

Diplomarbeit

**Neurorehabilitation nach zerebralem Insult – Outcome
in Abhängigkeit von Depression und hemisphärieller
Zuordnung**

eingereicht von

Franziska Lanz

Geb.Dat.: 09.07.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Neurologie, Gemeinsame Abteilung für Neurologie und
Neurorehabilitation**

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Gudrun Reiter

&

Priv. Doz. Dr. Michael Khalil, PhD

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 22.08.2013

Franziska Lanz

Anmerkung

In der folgenden Arbeit wird zur leichteren Lesbarkeit bei geschlechtsbezogenen Wörtern die eingeschlechtliche Form, zumeist das generische Maskulinum, verwendet.

Selbstredend gelten alle Bezeichnung gleichwertig für Frauen.

Danksagungen

Ich möchte mich an dieser Stelle bei meiner Betreuerin Fr. Prof. Reiter bedanken, unter ihrer Anleitung wurde diese Arbeit erst möglich. Sie unterstützte mich bei der Erstellung der Arbeit mit sehr viel Geduld, Rat und Hilfestellungen im richtigen Moment.

Außerdem gilt mein Dank Priv. Doz. Dr. Khalil, welcher sich sehr viel Zeit nahm um mich bei der statistischen Auswertung und Fertigstellung der Arbeit zu unterstützen.

Arthur danke ich sehr für das Korrekturlesen und die große emotionale Stütze in den letzten Monaten und Jahren. Auch meiner Cousine Kathrin danke ich für das Korrekturlesen.

Allen Freunden, welche mir mit hilfreichen Tipps zur Seite standen und mich während der Verfassung der Arbeit immer wieder motivierten, möchte ich danken.

Allergrößter Dank gilt meiner ganzen Familie, insbesondere meinen Eltern, Alois und Maria, welche mir während der gesamten Studienzeit großen Rückhalt gegeben, mich gefördert und mir in jeder erdenklichen Art und Weise Unterstützung geboten haben.

Zusammenfassung

Einleitung: Post-stroke Depression (=PSD) ist die häufigste psychiatrische Komorbidität nach Insult. Lange wurde die Hypothese vertreten, dass linkshemisphärielle Insulte mit einer erhöhten Inzidenz von PSD einhergehen. Jedoch konnte diese Behauptung in späteren Arbeiten nicht reproduziert werden. Einige Studien finden einen Zusammenhang zwischen Depression nach Schlaganfall und Rehabilitationserfolg. Andere wollen eine Korrelation zwischen betroffener Hemisphäre und Outcome sehen, wobei auch hier keine einheitliche Meinung vertreten wird.

Methoden: Retrospektiv wurden 220 Patienten (70,6a (IQR: 61,7- 77,8), 106F/114M) mit supratentoriellen Insulten an der Gemeinsamen Einrichtung für Rehabilitation an der Universitätsklinik für Neurologie in der Zeit von 01.03.2010- 29.02.2012 identifiziert. Informationen bezüglich Lokalisation des Insultes, Depression, Aufenthaltsdauer, NIHSS, mRS und Barthel Index wurden mittels des Krankenhausinformationssystems MEDOCS erhoben.

Resultate: Man konnte keinen Zusammenhang zwischen betroffener Hemisphäre und Outcome nach Schlaganfall feststellen. Außerdem wurde keine statistisch signifikante Korrelation zwischen Seite des Insults und Depression gefunden. Patienten mit Depression nach Schlaganfall waren, gemessen am NIHSS, schwerer vom Insult betroffen ($p=0,014$), signifikant jünger ($p=0,02$), hatten eine längere Aufenthaltsdauer ($p<0,001$), waren vor Insult selbstständiger als die Vergleichsgruppe ($p=0,004$) und erholten sich in der Zeit des Aufenthaltes besser ($p=0,002$).

