

Habituering af den nociceptive afværgerefleks hos patienter med apopleksi

*Kandidatspeciale, Klinisk Videnskab og Teknologi,
Aalborg Universitet.*

Skrevet af Johannes Niemann og Niels Kragh Madsen



AALBORG UNIVERSITET
STUDENTERRAPPORT

Titel: Habituering af den nociceptive afværgerefleks hos patienter med apopleksi

Uddannelse: Kandidatuddannelsen i Klinisk Videnskab og Teknologi, 4. semester (Kandidatspeciale)

Projektperiode: 01.02.16 -01.06.16

Projektgruppe: 16gr10514

Forfattere: Johannes Niemann & Niels Kragh Madsen

Vejledere: Erika Spaich (hovedvejleder) & Sabata Gervasio (bivejleder)

Antal sider i rapporten: 73

Antal sider i appendiks: 30

Antal sider i bilag: 21

Total antal sider: 124

Afleveringsdato: 01.06.16

Rapportens indhold er frit tilgængeligt, men offentliggørelse (med kildeangivelse) må kun ske efter aftale med forfatterne.

Abstract:

Background: Repetitive painful electrical stimuli, at the arch of the foot to activate the nociceptive withdrawal reflex (NWR), can be used in rehabilitation of the hemiplegic gait. (Spaich et al. 2014; Spaich et al. 2006). This method is shown to increase walking speed and facilitate swing-phase. (Emborg et al. 2011; Popovic et al. 2009) Habituation of NWR with repetitive electrical stimulation during gait, has only been addressed by one conference abstracts by Laursen et al. (2015). The study showed less habituation using stochastic stimulation during gait in healthy subjects. (Laursen et al. 2015)

Aim: Aim of this study was to assess difference in habituation of deterministic- and stochastic stimulation in the NWR in stroke patients during treadmill walking.

Method: Deterministic stimulation: 4 pulsetrains, 4 pulses = 1ms., pulse-train frequency = 15 Hz inter-train frequency = 200 Hz. Stochastic stimulation (random pulse width), pulsetrains = 4, 4 pulses = random at 0,5-1,5 ms., pulse-train frequency = 15 Hz inter-train frequency = 200 Hz. NWR was triggered at the arch of the foot, during treadmill walking with a footswitch, on stroke patients at self-chosen walking speed. The participants were stimulated every step. Gait kinematics was analysed using goniometers at the ankle, knee and hip and TA activity measured with EMG.


Statistics: Degree of habituation was assessed as change in response for the average first, intermediate and last 10 steps. Results were analyzed using a two-factor repeated measures ANOVA.

Results: Three stroke patients (mean age 66,33) were tested. No significant different was found for the two paradigms. A tendency toward less habituation using stochastic stimulation was seen ($p>0,05$).

Keywords: Habituation, stroke, patients, electrical stimulation, ReflexFET, nociceptive withdrawal reflex, treadmill walking

Forord

Dette projekt er udarbejdet af projektgruppe 16gr10514 på kandidatuddannelsen Klinisk Teknologi og Videnskab på Aalborg Universitet. Projektet er et kandidatspeciale udført i perioden fra d. 1. februar til d. 1. juni 2016. Projektet er udarbejdet ud fra rammerne og kriterierne i studieordningen for kandidatspecialet. Projektet er det ene ud af fire delstudier, som er godkendt af Videnskabsetisk Komite, Nordjylland omhandlende elektrisk stimulering af den nociceptive afværgerefleks. Projektet er resultatet af et samarbejde mellem projektgruppen fra Aalborg Universitet, Nordic NeuroSTIM, Frederikshavn Kommune og Brønderslev Neurorehabilitering. Nordic NeuroSTIM har i dette samarbejde bidraget med forskningsmidler udgifterne i forbindelse med udførelsen af forsøg samt bidraget med faglig sparring i opstartsfasen af projektet. Frederikshavn Kommune og Brønderslev Neurorehabilitering har alle bidraget til rekruttering af forsøgspersoner. Projektets interessenter er personer med interesse indenfor sundhedsvidenskabelige teknologier samt fagfolk med interesse i neurorehabilitering. Projektgruppen vil gerne takke de forsøgspersoner, der valgte at være en del af forsøget. Desuden skal der især lyde en stor tak Ph.d. studerende Fabricio Ariel Jure og Knud Larsen for deres tekniske ekspertise under udførelse af forsøgene. Projektgruppen ville også gerne takke forskningsassistent Christian Bernt Laursen, adjunk Sabata Gervasio (bivejleder) samt lektor Erika Spaich (hovedvejleder) for vejledning og faglig sparring. Til sidst vil projektgruppen takke Nordic NeuroSTIM for deres bidrag til forskningsmidler.



Johannes Niemann



Niels Kragh Madsen

Læsevejledning

I projektet er der gjort brug af referencesystemet Harvard Style Reference System. Hvis referencen er placeret efter et punktum, er referencen gældende for hele afsnittet. Hvis referencen derimod er placeret foran et punktum, er referencen kun gældende for den af sætningen som den er placeret i. Sætninger eller afsnit, som ikke er afsluttet med reference, er med baggrund i projektgruppens egne holdninger. Citater skrives i kursiv samt indrammes med citationstegn. Referencerne til de anvendte tabeller og figurer noteres kontinuerligt gennem rapporten. Referencelisten for projektet er placeret som det sidste i rapporten.

Derudover har bilag og appendiks en selvstændig referenceliste.

Appendiks er defineret som dokumenter som projektgruppen selv har udarbejdet, hvorimod at bilag defineres som fortrykt materiale. Bilag indebærer dokumenter såsom standardiserede testprocedurer, godkendt VEK protokol og samtykkeerklæring.

Forkortelser

For at øge læsevenligheden i flere dele af projektet er det valgt at forkorte udvalgte ord, hvilket fremgår af nedenstående liste:

CVA: Cerebrovasculare accident

EMG: Elektromyografi

FES: Funktionel Elektrisk Stimulation

FET: Funktionel Elektrisk Terapi

NRS: Numerisk Rangskala

NWR: Nociceptive afværgerefleks

RMS: Root Mean Square

TA: Musculus Tibialis Anterior

TENS: Transkutan Nervestimulation

2-RM-ANOVA: Two Factor Repeated Measures ANOVA

Definitioner

Følgende definitioner er anvendt gennem projektet:

Antydning: Anvendes, sammen med ordet "tendens", i dette projekt i afsnittet "*Resultater*", "*Diskussion af resultater*", "*Konklusion*" og "*Perspektivering*" om resultater/fund, der ikke er statistisk signifikant, men som ud fra en visuel vurdering peger i samme retning.

Apopleksi: Fællesbetegnelse for en hjerneskade, der skyldes enten en blødning eller blodprop i hjernen (Sundhedsstyrelsen 2011, s. 54). Ifølge WHO defineres apopleksi som en hændelse med pludseligt opstående fokale neurologiske symptomer grundet nedsat blodforsyning af en varighed på minimum 24 timer (WHO 2015)

Funktionel Elektrisk Stimulation (FES): Elektrisk stimulering, som har til formål at føre til en naturlig muskelkontraktion. Målet med stimulationen er at facilitere til en funktionel bevægelse, frem for en isoleret muskelkontraktion i samarbejde med patienten. (Lisby 2010 s.76-77)

Funktionel Elektrisk Terapi (FET): Anvendelse af Funktionel Elektrisk Stimulering (FES) af de involverede paretiske muskler i kombination med synkroniserede aktive bevægelser fra patienten til terapeutisk formål. (Spaich et al. 2014; Bogataj, Gros, Kljajic, Acimovic & Malezic 1995)

Habituering: Et fald i respons ved gentagne stimulationer (Granat et al. 1991).

Nociceptive afværgerefleks (NWR): Afværgerefleksen er en polysynaptisk refleks, der skal beskytte kroppen mod direkte eller potentielt skadelige påvirkninger. (Kandel et al. 1981 s 715-717)

Patienter: Individuer i sundhedssystem, der modtager terapi, diagnostik eller forebyggelse (NCIB1979)

ReflexFET: Funktionel Elektrisk Terapi (FET) i kombination med stimulering af reflekser. (Popovic et al. 2002; Emborg et al. 2011)

Tendens(er): Anvendes i dette projekt i afsnittet "*Resultater*", "*Diskussion af resultater*", "*Konklusion*" og "*Perspektivering*" om resultater/fund, der ikke er statistisk signifikant, men som ud fra en visuel vurdering peger i samme retning.

Figur - og tabeloversigt:

Figurer i rapporten:

- Figur 1: Faser i neurorehabilitering.
- Figur 2: Overordnede principper i genoptræning .
- Figur 3: Hierarkis opbygning af former eklektisk stimulation.
- Figur 4: Parametre ved FES
- Figur 5: Den nociceptive afværgerefleks
- Figur 6: Kinematisk udsalg ud fra lokalisation
- Figur 7: INCEDO stimulationsenhed
- Figur 8: Simplificering af input og output til kvantificering af NWR
- Figur 9: Placering af stimulationselektrode
- Figur 10: Placering af EMG elektroder
- Figur 11: Placering af elektroniske goniometre
- Figur 12: Randomisering
- Figur 13: Eksperimentelt opsætning af hardware
- Figur 14: Procedurer i forsøgsprotokol
- Figur 15: Pilotforsøg
- Figur 16: Udregning af refleksrespons i tibialis anterior (TA)
- Figur 17: Udregning af kinematisk refleksrespons i hofte – og knæled
- Figur 18: Udregning af dorsalflektion
- Figur 19: Udregning af plantarflektion
- Figur 20: Anvendelse af statistik
- Figur 21: NRS score
- Figur 22: Repræsentativ EMG-data for 1 forsøgsperson
- Figur 23 a og b: Kinematisk respons i hofte
- Figur 24 a og b: Kinematisk respons i knæ
- Figur 25 a og b: Plantarfleksion i ankelledet
- Figur 26 a og b: Dorsalfleksion i ankelledet
- Figur 27 a og b: EMG aktivitet - TA

Tabeller i rapporten:

- Tabel 1: In - og eksklusionskriterier for deltagelse i projektet
- Tabel 2: Stimulationsparadigmer
- Tabel 3: Pilotforsøg: Ændringer i metode og udstyr
- Tabel 4: Pilotforsøg: Ændringer i kommunikation med forsøgspersonerne
- Tabel 5: Pilotforsøg: Diverse praktiske ændringer
- Tabel 6: Anvendte databaser i litteratursøgning
- Tabel 7: Demografi
- Tabel 8: Deskriptiv data

Appendiks – og bilagsoversigt

Appendiksoversigt:

- Appendiks 1: Kalibrering af goniometre
- Appendiks 2: Randomisering
- Appendiks 3: CRF
- Appendiks 4: Deltagerinformation
- Appendiks 5: Forsøgsprotokol - version 3
- Appendiks 6: Pilotforsøg
- Appendiks 7: Data og signifikansniveauer
- Appendiks 8: Litteratursøgning
- Appendiks 9: Statistik i SPSS
- Appendiks 10: Gangcyklus

Bilagsoversigt:

- Bilag 1: VEK ansøgning
- Bilag 2: Modified Ashworth Scale
- Bilag 3: Samtykkeerklæring

Indholdsfortegnelse

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Problembaggrund | 1 |
| 1.1 | Forekomst af apopleksi | 1 |
| 1.2 | Årsag til apopleksi | 2 |
| 1.3 | Prognose og følger efter apopleksi | 2 |
| 1.4 | Neurorehabilitering af patienter med apopleksi | 3 |
| 1.4.1 | Faser i neurorehabilitering | 3 |
| 1.4.2 | Behandlingsformer i neurorehabilitering | 4 |
| 1.5 | Den nociceptive afværgerefleks (NWR) | 8 |
| 1.5.1 | Fysiologien bag den nociceptive afværgerefleks (NWR) | 8 |
| 1.5.2 | Stimulation til udløsning af fra den nociceptive afværgerefleks | 9 |
| 1.5.3 | Lokalisation for stimulering af den nociceptive afværgerefleks | 10 |
| 1.5.4 | Stimulering af den nociceptive afværgerefleks til behandling af gangfunktionen | 10 |
| 1.5.5 | Habituering af den nociceptive afværgerefleks (NWR) | 11 |
| 1.6 | Konsekvenser ved habituering | 12 |
| 1.7 | Teknologier til stimulation af den nociceptive afværgerefleks (NWR) | 12 |
| 1.8 | Sammenfatning | 14 |
| 2 | Problemformulering | 15 |
| 3 | Metode | 15 |
| 3.1 | Studiedesignets formål | 15 |
| 3.2 | Forsøgspersoner og rekruttering | 16 |
| 3.3 | Aktivering og kvantificering af den nociceptive afværgerefleks (NWR) | 16 |
| 3.3.1 | Metoder til at aktivering af den nociceptive afværgerefleks (NWR) | 17 |
| 3.4 | Kvantificering af refleksrespons | 19 |
| 3.4.1 | Elektromyografi (EMG) | 19 |
| 3.4.2 | Goniometre | 20 |
| 3.4.3 | Numerisk Rangskala (NRS) | 20 |
| 3.5 | Indledende test | 21 |
| 3.5.1 | Modified Ashworth Scale | 21 |
| 3.6 | Randomisering | 21 |
| 3.7 | Blinding | 22 |
| 3.8 | Forsøgsprotokol | 22 |
| 3.8.1 | Eksperimentel opsætning af hardware | 23 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.8.2 | Procedurer i forsøgsprotokollen | 23 |
| 3.9 | Pilotforsøg | 26 |
| 3.9.1 | Ændringer af metode og udstyr | 27 |
| 3.9.2 | Ændringer i kommunikationen med forsøgspersonen..... | 27 |
| 3.9.3 | Diverse praktiske ændringer | 27 |
| 3.10 | Databearbejdning | 28 |
| 3.10.1 | Elektromyografi (EMG) | 28 |
| 3.10.2 | Kinematik | 28 |
| 3.10.3 | Habituering af den nociceptive afværgerefleks (NWR) | 29 |
| 3.11 | Statistik | 29 |
| 3.12 | Litteratursøgning | 30 |
| 3.13 | Etik | 31 |
| 3.13.1 | Godkendelser og forsøgsdokumenter | 31 |
| 3.13.2 | Etiske faktorer ved elektrisk stimulering | 32 |
| 4 | Resultater..... | 33 |
| 4.1 | Demografi og deskriptiv data..... | 33 |
| 4.1.1 | Demografi..... | 33 |
| 4.1.2 | Deskriptiv data..... | 34 |
| 4.1.3 | Demografi og deskriptiv data på gruppeniveau | 34 |
| 4.2 | Repræsentativ EMG data fra en forsøgsperson..... | 36 |
| 4.2.1 | Sammenligning af refleksresponsen udløst af stimulationsparadigmerne..... | 36 |
| 4.2.2 | Hofte – Kinematik..... | 36 |
| 4.3 | Knæ - Kinematik | 38 |
| 4.4 | Plantarfleksion i ankelled – Kinematik..... | 39 |
| 4.5 | Dorsalfleksion i ankelledet – Kinematik..... | 40 |
| 4.6 | EMG - Musculus tibialis anterior (TA) | 41 |
| 5 | Diskussion | 42 |
| 5.1 | Diskussion af metode | 42 |
| 5.1.1 | Sample-size..... | 42 |
| 5.1.2 | Design af studie | 42 |
| 5.1.3 | Randomisering..... | 43 |
| 5.1.4 | Blinding..... | 43 |
| 5.1.5 | Software til identificering af reflekstærsklen | 43 |
| 5.1.6 | Lokalisation for stimulation | 44 |
| 5.1.7 | Valg af muskel og metode til kvantificering af refleksrespons..... | 44 |
| 5.1.8 | Multiplicering af reflekstærskelværdien ud fra Numerisk Rang Skala (NRS) | 45 |

| | | |
|-------|--|----|
| 5.1.9 | Tilvænningsperiode | 46 |
| 5.2 | Diskussion af resultater | 47 |
| 5.2.1 | Projektets overordnede resultater og tendenser | 47 |
| 5.2.2 | Kinematik..... | 47 |
| 5.2.3 | Musculus Tibialis anterior (TA) aktivitet..... | 49 |
| 5.2.4 | Musculus tibialis anterior (TA) aktivitet kan skydes metodiske forskelle i analysevindue og elektrodeplacering | 50 |
| 5.2.5 | Ingen sammenhæng mellem TA aktivitet og øget kinematisk respons | 50 |
| 6 | Konklusion..... | 52 |
| 7 | Perspektivering | 53 |
| 8 | Referenceliste | 55 |

1 Problembaggrund

I det følgende beskrives projektets problembaggrund omhandlende apopleksi og neurorehabilitering. Desuden beskrives brugen af forskellige behandlingsformer til dette formål, herunder brugen af elektrisk stimulering af den nociceptive afværgerefleks. I denne sammenhæng vil også problemstillingen omhandlende habituering af afværgerefleksen forklares. Dernæst vil teknologier, der anvendes til elektrisk stimulering af afværgerefleksen præsenteres. Til slut vil projektets problemformulering præsenteres.

1.1 Forekomst af apopleksi

Apopleksi er fællesbetegnelse for en hjerneskade, der skyldes enten en blødning eller blodprop i hjernen.(Hjernesagen 2016) Ifølge WHO defineres apopleksi som en hændelse med pludseligt opstående fokale neurologiske symptomer, grundet nedsat blodforsyning, af en varighed på minimum 24 timer. WHO 2015) Hvis tilstanden ikke er blivende i minimum 24 timer, betegnes lidelsen som transitorisk cerebral iskæmi, der forkortes til TCI.(Schulze 2010) Apopleksi, traumatisk hjerneskade og tilstødende lidelser udgør den største årsag til erhvervede hjerneskade.(Hjernesagen 2016) Apopleksi har en incidens på 2,1/1000, hvilket er svarende til cirka 13.000 nye tilfælde med apopleksi per år (Wæhrens et al. 2009), hvilket gør lidelsen til den tredje største dødsårsag i Danmark.(Hjernesagen 2016) Udover de nytilkomne tilfælde med apopleksi, anslås det at der i Danmark er 30.000 - 40.000 personer, der lever med sequelae efter apopleksitilfælde. Også på europæisk plan ses samme tendens i det at sygdommen udgør den tredje største dødsårsag.(Orban-Kis et al. 2016) Apopleksi udgør, sammen med de resterende erhvervede hjerneskader, en større sundhedsøkonomisk udgift. Ifølge Sundhedsstyrelsen udgør udgifterne til behandling af apopleksipatienter cirka fem procent af de samlede sygehusudgifter.(Wæhrens et al. 2009) En medicinsk teknologivurdering fra Sundhedsstyrelsen i 2011, viser eksempelvis, at et samlet behandlingsforløb for apopleksipatienter på over 65 år er associeret med udgifter på 310.000-350.000 kr. per patient. Dette beløb dækker udgifterne for det samlede behandlingsforløb, der i den første fase består af indlæggelse på apopleksiafsnit, hvor patienten modtager specialiseret genoptræning i sygehusregi. Hertil tillægges udgifterne, hvor patienten efter udskrivelse fra sygehusregi, modtager kommunal genoptræning efter sundhedslovens paragraf 140. I denne fase omfatter behandlingstilbuddet blandt andet fysioterapi og ergoterapi. Slutteligt kan der, for visse patienter, være et behov for kompenserende tale - og kommunikationstræning, hvilket ligeledes indgår i det samlede beløb på de 310.000-350.000 kr.(Sundhedsstyrelsen 2011, s.190)

1.2 Årsag til apopleksi

Årsagen til apopleksi skyldes enten blødning eller infarkt i hjernen. Skader der skyldes en blødning i hjernen, kaldes hæmoragisk apopleksi. Dette skyldes ofte forhøjet blodtryk hos patienten, mens det sjældnere skyldes medfødte misdannede kar eller lokale svagheder på arterierne. De hæmoragiske tilfælde med apopleksi kan både opstå subaraknoidalt (SAH) og intracerebralt (ICH). (Bente Andersen 2013 s. 111) Infarkterne, også kaldet iskæmisk apopleksi, skyldes afbrudt blodforsyning, enten grundet lokal trombedannelse eller en embolus, som flyder gennem karsystemet og sætter sig fast (Schulze 2010 s. 199). Iskæmisk apopleksi udgør cirka 85 procent af tilfældene, hvilket gør iskæmisk apopleksi til den langt hyppigste. (Orban-Kis et al. 2016) De typiske risikofaktorer for infarkt er forhøjet blodtryk, diabetes, iskæmisk hjertesygdom, forhøjet kolesteroltal og rygning. (Schulze 2010, s. 399)

1.3 Prognose og følger efter apopleksi

I gennemsnit dør én ud af fem patienter, som rammes af en apopleksi indenfor den første måned efter skadens oprindelse. (Schulze 2010 s. 403) Prognosen for overlevelse og efterfølgende funktionsniveau er yderst afhængig af skadens sværhedsgrad og patientens legemstemperatur ved indlæggelse. Men også andre faktorer spiller en lige så vigtig rolle. (Wæhrens et al. 2009, s. 116) Eksempelvis er der evidens for at tidlig udskrivelse af patienten, til et rehabiliteringsprogram i patientens eget hjem, varetaget af et tværfagligt sygehusteam, fremmer prognosen hos de patienter, der er ramt af en apopleksi af mild til moderat grad. (Sundhedsstyrelsen 2011 s.82). Generelt ses dog hos fire ud af fem patienter, som ikke falder bort efter apopleksitilfældet, en høj grad af invaliditet. (Schulze 2010, s.403)

Den hyppigste følge efter apopleksi er halvsidig lammelse. Afhængig af skadens placering kan følgerne være synsudfald, dobbeltsyn, abnormt synsfelt, svimmelhed eller føleudfald. (Schulze 2010, s.403) Af motoriske følger ses ofte spasticitet, nedsat muskelkraft, mangelfuld koordination, ændret refleksintensitet og nedsat balance. Disse følger indebærer en høj grad af funktionsnedsættelse, herunder nedsat gangfunktion, som i det tidlige stadie er væsentligt nedsat ved 50 procent af apopleksipatienterne. (Wæhrens et al. 2009, s 114) Påvirkningen af gangfunktionen ses ikke kun i det tidlige stadie. Et studie af Nakayama et al. (1994), der inkluderede 804 (361 mænd og 443 kvinder) danske patienter med apopleksi, gennem et rehabiliteringsprogram på gennemsnitlig 35 dage, viste at langt fra alle patienter genvinder deres tidligere gangfunktion. Studiet fandt, at 50 procent af patienterne opnåede selvstændig gangfunktion, 11 procent opnåede gangfunktion med behov for støtte, mens at 18 procent ingen gangfunktion opnåede. (Nakayama et al. 1994) Andre undersøgelser viser, at blandt de patienter, der overlever den første uge, selv i svære tilfælde af halvsidig lammelse, vil cirka 80 - 90 procent af patienterne komme til at gå ved egen

kraft.(Schulze 2010, s.402) Nedsat gangfunktion har ikke kun en påvirkning på patientens funktionsniveau, men har også en negativ indflydelse på patientens livskvalitet.(Howlett et al. 2015)

Dertil har mere end halvdelen af apopleksipatienterne neuropsykologiske funktionsforstyrrelser, når de indlægges. Her kan der af neuropsykologiske funktionsforstyrrelser nævnes eksempelvis afasi (38 procent), anosognosi (20 procent) samt neglect (23 procent) hos apopleksipatienterne. Desuden oplever flere af patienterne følger såsom nedsat hukommelse, træthed, depression og inkontinens.(Wæhrens et al. 2009, s. 115)

1.4 Neurorehabilitering af patienter med apopleksi

1.4.1 Faser i neurorehabilitering

Behandlingen af apopleksipatienter inddeles overordnet i følgende tre faser, hvilket ses i Figur 1:



Figur 1: Faser i neurorehabilitering(Schulze 2010, s.402)

I fase 1, *Den akutte fase*, er der fokus på at minimere skadens omfang. I denne fase ønskes det at holde kropstemperaturen nede, da en febertilstand forværrer skaden i hjernen. Udover brug af paracetamol behandles patienten også med acetylsalicyre, der reducerer trombedannelse.

I fase 2, *Forebyggelse af nye tilfælde af apopleksi*, ønskes det at forebygge nye apopleksitilfælde.

Undersøgelser viser at risikoen for udviklingen af nytillkomne apopleksitilfælde er betydelig øget efter første tilfælde. Derfor fortsættes behandlingen med antitrombotisk medicin. Ligeledes kan fasen indeholde operationer, eksempelvis operation af halspulsåren, hvis dette er årsagen til apopleksien.

