective Assessment of tizanidine for spasticity due to acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2001; 82: 1155-1163
87. Michielsen ME, Selles RW, vd Geest JN, Eckhardt M, Yavuzer G, Stam HJ, Smits M, Ribbers GM, Bussmann JBJ. Motor Recovery and Cortical Reorganization After Mirror Therapy in Chronic Stroke Patients: A Phase II Randomized Controlled Trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25:223-33
88. Miller LE, Zimmermann AK, Herbert WG. Clinical effectiveness and safety of powered exoskeleton-assisted walking in patients with spinal cord injury: systematic review with meta-analysis. *Med Devices (Auckl)*. 2016; 9: 455-66
89. Mills PB, Finlayson H, Sudol M, O'Connor R. Systematic review of adjunct therapies to improve outcomes following botulinum toxin injection for treatment of limb spasticity. *Clin Rehabil*. 2016 Jun; 30(6): 537-48.
90. Mills PB, Dossa F. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Management of Limb Spasticity: A Systematic Review. *Am J Phys Med Rehabil*. 2016; 95: 309-18
91. Momosaki R, Yamada N, Ota E, Abo M. Repetitive peripheral magnetic stimulation for activities of daily living and functional ability in people after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD011968
92. Montané E, Vallano A, Laporte JR. Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases: a systematic review. *Neurology* 2004; 63: 1357-1363
93. Motta F, Buonaguro V, Stignani C. The use of intrathecal baclofen pump implants in children and adolescents: safety and complications in 200 consecutive cases. *J Neurosurg*. 2007; 107 (Suppl. 1): 32-35

94. Muche-Borowski C, Selbmann HK, Müller W et al. Das AWMF-Regelwerk Leitlinien, 1. Aufl.; 2012; AWMF; <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk>
95. Nardone R, Langthaler PB, Orioli A, Höller P, Höller Y, Frey VN, Brigo F, Trinka E. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity after spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci*. 2017; 35: 287-294
96. Naumann M, Jankovic J. Safety of botulinum toxin type A: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 981-990
97. Noth J. Trends in the pathophysiology and pharmacotherapy of spasticity. *J Neurol* 1991; 238: 131-139
98. Ochs G 2004, in Ochs (Ed), *Die Behandlung der schweren Spastizität*. Thieme, Stuttgart
99. O'Dwyer NJ, Ada L, Neilson PD. Spasticity and muscle contracture following stroke. *Brain* 1996; 119: 1737-1749
100. Olvey EL, Armstrong EP, Grizzle AJ. Contemporary pharmacologic treatments for spasticity of the upper limb after stroke: a systematic review. *Clin Ther*. 2010; 32: 2282-303
101. Pak S, Patten C. Strengthening to promote functional recovery poststroke: an evidence-based review. *Top Stroke Rehabil* 2008; 15: 177-199
102. Pandyan AD, Granat MH, Stott DJ. Effects of electrical stimulation on flexion contractures in the hemiplegic wrist. *Clin Rehabil* 1997; 11: 123-130
103. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, Wood D, Van Wijck F, Burridge J, Hermens H, Johnson GR. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil* 2005; 27: 2-6
104. Parke B, Penn RD, Savoy SM et al. Functional outcome following delivery of intrathecal baclofen. *Arch Phys Med Rehabil*. 1989; 70: 30-32
105. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Dantrolene Sodium: A review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Spasticity. *Drugs* 1977; 13 (1): 3-23
106. Pittock SJ, Moore AP, Hrdiman O et al. A double-blind randomised placebo-controlled evaluation of three doses of botulinum toxin type A in the treatment of spastic equinovarus deformity after stroke. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 289-30