Schlussfolgerung: Es konnte kein Zusammenhang zwischen Seitenlokalisierung des Insultes und Rehabilitationserfolg, sowie Hemisphäre und Depressionshäufigkeit festgestellt werden. Risikofaktoren für Depression nach Schlaganfall sind jüngeres Alter, Schwere des Insults und größere Selbstständigkeit vor Schlaganfall. Durchschnittlich wurden Patienten mit Depression mit dem gleichen Rehabilitationsergebnis, gemessen am NIHSS, entlassen wie die der Vergleichsgruppe. Die Aufenthaltsdauer von Patienten mit Depression war signifikant länger als von Patienten ohne diese.

Abstract

Introduction: Post-stroke Depression (=PSD) is the most frequent neuropsychiatric comorbidity after stroke. For a long time left hemispheric stroke has been considered to be associated with a higher incidence of PSD. However, recent studies could not confirm these observations. Some authors reported an association between post-stroke depression and clinical outcome parameters. Furthermore, some studies found a correlation between lateralisation of the cerebral insult and clinical outcome.

Methods: In an retrospective study setting we identified 220 patients (70,6a (IQR: 61,7-77,8), 106F/114M) with a supratentorial stroke. Through the medical information system MEDOCS, data concerning lateralisation of cerebral lesion, depression, duration of stay, NIHSS, mRS and Barthel Index were collected.

Results: We have not found any association between hemispheric lateralisation of the cerebral lesion and clinical outcome after stroke. There was no statistically significant correlation between lateralisation of cerebral lesion and depression. Compared to non-depressed patients, those with depression were younger ($p=0,02$), the duration of stay was longer ($p<0,001$) and they had been more independent before stroke ($p=0,004$). Furthermore they had more functional impairment at admission ($p=0,014$) but improved better in functional abilities ($p=0,002$).

Conclusion: Following the outcomes of our study we cannot confirm an association between side of cerebral lesion and clinical outcome after stroke and frequency of depression. Risk factors for depression after stroke were younger age, more functional impairment at admission and being more independent before stroke. There was no statistically significant difference in clinical outcome at discharge, verified by NIHSS, between non-depressed and depressed patients. Duration of stay was significantly longer in depressed patients.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Anmerkung | 3 |
| Danksagungen | 4 |
| Zusammenfassung | 5 |
| Abstract..... | 6 |
| Inhaltsverzeichnis | 7 |
| Glossar und Abkürzungen | 8 |
| Abbildungsverzeichnis | 9 |
| Tabellenverzeichnis | 10 |
| 1 Einleitung | 11 |
| 2 Rehabilitation nach Schlaganfall | 12 |
| 2.1 Allgemeines | 12 |
| 2.2 Physiologie der Rehabilitation nach Infarkt | 13 |
| 2.3 Phasenmodell der neurologischen Rehabilitation..... | 16 |
| 2.4 Auswahl der Guidelines zu den Elementen der Rehabilitation nach Insult..... | 20 |
| 3 Post- Stroke Depression | 23 |
| 3.1 Allgemeines | 23 |
| 3.2 Diagnose | 24 |
| 3.2.1 ICD-10..... | 24 |
| 3.2.2 DSM IV | 26 |
| 3.3 Risikofaktoren..... | 29 |
| 3.4 Therapie | 29 |
| 4 Funktionelle Unterschiede der Hemisphären | 30 |
| 4.1 Dominante Hemisphäre | 30 |
| 4.2 Nicht dominante Hemisphäre | 31 |
| 5 Scores zur Beurteilung des Outcomes | 33 |
| 5.1 NIHSS..... | 33 |
| 5.2 Barthel Score..... | 37 |
| 5.3 mRS | 38 |
| 6 Methoden..... | 39 |
| 6.1 Patienten Selektion und erhobene Werte | 39 |
| 6.2 Ein- und Ausschlusskriterien | 41 |
| 6.3 Statistische Auswertung..... | 42 |
| 7 Ergebnisse – Resultate..... | 43 |
| 7.1 Patientenkohorte | 43 |
| 7.2 Seitenlokalisation..... | 45 |
| 7.3 Depression | 47 |
| 8 Diskussion | 49 |
| 8.1 Allgemeines | 49 |
| 8.2 Depression und Rehabilitation..... | 49 |
| 8.3 Hemisphäre und Depression | 52 |
| 8.4 Hemisphäre und Rehabilitation | 52 |
| Literaturverzeichnis | 53 |