Fase 3 kaldes også *Rehabiliteringsfasen*.(Schulze 2010, s. 402). I denne fase er der fokus på rehabilitering af patienten. Rehabilitering defineres ifølge "Hvidbog om Rehabiliteringsbegrebet" fra Marselisborg- Centret 2004 ud fra følgende citat:

"Rehabilitering er en målrettet og tidsbestemt samarbejdsproces mellem en borger, pårørende og fagfolk. Formålet er, at borgeren, som har eller er i risiko for at få begrænsninger i sin fysiske, psykiske og/eller

sociale funktionsevne, opnår et selvstændigt og meningsfuldt liv. Rehabilitering baseres på borgerens hele livssituation og beslutninger, og består af en koordineret, sammenhængende og vidensbaseret indsats”
(Citat: Sau Johansen et al. 2004, s.4)

Hvilket specifikt rehabiliteringsprogram patienten skal tilbydes, afhænger af skadens udfald og hvilke individuelle behov, patienten skal have dækket. Rehabiliteringen sigter generelt mod at genvinde patientens styrke, koordination, udholdenhed og selvtillid. Desuden trænes patienten til at kunne håndtere situationer i forhold til at bevæge sig, tale, tænke og hjælpe sig selv. Rehabiliteringsteamet består af blandt andet talepædagoger, sygeplejersker, læger, fysioterapeuter og ergoterapeuter. (Sundhedsstyrelsen 2011)

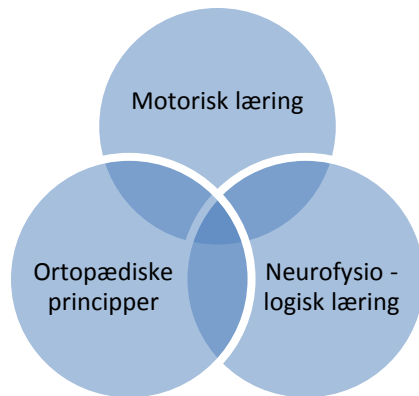
1.4.2 Behandlingsformer i neurorehabilitering

1.4.2.1 Terapiformer

Den terapeutisk genoptræning har til formål at forbedre apopleksipatientens funktionsniveau, såsom træning af gangfunktionen, for at give patienten størst mulighed selvstændighed. (Bury & Jones 2002; Pollock et al. 2007) Der er evidens for at tidlig opstart af ergo - og fysioterapeutisk intervention har en positiv effekt på apopleksipatienternes rehabiliteringsforløb, hvilket gør at det tilstræbes at påbegynde interventionen så tidligt som muligt efter at skaden er indtruffet. Her viser flere studier at mobilisering, vurdering og genoptræning, der igangsættes indenfor de første døgn, fremmer patientens funktionsniveau, sammenlignet med samme intervention, igangsat indenfor den første måned fra skadesdato. (Bernhardt et al. 1998; Hill et al. 1996; Schulze 2010) Genoptræningen sigter desuden mod at forebygge senkomplikationer såsom stramt nervevæv og skader i led. (Pollock et al. 2007; Bury & Jones 2002)

Det terapeutiske fokus er forskelligt under de enkelte faser. I den akutte fase er der eksempelvis fokus på lejrning, lungefysioterapi, mobilisering, forflytningsteknikker samt træning med ganghjælpemidler. På længere sigt ønskes det at genvinde tidligere gangfunktion. Til dette formål anvendes blandt andet styrke-, balance- og proprioceptorisk træning. (Pollock et al. 2007; Bury & Jones 2002)

Genoptræning, med henblik på at fremme gangfunktionen, tager ofte brug af forskellige teoretiske principper, der kan opdeles i følgende tre overordnede principper: Ortopædiske principper, neurofysiologisk- og motorisk læring, hvilket fremgår af Figur 2:



Figur 2: Overordnede principper i genoptræning af gangfunktionen og deres overlap i behandling. (Belda-Lois et al. 2011)

De ortopædiske principper indeholder styrke,- balance,- og konditionstræning. Ved den neurofysiologiske tilgang er det den generelle viden om gangfunktionen og dets fysiologi, der danner basis for behandlingen. Fysioterapeuten vil ud fra dette princip understøtte og guide patientens gangbevægelser. Patienten vil primært forholde sig passivt og lade terapeuten stå for behandlingen. Af neurofysiologiske principper anvendes ofte Bobath-princippet. Med Bobath - princippet sigtes det mod at hæmme øget muskeltonus ved brug af passiv mobilisering i forbindelse med taktile og proprioceptive stimuli. Af andre neurofysiologiske behandlingsteknikker kan Proprioceptiv Neuromuskulær Facilitering (PNF) nævnes. Ved motorisk læring, i modsætning til den neurofysiologiske tilgang, ønskes det at højne patientinddragelsen, hvilket er en forudsætning for anvendelse af princippet. Behandlinger sker ud fra motoriske kontekst-specifikke opgaver og tilhørende feedback. Øvelserne har til formål at fremme læringen af motoriske strategier og opgaver, der er relevante for patienten. (Belda-Lois et al. 2011)

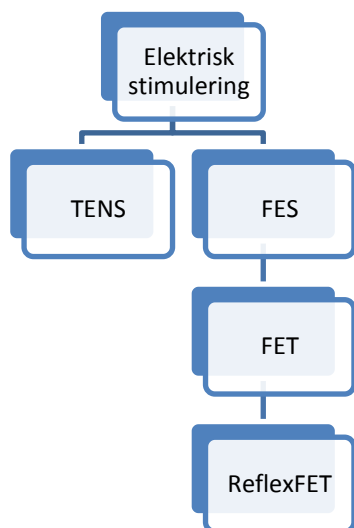
Derudover er der fokus på kognitiv træning, hvor træningen kan have til formål at fremme sprog, eksekutive funktioner, opmærksomhed og hukommelse. Til hukommelsestræning anvendes eksempelvis teknikken "Procedural hukommelsestræning", der består af 24 ADL-færdigheder (Wæhrens et al. 2009, s. 259).

1.4.2.2 Elektrisk stimulation

1.4.2.2.1 Definitioner af de forskellige typer af elektrisk stimulering

Andre former for behandling, der anvendes i neurorehabilitering, er diverse former for elektrisk stimulation. Elektrisk stimulation kan anvendes til at påvirke vævet til forskellige formål. Her opdeler man typisk elektrisk stimulation i vævsbehandlende stimulation og optrænings stimulation, hvor henholdsvis Transkutan Elektrisk Nervestimulering (TENS) og Funktionel Elektrisk stimulation (FES) kan nævnes (Lisby 2010, s. 76). Yderligere findes også Funktionel Elektrisk Terapi (FET), der er Funktionel Elektrisk Stimulation (FES) anvendt til terapeutisk brug. Funktionel Elektrisk Terapi (FET) indeholder metoden ReflexFET, der er

Funktionel Elektrisk Terapi (FET) i kombination med stimulering af reflekser.(Popovic et al. 2009; Spaich et al. 2014). De forskellige former af elektrisk stimulering fremgår af Figur 3.



Figur 3: Hierarkisk opbygning af former indenfor elektrisk stimulation.

1.4.2.2.2 Transkutan elektrisk stimulering (TENS)

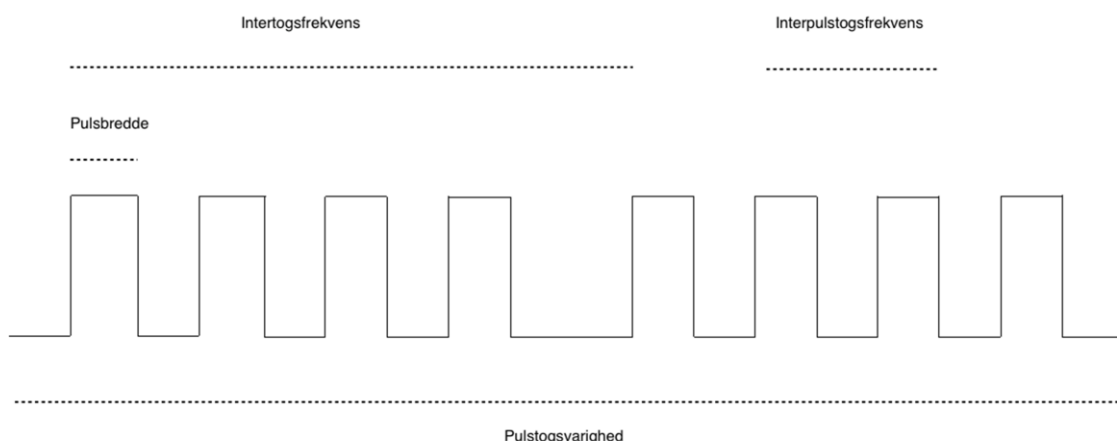
TENS findes anvendeligt til behandling af smerter og er desuden fundet fordelagtig til behandlingen af spasticitet hos hemiplegiere. Her er metoden blevet anvendt til dermatomstimulering og antagonist - og agonisthæmning.(Park et al. 2014) Princippet bag TENS er anvendelsen af kortvarige og svage elektriske impulser, der sendes gennem vævet via et lukket kredsløb. Disse impulser sker ved anvendelse af overfladeelektroder på huden(Lisby 2010, s. 76).

1.4.2.2.3 Funktionel elektrisk stimulering (FES)

Til terapeutisk brug i rehabilitering af patienter med apopleksi, anvendes FES. Målet med stimulationen er at facilitere til en funktionel bevægelse, frem for isoleret muskelkontraktion, i samarbejde med patienten(Lisby 2010, s.76-77). Denne type stimulation dækker over en række forskellige metoder som bruges til at stimulere motoriske - og sensoriske systemer. Ved motorisk FES anvendes stimulationen direkte på musklen for at fremme aktiviteten i musklen.(Stein et al. 2008) Sensorisk FES anvendes med henblik på at stimulere perifere nerver, frem for direkte stimulation af musklen.(Popovic et al. 2009) Når elektrisk strøm anvendes på sensorisk-motoriske strukturer, etableres et elektrisk felt mellem elektroderne, hvorefter der vil blive skabt en strøm af ioner gennem vævet. Denne ionvandring på tværs af nerven påvirker transmembranpotentialer og kan generere et aktionspotential. Aktionspotentialer spreder sig langs af nerven og resultere i kontraktion af musklen.(Bajd & Munih 2010)

FES udføres i en serie af rektangulære elektriske impulser, der ses i Figur 4 og beskrevet ved følgende parametre:

- Intensitet: Måles ofte i volt eller ampere. (Bajd & Munih 2010)
- Interpulsstogsfrekvens: Tiden fra starten af et impuls, indenfor for hver pulstog, til begyndelsen af det næste. Måles oftest Hz. (Bajd & Munih 2010)
- Pulsbredde: Varigheden på hver impuls, indenfor hver pulstog. Måles ofte i ms. (Bajd & Munih 2010)
- Pulstogsvarighed: Varigheden af den samlede stimulation. Måles ofte i ms. eller Hz. (Bajd & Munih 2010)
- Interstimulid (ISI): Tiden mellem hver stimulation. Måles ofte i ms. (Führer 1972, Führer 1973, Führer 1976)
- Intertogsfrekvens: Tiden fra starten af et pulstog til begyndelsen af det næste. Måles oftest i Hz. (Bajd & Munih 2010)



Figur 4: Parametre ved FES. De stiplede streger indikerer det eksakte parameter.

1.4.2.2.4 Funktionel elektrisk terapi (FET)

Funktionel Elektrisk Terapi (FET) har tidligere vist sig at være effektiv til behandling af apopleksipatienter.

Begrebet FET defineres i litteraturen som en elektrisk terapiform, hvor "Funktionel Elektrisk Stimulering (FES)" af de involverede paretiske muskler sker kombination med synkroniserede aktive bevægelser fra patienten til terapeutisk formål. (Spaich et al. 2014; Bogataj et al. 1995) Anvendelsen af denne stimulationstype kan fremme genoptræningen af gangmønstret, hvilket gør den anvendelig i behandlingen af patienter med dropfodsproblematik. (Melo et al. 2015; Tobergte & Curtis 1996) Ydermere

har terapiformen vist sig at have en positiv indflydelse på ganghastighed, gangsymmetri og længden af gangcyklussen hos apopleksipatienter.(Spaich et al. 2014)

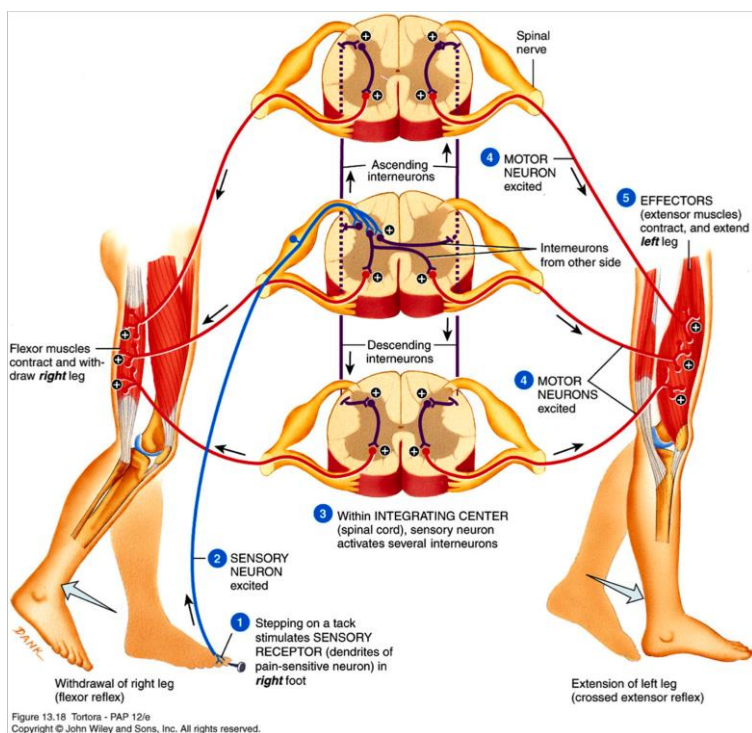
1.4.2.2.5 ReflexFET

Elektrisk stimulation kan også anvendes til at aktivere reflekser, eksempelvis til aktivering af den nociceptive afværgerefleks (NWR) under foden. Dette gøres ved at tilføje et smertefuld elektrisk stimuli under fodsålen(Spaich et al. 2006; Spaich et al. 2014), hvilket har til formål at fremme gangmønstret hos apopleksipatienter.(Emborg et al. 2011; Popovic et al. 2009)

1.5 Den nociceptive afværgerefleks (NWR)

1.5.1 Fysiologien bag den nociceptive afværgerefleks (NWR)

Reflekser, herunder afværgerefleksen, er ubeviste koordinerede muskelkontraktioner, der sker på spinalniveau, hvilket illustreres i Figur 5. NWR er en polysynaptisk refleks, der beskytter kroppen mod direkte eller potentielt skadelige påvirkninger. Ved at fremkalde NWR stimuleres forskellige typer af nervefibre, hvilket kræver specifik aktivering af A-delta fibre(Kugelberg et al. 1960).



Figur 5: NWR udløst ved smertefuld stimuli under højre fod. Blå strejg viser sensorisk input og rød strejg viser output. Copyright John Wiley and Sons, Inc., All rights reserved. (Studyblue 2016)

Desuden har studier vist, at også myeliniserede C-fibre en væsentlig betydning. Signalerne fra begge nervefibretyper sendes via neuronerne til dorsalthornene, hvorefter signalerne bliver bearbejdet i rygmarven og på supraspinalniveau.(Sandrini et al. 1993) I underekstremiteten fremprovokerer refleksen en fleksion i fleksormusklerne i det stimulerede ben samt en ekstension af modsatte ben, hvilket fremgår af Figur 5. Denne mekanisme har til formål at undgå potentielt farligt stimuli samt opretholdelse af balancen.(Kandel et al. 1981, s. 714-720)

NWR er undersøgt i studier omhandlende smerte og kroppens funktioner. Ligeledes er afværgerefleksen brugt til at undersøge spinale mekanismer.(Kandel et al. 1981) Litteraturen beskriver at de grundlæggende mønstre for gangfunktionen genereres i rygmarven, mens gangfunktionens finmotorik styres af forskellige hjerneområder. Der er ligeledes fundet, at der i rygmarven ses et netværk af celler, der genererer bevægelser og styrer aktivering af de forskellige motoriske enheder i den korrekte rækkefølge. Denne opdeling kaldes "central pattern generator".(Kandel et al. 1981, s.714-720) Mekanismen er medfødt og udvikles med erfaring. Studier om hjernens indflydelse på gangmekanismer spiller en stor rolle i genindlæring af gangfunktionen hos apopleksipatienter.(Belda-Lois et al. 2011; Lee & Johnston 1976) Studier har undersøgt NWR hos rygmarvsskadede og apopleksipatienter, hvor der blev fundet normal funktion af refleksen hos patienterne.(Kandel et al. 1981, s. 714-720) Af denne grund er elektrisk stimulering af refleksen, blevet undersøgt med henblik på rehabilitering af gangfunktionen hos disse patienttyper.(Lee & Johnston 1976; Spaich et al. 2004; Spaich et al. 2005)

1.5.2 Stimulation til udløsning af fra den nociceptive afværgerefleks

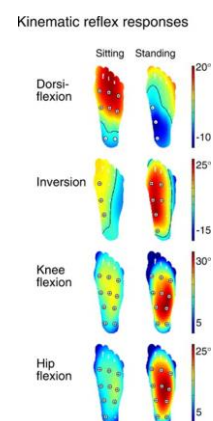
Igennem tiden er forskellige typer af elektrisk stimulation blevet testet, til at finde det mest effektive respons udløst fra NWR. (Andersen et al. 1995; Sandrini et al. 2005; Skljarevski & Ramadan 2002) Enkelte impulser har vist sig mindre effektivt til at fremkalde et stabilt respons fra afværgerefleksen. (Dimitrijevic et al. 1972; Dimitrijevic & Nathan 1970; Tørring et al. 1981)

Andre studier har vist at den mest stabile respons over tid, kan udløses ved at stimulere i pulstog.(Skljarevski & Ramadan 2002) Her bør pulstoget bestå af tre til seks impulser med en længde på 0,5 - 2 ms. per impuls. Det er fundet at den mest effektive interpulsfrekvens i pulstoget bør være 200-300 Hz.(Sandrini et al. 2005) Interpulsfrekvenser over 300 Hz kan give en reduktion i effektiviteten af stimulationen. En lavere interpulsfrekvens end 200 Hz kan medføre en ustabil refleks, hvilket mindsker den endelige muskelaktivitet.(Meinck et al. 1981) En anden faktor, der har indflydelse på effektiviteten af NWR, er timingen af stimulationen i gangcyklussen. Her er det fundet, at effektiviteten er afhængig af den elektriske stimulations evne til at udløse et mekanisk refleks respons ved hver stimulation.(Spaich et al. 2009) Studier har også fundet at responsen afhænger af faktorer såsom døgnrytme, blodtryk og stress.(Sandrini et al. 2005; Skljarevski & Ramadan 2002)

1.5.3 Lokalisation for stimulering af den nociceptive afværgerefleks

Et systematisk review af Sandrini et al.(2005) har vist at, forskellige stimulationslokalisationer kan anvendes til at fremkalde NWR respons i underekstremiteterne hos mennesket. Muskler har adskillige receptor fields, der kan fremkalde refleksrespons med forskellige kinematiske udslag, hvor størrelsen af refleksresponsen er afhængigt af placeringen.(Sandrini et al. 2005). Her kan stimulation af svangen anvendes, hvis det ønskes at specifikt fremme funktionel gang hos hemiparetiske patienter.(Spaich et al. 2014)

Et studie af O.K. Andersen et al.(2005) har undersøgt lokalisationens indflydelse i forhold til det kinematiske respons, ved stimulering af udvalgte receptor fields under fodsålen. Studiet viste at der findes større arealer, hvor alle punkter indenfor arealet, fremkaldte det samme kinematiske respons, hvilket ses i Figur 6.(Andersen et al. 2005)



Figur 6: Forskellige kinematiske udslag i den siddende og stående stilling. Det kinematiske udslag visualiseres på en skala fra blå til rød, hvor rød og blå indikerer henholdsvis højeste og mindste respons. Punkterne viser stimulationernes placering.(O.K.Andersen et al. 2005)

1.5.4 Stimulering af den nociceptive afværgerefleks til behandling af gangfunktionen

Et studie af Lee & Johnston (1976) har vist at aktivering af NWR ved stimulation af foden faciliterer svingfasen hos apopleksi-patienter.(Lee & Johnston 1976) Anvendelse af stimulationstypen ReflexFET (se afsnit 1.4.2.2.5: ReflexFET) har vist sig effektiv til dette formål i et studie af Spaich et al. (2014). Studiets design bestod af én gruppe, der modtog intervention med ReflexFET, som i studiet blev kaldt NWR-FET gruppen, med stimulation i svangen samt en kontrolgruppe, der udelukkende modtog intensiv fysioterapeutisk træning. I studiet opnåede gruppen, som modtog ReflexFET en længere standfase på det paretiske ben, hurtigere gangtempo og kortere gangcyklus sammenlignet med kontrolgruppen.(Spaich et al. 2014) Effekten af fysioterapeutisk gangtræning ved brug af ReflexFET er også blevet undersøgt i andre studier. Spaich et al. (2011), Spaich et al. (2014), Spaich et al. (2009) og Emborg et al. (2011) fandt at behandlingen kan være med til at indlede og støtte svingfasen, hvilket resulterer i forbedret gangfunktion hos subakutte og kroniske hemiparetiske patienter med gangbesvær.(Spaich et al. 2011; Emborg et al. 2011; Spaich et al. 2009; Lee & Johnston 1976; Spaich et al. 2014)

1.5.5 Habituering af den nociceptive afværgerefleks (NWR)

Når reflekser stimuleres gentagne gange vil der ske en tilvænnning, således at refleksresponsen efter gentagne stimulationer mindskes eller helt forsvinder. Dette fænomen kaldes i litteraturen for habituering. Der er gennem tiden udført flere studier, hvor det er forsøgt at minimere habituering af refleksresponsen udløst af den nociceptive afværgerefleks. (Sandrini et al. 2005; Dimitrijevic & Nathan 1970; Dimitrijevic et al. 1972)

1.5.5.1 Dishabituierende parametre ved elektrisk stimulation

Generelt menes flere parametre at have indflydelse på habituering af NWR ved elektrisk stimulation. Disse er blandt andet stimulusintensitet (Dimitrijevic & Nathan 1970; Granat et al. 1991; Dimitrijevic et al. 1972) interstimulitid (Fuhrer 1976; Fuhrer 1972; Fuhrer 1973), pulsbredde (C. B. Laursen et al. 2015) og intertogsfrekvens. (Sandrini et al. 2005; Sandrini et al. 1993; Dimitrijevic & Nathan 1970) Desuden er det fundet at placeringen af stimulationen influerer på graden af habituering. (Dimitrijevic 1973) Parametrene, der har indflydelse på habituering, uddybes i nedenstående afsnit.

1.5.5.2 Stimulationsintensitet

Et studie af Von Dincklage et al. (2014) fandt, at habituering generelt forekommer hyppigere ved lav end ved høj stimulationsintensitet. I studiet blev der anvendt stimulationer med faktor 1.0, 1.5 og 2.0 af reflekstærskelværdien. Dette fund understøttes af Dimitrijevic et al. (1972), Arendt-Nielsen et al. (1994) og Dimitrijević & Nathans 1970, hvor samme blev fundet. (Arendt-Nielsen et al. 1994; Dimitrijevic & Nathan 1970; Dimitrijevic et al. 1972)

Andre studier har vist at hurtige opreguleringer af intensiteten under stimulationsperioden har en dishabituierende effekt, hvorimod at mindre opreguleringer af intensiteten ikke har samme dishabituierende effekt. (Granat et al. 1991; Dimitrijevic & Nathan 1970; Dimitrijevic 1973)

1.5.5.3 Interstimulitid

Et andet parameter, der menes at have indflydelse på habituering af NWR, er interstimulitiden, der i litteraturen ses forkortes til ISI. (Fuhrer 1976; Fuhrer 1972; Fuhrer 1973) Interstimulitiden er undersøgt i flere studier, hvor forskellige interstimulitider på 1, 3, 5, 6, 10, 15 og 25 sekunder er blevet testet. Studierne viste at interstimulitider på kortere end fem sekunder mindsker graden af habituering. (Fuhrer 1977; Fuhrer 1973; Fuhrer 1976; Von Dincklage et al. 2013)

1.5.5.4 Intertogsfrekvens

I et review af Sandrini et al. (2005) ses det at intertogsfrekvensen spiller en rolle i habitueringen af NWR. (Sandrini et al. 2005) Dimitrijevic & Nathan 1970 finder at lave intertogsfrekvenser på 0,3 - 1 Hz har en habituerende effekt. (Dimitrijevic & Nathan 1970)

1.5.5.5 Pulsbredde

Der er ikke konsensus om pulsbreddens indflydelse på habituering. Her viste et studie af CB. Laursen et al. (2015), at stokastisk stimulering af afværgerefleksen med ændringer i pulsbredden (0,5-1,5 ms.) havde en dishabituierende effekt hos raske under gang på gangbånd (Laursen et al. 2014). Studier hvor der gøres brug af ændringer i pulsbredde på 0,2-5 ms., samt andre faktorer, har fundet en dishabituering ved brugen af stokastisk stimulation, dog uden at diskutere pulsbreddens betydning i en dishabituierende sammenhæng.(Sandrini et al. 2005; Dimitrijevic et al. 1972; Dimitrijevic 1973)

1.5.5.6 Stimulationslokalisering

Ændringer af stimulusplacering også at have en positiv effekt på habituering.(Sandrini et al. 2005; Dimitrijevic et al. 1972; Dimitrijevic 1973)

1.6 Konsekvenser ved habituering

Habituering anses generelt som et problem, da det mindsker den positive effekt, der er ved brugen af elektrisk stimulering.(Morawietz & Moffat 2013) Habitueringen mindsker refleksresponsen, der udløses fra NWR og resulterer i at patienten oplever udfald i understøttelse under træning af gangfunktionen(Bilag 1: VEK ansøgning). Grundet disse konsekvenser er der som tidligere nævnt også anvendt flere tiltag til at minimere habituering, herunder blandt andet opregulering af stimulusintensiteten, når habituering af refleksens indtræder (Dimitrijevic & Nathan 1971).