107. Pizzi A, Carlucci G, Falsini C et al. Evaluation of upper-limb spasticity after stroke: a clinical and neurophysiologic study. *Arch Phys Med Rehabil* 2005a; 86: 410-415
108. Pizzi A, Carlucci G, Falsini C, Verdesca S, Grippo A. Application of volar static Splint in Poststroke Spasticity of the Upper Limb. *Arch Phys Med Rehabil* 2005b; 86: 1855-1859
109. Platz T, Eickhof C, van Kaick S, Engel U, Pinkowski C, Kalok S, Pause M. Impairment-oriented training or Bobath therapy for arm paresis after stroke: a single blind, multi-centre randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2005a; 19: 714-724
110. Platz T, Eickhof C, Nuyens G, Vuadens P. Clinical scales for the assessment of spasticity, associated phenomena, and function: a systematic review of the literature. *Disability and Rehabilitation* 2005b; 27: 7-18
111. Platz T, Vuadens P, Eickhof C, Arnold P, Van Kaick S, Heise K. REPAS, a summary rating scale for resistance to passive movement: item selection, reliability and validity. *Disabil Rehabil* 2008; 30: 44-53
112. Platz T, van Kaick S, Mehrholz J, Leidner O, Eickhof C, Pohl M. Best conventional therapy versus modular Impairment-oriented training (IOT) for arm paresis after stroke: a single blind, multi-centre randomized controlled trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2009; 23: 706-16
113. Platz T, Wissel J, Donauer E, Vogel M, Tholen R, Lehmler L. S2k-Leitlinie: Therapie des spastischen Syndroms. *DGNeurologie* DOI 10.1007/s42451-019-0090-2 (online first / ahead of print).
114. Rosales RL, Kong KH, Goh KJ, Kumthornthip W, Mok VC, Delgado-De Los Santos MM, Chua KS, Abdullah SJ, Zakine B, Maisonobe P, Magis A, Wong KS. Botulinum toxin injection for hypertonicity of the upper extremity within 12 weeks after stroke: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2012; 26: 812-21
115. Rosales RL, Efendy F, Teleg ES, Delos Santos MM, Rosales MC, Ostrea M, Tanglao MJ, Ng AR. Botulinum toxin as early intervention for spasticity after stroke or non-progressive brain lesion: A meta-analysis. *J Neurol Sci* 2016; 371: 6-14
116. Sadeghi M, Sawatzky B. Effects of vibration on spasticity in individuals with spinal cord injury: a scoping systematic review. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93: 995-1007

117. Safarpour Y, Mousavi T, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment in Multiple Sclerosis – a Review. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 33
118. Saulino M, Anderson DJ, Doble J et al. Best Practices for Intrathecal Baclofen Therapy: Troubleshooting. *Neuromodulation* 2016; 19: 632-641
119. Schramm A, Ndayisaba JP, Auf dem Brinke M, Hecht M, Herrmann C, Huber M, Lobsien E, Mehnert S, Reuter I, Stenner A, van der Ven C, Winterholler M, Kupsch A, Wissel J. Spasticity treatment with onabotulinumtoxin A: data from a prospective German real-life patient registry. *J Neural Transm (Vienna)* 2014; 121: 521-30
120. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russmann B, Simpson LL, So Y. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence based review). Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70: 1691-1698
121. Simpson DM, Gracies JM, Yablon SA, Barbano R, Brashear A; BoNT/TZD Study Team. Botulinum neurotoxin versus tizanidine in upper limb spasticity: a placebo-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 380-385
122. Simpson DM, Hallett M, Ashman EJ, Comella CL, Green MW, Gronseth GS, Armstrong MJ, Gloss D, Potrebic S, Jankovic J, Karp BP, Naumann M, So YT, Yablon SA. 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* 2016; 86: 1818-26.
123. Sindou M, Mertens P. Selective neurotomy of the tibial nerve for treatment of the spastic foot. *Neurosurgery* 1988; 23: 738-44
124. Smeulders M, Coester A, Kreulen M. Surgical treatment for the thumb-in-palm deformity in patients with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19; (4): CD004093.
125. Specchio N, Carotenuto A, Trivisano M et al. Prolonged episode of dystonia and dyskinesia resembling status epilepticus following acute intrathecal baclofen withdrawal. *Epilepsy Behav* 2011; 21: 321-323
126. Stamenova P, Koytchev R, Kuhn K, Hansen C, Horvath F, Ramm S, Pongratz D. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of the