Glossar und Abkürzungen

| | |
|--------|--|
| a | anno |
| BDNF | brain derived neurotrophic factors |
| bFGF | basic fibroblast growth factor |
| BI | Barthel Index |
| BMI | Body Mass Index |
| bzw. | Beziehungsweise |
| d | day(s) |
| DSM-IV | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV |
| etc. | et cetera |
| f | femininus |
| fMRI | funktionelle Magnetresonanztomographie |
| GDNF | glial-cell-derived neurotrophic factor |
| ICD-10 | International Code of Disease – 10 |
| IQR | Interquartal Range |
| MEDOCS | Medical documentation and communications system |
| mRS | modified Rankin Scale |
| NGF | nerv growth factor |
| NIHSS | National Institute of Health Stroke Scale |
| ns | nicht signifikant |
| NT 3 | Neurotrophin 3 |
| NT 4/5 | Neurotrophin 4/5 |
| PSD | Post-Stroke Depression |
| SD | Standard Deviation |
| VEGF | Vascular endothelial growth factor |
| VHF | Vorhofflimmern |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|------|
| Abbildung 1: Prozessmodell Neurorehabilitation..... | S.19 |
| Österreichische Gesellschaft für Neurorehabilitation. Prozessmodell Neurorehabilitation ÖGNER. 2013; Available at: http://www.neuroreha.at/prozessmodell.html . Accessed 15.Juli, 2013. | |
| Abbildung 2: Patientenselektion | S.42 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|------|
| Tabelle 1: NIHSS Teil 1..... | S.35 |
| Tabelle 2: NIHSS Teil 2..... | S.36 |
| Tabelle 3: Barthel Index..... | S.37 |
| Tabelle 4: modified Rankin Scale..... | S.38 |
| Tabelle 5: Erhobene Daten | S.39 |
| Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien | S.41 |
| Tabelle 7: Patienten Kohorte | S.44 |
| Tabelle 8: Ergebnisse Seitenlokalisierung | S.46 |
| Tabelle 9: Ergebnisse Depression..... | S.48 |

1 Einleitung

Zerebrale Durchblutungsstörungen stellen die häufigste Ursache für bleibende Behinderungen im Erwachsenenalter dar (1). Aus diesem Grund, der zunehmenden Überalterung der Bevölkerung und der steigenden Überlebensrate nach Schlaganfall, wird die Rehabilitation nach Insult weiter an Bedeutung gewinnen (2). Ziel dieser Arbeit ist es den Einfluss des Faktors Depression, welcher häufig als „post- stroke depression“ ein Problem nach Insult darstellt, und die betroffene Hirnhemisphäre in Zusammenhang mit dem Rehabilitationserfolg zu stellen und Risikofaktoren zu identifizieren.

Erwartet wurde zu Beginn der Studie, dass die Affektion der linken Hemisphäre ein schlechteres Outcome prognostizieren kann und auch der Faktor Depression sich negativ auf den Rehabilitationserfolg, welcher mittels NIHSS, mRS und Barthel-Score dargestellt wurde, äußert (3,4). Auch sollte der Einsatz einer antidepressiven Therapie in Bezug auf das Rehabilitationsergebnis untersucht werden, wobei nur beschrieben werden konnte inwieweit diese eingesetzt wurde und ob sich dadurch Veränderungen erklären lassen.