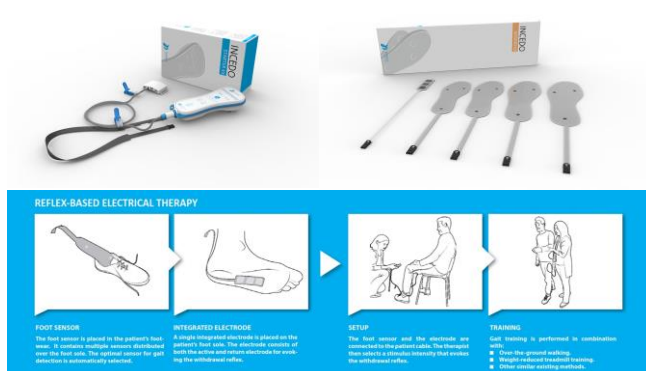
Anvendelsen af høje stimulationsintensiteter kan dog give anledning til flere problematikker. Det findes negativt, at det udover den i forvejen smertefulde stimulation (Andersen et al. 1995; Richard et al. 2015) findes nødvendigt at påføre patienten yderligere smerte. Dette aspekt forekommer problematisk hos de patienter, såsom apopleksipatienter med perifer neuropati, hvor der ses en forstyrrelse i deres smerteperception(Borsook 2012). En anden konsekvens med habituering af NWR er tiden, der går efter habituering indtræder, til at terapeuten får tilpasset intensiteten. Denne spildtid vil betyde at behandlingsseancen ikke udnyttes optimalt. Det er som tidligere nævnt muligt at reducere habituering ved ændring af stimulationsplaceringen (Dimitrijevic & Nathan 1970; Dimitrijevic & Nathan 1971), men dette vil også kræve ekstra tid under behandlingsseancen.

1.7 Teknologier til stimulation af den nociceptive afværgerefleks (NWR)

Der er gennem tiden anvendt flere forskellige teknologier til rehabilitering af gangfunktionen og til korrektion af dropfod, hvor der gøres brug af elektrisk stimulering. Teknologierne anvender forskellige teknikker, herunder overfladeelektroder eller implantater. Desuden gør teknologierne også brug af

fodkontakter og accelerometre til bestemmelse af tidspunktet for stimulering. Disse teknologier har eksisteret gennem flere år, men er ikke særlig udbredt i klinisk praksis. (Luzio de Melo et al. 2015)

Teknologien INCEDO, udviklet af Nordic NeuroSTIM, er en teknologi, der anvendes til behandling af hjerneskadepatienters gangfunktion. Systemet består af en controller, en hælkontakt der udløser stimulationen og en sål med integrerede stimulatorfelter, hvilket fremgår af Figur 7. INCEDO bygger på det førromtalte ReflexFET princip, hvor FES af NWR anvendes i terapeutisk øjemed til rehabiliteringen af apopleksipatienters gangfunktion. (NeuroSTIM)



Figur 7: INCEDO stimulationsenhed. På billedet ses controller, stimularelektroder og manual (Nordic NeuroSTIM 2014)

Stimulationstypen, der er integreret i systemet, er tidligere blevet testet i et studie af Laursen et al. (2015).

Studiets formål var at teste habituering af NWR, ved stimulation af svangen, på raske forsøgspersoner under gang på gangbånd. I studiet blev der anvendt to forskellige stimulationsparadigmer.

Det ene af de to stimulationsparadigmer var et såkaldt deterministisk stimulationsparadigmer med faste stimulationsparametre, det vil sige faste værdier for pulsbredde (1 ms.), intertogsfrekvens (15 Hz.) og pulstogsvarighed (200 Hz). Den ene af de to stokastiske typer var med varierende pulsbredde (0,5-1,5 ms.) og fast intertogsfrekvens (15 Hz.) og fast interpulsfrekvens (200 Hz). Det sidste af de to stokastiske typer var med varierende intertogsfrekvens (10-30 Hz.) og interpulsfrekvens (200-300 Hz.) og fast pulsbredde (1 ms.)

Studie viste at det stokastiske paradigme med varierende pulsbredde (0,5-1,5 ms.) gav det bedste resultat med henblik på at mindske habituering. De resterende to stimulationstyper viste ikke samme positive effekt på habituering, som det stokastiske paradigme med varierende pulsbredde. I studiet var

interstimulifrekvensen bestemt ud fra gangcyklussen, hvilket betød at stimulationen fandt sted fra hæløft til hæl sæt. Til dette formål blev en hælkontakt anvendt, der fungerede som udløser for stimulationen. (C. Laursen et al. 2015)

1.8 Sammenfatning

Fra de ovenstående afsnit ses det, at apopleksi er en udbredt sygdom på national og international plan. (Orban-Kis et al. 2016; Wæhrens et al. 2009, s.109) Følgerne efter apopleksi kan være kognitive, sensoriske og motoriske, hvilket afhænger af skadens placering og omfang. (Schulze 2010 s. 403) Til behandling af de motoriske følger findes forskellige behandlingsteknikker. Her anvendes blandt andet elektrisk stimulering af NWR til genoptræningen af apopleksipatienters gangfunktion. Effekten af dette er undersøgt i flere studier (Bathien & Bourdarias 1972). Her har de seneste studier vist anvendelsen af teknikken ReflexFET er gunstig til genoptræning af gangfunktionen hos apopleksipatienten (Spaich et al. 2014).

Genoptræningen bestod af intensiv fysisk træning i kombination med elektrisk stimulering under patientens fod med henblik på at udløse en respons fra den nociceptive afværgerefleks under svingfasen (Spaich et al. 2009). I det at stimulering sker under hvert enkelt skridt (Bathien & Bourdarias 1972; Spaich et al. 2009; Spaich et al. 2014), vil der over tid være en risiko for habituering af refleksen. Dette vil mindske responset og betyde manglende understøttelse af det afficerede ben under træning af gangfunktionen (Bilag1: VEK ansøgning).

Grundet konsekvenserne med habituering har flere studier undersøgt forskellige variationer af stokastisk elektrisk stimulation af NWR på apopleksipatienter (Dimitrijevic 1973; Dimitrijevic et al. 1972; C. B. Laursen et al. 2015). I studierne var stimulationen ikke anvendt som under gangfunktionen, men hvor patienten i stedet var siddende eller liggende. Desuden blev der anvendt lange interstimulitider (ISI), dvs. stimulationspauser på over ét sek. (Fuhrer 1973; Fuhrer 1977; Fuhrer 1972; Von Dincklage et al. 2013; Fuhrer 1976), hvilket ikke findes relevante til rehabilitering af gangfunktionen, hvor det ønskes at stimulere under hvert skridt. Derudover har studiet af CB Laursen et al. (2015) vist, at habituering kan reduceres ved brug af stokastisk stimulation på raske forsøgspersoner (C. B. Laursen et al. 2015).

Formålet med dette projekt er derfor at undersøge forskelle ved brug af forskellige stimulationsparadigmer til aktivering af nociceptive afværgerefleks hos apopleksipatienter i forhold til habituering af NWR.

Stimulationen vil i projektet anvendes under gang på gangbånd, hvilket betyder at der ikke kan anvendes længere interstimulitider, som er anvendt tidligere. (Fuhrer 1973; Fuhrer 1977; Fuhrer 1972; Von Dincklage et al. 2013; Fuhrer 1976). Tiden for interstimulitiden vil derfor tage udgangspunkt i metoden fra studiet af Laursen et al. (2015) og Spaich et al. (2014), hvilket betyder at stimulationen er synkroniseret med en hælkontakt, så stimulationen faciliterer gangfunktionen under svingfasen. (C. Laursen et al. 2015; Spaich et al. 2014) Dette leder op til følgende problemformulering:

2 Problemformulering

Hvilke forskelle ses i muskelaktivitet og kinematisk respons ved brug af forskellige stimulationsparadigmer til stimulering af den nociceptive afværgerefleks (NWR), hos apopleksipatienter under gang, på habituering af refleksen?

3 Metode

I det følgende præsenteres de overordnede rammer for studiedesignet. Derudover beskrives de anvendte metoder til aktivering og kvantificering af den nociceptive afværgerefleks. Desuden forklares metodiske overvejelser om randomiseringen, blinding, forsøgsprotokol, fundene fra pilotforsøget og præsentation af den anvendte forsøgsprotokol. Slutteligt præsenteres databearbejdning, statistik, litteratursøgning og etiske overvejelser.

3.1 Studiedesignets formål

Formålet med projektet var at undersøge habitueringen af NWR hos apopleksipatienter, under gang på gangbånd, ved brug af to forskellige stimulationsparadigmer ved stimulation i svangen. Forsøget var designet som et randomiseret og enkeltblindet cross-over studie. Cross-over designet blev anvendt i projektet, da det gjorde det muligt for forsøgspersonerne at agere som deres egen kontrolgruppe. (Hackshaw 2009) Cross-over designet ses i det, at forsøgspersonerne blev testet ved brug af et deterministisk og to typer stokastiske stimulation i randomiseret rækkefølge. Forsøget indeholdte, afhængig af forsøgspersonens fysiske formåen to til tre gangseancer på gangbånd med brug af de forskellige stimulationsparadigmer i randomiseret rækkefølge. Dataindsamlingen var afsat til at finde sted i perioden fra d. 13. april til d. 13 maj 2016.

3.2 Forsøgspersoner og rekruttering

I projektet var det ønsket at rekruttere forsøgspersoner i alderen 18 - 80 år, der havde været ramt af apopleksi. For at deltage i forsøget skulle forsøgspersonerne opfylde følgende in,- og eksklusionskriterier i

Tabel 1:

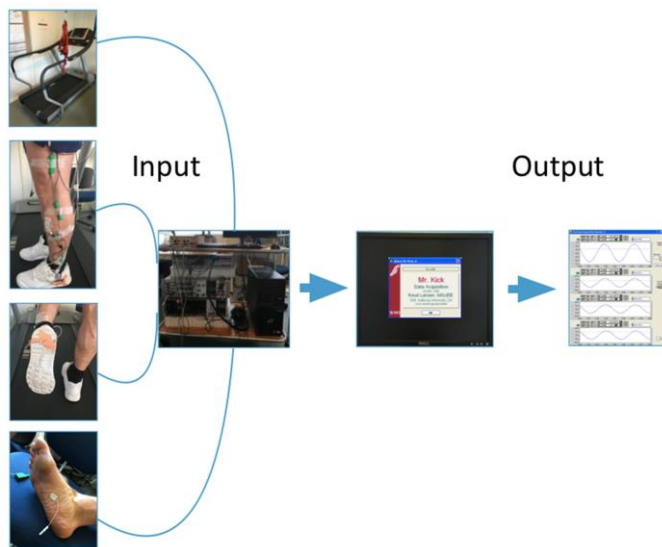
| Inklusionskriterier | Eksklusionskriterier |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Alder: 18 år - 80 år- Diagnosticeret med apopleksi- I stand til at gå 10 meter uden støtte fra anden person eller ganghjælpemiddel | <ul style="list-style-type: none">- Pacemaker- Svære sygdomme som hjerte eller lungesygdomme- Sår eller lignende på det afficerede ben- Gravid- Tidligere neurologiske, mentale eller muskuloskeletale sygdomme- Indopereret metal eller lignende i underben- Diverse former for elektrisk implantater- Alkoholproblemer /stofmisbrug/ anvender cannabis, morfin eller andre stoffer- Manglende evne til at samarbejde |

Tabel 1: In – og eksklusionskriterier for deltagelse i projektet

Forsøgspersonerne var rekrutteret gennem udvalgte træningsenheder i Region Nordjylland (Bilag 1: VEK ansøgning). Rekrutteringen bestod i første omgang ved, at terapeuterne i disse afdelinger vurderede om vedkommende opfyldte in- og eksklusionskriterier. Herefter blev der etableret kontakt mellem forsøgspersonen og de forsøgsansvarlige. Ved fremmøde blev vurderingen af in- og eksklusionskriterier gentaget.

3.3 Aktivering og kvantificering af den nociceptive afværgerefleks (NWR)

Der blev i projektet anvendt elektrisk stimulering til at udløse refleksrespons fra NWR. Her blev der anvendt procedurer for placering, stimulationstyper og identifikation af reflekstærskelværdi. Desuden blev der anvendt redskaber til at kvantificere refleksresponsen, herunder elektromyografisk måling (EMG), goniometre og Numerisk Rang Skala (NRS). Til dataindsamling blev softwaren Mr. Kick anvendt. En simplificering af metoderne for input og output til aktivering og kvantificering af afværgerefleksen, ses i Figur 8). Disse vil blive forklaret yderligere i det følgende.



Figur 8: Simplificering af input og output til aktivering og kvantificering af NWR respons. Input udgøres gangbånd, goniometre på hoften, knæ og ankel, fodkontakt, stimulelektrode og forsøgsperson. Output udgøres af EMG og kinematik.

3.3.1 Metoder til at aktivering af den nociceptive afværgerefleks (NWR)

3.3.1.1 Placering af stimulationselektrode

Til at fremkalde NWR respons blev stimulationselektroden placeret i svangen af flere årsager. Her har tidligere studier vist, at placeringen udløser det højeste muskulære refleksrespons i musculus tibialis anterior (TA) samt fleksion i knæledet (Spaich et al. 2003; Spaich 2005), hvilket findes relevant i klinisk sammenhæng, da det ønskes at udløse det mest effektive refleksrespons ved genoptræning af apopleksipatienters gangfunktion. Her er det fundet at nedsat knæ- og hoftefleksion



Figur 9: Placering af stimulationselektrode og katode.

under svingfasen er nødvendig for en hensigtsmæssigt gangfunktion. Den nedsatte fleksion i knæ- og hofteled kan resultere i et kompenserende gangmønster, såsom manglende evne til at løfte foden fra underlaget (Shumay-Cook & Woollacott 2007, s.368). Katoden blev placeret på dorsum af foden (7,5cm x 10cm Axelgaard manufacturing Co., Ltd® PALS Platinum model 895340). Kontrol af stimulationselektrodens rette placering skete ved, at forsøgspersonen skulle føle, at stimuleringen var lokaliseret i svangen af foden og ikke radierende (Andersen et al. 1999). Placeringen af stimulationselektroden blev godkendt af begge forsøgsansvarlige inden opstart af næste procedure.

3.3.1.2 Stimulationsparadigmer

Der blev anvendt to forskellige former for stimulationsparadigmer til at fremkalde respons fra afværgerefleksen. To af de tre typer af stimulation var indenfor det stokastiske paradigme. Definitionen af typerne indenfor stimulationsparadigmerne ses i nedenstående Tabel 2:

| Deterministisk stimulationsparadigme | Stokastisk stimulationsparadigme (varierende pulsbredde) | Stokastisk stimulationsparadigme (varierende frekvens) |
|---|---|---|
| 4 pulstog med frekvens på 15 Hz af: <ul style="list-style-type: none">• 5 x impulser (1 ms. pulsbredde)• Frekvens på 200 Hz .med en totallængde på 221 ms. | 4 pulstog med frekvens på 15 Hz af: <ul style="list-style-type: none">• 5 x impulser (varierende pulsbredde: 0,5-1,5 ms.)• Frekvens på 200 Hz. med en totallængde på 221 ms. | 4 pulstog med varierende frekvens på 10 - 30 Hz. af: <ul style="list-style-type: none">• 5 x impulser (1 ms. pulsbredde)• Varierende frekvens: 200 - 300 Hz .med en totallængde på 221 ms. |

Tabel 2: Typer af stimulationsparadigmer, som blev anvendt under forsøget.

3.3.1.2.1 Deterministisk stimulationsparadigme

Det deterministiske stimulationsparadigme med fem impulser á 1 ms. pulslængde med 200 Hz blev anvendt i dette studie, da paradigmet er det mest anvendte til forskning af NWR (Emborg et al. 2011; Spaich et al. 2011; Spaich et al. 2014). Et deterministisk stimulationsparadigme med netop 15 Hz. blev anvendt, da 15 Hz. resulterer i den største dorsalfleksion i anklen sammenlignet med 30 Hz.(Spaich et. al 2009), hvilket findes relevant for apopleksipatienter med dropfod(Shumay-Cook & Woollacott 2007, s.363). Paradigmet blev derfor valgt som referencestimuleringen for at undersøge graden af habitueringen af de deterministiske stimulationer.

3.3.1.2.2 Stokastiske stimulationsparadigmer

Det stokastiske paradigme blev anvendt grundet en formodning om at kunne mindske graden af habituering(Dimitrijevic 1973; Laursen et al. 2015). Med stokastisk stimulation menes det at kunne stimulere forskellige (Dimitrijevic 1973).For en mere detaljeret beskrivelse af det stokastiske stimulationsparadigme henvises til problembaggrundens afsnit "*Habituering af den nociceptive afværgerefleks (NWR)*". Det stokastiske paradigme med varierende pulsbredde på 0,5-1,5 ms. blev anvendt med henblik på at teste paradigmets mulige dishabitueringseffekt under gang. Studie af Laursen et.(2015) har tidligere vist en dishabituering afværgerefleks hos raske mindskes ved brug af dette paradigme(C. B. Laursen et al. 2015), hvilket gjorde det relevant at undersøge om det samme kunne ses hos apopleksipatienter ved brug af paradigmet.

Et stokastisk stimulationsparadigme med varierende frekvens på 10-30 Hz. blev anvendt i dette studie, da studier har vist at en ændring i frekvensen kan have dishabituende effekt.(Dimitrijevic et al. 1972; C. B. Laursen et al. 2015). En varierende interpulstogfrekvens på 200-300 Hz. blev anvendt, da disse er vist som værende det mest effektive til at fremkalde EMG respons udløst fra NWR(Dimitrijevic & Nathan 1968; Dimitrijevic 1973; Meinck et al. 1981; Sandrini et al. 1993; Sandrini et al. 2005), hvilket hypotiseres til at kan have en dishabituende effekt.

3.3.1.3 Bestemmelse af stimulationsintensitet

Til at identificere tærsklen for afværgerefleksen, som senere blev anvendt som udgangspunkt for til bestemmelse stimulationsintensitet under gang, blev en software anvendt. Softwaren beregner den eksakte stimulationsintensitet, hvor der i 50 procent af tilfældene udløses respons fra afværgerefleksen. Hertil anvendes stimulation, der er bestående af ét enkelt deterministisk pulstog. Softwaren gør brug af en trappemodell, hvor intensiteten øges med 2 mA af gangen, hvorefter at intensiteten sænkes med 2 mA af gangen indtil reflexen ikke kan detekteres. Dette gentages derefter med 1,5 mA, 2 x 1 mA og 0,5 mA. I disse trin justeres intensiteten indtil softwaren identificerer en 100 procent stigning af EMG aktivitet i forhold til musklens hviletilstand.(Jensen et al. 2015)

Efter identifikation af NWR ved brug af software, blev intensiteten multipliceres med faktor 0,5-2 (Von Dincklage et al. 2013; Andersen et al. 1999; Spaich et al. 2009) for at finde intensiteten, der udløste NWR respons hos forsøgspersonerne under gang på gangbånd. Denne intensiteten blev bestemt ved at forsøgspersonen gik ved selvvalgt hastighed. Multipliceringen skete trinvis mens at forsøgspersonen udtrykte sin smerteintensitet ud fra Numerisk Rangskala(NRS). Dette skete i kombination med, at forsøgspersonen tilkendegav om vedkommende var i stand til at kunne gå 10 minutter med intensiteten. Intensiteten blev op – og nedreguleret indtil forsøgspersonen fandt intensiteten mulig.

3.4 Kvantificering af reflexresponsen

3.4.1 Elektromyografi (EMG)

EMG målingerne blev foretaget på TA. Muskelaktiviteten i denne muskel findes relevant at registrere, da aktivering af afværgerefleksen vil skabe øget muskelaktivitet i musklen i starten af svingfasen(Spaich 2005, s. 18). Ydermere bidrager TA til dorsalfleksion i ankelledet(Shumay-Cook & Woollacott 2007), hvor nedsat aktivitet i musklen spiller en væsentlig rolle i dropfodsmønsteret hos den hemiplegiske patient (Balaban & Tok 2014).



Figur 10: Placering af EMG referenceelektrode. Øverste og nederste elektrode er EMG elektroder mens den midterste er referenceelektroden

Under forsøget blev der anvendt overfladeelektroder (Ambu Neuroline 720 single patient surface electrode 72001-K/12), ved anvendelse af en bipolar konfiguration, til måling af muskelaktiviteten i TA. Overfladeelektroderne måler, sammenlignet med nålelektroder, en global aktivitet i musklen (Rash 2008), hvilket findes anvendelig i dette projekt. Desuden findes metoden reproducerbar, ikke associeret med smerter og fordelagtig ved måling under bevægelse (Rash 2008). De tre overfladeelektroder var placeret på muskelbugen af TA, hvor placeringen skete ud fra en standardiseret manual (Hermens et al. 1999). Afstanden mellem elektroderne var cirka to millimeter, hvor referenceelektroden var placeret i midten, hvilket vises i Figur 10. Low- og highpass filtrene for EMG forstærkere var indstillet til henholdsvis 10 og 500 Hz. Samplingsfrekvensen var ud fra Nyquist lov, indstillet til 2000 Hz, hvilket var svarende til minimum det dobbelte af EMG signalets maksimale frekvens (Webster 2010). Det muskulære refleksrespons blev analyseret i perioden 250-500 ms. Efter stimulationsstart (Spaich et al. 2009; Lauersen et al. 2015).

3.4.2 Goniometre

Under forsøget blev der anvendt elektroniske goniometre, hvilket ses i Figur 11, til at kvantificere det kinematiske respons, fra hælløft til hælisset, i det sagitale plan for henholdsvis hofte-, knæ- og ankelled. Disse tre led menes at være mulig at påvirke ved stimulation af svangen til udløsning af NWR respons. Disse led anses dermed som værende valid med hensyn til kvantificering af kinematisk respons udløst af afværgerefleksen (Spaich et al. 2003; Spaich et al. 2006; Andersen et al. 2005). Goniometrenes "off-set" blev kalibreret inden hvert forsøg, hvilket var med til at sikre validiteten af data. Desuden anvendes kalibreringen til at omdanne det kinematiske signal fra volt til grader. Til dette formål blev *Appendiks 1: Kalibrering af goniometre* anvendt. Desuden blev der anvendt en standardiseret manuel til korrekt placering af goniometre (Jakobsen et al. 2016), hvilket var med til at højne reliabiliteten af data. De kalibrerede elektroniske goniometre på hofte-, knæ- og ankelled var low pass filtered / (Butterworth, 25 Hz, no phase lag) (Spaich et al. 2009; Lauersen et al. 2015). Goniometrene var af modellen Twinaxis.



Figur 11: Elektroniske goniometre på ankel og knæ. Hoftegoniometre fremgår ikke af figuren.

3.4.3 Numerisk Rangskala (NRS)

NRS er en subjektiv og verbal 11-punkts skala fra 0-10, hvor værdien 0 er udtryk for ingen smerter og værdien 10 udtrykker den værst tænkelige smerte. NRS anvendes til smertevurdering i forskning og i klinisk praksis (Coll et al. 2004; Paice & Cohen 1997). NRS blev ikke direkte anvendt til at kvantificere den afværgerefleksen, men til at sikre, at forsøgspersonerne ikke fandt stimulationsintensiteten for smertefuld.

Derudover blev skalaen anvendt i forbindelse med bestemmelse af den rette stimulationsintensitet under gang på gangbånd.

3.5 Indledende test

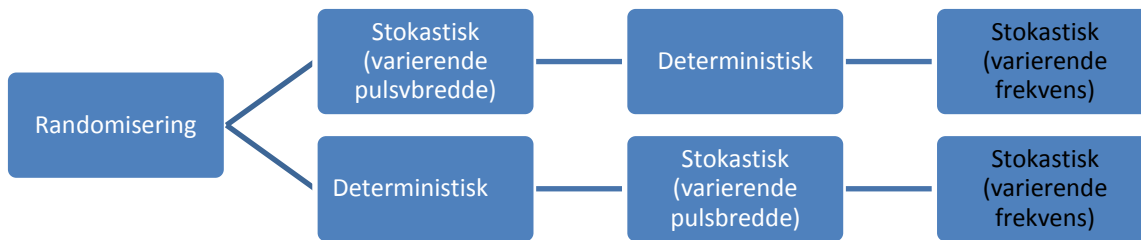
3.5.1 Modified Ashworth Scale

Da spasticitet kan resultere i enten øget eller sænket reflekstærskelværdi (Andersen 2007; Bensoussan et al. 2006) blev forsøgspersonerne testet for dette i den indledende fase. Desuden har spasticitet indflydelse på muskelaktiviteten samt medfører stivhed, hvilket fører til komponerende bevægelser under gang. (Shumay-Cook & Woollacott 2007, s.361) Til dette formål blev Modified Ashworth Scale anvendt. Testen undersøger udvalgte primære fleksor,- og ekstensor muskler mens patienten er ryg,- eller maveliggende. Under testen forholder patienten sig passivt, mens at testeren undersøger de udvalgte muskler. Testscoren består af seks niveauer (0,1,1+,2,3,4), hvor nul er "no increase in muscle tone" og fire er "affected part(s) rigid in flexion or extension". (Bohannon & Smith 1987) Under forsøget blev følgende muskelgrupper testet: Hofteflektorer, hofteekstensorer, knæflektorer, knæekstensorer, ankelplantarflektorer og ankeldorsalflektorer. En udbydende forklaring om testen findes i *Bilag 2 :Modified Ashworth Scale*.

3.6 Randomisering

Randomiseringen blev i projektet benyttet til at bestemme rækkefølgen for anvendelsen af stimulationsparadigmerne. Til dette formål blev programmet *List Randomizer* anvendt til at randomisere stimulationsparadigmerne (Haahr 1998). Randomiseringen var relevant til bestemmelsen af rækkefølgen af udførelsen, da faktorer som tilvænning og træthed kan have indflydelse på resultaterne. Randomisering var desuden med til at sikre, at de forsøgsansvarlige ikke kunne influere på rækkefølgen af randomiseringen. Randomiseringsskemaet ses i *Appendiks 2: Randomisering*.