- efficacy and safety of tolperisone in spasticity following cerebral stroke. *Eur J Neurol* 2005; 12: 453-461
127. Stetkarova I, Yablon SA, Kofler M et al. Procedure- and device-related complications of intrathecal baclofen administration for management of adult muscle hypertonia: a review. *Neurorehabil Neural Repair* 2010; 24: 609-19
 128. Stien R, Nordal HJ, Oftedal SI et al. The treatment of spasticity in multiple sclerosis: a double-blind clinical trial of a new antispastic drug tizanidine compared with baclofen. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 190-194
 129. Stoeckmann T. Casting for the person with spasticity. *Top Stroke Rehabil* 2001; 8: 27-35
 130. Takahashi CD, Der-Yeghiaian L, Le V, Motiwala RR, Cramer SC. Robot-based hand motor therapy after stroke. *Brain* 2008; 131: 425-437
 131. Taricco M, Pagliacci MC, Telaro E et al. Pharmacological interventions for spasticity following spinal cord injury: results of a Cochrane systematic review. *Eura Medicophys* 2006; 42: 5-15
 132. Thanikachalam V, Phadke CP, Ismail F, Boulias C. Effect of Botulinum Toxin on Clonus: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98: 381-390
 133. Theriault ER, Huang V, Whiteneck G, Dijkers MP, Harel NY. Antispasmodic medications may be associated with reduced recovery during inpatient rehabilitation after traumatic spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2016; 14: 1-9.
 134. Turkel CC, Bowen B, Liu J, Brin FM. Pooled Analysis of the Safety of Botulinum Toxin Type A in the Treatment of Poststroke Spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 786-792
 135. Turner-Stokes L. Goal attainment scaling (GAS) in rehabilitation: a practical guide. *Clin Rehabil* 2009; 23: 362-70
 136. Tyson S, Connell L. The psychometric properties and clinical utility of measures of walking and mobility in neurological conditions: a systematic review. *Clin Rehabil* 2009; 23: 1018-33
 137. Wade DT, Collin C, Stott C et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of Sativex (nabiximols), on spasticity in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010; 16: 707–714

138. Wang RY, Chan RC, Tsa MW. Effects of thoraco-lumbar electric sensory stimulation on knee extensor spasticity of persons who survived cerebrovascular accident (CVA). *J Rehabil Res Dev* 2000; 37 (1): 73-80
139. Ward A, Hayden S, Dexter M et al. Continuous intrathecal baclofen for children with spasticity and/or dystonia: Goal attainment and complications associated with treatment. *J Paediatr Child Health* 2009; 45: 720–726
140. Wein T, Esquenazi A, Jost WH, Ward AB, Pan G, Dimitrova R. OnabotulinumtoxinA for the Treatment of Poststroke Distal Lower Limb Spasticity: A Randomized Trial. *PM R.* 2018; 10: 693-703.
141. Werner C, von Frankenberg S, Treig T, Konrad M, Hesse S. Treadmill Training With Partial Body Weight Support and an Electromechanical Gait Trainer for Restoration of Gait in Subacute Stroke Patients. *Stroke* 2002; 33: 2895-2901
142. Winter T, Wissel J. Behandlung der Spastizität nach Schlaganfall. Konsultationsfassung der DGNR-Leitlinie. *Neurologie und Rehabilitation* 2013; 19: 285-309
143. Wissel J, Muller J, Dressnandt J, Heinen F, Naumann M, Topka H, Poewe W. Management of spasticity Associated Pain with Botulinum Toxin A. *J Pain Sympnt Manag* 2000; 20: 44-49
144. Wissel J, Haydn T, Muller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, Schelosky LD. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain: a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *J Neurol* 2006; 888 253: 1337-1341
145. Wissel J, Ward AB, Erztgaard P, Bensmail D, Hecht MJ, Lejeune TM, Schnider P, Altavista MC, Cavazza S, Deltombe T, Duarte E, Geurts AC, Gracies JM, Haboubi NH, Juan FJ, Kasch H, Katterer C, Kirazli Y, Manganotti P, Parman Y, Paternostro-Sluga T, Petropoulou K, Prempeh R, Rousseaux M, Slawek J, Tieranta N. European consensus table on the use of botulinum toxin type A in adult spasticity. *J Rehabil Med* 2009; 41 (1): 13-25
146. Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013; 80(Suppl 2): S13–S19