Zerebrale Durchblutungsstörungen stehen in westlichen Ländern an 3. Stelle der Mortalitätsstatistik (5). Die Mortalität wird mit 19,4 % innerhalb der ersten 3 Monate und bis zu 37,3% innerhalb des ersten Jahres angegeben (6). Nach 5 Jahren sind nur noch 50% der Betroffenen am Leben und davon 33% mit einer schweren Behinderung (7). Dieses Ergebnis ist dem von Wilkinson et al. Beschriebenen, dass 29 % der Patienten nach Schlaganfall moderat bis schwer eingeschränkt sind und weitere 37% an leichten Einschränkungen leiden, sehr ähnlich (8).

Innerhalb der ersten 5 Jahre nach dem Ereignis erleiden 24 % neuerlich einen Insult (9). Die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt nach dem ersten ischämischen Infarkt 8,6 Jahre für Männer und 6,3 Jahre für Frauen (9). Bei minor stroke war jedoch die 5- Jahres Überlebensrate höher und die Rate eines neuerlichen Insults wesentlich niedriger (10). In einer Untersuchung der Framingham Study konnte gezeigt werden, dass 20 Jahre nach Insult die Mortalität der Patienten nach dem Ereignis gegenüber einer Kontrollgruppe erhöht ist. Bei dieser Untersuchung standen jedoch nur 10 Individuen zu Verfügung, da der Rest bereits zuvor verstorben war (11). Relativiert werden all diese Angaben durch das meist hohe Alter der Patienten mit Schlaganfall.

In den folgenden Kapiteln sollen verschiedenen Aspekte vorbereitend auf die durchgeführte Studie vertieft und der jetzige Wissensstand genauer erläutert werden.

2 Rehabilitation nach Schlaganfall

2.1 Allgemeines

Rehabilitation umfasst alle Maßnahmen, welche das Ziel verfolgen, die Einschränkung durch bestehende Behinderungen zu reduzieren und den betroffenen Personen soziale Integration zu ermöglichen (12).

Die entscheidenden Verbesserungen sind in den ersten 3 Monaten nach Insult zu erwarten (13), aus diesem Grund ist der frühzeitige Beginn der Rehabilitation anzustreben. Jedoch ist es wichtig, dass die Therapie nach dieser Zeitspanne fortgesetzt wird. Auch Monate bis Jahre nach dem cerebrovaskulären Ereignis können alltagsrelevante Verbesserungen erzielt werden (14).

Ungern und Sternberg et al. beschrieben 1991 drei mögliche unterschiedliche Muster von Rehabilitationsverläufen nach Schlaganfall:

1. Bei 30% der Patienten besteht eine kontinuierliche Verbesserung der Alltagskompetenz in den ersten 12 Monaten.
2. Nach anfänglichem Erwerb von Alltagskompetenz verschlechtert sich der Zustand bei 20 % der Patienten bis hin zum Ausgangszustand kurz nach Eintreten des Schlaganfalls.
3. 50% der Patienten sind bereits zu Beginn der Rehabilitation weitgehend selbstständig und zeigen im Langzeitverlauf kaum Verschlechterungen (15).

Die organisierte Versorgung in multidisziplinären Abteilungen kann im Vergleich zu weniger organisierter Rehabilitation das Outcome, die Selbstständigkeit und die motorische Funktionen, verbessern (16).

Von einer Korrelation zwischen höherer Intensität des Trainings und einem besseren Ergebnis kann ausgegangen werden (17). Von Van Peppen et al. konnte gezeigt werden, dass gewählte Methoden und Ziele der Physiotherapie sich direkt auf die Erholung der Patienten auswirken (18). Übungen sollten kontext- sensitiv („task-specific-training“) durchgeführt werden, d.h. das den Aufgaben auch ein Sinn im alltäglichen Leben zugeschrieben werden kann. Anstatt zum Beispiel die Anweisung zu geben den Arm so weit wie möglich zu heben, soll der Patient versuchen ein Buch auf ein hohes Regal zu

legen. In einer Arbeit von Classen et al. konnte gezeigt werden, dass die kortikale Reorganisation bei sinnvollen Aufgaben in der fMRI umfangreicher ausfällt (19).