Af hensyn til forsøgspersonerne indgik kun stimulationsparadigmet med deterministiske og paradigmet med stokastisk (varierende pulsbredde) i randomiseringen. Dette skyldes at det på forhånd var formodet, at nogle af forsøgspersonerne ikke ville være i stand til at gennemføre mere end to gangseancer, grundet lavt funktionsniveau. Derfor blev det stokastiske paradigme, med varierende frekvens, kun anvendt hvis forsøgspersonen var i stand til at gennemføre en tredje gangseance. Af samme årsag var det stokastiske stimulationsparadigme med varierende frekvens altid placeret i slutningen af forsøgsseancen, hvilket fremgår af Figur 12.



Figur 12: Randomisering til anvendte cross-over design (udarbejdet efter Hackshaw, 2009, s. 59). Stokastisk (varierende frekvens) ses markeret med sort, da det kun anvendes, hvis forsøgspersonen fandt det muligt efter at have gennemført de to forrige gangseancer med stimulation.

3.7 Blinding

I projektet blev blinding anvendt til at forebygge og sikre, at forsøgspersonerne ikke havde indflydelse på resultatet. Blindingen var her med til at reducere bias i resultaterne fra dataindsamlingen i forhold til at undgå at påvirke forsøgspersonernes respons på interventionen (Karanicolas et al. 2010). Der var her ønsket at undgå, at forsøgspersonernes forventning om forskellighed af paradigmerne, havde indflydelse på resultaterne. For at undgå disse selektionsbias var forsøgspersonerne ikke bekendt med stimulationsparadigmerne under forsøget. (Hackshaw 2009; Karanicolas et al. 2010). Det blev ikke fundet muligt at blinde de forsøgsansvarlige under dataindsamling og databearbejdning.

3.8 Forsøgsprotokol

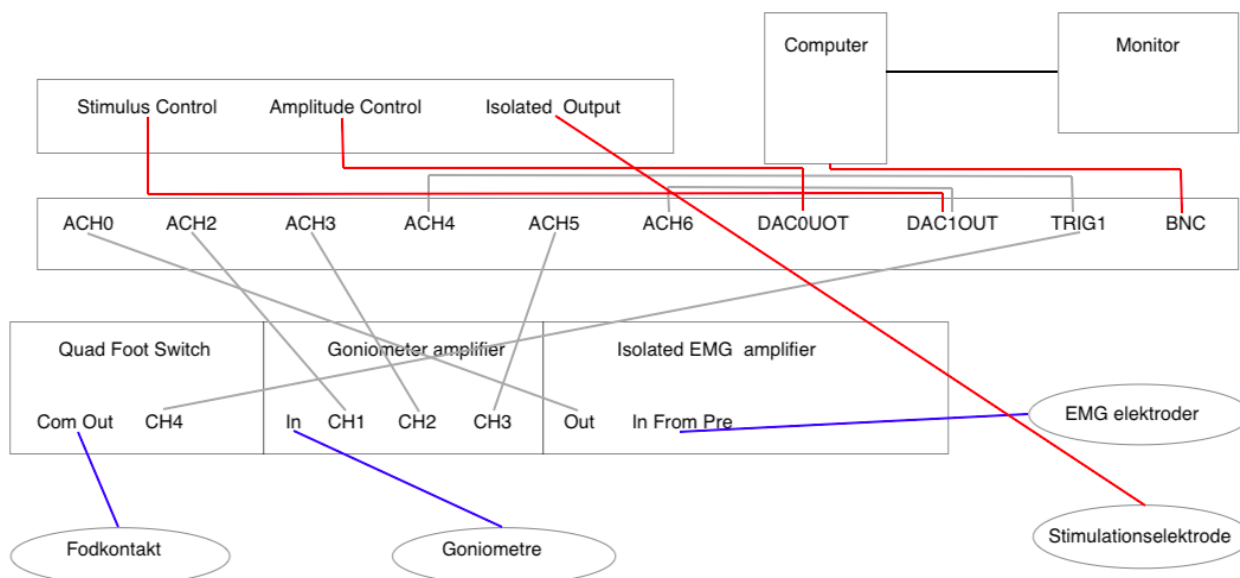
I det følgende præsenteres den eksperimentelle forsøgsprotokollen og dens anvendelse i dette studie. Her præsenteres formålet og opbygningen af forsøgsprotokollen og brugen af Standard Operate Procedure (CRF). Derudover forklares overordnet om protokollens 16 procedurer forsøget bestod af.

For at sikre homogenitet ved udførelsen af undersøgelserne indeholdte forsøgsprotokollen nøje instruktioner og en plan for gennemførelsen af forsøget. (Devereaux et al. 2005)

Formålet med forsøgsprotokollen var at fremme standardiseringen af den verbale kommunikation til forsøgspersonen, opsætning og kontrol af software og hardware, randomiseringen af stimulationsparadigmerne, påsætning af diverse elektroder og til databehandling.

3.8.1 Eksperimentel opsætning af hardware

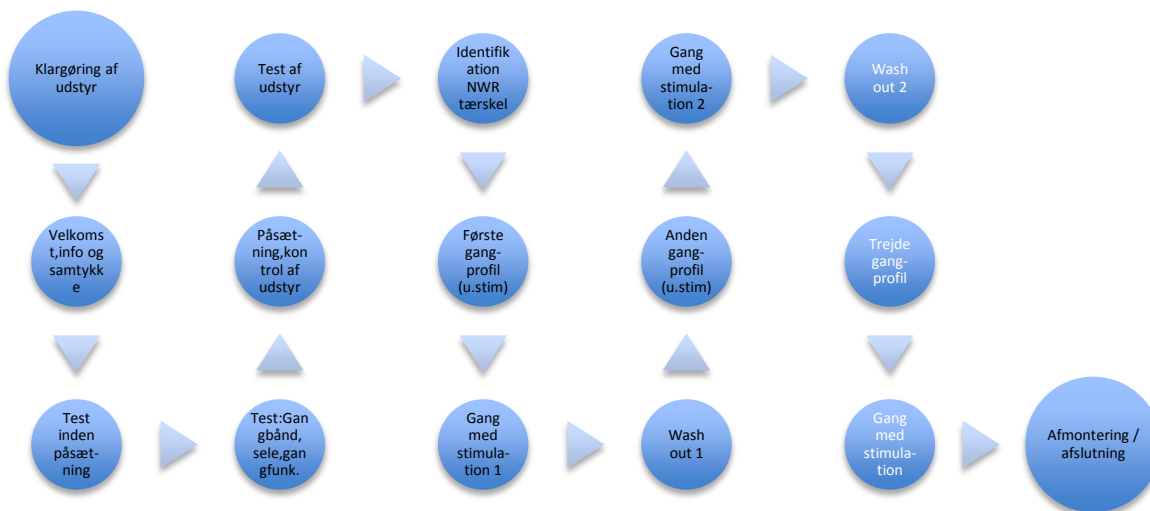
I projektets tidlige fase blev der udarbejdet en eksperimentel opsætning af hardware. Hardwaren bestod af monitor, computer, stimulationsenhed, connector boks, styringsenhed for fodkontakt og forstærkere, hvilket ses i Figur 13. Opsætningen var specifikt komponeret, så den passede til projektets formål. Den resterende del af den eksperimentelle opsætning, input output, ses i en simplificeret udgave i Figur 8, der tidligere er blevet præsenteret under afsnittet "Aktivering og kvantificering af den nociceptive afværgerefleks (NWR)".



Figur 13: Eksperimentel opsætning af hardware. Stregerne symboliserer ledningerne, der kombinerer enhederne. Blå indikerer forbindelserne mellem styringsenhed for fodkontakt, forstærkere og dertilhørende udstyr. Rød indikerer forbindelse mellem stimulationsenhed og connectorboks. Sort indikerer forbindelse mellem computer og monitor.

3.8.2 Procedurer i forsøgsprotokollen

Forsøgsprotokollen indeholdte en nøje beskrivelse af hvert procedure. Forsøgsprotokollen for dette projekt bestod af flere trin, hvilket ses i Figur 13. Aktiviteterne under hver procedure blev udført i kronologisk rækkefølge og blev kaldt: 1.Procedure: Klargøring af udstyr 2.Procedure: Velkomst, information og samtykke..... 16. Procedure: Afmontering/afslutning. Ud fra forsøgsprotokollen blev der udarbejdet en Case Report Form (CRF)(Appendiks 3: CRF). CRF'en er et dokument, der fungerer som et selvstændigt datadokument for hver enkelt forsøgsperson(GCP enheden). Udover at agere som dokument for data (Randomiseringsnummer, sygdomshistorik, Modified Ashworth Scale score, NRS score, stimulationsintensiteter, gangtempo mm.), blev CRF'en også anvendt som tjekliste, der sikrede at samtlige procedure blev udført korrekt.



Figur 13: De 16 procedurer i forsøgsprotokollen. De tre sidste procedurer (markeret med hvid skrift) blev kun anvendt, hvis forsøgspersonen fandt det muligt efter at have gennemført de forrige procedurer.

Forsøgsprotokollens procedure 1-6 omhandler "Klargøring af udstyr", "Velkomst information og samtykke", "Test inden påsætning", "Test af gangbånd, selesystem og gangfunktion", "Påsætning og kontrol af udstyr", "Test af udstyr". I disse procedurer blev deltagerinformationsbrev (Appendiks 4: Deltagerinformationsbrev version 2), in- og eksklusionskriterier og den informerede samtykkeerklæringen (Bilag 3: Samtykkeerklæring) gennemgået med forsøgspersonen. Herefter blev forsøgspersonens sygdomshistorik indhentet, hvorefter at vedkommende blev testet for spasticitet i UE ved brug af Modified Ashworth Scale (Bilag 2: Modified Ashworth Scale).

Herefter blev forsøgspersonen introduceret for selesystemet og gang på gangbåndet. Desuden blev den selvvalgte ganghastighed, hvor forsøgspersonen fandt det muligt at gennemføre 10 minutters gang uden pause fundet. Hastigheden blev begrænset til max 3 km/t (Spaich et al. 2009). Herefter blev udvalgte steder på forsøgspersonenes underkæbber klargjort, så der var optimal kontakt mellem hud og udstyr. Dernæst blev goniometre, EMG elektroder, fodkontakt og stimulationselektrode placeret. Placeringen af stimulationselektroden blev kontrolleret med henblik på at sikre at stimuleringen følte lokal og ikke radierende. Herefter blev intensiteten op- og nedreguleret for at introducere forsøgspersonen for hvordan stimulering følte.

Dernæst, i Procedure nr. 7: Identifikation af reflekstærsklen blev reflekstærskelværdien identificeret ved hjælp af software. Under den første del var forsøgspersonen stående med støtte til en stol. Herefter var det ønsket at finde stimulationsintensiteten, der skulle anvendes under gangseancen. Denne intensiteten blev

bestemt ved, at forsøgspersonen gik ved selvvalgt hastighed mens at refleksfølskelværdien, som var identificeret i den stående stilling, blev multipliceres med en faktor 0,5-2. Multiplicering skete trinvis mens forsøgspersonen udtrykte sin smerteintensitet ud fra NRS score. Bestemmelsen af den endelige intensitet skete i kombination af NRS og en subjektiv tilkendegivelse fra forsøgspersonen i forhold til om vedkommende fandt det muligt at gennemføre 10 minutters stimulation med intensiteten.

Procedurer 8-16 indeholdte gangprofiler, gang med stimulation, wash out perioder og afslutning.

Gangprofilerne bestod af 30 gangcyklusser og fandt sted inden hver gangseance med stimulation.

Gangseancerne med stimulation havde en varighed af 10 minutter, hvor rækkefølgen af stimulationsparadigmer var afhænger af randomiseringen. Efter hver gangseance med stimulation var der afsat en 30 minutters wash out periode. Herefter blev udstyret afmonteret, hvorefter at forsøget blev afsluttet. For mere en mere detaljeret beskrivelse af de 16 procedurer i forsøgsprotokollen, henvises til

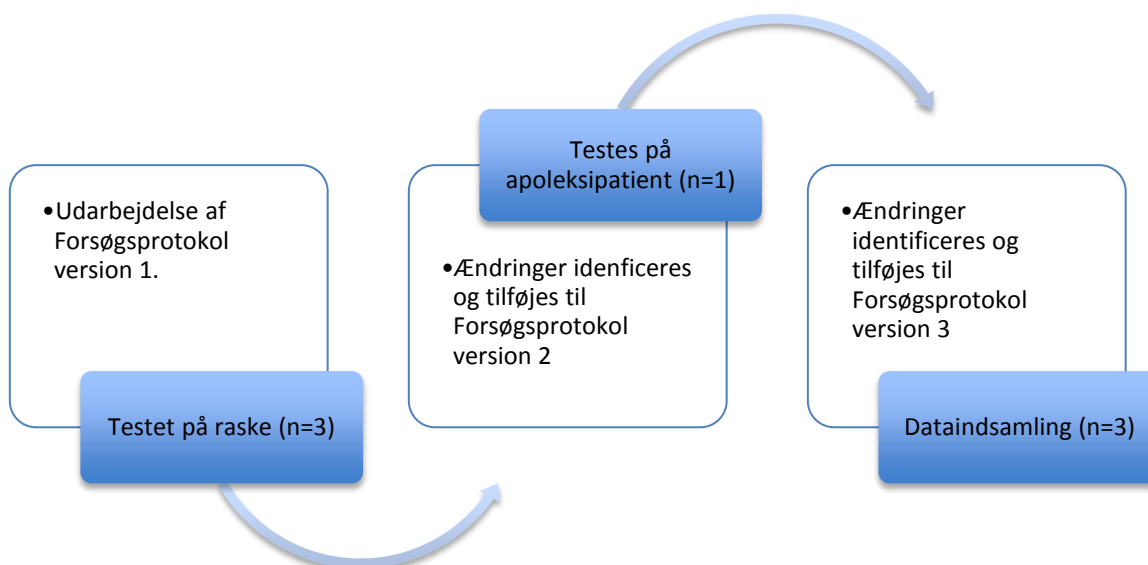
Appendiks 5: Forsøgsprotokol

3.9 Pilotforsøg

I det følgende forklares formålet og anvendelsen af pilotforsøgene i projektet. Desuden præsenteres de væsentligste ændringer i forsøgsprotokollen, der blev foretaget efter udførelsen af pilotforsøgene.

Inden de endelige forsøg på apopleksipatienter, blev der udført en række pilotforsøg. Formålet med pilotforsøgene var at sikre forsøgsprotokollens reliabilitet og anvendeligheden af de enkelte trin i protokollen. Desuden havde pilotforsøgene til formål at vurdere faktorer såsom tidsforbrug og sikkerhed.(Thabane et al. 2010; Blessing & Chakrabarti 2009)

Pilotforsøgene blev indledningsvis udført på tre raske forsøgspersoner for at sikre, at forsøget kunne gennemføres sikkerhedsmæssigt forsvarligt og uden afbrydelser(Thabane et al. 2010; Blessing & Chakrabarti 2009). Under udførelsen af pilotforsøgene på de raske, blev protokollen nøje fulgt for sikre, at forsøget blev udført så virkelighedsnært som muligt.(Thabane et al. 2010; Blessing & Chakrabarti 2009) På baggrund af erfaringerne fra pilotforsøgene med de raske forsøgspersoner blev protokollen testet på én forsøgsperson, der havde været ramt af apopleksi. Pilotforsøget med apopleksipatienten blev foretaget, da der kan være stor forskel på raske og syge forsøgspersoner .(Thabane et al. 2010; Blessing & Chakrabarti 2009) Erfaringerne fra pilotforsøgene blev diskuteret i samråd med forsøgspersonerne, så deres erfaringer kunne inddrages i den endelige forsøgsprotokol.(Thabane et al. 2010; Blessing & Chakrabarti 2009) Pilotforsøgenes indflydelse på udarbejdelsen af den endelige forsøgsprotokol fremgår af Figur 15.



Figur 15: Pilotforsøgenes indflydelse på den endelige forsøgsprotokol (version 3) for projektet. n = antal forsøgspersoner.

3.9.1 Ændringer af metode og udstyr

Der blev på baggrund pilotforsøget identificeret dele af metoden og udstyret, der blev fundet nødvendig at ændre inden de endelige forsøg, hvilket ses i Tabel 3. For uddybende forklaring af disse ændringer henvises til *Appendiks 6: Pilotforsøg*.

| Under pilotforsøg | Efter pilotforsøg |
|--|---|
| Manuel metode til reflekstærskelværdi | Automatiseret software til reflekstærskelværdi |
| NWR tærskelværdi registreres mens forsøgsperson er siddende | NWR tærskelværdi registreres mens forsøgsperson er stående |
| Bipolar konfiguration med referenceelektrode som velcrobånd med integreret metalring | Bipolar konfiguration med referenceelektrode placeret i midten. |

Tabel 3 : Ændringer af metode og udstyr efter pilotforsøg.

3.9.2 Ændringer i kommunikationen med forsøgspersonen

Pilotforsøget synliggjorde også aspekter omhandlende kommunikationen mellem forsøgspersonen og de forsøgsansvarlige, der skulle ændres inden de endelige forsøg, hvilket præsenteres i Tabel 4. For uddybende forklaring af disse ændringer henvises til *Appendiks 6: Pilotforsøg*.

| Under pilotforsøg | Efter pilotforsøg |
|---|--|
| Ingen konkrete regler omkring samtale | Begrænsede ikke nødvendig samtale |
| Stimulation bør føles som irritationsmoment | Stimulation skal føles som smertefuld |
| Forskellige tidspunkter for gangprofiler | Gangprofiler placeres altid før gangseance med stimulation |

Tabel 4: Ændringer i kommunikation med forsøgspersonen efter pilotforsøg.

3.9.3 Diverse praktiske ændringer

Formålet med pilotforsøget var også at effektivisere udførelsen af forsøget. Dette var især vigtigt, da det var et krav at forsøget skulle gennemføres indenfor tre timer. Der blev gennem pilotforsøget fundet tiltag, der kunne sikre effektiv udnyttelse af tiden, hvor tiltagene kan ses ud fra Tabel 5. For uddybende forklaring af disse ændringer henvises til *Appendiks 6: Pilotforsøg*.

| Under pilotforsøg | Efter pilotforsøg |
|---|---|
| Procedure 5: Påsætning og kontrol af udstyr: Selen monteres inden bælte med udstyr | Procedure 5: Påsætning og kontrol af udstyr: Selen monteres efter bælte med udstyr |
| Procedure 5: Påsætning og kontrol af udstyr: Knægoniometer placeres inden EMG -referenceelektrode | Procedure 5: Påsætning og kontrol af udstyr: Knægoniometer placeres efter EMG -referenceelektrode |

Tabel 5: Diverse praktiske ændringer efter pilotforsøg.

3.10 Databearbejdning

I det følgende beskrives databearbejdningen af data fra EMG måling af TA , herunder brugen af normalisering og definering af refleksresponsen udløst af afværgerefleksen. Desuden præsenteres metoden til analyse af data fra goniometrene på hofter-, knæ- og ankelled samt brugen af kalibrering. Endvidere forklares anvendelsen af statistiske test.

3.10.1 Elektromyografi (EMG)

Refleksresponsen blev analyseret i perioden 250-500 ms. efter stimulationsstart. Her blev refleksresponsen defineret som værende differencen, ud fra Root Mean Square (RMS) mellem 30 skridt fra gangprofilerne og skridtene under stimulation. (Spaich et al. 2009; Lauersen et al. 2015)

I projektet blev normalisering anvendt til at tage højde for variationen mellem forsøgspersonerne (Burden & Bartlett 1999). Til denne normalisering af blev der indsamlet 30 skridt uden brug af stimulation, gennem proceduren *GangprofilXX*. Disse 30 skridt blev først "ensrettet" (Reaz et al. 2006) og derefter blev gennemsnitsværdien af RMS i perioden 250-500 ms. efter hælløft beregnet. Denne værdi blev anvendt som "normaliseringsværdi" til de videre beregninger.

Herefter blev alle skridt for henholdsvis "gang med stimulation" og "gang uden stimulation" (randomiseret rækkefølge) divideret med "normaliseringsværdien", hvorefter at refleksresponsen udgjorde differencen mellem disse.

Beregningen for den simplificerede beregning af refleksresponsen ses ud fra Figur 16.

$$\text{Refleksrespons i TA} = \text{normaliseret RMS af "Gang med stimulation" i perioden 250-500 ms efter hælløft} \\ - \text{normaliseret RMS af "GangprofilXX" i perioden 250-500 ms efter hælløft.}$$

Figur 16: Simplificeret udregning af muskulært refleksrespons i TA. For dybdegående forklaring se tekst ovenfor.

3.10.2 Kinematik

Det kinematiske refleksrespons blev analyseret fra hælløft til hælisset. (Spaich et al. 2009; Lauersen et al. 2015; Emborg et al. 2011) Det kinematiske respons, udløst af NWR respons i hofter- og knæled blev

beregnet ved at sammenholde hvert enkelt skridt fra henholdsvis gangprofil og gang med stimulation. Her blev det maksimale bevægelseslag i gang med stimulationen og sammenholdt med det maksimale bevægelseslag i samme analysevindue for et randomiseret skridt fra gangprofil (Spaich et al. 2006), hvilket fremgår af Figur 17.

Refleksrespons i hofte- og knæled = maks. bevægelseslag "stimulationXX" – maks. bevægelseslag "gangprofilXX".

Figur 17: Simplificeret udregning af kinematisk refleksrespons i hofte- og knæled. For uddybende forklaring se tekst ovenfor.

Ændringer i ankelkinematik blev analyseret for både dorsal - (Figur 18) og plantarfleksion (Figur 19). Her udgjorde refleksresponsen differensen mellem det maksimale bevægelseslag under stimulation fra hælløft til hælisæt. (Spaich et al. 2009)

Refleksrespons ved dorsalfleksion = maks. bevægelseslag gang med "stimulationXX" - maks. bevægelseslag af "gangprofilXX".

Figur 18: Simplificeret udregning af kinematisk refleksrespons i dorsalfleksion. For uddybende forklaring se tekst ovenfor

Refleksrespons ved plantarfleksion = maks. bevægelseslag gang med "stimulationXX" – maks. bevægelseslag af "gangprofilXX".

Figur 19: Simplificeret udregning af kinematisk refleksrespons i plantarfleksion. For uddybende forklaring se tekst ovenfor.

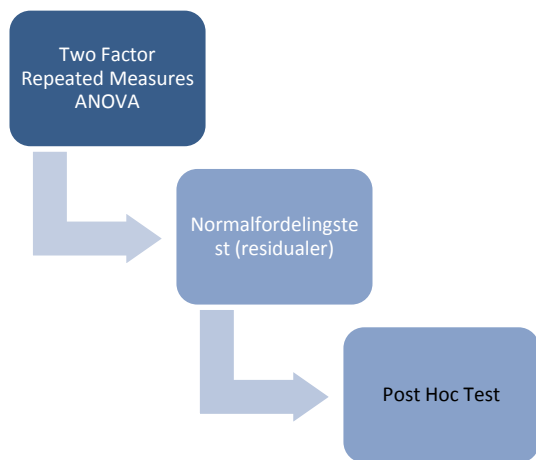
3.10.3 Habituering af den nociceptive afværgerefleks (NWR)

Habituering blev i dette studie defineret i dette som værende et fald i muskelaktivitet eller kinematisk respons.

3.11 Statistik

Til test af habituering i NWR respons, ud fra muskelaktivitet og kinematisk respons, blev der anvendt en Two Factor Repeated Measures ANOVA (2-RM-ANOVA). Denne metode blev anvendt grundet projektets crossover design, hvor samme forsøgsperson blev testet over tid med to forskellige stimulationsparadigmer. Et nonparametrisk alternativ til Two Factor Repeated Measures ANOVA (2-RM-ANOVA) er af statistiske autoriteter ikke anset som værende utilstrækkelig, især da parametriske test anses som værende robust trods manglende antagelse om normalfordeling (Zar 2014). Trods dette blev data testet for normalfordeling ved brug af normalfordelingstest ud fra residualerne. Ved statistisk

signifikans($p < 0,05$) indenfor hver af de to faktorer samt interaktionen imellem anvendes Post Hoc Test, hvilket fremgår af Figur 20.



Figur 20: Anvendelsen af statistik. Normalfordelingstest udføres på baggrund af data fra forsøgspersoner, der senere blev anvendt i Appendiks 7: Data og signifikansniveau. Markering med sort skrift ved Post Hoc Test betyder, at testen kun anvendes ved fund af statistisk signifikans($p < 0,05$).

3.12 Litteratursøgning

For at afdække relevant litteratur, blev litteratursøgningen opdelt i forskellige faser. Den initierende fase havde til formål at danne et overblik i temaerne samt indsamle empiri til problemanalysen. Den første af søgeprocessens faser omhandlede følgende temaer:

- Apopleksi
- Neurorehabilitering
- Generel elektrisk stimulering
- Elektrisk stimulering af NWR

Den initiale fase indeholdte en ustruktureret litteratursøgning i videnskabelige databaser, faglitteratur, Biblioteket.dk og Google med henblik på at danne et overblik over temaerne. Desuden blev der søgt litteratur ved søgninger i de videnskabelige databaser, der præsenteres i Tabel 6. De specifikke fritekstsøgninger blev foretaget med ved brug de ovenstående temasøgeord.