147. Wissel J, Verrier M, Simpson DM et al. Post-stroke spasticity: predictors of early development and considerations for therapeutic intervention. *PM R* 2015; 7: 60-67
148. Wissel J, Ganapathy V, Ward AB, Borg J, Ertzgaard P, Herrmann C, Haggstrom A, Sakel M, Ma J, Dimitrova R, Fulford-Smith A, Gillard P. OnabotulinumtoxinA Improves Pain in Patients With Post-Stroke Spasticity: Findings From a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage*. 2016; 52: 17-26
149. Wissel J, Bensmail D, Ferreira JJ, Molteni F, Satkunam L, Moraleda S, Rekand T, McGuire J, Scheschonka A, Flatau-Baqué B, Simon O, Rochford ET, Dressler D, Simpson DM; TOWER study investigators. Safety and efficacy of incobotulinumtoxinA doses up to 800 U in limb spasticity: The TOWER study. *Neurology* 2017; 88: 1321-1328
150. Wu CL, Huang MH, Lee CL, Liu CW, Lin LJ, Chen CH. Effect on Spasticity After Performance of Dynamic-Repeated-Passive Ankle Joint Motion Exercise in Chronic Stroke Patients Kaohsiung *J Med Sci* 2006; 22: 610-617
151. Yadav V, Bever C, Jr., Bowen J et al. Summary of evidence-based guideline: complementary and alternative medicine in multiple sclerosis: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2014; 82: 1083-1092
152. Yan T, Hui-Chan CWY, Li LSW. Functional Electrical Stimulation Improves Motor Recovery of the Lower Extremity and Walking Ability of Subjects With First Acute Stroke. A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Stroke* 2005; 36: 80-85
153. Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV et al. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomized, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 845-848
154. Yun GJ, Chun MH, Park JY, Kim BR. The Synergic Effects of Mirror Therapy and Neuromuscular Electrical Stimulation for Hand Function in Stroke Patients. *Ann Rehabil Med* 2011; 35: 316-321
155. Yavuzer G, Selles R, Sezer N, Sutbeyaz S, Bussmann JB, Koseoglu F, MB, Stam HJ. Mirror Therapy Improves Hand Function in Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2008; 89: 393-398

156. Zdolsek HA, Olesch C, Antolovich G et al. Intrathecal baclofen therapy: benefits and complications. *J Intellect Dev Disabil* 2011; 36: 207-213

Impressum

© 2019 Deutsche Gesellschaft für Neurologie,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Kommission Leitlinien der DGN

Vorsitzende

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener
Prof. Dr. med. Helmuth Steinmetz (stellv.)

Redaktionsleitung

Prof. Dr. med. Christian Weimar

Mitglieder

Prof. Dr. med. Claudio L.A. Bassetti (Vertreter der SNG)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Günther Deuschl
Prof. Dr. med. Karla Eggert
Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann
PD Dr. med. Andreas Hufschmidt
Prof. Dr. med. Christine Klein
Prof. Dr. med. Susanne Knake
Prof. Dr. med. Thomas Lempert
Prof. Dr. med. Matthias Maschke (Vertreter der Chefärzte)
Dr. med. Uwe Meier (Vertreter der Niedergelassenen)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang H. Oertel
Prof. Dr. med. Hans-Walter Pfister
Prof. Dr. med. Thomas Platz
Prof. Dr. med. Heinz Reichmann
Prof. Dr. med. Christiane Schneider-Gold
Prof. Dr. med. Claudia Sommer (Vertreterin für Schmerzen und PNP)
Prof. Dr. med. Bernhard J. Steinhoff
Prof. Dr. med. Lars Timmermann
Prof. Dr. med. Claus W. Wallesch
Prof. Dr. med. Jörg R. Weber (Vertreter der ÖGN)
Prof. Dr. med. Christian Weimar (LL-Beauftragter/Koordinator)
Prof. Dr. med. Michael Weller
Prof. Dr. med. Wolfgang Wick

Editorial Office der DGN

Leitlinienbeauftragter der DGN:

Christian Weimar, Essen

Redaktion:

Katja Ziegler, Sonja van Eys,
DGN Dienstleistungsgesellschaft mbH,
Reinhardtstr. 27 C, 10117 Berlin

Clinical Pathways:

Priv.-Doz. Dr. med. Andreas Hufschmidt

Kontakt:

leitlinien@dgn.org

Erstveröffentlichung: 04/2002
Überarbeitung von: 11/2018
Nächste Überprüfung geplant: 10/2021

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online