Ein anderer Punkt welcher die Rehabilitation erschweren könnte ist das Auftreten von Schmerzsymptomen nach Schlaganfall, welche nach 4 Monaten mit 32% beschrieben werden. Zwar nimmt die Zahl in den folgenden zwölf Monaten ab (21%) doch waren die Patienten nun durchschnittlich schwerer davon betroffen. Assoziiert mit Schmerzsymptomen sind nach 4 Monaten ein jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, ein höherer NIHSS nach Schlaganfall, sowie höhere HbA1c Werte. Höhere Schmerzintensität korrelierte mit dem weiblichen Geschlecht, höheren HbA1c Werten, Depression und kognitiver Einschränkung (20).

Als Haupteinschränkungen bei der Teilhabe am öffentlichen Leben werden mangelnde Selbstständigkeit und fehlende Wiedereingliederung in den Beruf gesehen. Diese wiederum werden vor allem durch die Faktoren Alter, motorische Behinderung und Funktionseinschränkungen ausgelöst.

2.2 Physiologie der Rehabilitation nach Infarkt

Die resultierenden Einschränkungen eines Insults sind nicht nur Folge des untergegangenen Infarktgewebes. Die Dysfunktion von Zellen a) der Penumbra, sowie b) des angrenzenden nicht hypoxischen Gewebes und c) die Diaschisis tragen ebenfalls zur akuten Beeinträchtigung des Patienten bei (21). Als Penumbra wird der das minderversorgte, direkt das irreversibel geschädigte Gebiet umgebende, Bereich bezeichnet, welcher bei rechtzeitiger Beseitigung der Minderversorgung nicht zu Grunde geht und seine Funktion wieder aufnehmen kann (5). Der Begriff Diaschisis wurde erstmals 1914 von Von Monakow beschrieben und erklärt temporäre Funktionsausfälle, welche nicht direkt vom betroffenen Gebiet, jedoch von Bereichen welche mit dem Insultgebiet in Verbindung stehen, ausgehen. Dies wird durch den Verlust exzitatorischer Bahnen (22) und später auch inhibitorischer Bahnen erklärt. Im Laufe der Zeit wurde dieser Begriff auch für Einschränkungen, die kontralaterale Seite und Projektionsbereiche betreffend verwendet (23), bis er heutzutage jede funktionelle Unterdrückung eines dem Infarktgewebe entfernt gelegenen Gebiets, welche durch den Insult hervorgerufen wurde, bezeichnet (24).

Die spontane Erholung kann somit durch verschiedene Vorgänge im Gehirn erklärt werden. Zunächst kommt es zur Rückbildung der Diaschisis und einer Aktivierung von Zellreparaturmechanismen. Als nächstes tritt die Plastizität der Zellen in den Vordergrund, welche Eigenschaften von vorbestehenden neuronalen Signalwegen verändert. An dritter Stelle soll hier die neuroanatomische Plastizität genannt werden, welche zur Bildung neuer Verbindungen führt. Die als zweite und dritte beschriebenen Phasen sind auch bei normalen Lernvorgängen vertreten und spielen als treibende Kraft in der Rehabilitation eine wichtige Rolle (21). In Erholungs- und Kompensationsprozesse werden vor allem ipsilaterale Regionen des Gehirns miteinbezogen, obwohl bei starken Schädigungen auch die kontralaterale Hemisphäre in diesen Vorgang integriert wird (25).

- Faktoren der neuronalen Plastizität

„Die neuronale Plastizität des Gehirns ist ein kontinuierlicher, dynamischer Prozess. Es ist die Fähigkeit des Gehirns, seine eigene Struktur und Organisation an veränderte biologische Voraussetzungen (z.B.: Läsionen) und neuen Anforderungen (z.B.: Lernbedarf) anzupassen.“(26)

Der Begriff der Vikariation wurde 1877 von Hermann Munk geprägt, Er beschrieb damit, das Vermögen anderer Gehirnareale, welche ursprünglich nicht die Funktion des geschädigten Bereichs inne hatten oder mit dieser in Zusammenhang standen, diese zu übernehmen. Heute ist dieser Begriff jedoch eher historischer Natur (27).