I litteratursøgningens anden fase blev der anvendt en systematisk litteratursøgning samt kædesøgninger gennem relevante artikler. I denne fase blev følgende databaser anvendt: Cochrane, CINHALL, PEDro, Web of Science og PubMed. Anvendte databaser samt begrundelse ses ud fra Tabel 6. Kædesøgningen havde til formål at give inspiration til nye søgeord i den systematiske litteratursøgning og afdække anden relevant litteratur.

| Database | Begrundelse |
|--|---|
| PubMed | Anvendes da siden er en international, medicinsk database med mere end 20 millioner artikler. I databasen er der publiceret videnskabelige artikler fra over 80 lande.(Aalborg Universitetsbibliotek 2016) |
| CINHAL | Medinddrages på baggrund af dens indhold af artikler fra blandt andet syge - og sundhedsplejersker, ergo - og fysioterapeuter .(Aalborg Universitetsbibliotek 2016) |
| Web of Science | Anvendes på baggrund af databasens indhold af artikler, bøger, konferenceindlæg og data fra forskellige videnskabelige felter herunder naturvidenskab, samfundsvidenskab, kunst og humaniora.(Aalborg Universitetsbibliotek 2016) |
| PEDro | Anvendes på baggrund af databasens indhold af fysioterapeutisk forskning, der omhandler undersøgelser, systematiske reviews og kliniske retningslinjer indenfor fysioterapi.(UCN Biblioteket 2016) |
| Det Digitale Projektbibliotek, Aalborg Universitet | Anvendes på baggrund af databasens indhold af studieprojekter, som ellers ikke er offentlig tilgængelig.(Aalborg Universitet 2016) |

Tabel 6: Benyttede databaser med begrundelse for anvendelse.

Projektets systematiske søgning bestod af en bloksøgning. Bloksøgningen samt brugen deraf ses i *Appendiks 8: Litteratursøgning*. Desuden blev der opstillet konkrete in – og eksklusions kriterier, der havde til formål at indsnævre søgningen, hvilket præsenteres i *Appendiks 8: Litteratursøgning*.

3.13 Etik

3.13.1 Godkendelser og forsøgsdokumenter

Projektet fulgte Helsinki-deklarationens II principper. Principperne omhandler etiske faktorer i forsøg, hvor der anvendes mennesker eller identificerbar menneskelig materiale og data til videnskabelig forskning.(Den Nationale Videnskabsetiske Komité n.d.) Forsøget var inden påbegyndelse godkendt af “Den Videnskabsetiske Komité for Region Nordjylland”(sagsnummer: N-20140056).

Data, herunder rådata, samtykkeerklæringer med mere, blev behandlet i overensstemmelse med bekendtgørelser fra Persondataloven og andre relevante reglementer. Data blev derfor opbevaret under omstændigheder, kun de forsøgsansvarlige havde adgang til data. Desuden blev forsøgspersonerne anonymiseret i videre sammenhænge, eksempelvis i videnskabelige artikler eller præsentationer(Bilag 1:

VEK ansøgning). Ved deltagelse i projektet var forsøgspersonerne automatisk forsikret under Patienterstatningen (Bilag 1: VEK ansøgning). Forsøgspersonerne var informeret om, at deltagelsen var frivillig og at de til enhver tid, var i deres fulde ret til at afbryde forsøget uden yderligere begrundelse. Forsøgspersonerne modtog et deltagerinformationsbrev (*Appendiks 4: Deltagerinformationsbrev*), der indeholdte alle relevante forsøgsinformationer om eksempelvis risici, nytteværdi og patientrettigheder inden forsøgets start (Bilag 1: VEK ansøgning). Dette gav forsøgspersonen mulighed for betænkningstid om deltagelse inden fremmøde (Den Nationale Videnskabetisk komite). På dagen for forsøget blev deltagerinformationsbrevet gennemgået verbalt. Dette sikrede at forsøgspersonerne deltog på baggrund af et adækvat samtykke, da vedkommende havde modtaget informationen både skriftligt og mundtligt. Under mødet havde vedkommende mulighed for at medbringe ægtefælle eller lignende samt stille opklarende spørgsmål om forsøget. Denne grundige information var særdeles vigtig for studiet, da det blev udført på apopleksipatienter, hvilket kan være en meget følsom patientgruppe. Dette skyldes, at der hos apopleksipatienter ofte ses afasi, nedsat opmærksomhed og kognitive vanskeligheder (Slyter 1998). Efter gennemgangen af deltagerinformationsbrevet (*Appendiks 4: Deltagerinformationsbrev*) og samtykkeerklæringen (Bilag 3: Samtykkererklæring), tilkendegav forsøgspersonen sit adækvate samtykke skriftligt.

3.13.2 Ethiske faktorer ved elektrisk stimulering

Ved generel brug af elektrisk strøm til stimulering af menneskelig væv, findes det nødvendigt at tage en række etiske forbehold med henblik på at højne sikkerheden hos forsøgspersonerne. Det findes eksempelvis ikke etisk forsvarligt at anvende elektrisk stimulation på gravide og hos personer med hjerteproblemer (Eriksen 2014; Wesner & Hickie 2013), hvilket også var årsagen til at disse personer var en del af dette projektets eksklusionskriterier.

Med elektrisk stimulation er det muligt at påvirke nerver og muskler. Her er hjertet det mest sensitive væv i kroppen, hvor få μA stimulationer kan påvirke hjerterytmen. Denne fibrillation kan medføre, at hjertet begynder at arbejde arytmisk. I dette tilfælde vil der efter tre til fire minutter opstå alvorlige skader i hjernen på grund af iltmangel (Eriksen 2014; Wesner & Hickie 2013). Derfor var der under udførelse af forsøget altid en hjertestarter i nærheden af laboratoriet. Derudover var alt elektronisk udstyr tilkoblet en isolationstransformer med henblik på at undgå ulykke ved eksempelvis lynnedslag. (Wesner & Hickie 2013; Aalborg Universitet 2014) Af andre tiltag for at minimere risikoen for hjerteforstyrrelser, var referenceelektroden placeret, så tæt som muligt på TA, da det anbefales, at strømmen forløber over kortest muligt afstand fra stimulationsstedet (Elsenaar 2007).

Ved generel elektrisk stimulering af muskler vil der være en risiko for, at forsøgspersonen oplever muskelkramper (Elsenaar 2007). Dette kan være smertefuld og kan ved en langvarig påvirkning medføre

nerve - eller muskelskade(Wesner & Hickie 2013). I tilfælde af muskelkramper ville forsøget have blevet standset, hvorefter det i samråd med forsøgspersonen ville afklares om forsøget skulle fortsættes. I projektet blev der taget forbehold for abnormaliteter i apopleksipatienternes smerteopfattelse. Dette blev fundet nødvendigt, da forsøget udføres på patienter med apopleksi, hvor der kan være tilfælde af abnormaliteter i smerteopfattelsen.(Schulze 2010, s.399) Disse abnormaliteter være i form af lidelser, såsom hyperalgesi eller analgesi(Wæhrens et al. 2009 s. 63), hvilket betyder at apopleksipatienten kan have svært ved at vurdere intensiteten af stimulationen. Derfor var de forsøgsansvarlige særligt opmærksomme på registrering af smerter under forsøget. Til dette formål var blandt andet NRS anvendt som en indikator for smertevirkningen, da skalaen kan registrere ændringer i intensiteten af smerten(Maribo 2005). Ligeledes kræver apopleksipatienter særlig opmærksomhed under forsøget, da de kan have kognitive vanskeligheder(Slyter 1998), hvilket der blev taget højde for gennem konstant kommunikation med forsøgspersonen under forsøget. Desuden var de forsøgsansvarlige særlig opmærksom på apopleksipatientens fysiske og nonverbale tegn. De forsøgsansvarlige havde også fokus på at være i tæt kontakt med forsøgspersonen under hele forsøgsseancen, hvis der var behov for pludselig assistance.

4 Resultater

I det følgende afsnit præsenteres de væsentligste resultater til besvarelse af projektets problemformulering omhandlende habituering af afværgerefleksen ved anvendelse af forskellige stimulationsparadigmer.

4.1 Demografi og deskriptiv data

4.1.1 Demografi

Demografisk data for hver de tre forsøgspersoner, der indgik i forsøget præsenteres i Tabel 7.

| FP nr. | Køn | Alder (år) | Tidspunkt for seneste CVA(år/mdr.) | Placering af CVA | Antal CVA tilfælde |
|--------|-----|------------|------------------------------------|------------------|--------------------|
| 1 | M | 79 år | 4 år/3 mdr. | Venstre | 2 |
| 2 | M | 52 år | 2 år/4 mdr. | Højre | 1 |
| 3 | M | 68 år | 5 mdr. | Højre | 1 |

Tabel 7: Demografisk data for de tre forsøgspersoner. Hunkøn og hankøn forkortes som henholdsvis K og M. CVA (cerebrovaskulær accident). Antal CVA og dens placering i hjernen er selvrapporteret.

4.1.2 Deskriptiv data

Modified Ashworth Scale anvendes, til undersøgelse af spasticitet og værdier, der var associeret med anvendelse af den elektriske stimulering, præsenteres i Tabel 8.

| FP nr. | Modified Ashworth Scale | Rækkefølge af stim. | Støtte | Gang-tempo (km/t) | Tid mellem stimulationer (sek.) | NWR-tærskelværdi (mA) | Intensitet under gang (mA) | Faktor | NRS |
|--------|-------------------------|---------------------|--------|-------------------|---------------------------------|-----------------------|----------------------------|--------|-----|
| 1 | 0/0/0/0 /0/0 | Sto(br.)/ Det. | Ja | 1,8 | Det:1,31 Sto(br.): 1,34 | 6,38 | 12 | 1,9 | 6 |
| 2 | 0/0/0/0 /0/0 | Sto(br.)/ Det. | Ja | 1,8 | Det:1,47 Sto(br.): 1,52 | 18,1 | 9,1 | 0,5 | 7 |
| 3 | 0/0/0/0 /0/0 | Det./ Stok(br.) | Ja | 2,4 | Det:1,32 Sto(br.): 1,44 | 18,2 | 15 | 0,82 | 7 |

Tabel 8: Deskriptiv data for de tre forsøgspersoner: Forsøgspersonens ID. Modified Ashworth Scale. Testscoren er gældende for test af følgende : Hofteflektorer/Hofteekstensor/Knæflektorer/Knækestensorer/Ankelplantarflektorer/Ankeldorsalflektorer.

Rækkefølgen af de anvendte stimulationer på baggrund af randomiseringen (Det.=deterministisk, sto(br) = stokastisk med varierende pulsbredde. Støtte til gangbånd under gang. Selvvalgt gangtempo(km/t), Tid mellem stimulationer, afhængigt af patientens ganghastighed målt i sek ved Det. = deterministisk og Sto(br) = stokastisk med varierende pulsbredde). NWR tærskelværdi ved brug af software (mA). Stimulationsintensitet under gangseancerne (mA). Faktor (0,5-2) der blev multipliceret den identificeret reflekstærskelværdi samt NRS score til identifikation af stimulationsintensiteten under gang.

4.1.3 Demografi og deskriptiv data på gruppeniveau

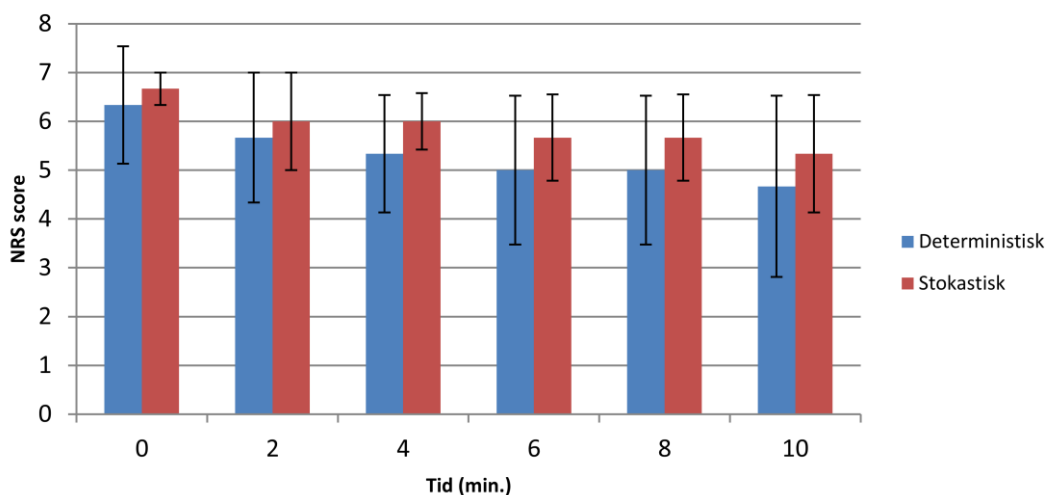
Demografisk data og værdier associeret med stimulation for de tre forsøgspersoner på gruppeniveau præsenteres i Tabel 3. Her ses en gennemsnitsalder på 66,33 år med en standarddeviation på 13,58 år. Desuden ses en variation i faktor til bestemmelse af stimulationsintensitet, på minimum (0,5 gange NWR tærskel) - og maksimumgrænsen (2 gange NWR tærskel), der blev anvendt under forsøget.

| | Alder | Selvvalgt gangtempo (km/t) | Tid mellem stimulationer (sek) | Identificeret reflekstærskelværdi | Stimulations intensitet under gang | NRS score ved valg af intensitet | Faktor |
|-------------|-------|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------|
| Gen. | 66,33 | 1,9 | 1,4 | 14,16 | 12,42 | 6,67 | 1,11 |
| SD | 13,58 | 0,37 | 0,148 | 6,74 | 4,13 | 0,58 | 0,79 |
| Max | 79 | 2,4 | 1,495 | 18,1 | 15 | 7 | 2 |
| Min | 52 | 1,8 | 1,325 | 6,38 | 9 | 6 | 0,5 |

Tabel 3: I tabellen ses gennemsnit, standarddeviation, maksimal og minimum værdier for de tre forsøgspersoner på gruppeniveau. Alder(år). Selvvalgt gangtempo ved stimulation, interstimultid dvs. tiden mellem hver stimulation(sek.) Identificeret reflekstærskelværdi ved brug af software. Stimulationsintensitet under gangseancerne(mA). Faktoren (0,5-2), der blev multipliceret den identificeret reflekstærskelværdi samt NRS score ved identifikation af stimulationsintensiteten under gang.

Forsøgspersonernes smerteintensitet, målt med en NRS skala, blev anvendt med to minutters mellemrum gennem de 10 minutters gang med stimulation, hvilket fremgår af Figur 21. Der blev ikke fundet en statistisk signifikant forskel mellem typen af stimulation ($p=0,085$, 2-RM ANOVA), tid ($p=0,572$, 2-RM-ANOVA) eller interaktionen imellem disse to faktorer ($p=0,228$, 2-RM ANOVA). For nærmere information om fundne signifikansniveauer, henvises til *Appendiks 8: Data og signifikansniveauer* og *Appendiks 9: Statistik i SPSS*.

Smerteintensiteten var moderat til høj ved begge stimulationsparadigmer og viste en, ikke statistisk signifikant, tendens¹ til fald over tid for begge stimulationsparadigmer, hvilket fremgår af Figur 21. Trods en ikke statistisk signifikant forskel i smerteintensitet på tværs af paradigmerne ($p=0,085$, 2-RM-ANOVA), blev der set en tendens til, at den stokastiske stimulation med varierende pulsbredde generelt var associeret med højere smerteintensitet målt med NRS.



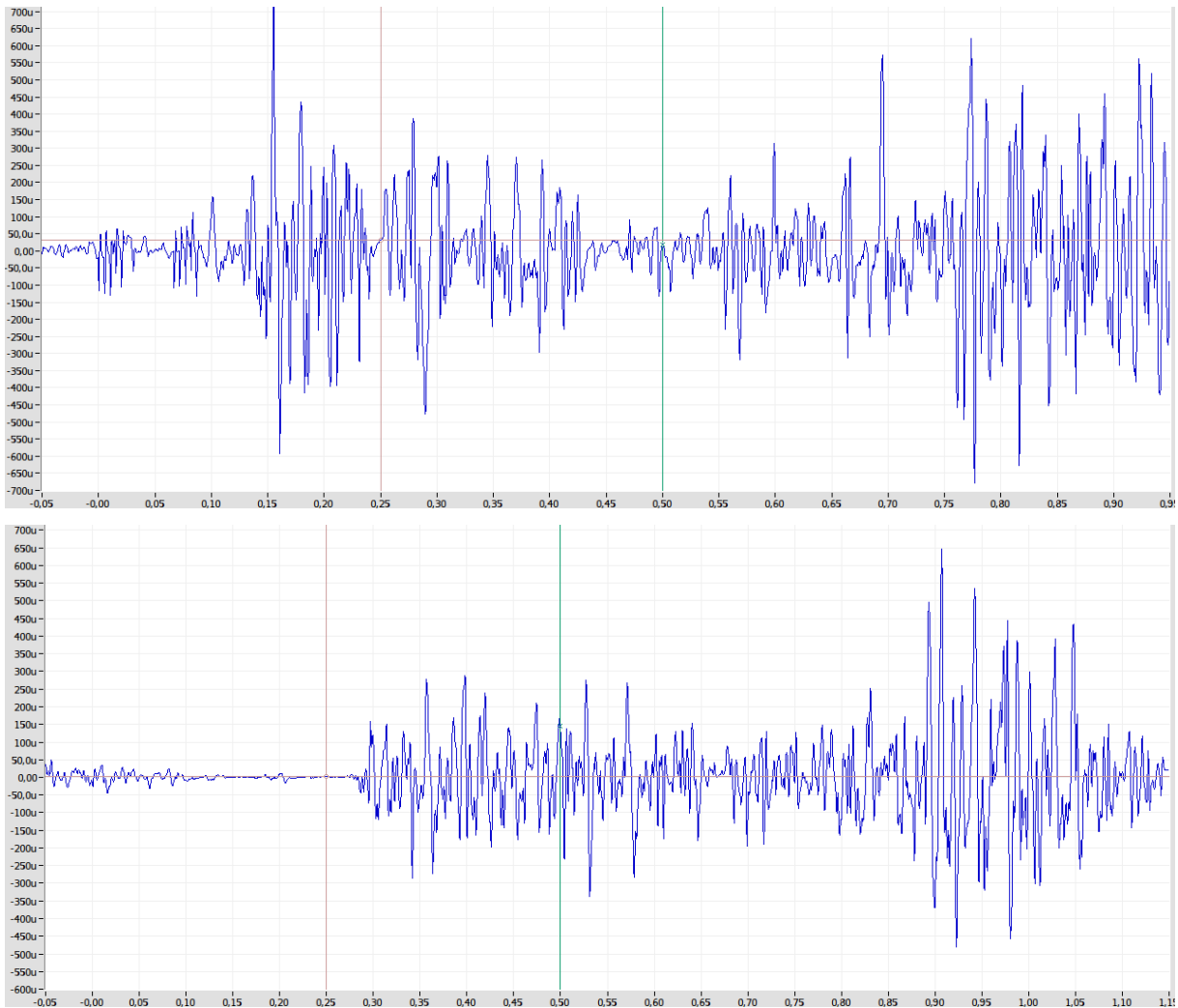
Figur 21: Gennemsnitlige NRS score for forsøgspersonerne ved brug af enten det stokastiske (varierende pulsbredde), eller deterministisk stimulationsparadigme. Figuren viser forsøgspersonernes NRS score med to minutters mellemrum gennem de 10 minutter gang med stimulation. X-aksen er tid, målt i minutter, og y-aksen er NRS score (0-10). Den blå farve indikerer deterministisk stimulation, mens den røde viser stokastisk stimulation med varierende pulsbredde. Stregerne indikerer standarddeviationen indenfor hver andet minut på tværs af de tre forsøgspersoner.

¹ Tendens: Anvendes i dette studie som resultater/fund, der ikke er statistisk signifikant ($p < 0,05$), men ud fra en visuel vurdering peger i samme retning.

4.2 Repræsentativ EMG data fra en forsøgsperson

Nedenfor ses udtræk af rådata for EMG aktivitet i TA ved gang med eller uden brug af elektrisk stimulation.

TA's muskelaktivitet ændres ved brug af stimulation, hvilket ses ud fra Figur 22.



Figur 22: EMG-aktivitet i TA for et skridt fra gang med stimulation (øverst) og uden stimulation (nederst) for Forsøgsperson 2. X-aksen viser EMG-aktiviteten målt i uV. Y-aksen viser tiden målt i sekunder, hvor tiden 0 symboliserer hælløft. De lodrette streger (orange/grøn) markerer analysevinduet, svarende til 250 - 500 ms. efter start af stimulation. På øverste billede (med stimulation) ses to EMG-artefakter i tiden 0,00-0,10 ms. efterfulgt af EMG aktivitet.

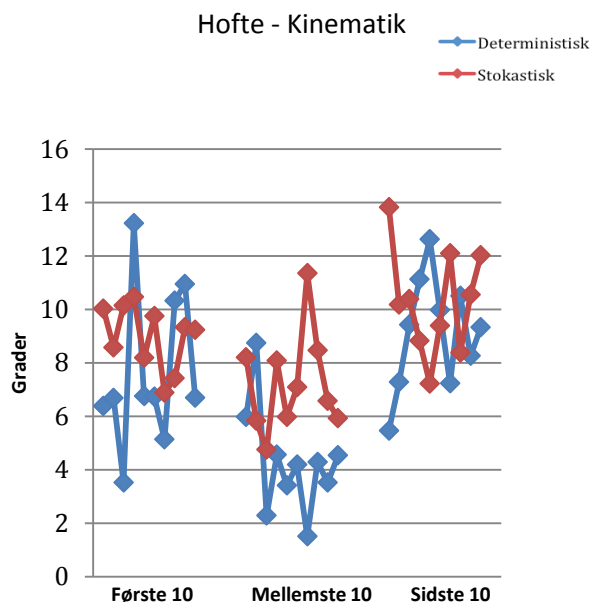
4.2.1 Sammenligning af refleksresponsen udløst af stimulationsparadigmerne

4.2.2 Hofte – Kinematik

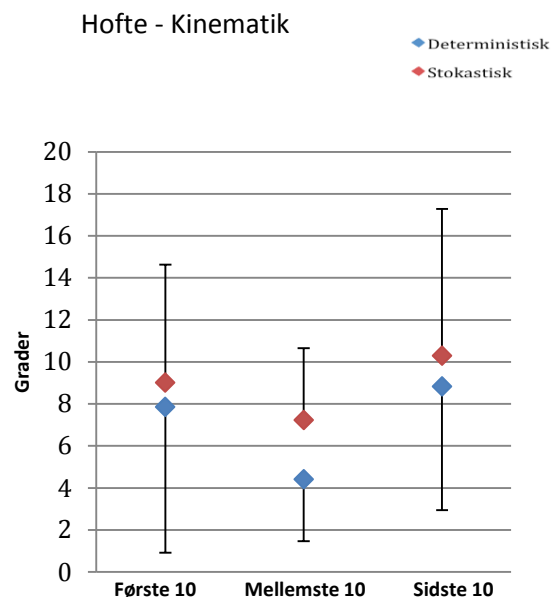
I hofteens kinematik blev der ikke fundet statistisk signifikante forskelle over tid (2-RM-ANOVA, $p=0,634$)

eller mellem stimulationsparadigme (2-RM-ANOVA, $p=0,415$) og interaktionen imellem (2-RM-ANOVA,

$p=0,120$), hvilket indikerer at der ikke skete habituering af det kinematiske respons i hoftedledet. For nærmere information om fundne signifikansniveauer, henvises til *Appendiks 7: Data og signifikansniveauer*. Trods en ikke statistisk signifikant forskel blev der set tendens til habituering mellem de første og mellemste 10 skridt ved det deterministiske stimulationsparadigme, hvilket ses ud fra Figur 23a og 23b. Dette var dog ikke tilfældet for de første og sidste 10 skridt, hvor der ikke blev set en synlig kinematisk forskel i hoftedledet. Det samme var gældende for det stokastiske paradigme, hvilket ses i Figur 23a og 23b. Det ses antydning af habituering ved det deterministiske paradigme grundet et fald fra cirka otte til cirka fire grader i hoftedledet mellem de første og mellemste 10 skridt, hvilket fremgår af figurene nedenfor. Ved det stokastiske paradigme ses habituering fra cirka ni til cirka syv grader, hvilket er mindre end det deterministiske. Desuden ses tendens til at stokastiske stimulationsparadigme udløser det største kinematiske respons i hoftedledet gennem alle 30 skridt.



Figur 23a: Gennemsnitlige kinematisk respons i hoftedledet ved anvendelse af stokastisk (varierende pulsbredde) og deterministisk stimulationsparadigme. Sammenligningen er lavet på baggrund af de tre forsøgspersoners gennemsnitsværdier for de første-, mellemste- og sidste 10 skridt under 10 min. gang. Stokastisk stimulation (varierende pulsbredde) markeres med rød, mens deterministisk markeres med blå. Y-aksen viser kinematisk forskel i grader og x-aksen indikerer de første-, mellemste- og sidste 10 skridt.



Figur 23b: Gennemsnitsberegning for de første-, mellemste- og sidste 10 skridt for de tre forsøgspersoner. Stokastisk stimulation (varierende pulsbredde) markeres med rød, mens deterministisk markeres med blå. Y-aksen indikerer kinematisk forskel i grader og x-aksen indikerer de første-, mellemste- og sidste 10 skridt. Stregene markerer standarddeviation på tværs af de tre forsøgspersoner. Her er midten af stregen svarende til medianen af standardafvigelsen.

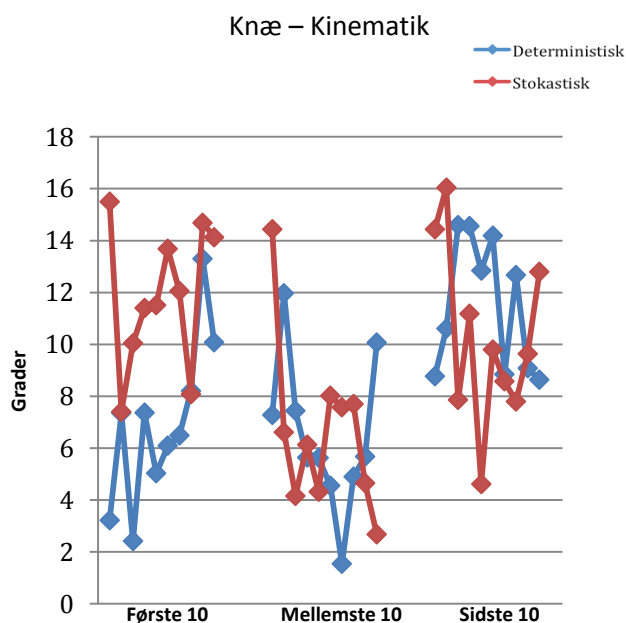
4.3 Knæ - Kinematik

I knæleddets kinematik blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel over tid (2-RM-ANOVA $p=0,980$), mellem stimulationsparadigme (2-RM-ANOVA $p=0,419$) og interaktionen imellem (2-RM-ANOVA $p=0,387$), hvilket indikerer at der ikke skete habituering af det kinematiske respons i knæleddet. For nærmere information om fundne signifikansniveauer, henvises til *Appendiks 7: Data og signifikansniveauer*.

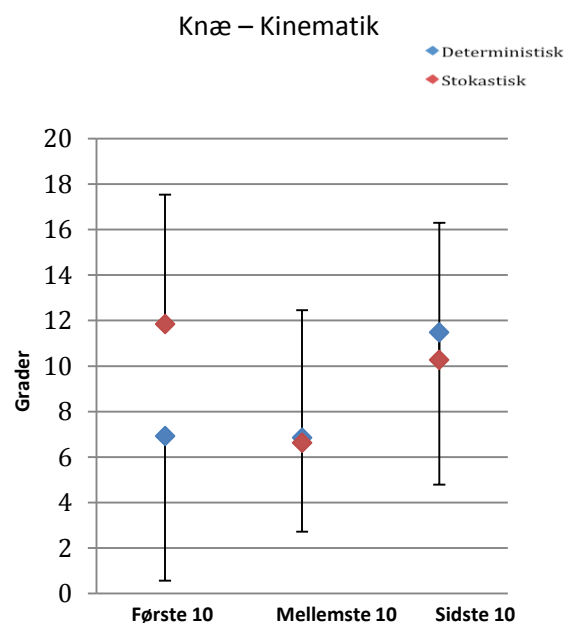
Trods en ikke statistisk signifikant forskel blev der set antydning af habituering ved brug af det deterministiske paradigme, hvilket ses ud fra Figur 24a og Figur 24b. Her ses det højeste respons under de sidste 10 skridt, hvilket ikke indikerede habituering ud fra kinematikken i knæleddet.

Ved det stokastiske paradigme blev det højeste respons set under de første 10 skridt, hvorefter at responset var habituerende med cirka seks grader under de mellemste 10 skridt. Dog øges responset efterfølgende, hvilket antyder at habitueringen ikke var gældende gennem hele gangseancen.

Disse tendenser tydeliggøres i 24b, hvor habituering ses mellem de første 10 og mellemste 10 skridt på tværs af de to stimulationsparadigmer.



Figur 24a: Gennemsnitlig kinematisk respons i knæleddet ved anvendelse af stokastisk (varierende pulsbredde) og deterministisk stimulationsparadigme. Sammenligningen er lavet på baggrund af de tre forsøgspersoners gennemsnitsværdier for de første-, mellemste- og sidste 10 skridt under 10 min. gang. Stokastisk stimulation (varierende pulsbredde) markeres med rød, mens deterministisk markeres med blå. Y-aksen viser kinematisk forskel i grader og x-aksen indikerer de første-, mellemste- og sidste 10 skridt.

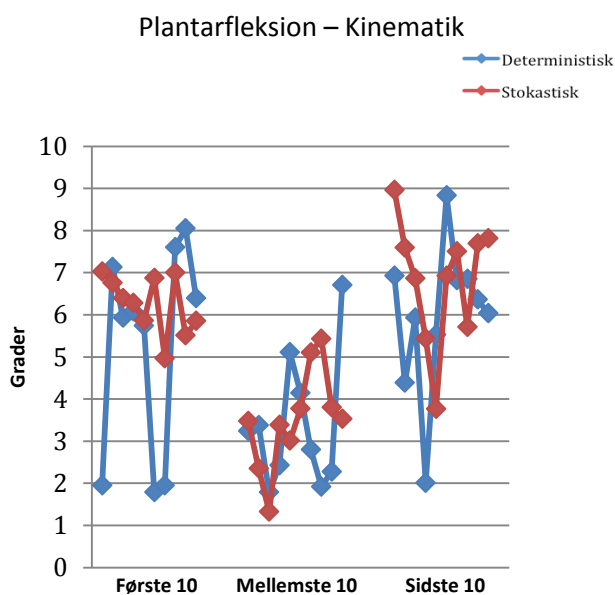


Figur 24b: Gennemsnitsberegning for de første-, mellemste- og sidste 10 skridt for de tre forsøgspersoner. Stokastisk stimulation (varierende pulsbredde) markeres med rød, mens deterministisk markeres med blå. Y-aksen indikerer kinematisk forskel i grader og x-aksen indikerer de første-, mellemste- og sidste 10 skridt. Stregene markerer standarddeviationen på tværs af de tre forsøgspersoner. Her er midten af stregen svarende til medianen af standardafvigelsen.

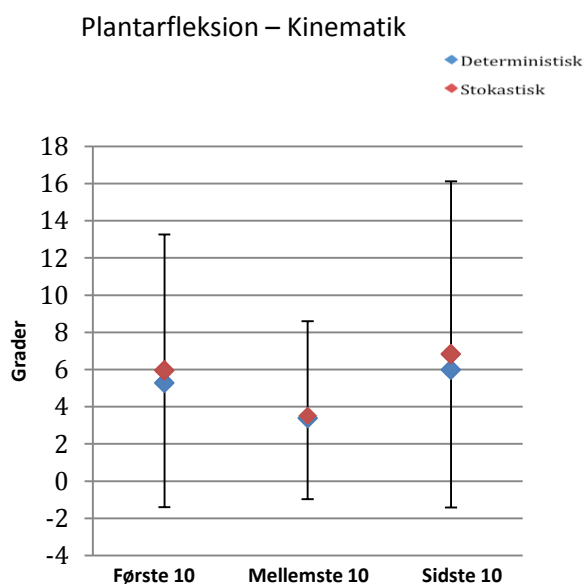
4.4 Plantarfleksion i ankelledet – Kinematik

Ved måling af plantarfleksion i ankelledet blev der fundet en ikke statistisk signifikant forskel over tid(2-RM-ANOVA, $p=0,748$), mellem stimulationsparadigme(2-RM-ANOVA, $p=0,924$) og interaktionen imellem(2-RM-ANOVA, $p=0,393$), hvilket indikerede at der ikke skete habituering af det kinematiske refleksrespons ved plantarfleksion i ankelledet. For nærmere information om fundne signifikansniveauer, henvises til *Appendiks 7: Data og signifikansniveauer*.

Trods en ikke statistisk signifikant forskel, blev der set tendens til, at det kinematiske respons ved plantarfleksion viste det samme mønster, ved anvendelse af både det deterministiske og stokastiske paradigme, i forhold til mindre plantarfleksion. Dette ses ud fra Figur 25a-25b, hvor det illustreres at højeste kinematiske respons skete under de sidste 10 skridt. Derfor er der ingen tegn på habituering ved ingen af stimulationsparadigmerne. Det ses desuden at størrelsen af det kinematiske respons i plantarfleksion, ikke afhænger af stimulationsparadigmet, da variationen mellem stokastisk og deterministisk er inden for cirka én grad.



Figur 25a: Gennemsnitlig kinematisk refleksrespons i plantarfleksion ved anvendelse af stokastisk (varierende pulsbredde) og deterministisk stimulationsparadigme. Sammenligningen er lavet på baggrund af de tre forsøgspersoners gennemsnitsværdier for de første-, mellemste- og sidste 10 skridt under 10 min. gang. Stokastisk stimulation (varierende pulsbredde) markeres med rød, mens deterministisk markeres med blå. Y-aksen viser kinematisk forskel i grader og x-aksen indikerer de første-, mellemste- og sidste 10 skridt



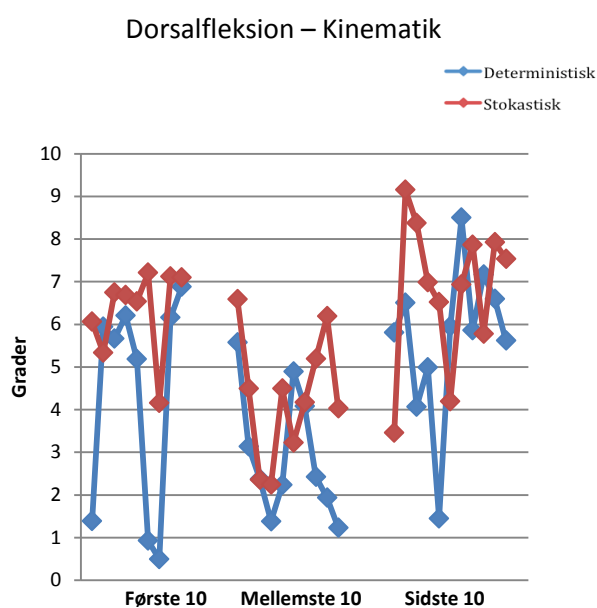
Figur 25 b: Gennemsnitsberegning for de første-, mellemste- og sidste 10 skridt for de tre forsøgspersoner. Stokastisk stimulation (varierende pulsbredde) markeres med rød, mens deterministisk markeres med blå. Y-aksen indikerer kinematisk forskel i grader og x-aksen indikerer de første-, mellemste- og sidste 10 skridt. Stregerne markerer standarddeviation på tværs af de tre forsøgspersoner. Her er midten af strege svarende til medianen af standardafvigelsen.

4.5 Dorsalfleksion i ankelleddet – Kinematik

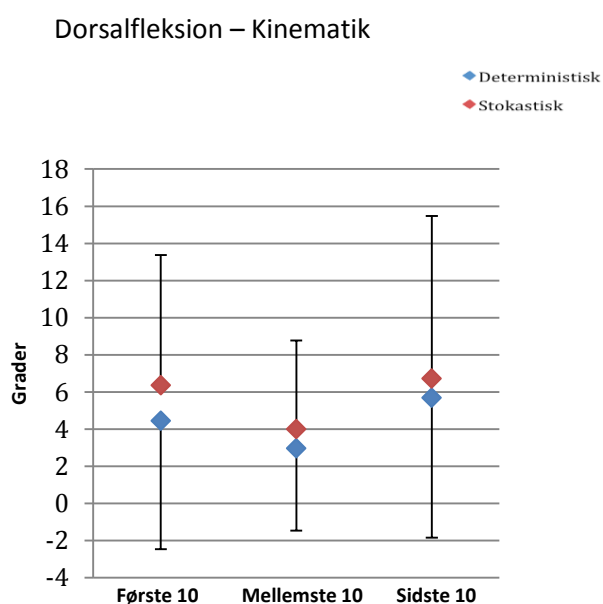
Ved måling af dorsalfleksion i ankelleddet blev der ikke fundet statistisk signifikant forskel over tid (2-RM-ANOVA, $p=0,546$), mellem stimulationsparadigmer (2-RM-ANOVA, $p=0,225$) og interaktionen imellem (2-RM-ANOVA, $p=0,596$), hvilket indikerede at der ikke skete habituering af det kinematiske refleksrespons ved dorsalfleksionens kinematiske refleksrespons. For nærmere information om fundne signifikansniveauer, henvises til *Appendiks 7: Data og signifikansniveauer*.

Trods en ikke statistisk signifikant forskel blev der set antydning til, at der ved det stokastiske og deterministiske stimulationsparadigme ses habituering af dorsalfleksion fra de første til de mellemste 10 skridt. Habitueringen var dog kun midlertidig, da refleksresponsen derefter var stigende og ramte sit maksimalniveau i under de sidste 10 skridt ved begge paradigmer.

Det blev observeret, at stimulationsparadigmernes maksimale bevægelseslag skete under gangseancens sidste 10 skridt, hvilket ses ud fra Figur 26a og 26b. Det ses derudover at det stokastiske paradigme udløser cirka én til to grader højere refleksrespons end det deterministiske gennem hele gangseancen.



Figur 26a: Gennemsnitlig kinematisk refleksrespons i dorsalfleksion ved anvendelse af stokastisk (varierende pulsbredde) og deterministisk stimulationsparadigme. Sammenligningen er lavet på baggrund af de tre forsøgspersoners gennemsnitsværdier for de første, - mellemste - og sidste 10 skridt under 10 min. gang. Stokastisk stimulation (varierende pulsbredde) markeres med rød, mens deterministisk markeres med blå. Y-aksen viser kinematisk forskel i grader og x-aksen indikerer de første-, mellemste- og sidste 10 skridt.

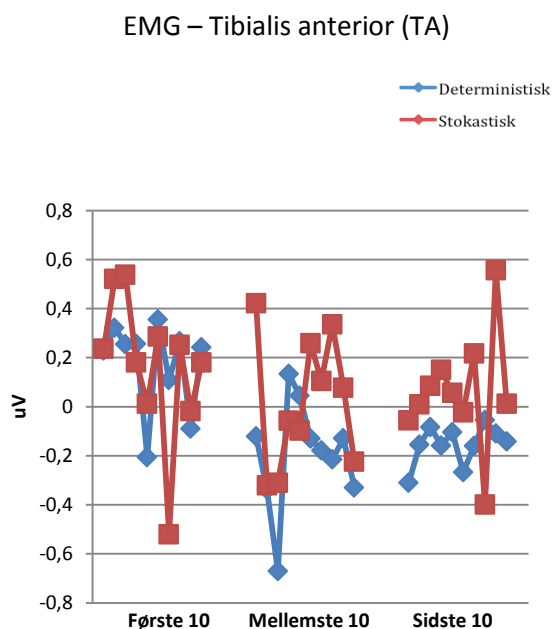


Figur 26b: Gennemsnitsberegning for de første, mellemste og sidste 10 skridt for de tre forsøgspersoner. Stokastisk stimulation (varierende pulsbredde) markeres med rød, mens deterministisk markeres med blå. Y-aksen indikerer kinematisk forskel i grader og x-aksen indikerer de første-, mellemste- og sidste 10 skridt. Stregerne markerer standarddeviation på tværs af de tre forsøgspersoner. Her er midten af strengen svarende til medianen af standardafvigelsen.

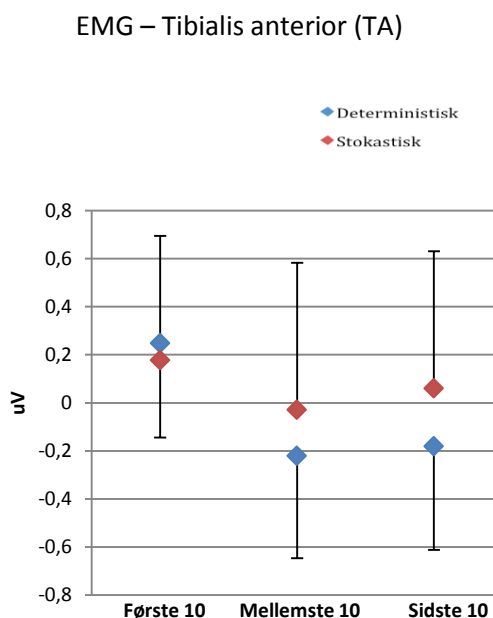
4.6 EMG - Musculus tibialis anterior (TA)

Der blev ikke fundet en statistisk signifikant forskel i det muskulære respons i TA i tid(2-RM-ANOVA, $p=0,634$), mellem stimulationsparadigme(2-RM-ANOVA, $p=0,415$) og interaktionen imellem(2-RM-ANOVA, $p=0,120$), hvilket indikerede at der ikke skete habituering af det muskulære refleksrespons i TA. For nærmere information om fundne signifikansniveauer, henvises til *Appendiks 7: Data og signifikansniveauer*.

Ved brug af begge former for stimulationsparadigmer blev der observeret øget TA EMG-aktivitet, svarende til 0,2 uV under enkelte skridt, hvilket fremgår af Figur 27a og 27b. Den øgede aktivitet ses under de første 10 skridt med en maksimalværdi på cirka 0,2 uV., hvilket fremgår af Figur 27b. Desuden ses negative uV-værdier, der indikerer at refleksresponsen var lavere ved anvendelse af stimulation end ved gang uden stimulation.



Figur 27a: Gennemsnitlig kinematisk refleksrespons i plantarflexion ved anvendelse af stokastisk (varierende pulsbredde) og deterministisk stimulationsparadigme. Sammenligningen er lavet på baggrund af de tre forsøgspersoners gennemsnitsværdier for de første -, mellemste - og sidste 10 skridt under 10 min. gang. Stokastisk stimulation (varierende pulsbredde) markeres med rød, mens deterministisk markeres med blå. Y-aksen viser kinematisk forskel i grader og x-aksen indikerer de første -, mellemste- og sidste 10 skridt.



Figur 27b: Gennemsnitsberegning for de første-, mellemste- og sidste 10 skridt for de tre forsøgspersoner. Stokastisk stimulation (varierende pulsbredde) markeres med rød, mens deterministisk markeres med blå. Y-aksen indikerer kinematisk forskel i grader og x-aksen indikerer de første, mellemste - og sidste 10 skridt. Stregene markerer standarddeviation på tværs af de tre forsøgspersoner. Her er midten af stregen svarende til medianen af standardafvigelsen.

5 Diskussion

5.1 Diskussion af metode

I det følgende afsnit diskuteres de anvendte metoder til dataindsamling og databearbejdning. Her forklares modiske overvejelser om sample-size, cross-over design, randomisering, blinding, software til reflekstærskelværdi, lokalisation for stimulation, valg af muskel og metode til kvantificering af NWR tærskel, multiplicering af NWR tærsklen og tilvænningsperiode til gangbånd samt deres indflydelse på projektets reliabilitet og validitet.

5.1.1 Sample-size

Inden påbegyndelsen af projektet var der ikke foretaget en sample-size til beregning af den nødvendige stikprøvestørrelse. Dette var ikke muligt idet, at en sådan sample-size beregning ville kræve at lignende studier var gennemført, hvilket ikke var tilfældet for dette projekt. Dog var det overvejet at udføre en sample-size beregning baseret på fundene fra Lauersen et al.(2015), hvor muskelaktivitet i TA hos raske var undersøgt, i forhold til habituering af NWR ved to stimulationsparadigmer under gang(C. B. Laursen et al. 2015) En sample-size beregning på baggrund af dette studie blev dog ikke foretaget, da forskellen mellem raske og syge blev vurderet til at have en for stor betydning. Desuden indeholdte studiet af Lauersen et al. (2015) ikke kinematiske målinger af hofte, - knæ- og ankelled, hvilket var en del af dette projekt. Ligeledes var det inden projektets start også overvejet at basere en sample-size beregning på baggrund af pilotforsøgene på apopleksipatienterne fra dette projekt. Det var desværre ikke muligt at rekruttere nok forsøgspersoner til et sådan pilotforsøg, hvilket var årsagen til at en sådan sample-size beregning ikke blev udført.

5.1.2 Design af studie

Det valgte cross-over design formodes at være velegnet til at undersøge forskelle om habituering af den afværgerefleksen, på tværs af stimulationsparadigmerne. Cross-over designet gjorde det muligt, at sammenligne de to forskellige stimulationsparadigmer på samme forsøgsperson, hvor individuelle forskelle ikke fik indflydelse på resultatet(Hackshaw 2009). I dette projekt kunne individuelle forskelligheder blandt forsøgspersonerne være forskelle i perception, hudens impedans(Wæhrens et al. 2009) eller reflekstærskler(Bensoussan et al. 2006).

At udføre et forsøg af en varighed på ca. tre timer havde både fordele og ulemper. En af de klare fordele ved at udføre gangseancerne i forlængelse af hinanden, og ikke over flere dage, var at EMG elektroder, stimulatorelektroden, goniometre og fodkontakt ikke skulle afmonteres. Desuden højnes grundlaget for sammenligning af data, på tværs af stimulationsparadigmerne, i det at placeringen af udstyret var identisk under testen af de forskellige stimulationsparadigmer. Selvom udstyret var placeret præcist de samme

steder, ved brugen af begge stimulationsparadigmer, har et studie af Andersen (2007) vist, at faktorer såsom rumtemperatur, mental tilstand og stress kan have indflydelse på reflektærskel (Andersen 2007). Det blev dog forsøgt at minimere disse faktoreres indflydelse på data ved at randomisere rækkefølgen af stimulationsparadigmerne.

5.1.3 Randomisering

Det stokastiske stimulationsparadigme, med varierende frekvens, blev konsekvent testet som det sidste i forsøget og var dermed ikke en del af randomiseringen. Dette valg blev fundet nødvendigt, da apopleksipatienter kan have varierende fysisk formåen (Wæhrens et al. 2009; Sundhedsstyrelsen 2011), hvilket betød at det ikke kunne vides sikkert, om forsøgspersonerne var i stand til at gennemføre alle tre gangseancer med stimulation. Derfor blev det valgt at kun gennemføre den tredje gangseance, hvis forsøgspersonen fandt det muligt. Alternativt kunne forsøget være udført over flere dage, hvis det var ønsket at tilgodese patientgruppens fysiske niveau. Men her ville den før omtalte bias, omhandlende placering af udstyret, gøre sig gældende. Desuden ville det kræve, at forsøgspersonerne afsatte tre dage til forsøget i stedet for en enkelt.

5.1.4 Blinding

Blindingen af forsøgspersonerne sikrede, at deres subjektive fornemmelse samt forventning om forskelle af stimulationerne ikke fik indflydelse på resultaterne (Karanicolas et al. 2010), hvilket menes at have højnet validiteten af data. Det blev ikke fundet muligt at blinde de forsøgsansvarlige, hverken under dataindsamling eller databearbejdning, hvilket kan påvirke resultatet i forhold til forskerbias (Karanicolas et al. 2010). Trods dette vurderes denne bias ikke som værende et større problem i dette projekt, da forsøget blev gennemført med uden videre risiko for at de forsøgsansvarlige kunne influere på udfaldet af forsøget.

5.1.5 Software til identificering af reflektærsklen

Til identificering af reflektærskelværdien blev en automatiseret software anvendt. Anvendelsen af softwaren blev benyttet, for at undgå at basere stimulationsintensiteten på baggrund af smertærsklen (Spaich et al. 2003), men i stedet ud fra reflektærsklen (C. B. Laursen et al. 2015; Von Dincklage et al. 2013; Arendt-Nielsen et al. 2000), grundet patientgruppen. Softwaren blev desuden anvendt med henblik på at fremme reliabiliteten, i det at beregningen blev udført automatisk uden nogen form for forskerbias. Fordelene ved brug af den automatiske metode, kontra den manuelle metode, blev bekræftet under pilotforsøgene.

Den automatiske software beregner den intensitet der, i 50 procent af tilfældene, vil udløse NWR respons. (Jensen et al. 2015) Dette betyder, at der ved brug af denne metode altid vil være en vis fejlmargen. Det ville derfor have været optimalt, hvis softwaren var i stand til at bestemme reflektærskel ud fra en mindre fejlmargen. Desuden kan softwaren kun anvendes, hvis patienten er siddende eller stående. Dette betød at

den beregnede stimulationsintensitet, der anvendes under gangseancerne, var identificeret i ud fra den stående stilling og ikke under gang på gangbåndet. Det ville her have været optimalt, at identificere reflekstærsklen under gang, da tærskelværdien er anderledes under gang. Af denne årsag var det nødvendigt at multiplicere reflekstærskelværdien med faktor 0,5-2,0.(Von Dincklage et al. 2013; Andersen et al. 1999; Arendt-Nielsen et al. 2000). Desuden gør softwaren kun brug af et af ét enkelt pulstog (Jensen et al. 2015), men ikke fire pulstog som under gangseancerne med stimulationen. Netop denne forskel, øgede relevansen af multipliceringen. Trods den automatiske softwares begrænsninger, findes der ikke et bedre alternativ, hvis det ønskes at bestemme stimulationsintensiteten under gang ud fra reflekstærsklen. Desuden ses der klare fordele ved anvendelse af den automatiske software, med henblik på at fremme reliabiliteten af projektet.

5.1.6 Lokalisation for stimulation

I projektet blev det valgt at placere stimulationselektroden i forsøgspersonernes svang. Dette blev vurderet som værende den mest optimale placering til at fremkalde størst mulig refleksrespons i ankelleddet under svingfasen. Ligeledes findes placeringen anvendelig, hvis formålet er at fremkalde størst mulig aktivitet TA (Spaich et al. 2003) og kinematisk respons i knæled(Spaich et al. 2003), hvilket var ønsket i dette projekt, da utilstrækkelig knæflexion og dorsalflexion gennem svingfasen er nødvendigt for et hensigtsmæssigt gangmønster hos apopleksipatienter(Shumay-Cook & Woollacott 2007, s.368). Derfor menes placeringen at højne validiteten af data, da det med projektet var ønsket at teste habituering af NWR respons i blandt andet ankelled og knæled.