Diaschisis scheint ein wichtiger Faktor in der Rehabilitation zu sein. In Tierversuchen konnte eine Abnahme von dem Neurotransmitter Noradrenalin in der kontralateral zur Läsion gelegenen Kleinhirnhemisphäre gezeigt werden. Der geschädigte Bereich befand sich im sensomotorischen Cortex. Nach Ausgleichen der Neurotransmitterkonzentration im Cerebellum mittels Noradrenalin konnte eine klinische Besserung der begleitenden Hemiparese erreicht werden (28).

Eine weitere Möglichkeit verloren gegangene Areale des Gehirns zu „ersetzen“ ist das Einsetzen von latenten neuronalen Verbindungen, genannt Unmasking oder Redundancy Recovery. So können sich kortikale Repräsentationsfelder nach peripheren Läsionen, sowie bei Lernvorgängen den fordernden Gegebenheiten in Größe, Verteilung und Besetzung anpassen (29). Elbert et al. konnten so zum Beispiel zeigen, dass bei

professionellen Musikern zu einer Ausdehnung des Repräsentationsfeldes für die Finger der linken Hand, welche beim Spiel der Geige besonders gereizt werden, kommt (30). Auch konnte ein solcher Effekt im Tierversuch bei Eulenaffen festgestellt werden. Nach ischämischem Infarkt, in dem für die Steuerung der Hand zuständigen Bereich, nahm der korrespondierende Bezirk im Motorcortex zunächst ab. Jedoch nach gezieltem funktionellem Training der Hand konnte dieses Areal sogar vergrößert werden und war mit einer klinischen Besserung der Handfunktion vergesellschaftet (31).

Unter Sprouting versteht man das Aussprossen von Nervenendigungen. Es konnte gezeigt werden, dass solche Vorgänge auch nach Insult stattfinden und neue Nervenendigungen in die nahe Umgebung aber auch in weiter entfernte Bereiche aussprossen (32).

Nach dem Aussprossen neuer Nervenendigungen soll es im Mäusegehirn innerhalb von 4 Tagen zur Ausbildung neuer funktionstüchtiger Synapsen kommen. Daten von Stroemer et al. untermauern Hinweise, dass es nach einem ischämischen Infarkt im Tiermodell wieder zum Auswachsen von Nerven und Synaptogenese im ipsilateralen sowie kontralateralen Cortex kam (33). Auch soll nicht nur die Synthese neuer Synapsen im Cortex zur neuronalen Plastizität beitragen sondern auch die Modifikation bereits bestehender Synapsen und Neurone (34).

Ein weiterer relevanter Faktor sind Neurotrophine. Neurotrophe Faktoren spielen in der embryonalen Entwicklung eine große Rolle bei der Differenzierung, dem Überleben und der Funktionsfähigkeit von Nervenzellen. Auch beim Erwachsenen sind sie für die Regulation oben beschriebener Vorgänge zuständig (29,35). Der Begriff Neurotrophine umfasst eine Familie von sekretorischen Proteinen, welche den Nerve Growth Factor (NGF), die brain derived neurotrophic factors (BDNF), Neurotrophin 3 (NT 3) und Neurotrophin 4/5 umfassen (35,36).

Auch konnten bisher weitere Substanzen, welche das Nervenwachstum fördern gefunden werden unter anderem GM-1 Ganglioside, basic Fibroblast Growth Factor (bFGF), Glial-Cell-Derived Neurotrophic factor (GDNF) und der Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). (36,37)

Gezeigt werden konnte, dass eine körpereigene hohe Produktion von NGF nach Schädel-Hirn Trauma die Prognose des Outcomes verbessern kann (38). Die Neurotrophinkonzentration konnte im Tierversuch durch vorangegangenes körperliches Training erhöht werden und somit protektiv bei einem darauffolgenden Insult wirken. Die

Infarkt volumina waren bei zuvor trainierten Tieren signifikant kleiner als bei Untrainierten und auch das neurologische Outcome erwies sich als besser (39).