Placeringen af stimulationselektroden i svangen var også anvendt i studiet af Laursen et. al (2015)(C. Laursen et al. 2015), hvilket menes at fremme muligheden for ekstern validering af projektets resultater. Til påsætning af stimulationselektroden, blev der gjort brug af dobbeltvalidering. Dette skete ved at den ene af de to forsøgsansvarlige var den primære ansvarlige for placering af elektroden. Herefter kontrollerede den anden af de forsøgsansvarlige, at stimulationen udløste en centralt og ikke radierende følelse hos forsøgspersonen. Den endelige placering i svangområdet blev først godkendt, når de forsøgsansvarlige var enige om placeringen. Kontrollen menes at have haft en positiv indflydelse på validiteten af data, i det at fejl, i placering af stimulatorelektroden, kan resultere i respons fra omkringliggende nerver og muskler.(Spaich et al. 2003) Desuden kan fejlplacering betyde, at der ikke udløses et tilstrækkeligt refleksrespons med henblik på at påvirke gangmønstret(Spaich et al. 2006).

5.1.7 Valg af muskel og metode til kvantificering af refleksrespons

Det var i projektet valgt, at registrere en eventuel habituering i TA, da aktivering af NWR vil skabe øget aktivitet i musklen i starten af svingfasen(Spaich 2005, s.18). Derfor blev EMG måling, af netop denne muskel, anset som en valid og reliabel metode til kvantificering af NWR respons under gang.

Desuden findes habituering af muskelresponsen i TA, ud fra et klinisk syn, relevant at undersøge, da musklen bidrager til dorsalfleksion i ankelledet (Shumay-Cook & Woollacott 2007), hvor nedsat aktivitet i musklen spiller væsentlig rolle i dropfodsmønstret hos den hemiplegeriske patient (Balaban & Tok 2014). Kvantificering af NWR respons, ud fra denne muskel, er tidligere blevet undersøgt i et studie af CB Laursen (2015) (C. B. Laursen et al. 2015), hvilket gjorde musklen relevant at anvende, da det gav mulighed for ekstern validering af projektets resultater.

Ved stimulation under foden til aktivering af afværgerefleksen, bliver andre muskler end TA aktiveret. Her kan musklerne, soleus, vastus lateralis og biceps femoris, nævnes som nogle af dem, der aktiveres på forskellige tidspunkter i stand- og svingfasen. (Spaich et al. 2003; Spaich 2005) Registrering af refleksresponsen i disse muskler ville være relevant, hvis formålet havde været at undersøge habituering af NWR i andre dele af gangcyklussen. Her udgør eksempelvis musculus soleus en vigtig rolle ved tåafsæt (Shumay-Cook & Woollacott 2007, s.19), hvilket gør musklen valid for måling af NWR respons i denne fase (Spaich et al. 2006). For uddybende beskrivelse af menneskets gangcyklus, henvises til *Appendiks 10: Gangcyklus*.

5.1.8 Multiplisering af reflekstærskelværdien ud fra Numerisk Rang Skala (NRS)

Som før nævnt blev reflekstærsklen fundet ved brug af software (Jensen et al. 2015) og senere multipliceret med en faktor 0,5-2,0 (Von Dincklage et al. 2013; Andersen et al. 1999; Arendt-Nielsen et al. 2000). Hvis multipliseringen ikke var blevet anvendt, ville der være risiko for at stimulationsintensiteten ikke var tilstrækkelig til at udløse en NWR respons, under gang på gangbånd. Multipliseringen blev delvist bestemt ud fra patientens smerteopfattelse målt ud fra NRS. Desuden blev forsøgspersonen bedt om at tilkendegive om vedkommende ville være i stand til at gennemføre minimum 10 minutters gang med stimulationsintensiteten. Hvis forsøgspersonen tilkendegav, at det ikke var muligt at gennemføre de 10 minutters gang med intensiteten, blev intensiteten justeret, indtil forsøgspersonen estimerede, at det ville være muligt at gennemføre 10 minutters gang med intensiteten. Brugen af NRS i kombination med forsøgspersonens subjektive vurdering ud fra tid, blev også anvendt med henblik på at afgøre om der var en overensstemmelse mellem de to subjektive metoder til at beskrive smerteintensiteten. Dette betød, at stimulationsintensiteten blev nedjusteret, hvis forsøgspersonen ikke følte, at det var muligt at gennemføre 10 minutters stimulation med given stimulationsintensitet, trods en lav NRS score.

Fordele og ulemper ved anvendelse af forskellige måleredskaber, til selvrapporteret smerteintensitet hos apopleksipatienter, blev overvejet inden gennemførelse af forsøgene. Af måleredskaber til selvrapporteret smerteintensitet anvendes NRS, VAS eller FPS (Smith et al. 2013). Grundet at der hos apopleksipatienter ofte ses kognitive vanskeligheder, er validiteten og reliabiliteten af netop disse måleredskaber undersøgt i flere studier. Et studie af Price et al. (1999) viste, at 47-65 procent af studiets apopleksipatienter ikke var i

stand til at gennemføre hverken NRS, VAS eller FPS.(Price et al. 1999; Smith et al. 2013)

Ligeledes har et studie af Smith et al.(2013) vist, at 13,4 % (52 ud af 388) af studiets apopleksipatienter ikke var i stand til at gennemføre enten NRS eller FPS. I studiet af Smith et al. blev det dog fundet fordelagtig at anvende NRS til størstedelen af apopleksipatienterne, hvorimod at FPS kun blev fundet anvendelig i tilfælde med svær apopleksi.(Smith et al. 2013) Ud fra disse overvejelser, blev anvendelsen af måleredskabet NRS fundet, som værende valid til at identificere smerteintensiteten i dette projekt, da inklusionskriterierne udelukkede, at patienter med svære kognitive vanskeligheder kunne deltage i projektet. Ligeledes blev NRS anset som værende den mest ideelle målemetode til smerteintensitet i projektets forsøgspstilling, da forsøgspersonerne under selve gangseancen skulle tilkendegive smerteintensiteten verbalt. Her ville eksempelvis VAS og FPS kræve, at forsøgspersonerne manuelt markerede deres smerteintensitet undervejs i gangseancen, hvilket ville påvirke gangmønstret og øge risiko for fald.

5.1.9 Tilvænningsperiode

Det er tidligere blevet fundet, at raske forsøgspersoner har behov for en tilvænningsperiode på seks minutter, før individet tilvænnes til gangbåndet. Herefter vil kinematikken i gangmønstret forblive uændret.(Matsas et al. 2000) For at minimere risikoen for at dette skulle påvirke validiteten af data, blev der foretaget tiltag, som havde til hensigt at gøre gangmønstret under gangbåndstest så naturligt som overhovedet muligt. Dette indebærer en indlagt procedure i forsøgsprotokollen, der netop havde til formål at tilvænne forsøgspersonen til gangbåndet. Proceduren indeholdte både en kort indledende gangseance samt en gangseance med en trinvis opregulering af stimulationsintensiteten. Proceduren med trinvis stigning af stimulationsintensiteten blev anvendt, da studier har vist at kinematikken forandres med den elektrisk stimulation der gives.(Zehr et al. 1997)

Trods proceduren havde til formål at skabe et naturligt gangmønster hos forsøgspersonen under gangseancen, kan relevansen af tiltaget alligevel diskuteres. Dette skyldes at det ved anvendelse af elektrisk stimulation ønskes at ændre patientens kinematik ved at effektivisere patientens bevægelser(Spaich et al. 2011; Emborg et al. 2011; Lee & Johnston 1976), eksempelvis øget dorsalfleksion i ankelleddet ved patienter med dropfodsproblematik.(Spaich et al. 2009) Trods dette aspekt synes tilvænningsperioden dog stadig relevant at anvende, da den også havde til formål at minimere risiko for fald, da det var formodet, at ikke alle forsøgspersoner tidligere havde stiftet bekendtskab med anvendelse af gangbånd.

5.2 Diskussion af resultater

I det følgende afsnit diskuteres de væsentligste resultater, der omhandler forskelle i refleksrespons ved brug af stimulationsparadigmerne i forhold til habituering af afværgerefleksen. Først vil de væsentligste resultater præsenteres. Herefter vil resultaterne sammenholdes med relevant litteratur. Dernæst vil relevante ligheder og uligheder diskuteres.

5.2.1 Projektets overordnede resultater og tendenser

Projektet viste at, der ved brug af både det deterministiske - og stokastiske stimulationsparadigme skete et øget kinematisk udslag i hofte, knæ og ankelled hos samtlige forsøgspersoner. Trods et øget kinematisk refleksrespons ved brug af stimulation, viste projektets resultater ikke tydelig tegn på statistisk signifikant habituering af afværgerefleksens kinematiske respons i forhold til de første, mellemste og sidste 10 skridt(T-RM-ANOVA, $p>0,05$), hvilket ellers var set i studiet af Laursen et al.(2015)(C. B. Laursen et al. 2015) Det øgede refleksrespons ved brug af stimulation var dog ikke gældende for det muskulære refleksrespons for TA. Begge stimulationsparadigmer viste hos ingen af forsøgspersonerne udtalt muskelaktivitet i forhold til gang uden stimulation. Desuden blev der ikke set statistisk signifikant tegn på habituering i TA gennem hele gangseancen, trods at habituering af NWR respons er et kendt fænomen i litteraturen(Dimitrijevic et al. 2015; C. B. Laursen et al. 2015). Projektets resultater var dog baseret på en mindre stikprøvestørrelse, hvilket betød at resultaterne betegnes som ikke statistisk signifikante tendenser/antydninger.

5.2.2 Kinematik

5.2.2.1 Kinematik viste ingen statistisk signifikant habituering af NWR

Som forventet blev der fundet øget kinematisk refleksrespons ved de første 10 skridt i hofte-, knæ - og ankelled ved brug af begge stimulationsparadigmer. Ud fra data fra tre forsøgsperson blev der ikke set at denne øgede kinematisk refleksrespons, udløst af begge stimulationsparadigmer, habituerer mellem de første-, mellemste - og de sidste 10 skridt(2T-RM-ANOVA, $p>0,05$).

Der blev generelt set tendens til habituering af refleksresponsen i alle led, ved en sammenligning af de første 10 og mellemste 10 skridt for både det deterministiske - og stokastiske stimulationsparadigme. Dette kunne tyde på, at det stokastiske paradigme resulterer i en mindre grad af habituering end det deterministiske paradigme, hvilket var også var forventet ud fra tidligere studier(Dimitrijevic & Nathan 1971; C. B. Laursen et al. 2015).

Et studie har tidligere undersøgt det kinematiske refleksrespons ved stimulation af NWR. Her fandt studiet, at stimulation af NWR under gang, øgede det kinematiske udslag i hofte,- knæ - og ankelled(Spaich et al. 2003), hvilket også blev fundet i projektet. Desuden har studier, der anvender motorisk FES, fundet at bevægeudslaget mindskes over tid ved brugen af FES. Studierne fandt, at det kinematisk udslag ikke

mindskes i samme grad ved brugen af stokastisk stimulation sammenlignet med deterministisk.(Kesar et al. 2010; Garland & Griffin 1999) I projektet blev der ikke fundet fald i kinematisk respons over tid. Tværtimod blev der set tendens til, at refleksresponsen øges fra de mellemste 10 til de sidste 10 skridt.

5.2.2.2 Stokastisk stimulation udløser det højeste refleksrespons

I projektet blev der set tendens til, at det stokastiske paradigme udløste et større kinematisk respons i hofte, ankel (dorsal,- og plantarflexion) end det deterministiske stimulationsparadigme. Dette var gældende for både de første, mellemste og sidste 10 skridt, hvilket ses ud fra Figur 25a/b og 26a/b.

Denne sammenhæng kunne eventuel forklares ud fra tidligere studier, der har undersøgt anvendelsen af stokastisk FES med pulstogsfrekvenser og pulsbredder. Studierne viste at anvendelse af denne stokastiske variation mindskede udtrætningen af musklerne under gang(Scott & Binder-Macleod 2003; Kesar et al. 2010). Selvom de ovennævnte studier omhandler motorisk FES, kunne en mindre grad af udtrætning i muskler(Scott & Binder-Macleod 2003; Kesar et al. 2010), forklare projektets fund, som viste tendens til mindre habituering af NWR ved brug af et stokastisk stimulationsparadigme. Dette kunne derfor tyde på, at årsagen til at der i projektet ikke blev fundet habituering ved stokastisk stimulation, skyldes at stokastisk stimulation ikke udtrækker musklerne.

5.2.2.3 Skridtlængden kan have haft en dishabitueringseffekt

En mulig forklaring på, at der ikke blev set habitueringen af det kinematisk respons, kunne skyldes interstimulitidernes varighed, hvilket var bestemt ud fra forsøgspersonernes individuelle skridtlængde. Undersøgelse af interstimulitidens indflydelse på habituering af NWR er undersøgt i flere studier. I Et studie af Führer(1976) viser, at interstimulitiden kan påvirke på habituering af NWR(Fuhrer 1976). Forsøgspersonerne i dette projekt havde en varighed mellem stimulationerne på ca. 1,4 sekunder. Det kunne derfor hypotiseres, at denne varighed ikke tillod habituering af NWR hos forsøgspersonerne. Litteraturen beskriver dog, at dishabituering af NWR er forbundet med interstimulitider over fem sekunder(Fuhrer 1976; Fuhrer 1972).

Det er fundet at apopleksipatientenes skridtlængde kan variere med op til 30 procent ved gang på gangbånd(Roerdink & Beek 2011). Det kan derved forventes at variationen ligeledes er gældende for forsøgspersonerne i dette projekt. Variation i skridtlængden vil derved føre til varierende interstimulitider under gang. Dette kunne have betydning, idet et studie af Perry et al.(2007) finder dishabituering, dog ved blink - refleksen udført på patienter med autisme, ved brug af varierende interstimulitider på 30, 60 eller 120 ms.(Perry et al. 2007). Netop dette sammenhæng mellem varierende interstimulitider kunne formodes, at have haft en dishabitueringseffekt på begge stimulationsparadigmer i projektet.

5.2.3 Musculus Tibialis anterior (TA) aktivitet

5.2.3.1 Forventning om tydelig habituering i TA blev ikke fundet

Det var på baggrund af litteraturen forventet, at der ved gentagne stokastiske eller deterministiske stimulationer ville ske en naturlig habituering af refleksreponset fra TA (Dimitrijevic et al. 2015; C. B. Laursen et al. 2015). I projektet blev der ikke fundet tegn på kontinuerlig habituering af TA gennem hele gangseancen (2-RM-ANOVA, $p=0,473$). Refleksresponsen var ikke væsentlig højere ved gang med stimulation end ved gang uden stimulation, hvilket indikerer, at stimulationen kun resulterede i let øget muskelaktivitet i TA.

Brugen af stokastisk og deterministisk stimulation til aktivering af NWR er tidligere blevet undersøgt i et studie af Dimitrijevic et al. (1972). Studierne undersøgte brugen af den stokastiske stimulations indflydelse på habituering af NWR og fandt, at habituering mindskes over tid ved brug af stokastisk stimulation. (Dimitrijevic et al. 1972) Studierne kvantificerede NWR ved brug af EMG måling af TA, dog mens forsøgspersonen var liggende. Interstimulitid, dvs. tiden mellem hver stimulation, var i studiet af Dimitrijevic et al. (1972) på ét ms. (Dimitrijevic et al. 1972). Denne interstimulitid er tilnærmelsesvis tilsvarende det anvendte i projektet, idet det gennemsnitlige interval for skridt med stimulationen var cirka 1,5 sek. (se Figur 3), hvilket gjorde studiet relevant til ekstern validering af rapportens resultater. Et studie af Laursen et al. (2015) har ligeledes vist en naturlig habituering ved repetitive stimulationer gennem en gangseance på 10 minutter. Studiet af Laursen et al. (2015) anvendte en sammenlignelig metode udført på raske forsøgspersoner, dog med forskelle i patientgruppen samt antallet af skridt for databearbejdning. Her blev der fundet en mindre grad af habituering ved brug af det stokastiske paradigme sammenlignet med det deterministiske. (C. B. Laursen et al. 2015) Forskellen i typer af forsøgspersoner menes at have en betydning, da apopleksipatienters bearbejdning af afferente signaler kan være påvirket og dermed påvirke responsen, herunder motorisk planlægning og udførelse, forbundet med stimulation (Borich et al. 2015; Marigold 2004).

Ved ekstern validering af projektets resultater ud fra studiet af Laursen et al. (2015) og Dimitrijevic et al. (1972), der begge finder en naturlig habituering af NWR-refleksen (C. Laursen et al. 2015; Dimitrijevic et al. 1972), ses derfor ingen sammenhæng med projektets resultater, da der i projektet ikke blev fundet habituering af muskulært respons. Da denne sammenhæng ikke blev set, findes det naturligt at overveje om årsagen til manglende habituering skyldes projektets stikprøvestørrelse, fysiologiske forskelle mellem forsøgspersonerne eller metodiske forskelle i udløsning og kvantificering af refleksen. Det nærliggende vil være at antage, at det skyldes projektets stikprøvestørrelse på kun tre forsøgspersoner.

5.2.4 Musculus tibialis anterior (TA) aktivitet kan skydes metodiske forskelle i analysevindue og elektrodeplacering

En forklaring på der ikke blev set øget aktivitet i TA ved brug af elektrisk stimulation, kunne skyldes projektets analysevinduet på 250 -500 ms efter stimulationsstart. Analysevinduet var anvendt til kvantificering af NWR. Dette ses eksempelvis ud fra Figur 5 i resultatpræsentation, hvor der ses to EMG artefakter. Her var det forventet af se fire artefakter, da stimulustoget bestod af fire pulstog. Efter de to EMG artefakter ses der høj EMG - aktivitet, der skygger for artefakterne. Det kunne tyde på at denne EMG-aktivitet er en del af NWR refleksen, der udløses tidligere end forventet, da der ikke ses samme aktivitet under et skridt uden stimulation i denne periode. Dette ville betyde at dele af EMG responset falder udenfor analysevinduet og dermed ikke registreres.

Brugen af andet analysevindue til kvantificering af afværgerefleksens EMG- respons ved gentagne stimulationer, er beskrevet i et studie af Richard et al.(2015). I studiet blev der anvendt et analysevindue på 110-170 ms efter stimulationsstart.(Richard et al. 2015) Også andre studier har vist, at refleksen kan udløses på forskellige tidspunkter efter stimulationsstart(Andersen 2007; Sandrini et al. 2005). Derfor ville et alternativt analysevindue kunne have betydet et ændret udfald af resultaterne i forhold til TA aktiviteten. Konsekvensen ved at anvendelsen af et tidligere analysevindue kan dog være, at EMG-signalet bliver kontamineret af EMG-artefaktet, hvilket skal inddrages ved beregningen af refleksresponset, da det kan resultere i et misvisende refleksrespons.

Årsagen til at muskelaktiviteten ikke var øget trods brug af stimulation, kan også skyldes EMG elektrodernes placering. Ved en ikke optimal placering kan der være fare for, at der ikke optages aktivitet i musklen, hvilket er særligt gældende under gang da måden hvorpå elektroderne sidder, kan flyttes under gang(De Stefano et al. 2004). Dette menes dog ikke at have været et problem i projektet, da TA aktiviteten ved stimulering, blev benyttet til udregningen af reflekstærskel, hvilken dannede grundlaget for stimulationsintensiteten under gang. Her ville en fejlplacering af elektroden betyde, at intensiteten skulle opjusteres for at kompensere for fejlplaceringen. Denne intensitet var aldrig højere end 15 mA. som er svarende til intensiteten anvendt i andre studier(Lichtner et al. 2015). Derfor antages det ikke, at elektrodeplaceringen havde indflydelse på den manglende TA aktivitet.

5.2.5 Ingen sammenhæng mellem TA aktivitet og øget kinematisk respons

Da der ikke blev set øget muskelaktivitet i TA gennem gangseancen med stimulation trods øget dorsalfleksion i ankelleddet, findes det relevant at overveje hvad den manglende sammenhæng mellem muskelaktivitet og kinematik skyldes. Her bør det hypotiseres om andre muskler overtager TA's funktion i ankelleddet. Et studie af Lamontagne et al.(2002), som undersøgte apopleksipatienters gang fandt, at apopleksipatienters dorsalfleksion ikke nødvendigvis er forbundet med TA aktivitet(Lamontagne et al. 2002). Det kan derfor tænkes, at der ved anvendelse af elektrisk stimulation, primært aktiveret andre

muskler eller co - aktiveres, som overtog TA's funktion. Denne ændring i muskelsynergi kan skyldes apopleksipatienternes bearbejdning af sanseindtryk, som kan være ændret(Borich et al. 2015; Marigold 2004).

6 Konklusion

Projektet havde til formål at undersøge hvilke forskelle i muskelaktivitet og kinematisk respons der ses ved brugen af forskellige stimulationsparadigmer til stimulering af den nociceptive afværgerefleks, hos apopleksipatienter under gang, på habituering af den refleks.

Der blev ikke fundet statistisk signifikant forskel i habituering af NWR ved både det stokastiske paradigme med varierende pulsbredde og det deterministiske stimulationsparadigme ud fra muskelaktivitet i TA samt kinematik respons i hofte-, knæ - og ankelled.

Trods dette blev der fundet en række ikke statistisk signifikante tendenser. Ud fra kinematik i hofte samt dorsal - og plantarfleksion blev der fundet tendens til, at det stokastiske stimulationsparadigme med varierende pulsbredde, udløste det højeste NWR respons samt viste mindre grad af habituering.

Ud fra knæleddets kinematik var der antydning af habituering ved brug af det stokastiske paradigme ved sammenligning, hvilket ikke var gældende ved det deterministiske stimulationsparadigme.

EMG aktiviteten i TA, der blev udløst under gang med stimulation var mikroskopisk. Derfor blev det ikke fundet muligt at finde tendenser om muskulær habituering af refleksrespons.

Da projektets resultater anset som ikke statistisk signifikante tendenser kan det konkluderes, at ikke sker habituering af afværgerefleksens ved brug af hverken det deterministiske - eller stokastiske stimulationsparadigme hos apopleksipatienter under gang. Desuden ses ingen statistisk signifikant forskel på tværs af paradigmerne. Konklusionen skal dog ses i lyset af projektets mindre stikprøvestørrelse.

7 Perspektivering

Formålet med projektet var at teste brugen af stokastiske - og deterministisk stimulationsparadigmer af NWR på apopleksipatienter. Projektet tog primært afsæt i fundene fra tidligere studie, der anvendte en sammenlignelig metodisk tilgang til undersøgelse af habituering af afværgerefleksen under gang (Laursen et al. 2015). Dog var projektet på flere måder det første af sin slags, da metoden fra Laursen et al. (2015), ikke blev testet på patienter, men på raske forsøgspersoner (Laursen et al. 2015).

Da projektets metode ikke tidligere er blevet anvendt i en kontekst med patienter kan projektet betegnes som "proof of concept". Udfra projektets mindre stikprøvestørrelse var det som tidligere nævnt ikke muligt at komme med et endegyldigt svar angående habituering af NWR hos apopleksipatienter, men også undersøge metoderne til kvantificering af afværgerefleksens habituering under gang.

Projektets forsøgsprotokol blev naturligt testet for dens anvendelighed på apopleksipatienter. Her blev det fundet, at to ud af de tre forsøgspersoner, grundet udmattelse, ikke var i stand til at gennemføre mere end to gangseancer med brug af stimulation. Dette fund findes essentiel for fremtidige studier, hvor der gøres brug af elektrisk stimulering af NWR på apopleksipatienter, i det at aspektet bør inddrages i udarbejdelsen af lignende forsøgsprotokoller. Her bør det eksempelvis overvejes om den samlede tid med brug elektrisk stimulation skal afkortes eller om der bør anvendes længere pauser end 30 minutter mellem gangseancerne. Alternativt skal forsøgsseancerne fordeles over flere dage, hvis dette findes praktisk muligt. Ved anvendelse af et sådan studiedesign, vil der som nævnt i *Diskussion af metode*, kan der være risiko for at placeringen af udstyr varierer fra dag til dag, hvilket kan influere negativ på validiteten af data.

Projektets resultater blev vurderet som værende tendenser, hvilket skyldes projektets stikprøvestørrelse på kun tre forsøgspersoner. Derfor findes det naturligt at inddrage en større stikprøve i fremtidige studier. En større stikprøve vil kræve, at rekrutteringen af forsøgspersoner startes tidligere end det var tilfældet i dette projekt. Rekrutteringen af forsøgspersoner projektet blev påbegyndt cirka to måneder før gennemførelsen af forsøgene, hvilket resulterede i at tre apopleksipatienter blev inkluderet. På baggrund af disse erfaringer bør det i fremtidige studier tilstræbes at påbegynde rekrutteringsfasen senest et år inden forsøgsdato, hvis en stikprøvestørrelse på cirka 15 apopleksipatienter er ønsket.

Dette projektet var udarbejdet i samarbejde med virksomheden Nordic NeuroSTIM, da virksomheden havde interesse i brugen af elektrisk stimulering af NWR, udløst under fodsålen, til rehabilitering af neurologiske patienter. Stimulationsparadigmerne, der blev anvendt under laboratorieforhold, er på

nuværende tidspunkt muligt at implementere i virksomhedens produkt, INCEDO. Her vil stimulationstyper let kunne integreres i INCEDO's stimulationsenhed. Det vil herved være relativt håndterbart at forbedre teknologiens behandlingsudbytte, med lave økonomiske omkostninger og uden designmæssige ændringer af produktet.