Der Wissensstand zu dem Thema Neurotrophine ist jedoch noch weit davon entfernt solche auch in Therapiemaßnahmen einzubinden. Beschrieben wird in diesem Zusammenhang, dass die intrathekale Gabe von BDNF in Tierversuchen zu massiven Hyperalgesien führen kann (40).

In mehreren Studien konnte die lange bestehende Hypothese, dass im ZNS nur nicht-teilungsfähige Nervenzellen existieren, durch Versuche in Ratten und Mäusen widerlegt werden (41-43). In weiteren Tierexperimenten wurde gezeigt, dass die Neubildung von Neuronen durch ischämische Läsionen ausgelöst werden kann (44).

Auch das Vorhandensein von Nervenstammzellen im menschlichen, adulten Gehirn ist mittlerweile belegt (44,45). In wie weit die Neurogenese Einfluss auf die Erholung nach Schlaganfall nimmt ist bisher nicht geklärt.

Des Weiteren wird der Begriff Enriched Environment heutzutage mit der Erholung nach zerebralen Läsionen in Verbindung gebracht. Vor allem aus empirischen Beobachtungen konnte geschlossen werden wie sehr Rehabilitationserfolge von der Umgebung der Patienten auch außerhalb der Therapie sowie vom sozialen Umfeld und der individuellen Einstellung abhängen (29). Bei Mäusen konnte gezeigt werden, dass bei den in „Enriched Environment“ Lebenden, mehr neu entstandene Neuronen im Gyrus dentatus zu finden waren als bei einer in Standardkäfigen lebenden Gruppe (46). Bareca konnte 2003 zeigen, dass sich eine stimulusreiche Umgebung in Kombination mit multidisziplinärem Training bei Patienten mit Hirnverletzungen positiv auf die Kommunikationsfähigkeit auswirkte. Jedoch ist zu erwähnen, dass diese Studie mit einer sehr geringen Fallzahl durchgeführt wurde (47).

2.3 Phasenmodell der neurologischen Rehabilitation

Im Verlauf von neurologischen Erkrankungen treten verschiedene Ansprüche an die Rehabilitation zeitversetzt in den Vordergrund. Um diesen in den verschiedenen Phasen des Verlaufs gerecht zu werden wurde eine Phaseneinteilung vorgenommen um neurorehabilitative Aktivitäten an die wechselnden Bedürfnisse des Patienten anzupassen(48).

- Akutphase (Phase A)

In dieser Phase werden akutmedizinische Maßnahmen gesetzt und der Zustand des Patienten stabilisiert. Im Idealfall sind die Patienten mit Schlaganfall in dieser Zeit auf einer Stroke Unit untergebracht. Sofern es der Zustand des Patienten zulässt kann in dieser Phase schon mit der Mobilisation begonnen werden.

- Frührehabilitation (Rehabilitationsphase B)

Während dieses Abschnittes der Rehabilitation können noch jederzeit notfallsartig Verschlechterungen eintreten und intensivmedizinische Interventionen erforderlich machen (48).

Die Frührehabilitation bietet eine individuelle, interdisziplinäre Therapie, welche schon in der Akutphase der Erkrankung begleitend durchgeführt werden kann. Das ausgesprochene Ziel der Frührehabilitation ist es, die Spontanremission zu unterstützen, das bestehende Rehabilitationspotential zu fördern, Fehlentwicklungen entgegen zu steuern und Folgeschäden zu vermeiden (Spastizität, Schulter-Arm Syndrome, Decubitalgeschwüre, etc.). Der Begriff Frührehabilitation bezieht sich nicht alleine auf den Zeitpunkt der Rehabilitation, sondern vor allem auf den Zustand des Patienten.