Forsøgene i projektet blev udført på gangånd. I behandlingsøjemed er anvendelse af gangbåndstræning af apopleksipatienters gangfunktion dog ikke altid en mulighed, da det ofte kræver et specialeret genoptræningscenter, hvor også et selesystem er tilgængeligt. Genoptræningsenheder, der ikke har disse faciliteter stillet til rådighed vil derfor anvende stimulationen under mere lavpraktiske forhold, såsom træning i gangbar eller fri gang uden støtte. Da det for disse ikke specialiserede enheder ikke findes muligt at anvende elektrisk stimulation i kombination med gangbånd og selesystem, kunne fremtidige studier teste stimulationsparadigmerne i gangbar eller under gang uden støtte. Dette vil højne den kliniske relevans af studierne resultater. Et sådan eksperimentel opsætning vil dog kræve mobilt udstyr samt praktiske forudsætninger, såsom større gangarealer uden forhindringer. Desuden ville apopleksipatienter, med svært nedsat gangfunktion, ikke være mulige at inddrage i studierne, da det ikke findes etisk forsvarligt grundet udtalt risiko for fald.

Grundet projektets observation, omhandlende træthed hos to af forsøgspersonerne efter to gange 10 minutters gang med stimulation, kan det overvejes at undersøge, hvor stort et problem habituering er i klinisk praksis. Fremtidige studier kunne derfor undersøge om der er en sammenhæng mellem habituering og effekten af behandlingen. Det findes hermed interessant at undersøge om behandlingstiden med elektrisk stimulationen er lang nok for at habitueringen bliver et problem.

8 Referenceliste

- Andersen, O.K., 2007. Studies of the organization of the human nociceptive withdrawal reflex: Focus on sensory convergence and stimulation site dependency. *Acta Physiologica*, 189(SUPPL. 654), pp.1–35.
- Andersen, O.K., Jensen, L.M., Brennum, J. & Arendt-Nielsen, L., 1995. Modulation of the human nociceptive reflex by cyclic movements. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 70(4), pp.311–321.
- Andersen, O.K., Sonnenborg, F.A. & Arendt-Nielsen, L., 1999. Modular organization of human leg withdrawal reflexes elicited by electrical stimulation of the foot sole. *Muscle and Nerve*, 22(11), pp.1520–1530.
- Andersen, O.K., Spaich, E.G., Madeleine, P. & Arendt-Nielsen, L., 2005. Gradual enlargement of human withdrawal reflex receptive fields following repetitive painful stimulation. *Brain research*, 1042(2), pp.194–204.
- Arendt-Nielsen, L., Brennum, J., Sindrup, S. & Bak, P., 1994. Electrophysiological and psychophysical quantification of temporal summation in the human nociceptive system. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 68(3), pp.266–273.
- Arendt-Nielsen, L., Sonnenborg, F. a & Andersen, O.K., 2000. Facilitation of the withdrawal reflex by repeated transcutaneous electrical stimulation: an experimental study on central integration in humans. *European journal of applied physiology*, 81(3), pp.165–73.
- Bajd, T. & Munih, M., 2010. Basic functional electrical stimulation (FES) of extremities: An engineer's view. *Technology and Health Care*, 18(4-5), pp.361–369.
- Balaban, B. & Tok, F., 2014. Gait disturbances in patients with stroke. *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation*, 6(7), pp.635–42. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1934148214000252>.
- Bathien, N. & Bourdarias, H., 1972. Lower limb cutaneous reflexes in hemiplegia. *Brain : a journal of neurology*, 95(3), pp.447–456.
- Belda-Lois, J.-M., Mena-del Horno, S., Bermejo-Bosch, I., Moreno, J.C., Pons, J.L., Farina, D., Iosa, M., Molinari, M., Tamburella, F., Ramos, A., Caria, A., Solis-Escalante, T., Brunner, C. & Rea, M., 2011. Rehabilitation of gait after stroke: a review towards a top-down approach. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 8(1), p.66. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3261106&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

- Bensoussan, L., Mesure, S., Viton, J.M. & Delarque, A., 2006. Kinematic and kinetic asymmetries in hemiplegic patients' gait initiation patterns. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 38(5), pp.287–294.
- Bernhardt, J., Ellis, P., Denisenko, S. & Hill, K., 1998. Changes in balance and locomotion measures during rehabilitation following stroke. *Physiotherapy Research International*, 3(2), pp.109–122.
- Blessing, L.T.M. & Chakrabarti, A., 2009. *DRM: A Design Research Methodology*, Springer.
- Bogataj, U., Gros, N., Kljajic, M., Acimovic, R., & Malezic, M., 1995. The Rehabilitation of Gait in Patients With Hemiplegia : A Comparison Between Conventional Therapy and. *Physical therapy*, 75(6), pp.490–502.
- Bogataj, U., Gros, N., Kljajic, M., Acimovic, R. & Malezic, M., 1995. The rehabilitation of gait in patients with hemiplegia: a comparison between conventional therapy and multichannel functional electrical stimulation therapy. *Physical therapy*, 75(6), pp.490–502.
- Bohannon, R.W. & Smith, M.B., 1987. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Physical therapy*, 67(2), pp.206–207.
- Borich, M.R., Brodie, S.M., Gray, W.A., Ionta, S. & Boyd, L.A., 2015. Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. *Neuropsychologia*, 79, pp.246–255. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.007>.
- Borsook, D., 2012. Neurological diseases and pain. *Brain*, 135(2), pp.320–344.
- Burden, A. & Bartlett, R., 1999. Normalisation of EMG amplitude: an evaluation and comparison of old and new methods. *Medical engineering & physics*, 21(4), pp.247–257.
- Bury, S.D. & Jones, T.A., 2002. Unilateral sensorimotor cortex lesions in adult rats facilitate motor skill learning with the “unaffected” forelimb and training-induced dendritic structural plasticity in the motor cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(19), pp.8597–8606.
- Coll, A.M., Ameen, J.R.M. & Moseley, L.G., 2004. Reported pain after day surgery: a critical literature review. *Journal of Advanced Nursing*, 46(1), pp.53–65.
- Devereaux, P.J., Bhandari, M., Clarke, M., Montori, V.M., Cook, D.J., Yusuf, S., Sackett, D.L., Cinà, C.S., Walter, S.D. & Haynes, B., 2005. Need for expertise based randomised controlled trials. *British Medical Journal*, 7482, p.88.
- Dimitrijevic, M.R., 1973. Withdrawal reflexes. *Desmedt, J.E. (Ed.), New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology. Karger, Basel*, pp. 744–750.
- Dimitrijevic, M.R., Danner, S.M. & Mayr, W., 2015. Neurocontrol of Movement in Humans With Spinal Cord Injury. *Artificial Organs*, 39(10), pp.823–833.
- Dimitrijevic, M.R., Faganel, J., Nathan, P.W. & Trontelj, J.K., 1972. Habituation: effects of regular and

- stochastic stimulation M. , (1970), pp.234–242.
- Dimitrijevic, M.R. & Nathan, P.W., 1968. Studies of spasticity in man. 3. Analysis of reflex activity evoked by noxious cutaneous stimulation. *Brain* 91, 349– 368. *Brain*, 91, pp.349– 368.
- Dimitrijevic, M.R. & Nathan, P.W., 1970. Studies of spasticity in man. 4. Changes in flexion reflex with repetitive cutaneous stimulation in spinal man. *Brain : a journal of neurology*, 93(4), pp.743–768.
- Dimitrijevic, M.R. & Nathan, P.W., 1971. Studies of spasticity in man. 5.. Studies of spasticity in man. 5. Dish- abituation of the flexion reflex in spinal man. *Brain* 94, 77–90.
- Von Dincklage, F., Olbrich, H., Baars, J.H. & Rehberg, B., 2013. Habituation of the nociceptive flexion reflex is dependent on inter-stimulus interval and stimulus intensity. *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(6), pp.848–850. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2012.07.013>.
- Elsenaar, A., 2007. Electric Muscle Stimulation: Safety and Ethical Issues. *artificial.org*. Available at: <http://artificial.org/safety>.
- Emborg, J., Matjacic, Z., Bendtsen, J.D., Spaich, E.G., Cikajlo, I., Goljar, N. & Andersen, O.K., 2011. Design and test of a novel closed-loop system that exploits the nociceptive withdrawal reflex for swing-phase support of the hemiparetic gait. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 58(4), pp.960–970.
- Eriksen, P.E., 2014. El-sikkerhed i laboratoriet. *Aalborg Universitet*. Available at: <http://www.et.aau.dk/safety-information/>.
- Fuhrer, M.J., 1973. Dishabituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Brain Research*, 63(C), pp.93–102.
- Fuhrer, M.J., 1977. Effects of stimulus intensity on the habituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. , 5(3), pp.321–326.
- Fuhrer, M.J., 1972. Habituation of skin conductance responses and flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Brain research*, 42(2), pp.353–366.
- Fuhrer, M.J., 1976. Interstimulus interval effects on habituation of flexor withdrawal activity mediated by the functionally transected human spinal cord. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 57(12), pp.577–582.
- Garland, S.J. & Griffin, L., 1999. Motor Unit Double Discharges: Statistical Anomaly or Functional Entity? *Canadian Journal of Applied Physiology*, 24(2), pp.113–130. Available at: <http://www.nrcresearchpress.com/doi/abs/10.1139/h99-010#.VEBdiBaDCBp>.
- Granat, M.H., Nicol, D.J., Baxendale, R.H. & Andrews, B.J., 1991. Dishabituation of the flexion reflex in spinal cord-injured man and its application in the restoration of gait. *Brain research*, 559(2), pp.344–346.
- Hackshaw, K., 2009. *A concise guide to clinical trials* 1st edn., , West Sussex, UK.: John Wiley & Sons Ltd.
- Hermens, H.J., Freriks, B., Merletti, R., Stegeman, D., Blok, J., Rau, G., Disselhorst-Klug, C. & Hägg, G., 1999.

- European recommendations for surface electromyography. *Roessingh Research and Development*, 8(2), pp.13–54.
- Hill, K.D., Bernhardt, J., McGann, A.M., Maltese, D. & Berkovits, D., 1996. A new test of dynamic standing balance for stroke patients: reliability, validity and comparison with healthy elderly. *Physiotherapy Canada*, 48(4), pp.257–262.
- Hjernesagen, 2016. Apopleksi. *Hjernesagen*. Available at: <https://www.hjernesagen.dk/om-hjernesaker/facts-om-hjernesaker> [Accessed April 20, 2016].
- Howlett, O.A., Lannin, N.A., Ada, L. & McKinstry, C., 2015. Functional electrical stimulation improves activity after stroke: A systematic review with meta-analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(5), pp.934–943. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2015.01.013>.
- Haahr, M., 1998. List randomiser. Available at: random.org [Accessed February 22, 2016].
- Jakobsen, T.L., Sommer, S., Christensen, M. & Olsen, M., 2016. Ledmåling. Available at: <https://fysio.dk/fafo/maleredskaber/ledmaling-af-kna1/> [Accessed February 21, 2016].
- Jensen, M.B., Manresa, J.B. & Andersen, O.K., 2015. A new objective method for acquisition and quantification of reflex receptive fields. *Pain*, 156(3), pp.555–564.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M., 1981. Spinal Reflexes. *Principles of neural science*, pp.713–736.
- Karanicolas, P.J., Farrokhhyar, F. & Bhandari, M., 2010. Blinding: Who, what, when, why, how? *Canadian Journal of Surgery*, 53(5), pp.345–348.
- Kesar, T.M., Perumal, R., Jancosko, A., Reisman, D.S., Rudolph, K.S., Higginson, J.S. & Binder-Macleod, S. a, 2010. Novel patterns of functional electrical stimulation have an immediate effect on dorsiflexor muscle function during gait for people poststroke. *Physical therapy*, 90(1), pp.55–66.
- Kugelberg, E., Eklund, K. & Grimby, L., 1960. An electromyographic study of the nociceptive reflexes of the lower limb. Mechanism of the plantar responses. *Brain*, 83(3), pp.394–410.
- Lamontagne, A., Malouin, F., Richards, C.L. & Dumas, F., 2002. Mechanisms of disturbed motor control in ankle weakness during gait after stroke. *Gait & posture*, 15(3), pp.244–255.
- Laursen, C., Gervasio, S., Andersen, O.K., Hennings, K. & Spaich, E.G., 2015. A novel electrical stimulation paradigm to reduce habituation of the nociceptive withdrawal reflex: preliminary results.
- Laursen, C.B., Gervasio, S., Andersen, O.K., Henningsen, K., & Spaich, E.G., 2015. A novel electrical stimulation paradigm to reduce habituation of the nociceptive withdrawal reflex: preliminary results.
- Lee, K.H. & Johnston, R., 1976. Electrically induced flexion reflex in gait training of hemiplegic patients: induction of the reflex. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 57(1), pp.311–314.
- Lichtner, G., Golebiewski, A., Schneider, M.H. & Von Dincklage, F., 2015. Introduction and validation of a less painful algorithm to estimate the nociceptive flexion reflex threshold. *Brain Research*, 1608,

- pp.147–156. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2015.02.049>.
- Lisby, M. Harbo & H., 2010. *El Terapi* 2nd ed., København: Munksgaard Danmark.
- Luzio de Melo, P., da Silva, M.T., Martins, J. & Newman, D., 2015. A Microcontroller Platform for the Rapid Prototyping of Functional Electrical Stimulation-Based Gait Neuroprostheses. *Artificial Organs*, 39(5), pp.E56–E66.
- Maribo, T., 2005. Vurdering af Visuel Analog Skala (VAS) [Visual Analogue Scale] til vurdering af smerteintensitet . , (november), pp.1–15.
- Marigold, D.S., 2004. Contribution of Muscle Strength and Integration of Afferent Input to Postural Instability in Persons with Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 18(4), pp.222–229. Available at: <http://nrr.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1545968304271171>.
- Matsas, A., Taylor, N. & McBurney, H., 2000. Knee joint kinematics from familiarised treadmill walking can be generalised to overground walking in young unimpaired subjects. *Gait and Posture*, 11(1), pp.46–53.
- Meinck, H.-M., Piesiur-Strehlow, B. & Koehler, W., 1981. Some principles of flexor reflex generation in human leg muscles. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 52(2), pp.140–150.
- Melo, P.L., Silva, M.T., Martins, J.M. & Newman, D.J., 2015. Technical developments of functional electrical stimulation to correct drop foot: Sensing, actuation and control strategies. *Clinical Biomechanics*, 30(2), pp.101–113. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2014.11.007>.
- Morawietz, C. & Moffat, F., 2013. Effects of locomotor training after incomplete spinal cord injury: a systematic review. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 94(11), pp.2297–2308.
- Nakayama, H., 1994. Recovery of upper extremity function in stroke patients: The Copenhagen stroke study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 75(4), pp.394–398. Available at: <http://europepmc.org/abstract/med/8172497>.
- Nakayama, H., Jorgensen, H., Raaschou, H. & Olsen, T., 1994. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*, 25(4), pp.394–8.
- Den Nationale Videnskabsetiske Komité, Hvad skal anmeldes? *Den Nationale Videnskabsetiske Komité*. Available at: http://www.dnvk.dk/forskere/vejledning_modul/kapitel_2_0.aspx [Accessed March 1, 2016].
- Nordic NeuroSTIM, 2014. INCEDO. *Nordic NeuroSTIM*. Available at: <http://nordicneurostim.com/incedo/> [Accessed April 5, 2016].
- Orban-Kis, K., Szocs, I., Fekete, K., Mihalka, L., Csiba, L., Bereczki, D. & Szatmari, S., 2016. Comparison of hospitalized acute Stroke Patients' Characteristics using two large central-eastern European databases. *Ideggyógyászati szemle*, 69(1-2), pp.47–53.

- Paice, J.A. & Cohen, F.L., 1997. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer nursing*, 20(2), pp.88–93.
- Park, J., Seo, D., Choi, W. & Lee, S., 2014. The Effects of Exercise with TENS on Spasticity, Balance, and Gait in Patients with Chronic Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Medical Science Monitor*, 20, pp.1890–1896. Available at: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/890926>.
- Perry, W., Minassian, A., Lopez, B., Maron, L. & Lincoln, A., 2007. Sensorimotor gating deficits in adults with autism. *Biological psychiatry*, 61(4), pp.482–486.
- Pollock, A., Baer, G., Langhorne, P. & Pomeroy, V., 2007. Physiotherapy treatment approaches for the recovery of postural control and lower limb function following stroke: a systematic review. *Clinical rehabilitation*, 21(5), pp.395–410.
- Popovic, D.B., Sinkjær, T. & Popovic, M.B., 2009. Electrical stimulation as a means for achieving recovery of function in stroke patients. *NeuroRehabilitation*, 25(1), pp.45–58.
- Popovic, M.B., Popovic, D.B., Sinkjær, T., Stefanovic, A. & Schwirtlich, L., 2002. Restitution of reaching and grasping promoted by functional electrical therapy. *Artificial Organs*, 26(3), pp.271–275.
- Price, C.I., Curless, R.H. & Rodgers, H., 1999. Can stroke patients use visual analogue scales? *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 30(7), pp.1357–1361.
- Rash, G.S., 2008. Electromyography fundamentals. Available at: [TUhttp://www.gcmas.org/EMGfundamentals.pdf](http://www.gcmas.org/EMGfundamentals.pdf)UT. Accessed July. Available at: papers3://publication/uuid/F8E3A390-2C75-42E6-9F0C-768A97087B38.
- Reaz, M.B.I., Hussain, M.S. & Mohd-Yasin, F., 2006. Techniques of EMG signal analysis: detection, processing, classification and applications (Correction). *Biological procedures online*, 8(1), p.163.
- Richard, M.A., Spaich, E.G., Serrao, M. & Andersen, O.K., 2015. Stimulation site and phase modulation of the withdrawal reflex during gait initiation. *Clinical Neurophysiology*, 126(12), pp.2282–2289. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2015.01.019>.
- Roerdink, M. & Beek, P.J., 2011. Understanding inconsistent step-length asymmetries across hemiplegic stroke patients: impairments and compensatory gait. *Neurorehabilitation and neural repair*, 25(3), pp.253–258.
- Sandrini, G., Arrigo, A., Bono, G. & Nappi, G., 1993. The nociceptive flexion reflex as a tool for exploring pain control systems in headache and other pain syndromes. *Cephalalgia*, 13(1), pp.21–27.
- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G. & Willer, J.C., 2005. The lower limb flexion reflex in humans. *Progress in Neurobiology*, 77(6), pp.353–395.
- Sau Johansen, J., Rahbek, J., Møller, K. & Jensen, L., 2004. Hvidbog om rehabiliteringsbegrebet. Rehabilitering i Danmark. , pp.1–72.

- Schulze, S.S.T. V., 2010. *Basisbog i sygdomslære* 2nd ed., København: Munksgaard Danmark.
- Scott, W.B. & Binder-Macleod, S.A., 2003. Changing stimulation patterns improves performance during electrically elicited contractions. *Muscle & nerve*, 28(2), pp.174–180.
- Shumay-Cook, A. & Woollacott, M.H., 2007. *Motor Control Translating Research into Clinical Practice* 3rd ed., Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business.
- Skljarevski, V. & Ramadan, N.M., 2002. The nociceptive flexion reflex in humans - Review article. *Pain*, 96(1-2), pp.3–8.
- Slyter, H., 1998. Ethical challenges in stroke research. *Stroke*, 29(8), pp.1725–1729.
- Smith, J.H., Bottemiller, K.L., Flemming, K.D., Michael Cutrer, F. & Strand, E.A., 2013. Inability to self-report pain after a stroke: a population-based study. *Pain*, 154(8), pp.1281–1286.
- Spaich, E.G., 2005. *The Nociceptive Withdrawal reflex: Modulation by Funktional task, stimulation site dependency, and spinal integration*, Aalborg: Aalborg universiyt.
- Spaich, E.G., Arendt-Nielsen, L. & Andersen, O.K., 2003. Modulation of Lower Limb Withdrawal Reflexes During Gait: A Topographical Study. *Journal of Neurophysiology*, 91(1), pp.258–266. Available at: <http://jn.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jn.00360.2003>.
- Spaich, E.G., Arendt-Nielsen, L. & Andersen, O.K., 2003. Modulation of lower limb withdrawal reflexes during gait: a topographical study. *Journal of neurophysiology*, 91(1), pp.258–66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12968008>.
- Spaich, E.G., Arendt-Nielsen, L. & Andersen, O.K., 2005. Repetitive painful stimulation produces an expansion of withdrawal reflex receptive fields in humans. *Artificial Organs*, 29(3), pp.224–228.
- Spaich, E.G., Emborg, J., Collet, T., Arendt-Nielsen, L. & Andersen, O.K., 2009. Withdrawal reflex responses evoked by repetitive painful stimulation delivered on the sole of the foot during late stance: Site, phase, and frequency modulation. *Experimental Brain Research*, 194(3), pp.359–368.
- Spaich, E.G., Hinge, H.H., Arendt-Nielsen, L. & Andersen, O.K., 2006. Modulation of the withdrawal reflex during hemiplegic gait: Effect of stimulation site and gait phase. *Clinical Neurophysiology*, 117(11), pp.2482–2495.
- Spaich, E.G., Mazzaro, N., Grey, M.J., Popovic, D.B., Sinkjær, T. & Andersen, O.K., 2009. Rehabilitation of the hemiparetic gait supported by two modalities of electrical stimulation: direct nerve-muscle stimulation and withdrawal reflex stimulation : preliminary results," . *14th Annual Conference of the International Functional Electrical Stimulation Society Conference 2009 IFESS 2009, 13-17 September 2009, Seoul, South Korea, 2009*.
- Spaich, E.G., Svaneborg, N. & Andersen, O.K., 2011. Withdrawal Reflex-Based Gait Training in the Subacute Post-Stroke Phase: Preliminary Results. *15Th Nordic-Baltic Conference on Biomedical Engineering and*

Medical Physics (Nbc 2011), 34, pp.230–232.

- Spaich, E.G., Svaneborg, N., Jørgensen, H.R. & Andersen, O.K., 2014. Rehabilitation of the hemiparetic gait by nociceptive withdrawal reflex-based functional electrical therapy: a randomized, single-blinded study. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, 11(1), p.81.
- De Stefano, A., Burridge, J.H., Yule, V.T. & Allen, R., 2004. Effect of gait cycle selection on EMG analysis during walking in adults and children with gait pathology. *Gait & posture*, 20(1), pp.92–101.
- Stein, R.B., Rolf, R., Everaert, D.G., Bobet, J. & Chong, S., 2008. Surface electrical stimulation for foot drop: Control aspects and walking performance. *Journal of Automatic Control*, 18(2), pp.47–52. Available at: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=1450-99030802047S>.
- Studyblue, 2016. Spinal Cord and Spinal Nerves. Available at: <https://www.studyblue.com/notes/note/n/spinal-cord-and-spinal-nerves/deck/11208503> [Accessed May 29, 2016].
- Sundhedsstyrelsen, 2011. *Hjerneskaderehabilitering– en medicinsk teknologivurdering hovedrapport*, Sundhedsstyrelsen.
- Thabane, L., Ma, J., Chu, R., Cheng, J., Ismaila, A., Rios, L.P., Robson, R., Thabane, M., Giangregorio, L. & Goldsmith, C.H., 2010. A tutorial on pilot studies: the what, why and how. , pp.1–10.
- Tobergte, D.R. & Curtis, S., 1996. Hemiparetic gait following stroke. Part 1: Characteristics. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp.1689–1699.
- Tørring, J., Pedersen, E. & Klemar, B., 1981. Standardisation of the electrical elicitation of the human flexor reflex. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 44(2), pp.129–32. Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=490843&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- UCN Biblioteket, 2016. PEDro. *UCN Biblioteket*. Available at: <https://www.ucnbib.dk/da/page/pedro> [Accessed February 22, 2016].
- Webster, J.G., 2010. *Medical Instrumentation. Application and Design* 2nd ed., John Willey & Son, INC.
- Wesner, M.L. & Hickie, J., 2013. Long-term sequelae of electrical injury. *Canadian family physician*, 59(9), pp.935–939.
- WHO, 2015. Stroke, Cerebrovascular accident. Available at: http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/ [Accessed February 26, 2016].
- Wæhrens, E., Winkel, A. & Gyiring, J., 2009. *Neurologi og neurorehabilitering for ergoterapeuter og fysioterapeuter* 1st ed. E. Wæhrens, A. Winkel, & J. Gyiring, eds., København: Munksgaard Danmark.
- Zar, J.H., 2014. *Biostatistical analysis* 5th edn., New Jersey: Pearson International Edition.
- Zehr, E.P., Komiyama, T. & Stein, R.B., 1997. Cutaneous reflexes during human gait: electromyographic and

kinematic responses to electrical stimulation. *Journal of neurophysiology*, 77(6), pp.3311–25.

Aalborg Universitet, 2016. Det digitale projektbibliotek. *Aalborg Universitet*. Available at:

<http://projekter.aau.dk/projekter/> [Accessed February 24, 2016].

Aalborg Universitet, 2014. Sikkerhedsbestemmelser for arbejde i laboratorierne ved Institut for

Energiteknik, Aalborg Universitet. *Aalborg Universitet*, pp.1–16.

Aalborg Universitetsbibliotek, 2016. PubMed. *Aalborg Universitetsbibliotek*. Available at:

<http://www.aub.aau.dk/find-materiale/databaser#dbletter-W> [Accessed February 23, 2016].