Aufnahmekriterien:

- Keine dauerhafte Beatmungspflichtigkeit
- Kreislaufstabilität
- Keine drohende Erhöhung des intrakraniellen Drucks
- Keine schwerwiegenden Infektionen

Keine Ausschlusskriterien sind neurologisch- intensivmedizinische Überwachung, maschinelle Atemtherapie, ZVK, parenterale Ernährung, Tracheostoma und suprapubische Blasenkatheter.

Die Entscheidung für das weitere Vorgehen wird auch in dieser Phase getroffen.

Die Verlegung des Patienten erfolgt entweder in eine weiterführende Rehabilitationsanstalt oder aber, als Beendigung der Rehabilitation ist die Überführung in eine zustandserhaltende Pflege zu nennen. Dieser Fall tritt ein, wenn über mehrere Wochen im Therapieverlauf keine Verbesserungen festgestellt werden und auch keine weiteren erwartet werden.

Die Einbindung folgender Berufssparten ist für den Erfolg der Rehabilitation entscheidend: Ärztlicher Dienst, Ergotherapie, Physiotherapie, Pflege, psychologischer Dienst, Logopädie, Sozialdienst (49).

Eine der Maßnahmen in dieser Phase ist die Frühmobilisation. Sie ist eine der wichtigsten Präventionsmaßnahmen für Pneumonien, Dekubitalulcera, tiefe Beinvenenthrombosen, und Lungenembolien (50).

Bis zu 60 % der Patienten leiden nach Schlaganfall an einer Komplikation. Die häufigsten sind Stürze, Abschürfungen, Infektionen des Urogenitalsystems oder Atemwegsinfektionen (51). Aus diesem Grund sollte auch ein Augenmerk auf deren Vermeidung gelegt werden.

- Phase C

Im Mittelpunkt steht nun die Förderung der Unabhängigkeit im täglichen Leben, das Wiedererlangen von verloren gegangenen Fähigkeiten. Die Förderung der Mobilität ist ein weiterer entscheidender Punkt.

Die Aufnahme in diese Phase der Rehabilitation erfolgt, wenn der Patient teilmobilisiert wurde, eine vegetative Stabilität, Kommunikations- sowie Interaktionsmöglichkeiten und verbesserte kognitive Funktionen bestehen. Des Weiteren muss der Patient bei einfachen Tätigkeiten aktiv mitarbeiten, einfache Aufforderungen befolgen und für zumindest 30 Minuten innerhalb einer therapeutischen Tätigkeit belastbar sein. Außerdem muss ein beginnendes geordnetes Sozialverhalten vorhanden sein und Verhaltensstörungen längerfristig ausreichend therapiert werden. Die Pflegetätigkeiten dürfen das Ausmaß von 4 Stunden pro Tag nicht überschreiten (49).

- Phase D

In dieser Phase stehen vor allem Maßnahmen zur sozialen und beruflichen Reintegration im Vordergrund. Der Patient ist weitgehend, gegebenenfalls mit Hilfsmitteln, selbstständig. Er ist bereits in der Lage täglich mehrere Stunden am Tag produktiv an einem Therapieprogramm teilzunehmen (48).

- Phase E

Maßnahmen zum Erhalt der bisher erreichten Ergebnisse werden getroffen. Auch werden Teilleistungsstörungen, die jedoch keine starke Beeinträchtigung hervorrufen in dieser Phase therapiert. Der Erhalt, Ausbau und Stabilisierung bisheriger Therapieerfolge stehen im Mittelpunkt. Die berufliche Wiedereingliederung und der Erwerb umfassender sozialer Kompetenzen können Ziele in dieser Phase darstellen. Der Betroffene kann über mehrere Tage sein Leben selbst gestalten und planen (48).

- Phase F

Diese Phase bezeichnet zustandserhaltende Pflege bei Patienten ohne Rehabilitationspotential.

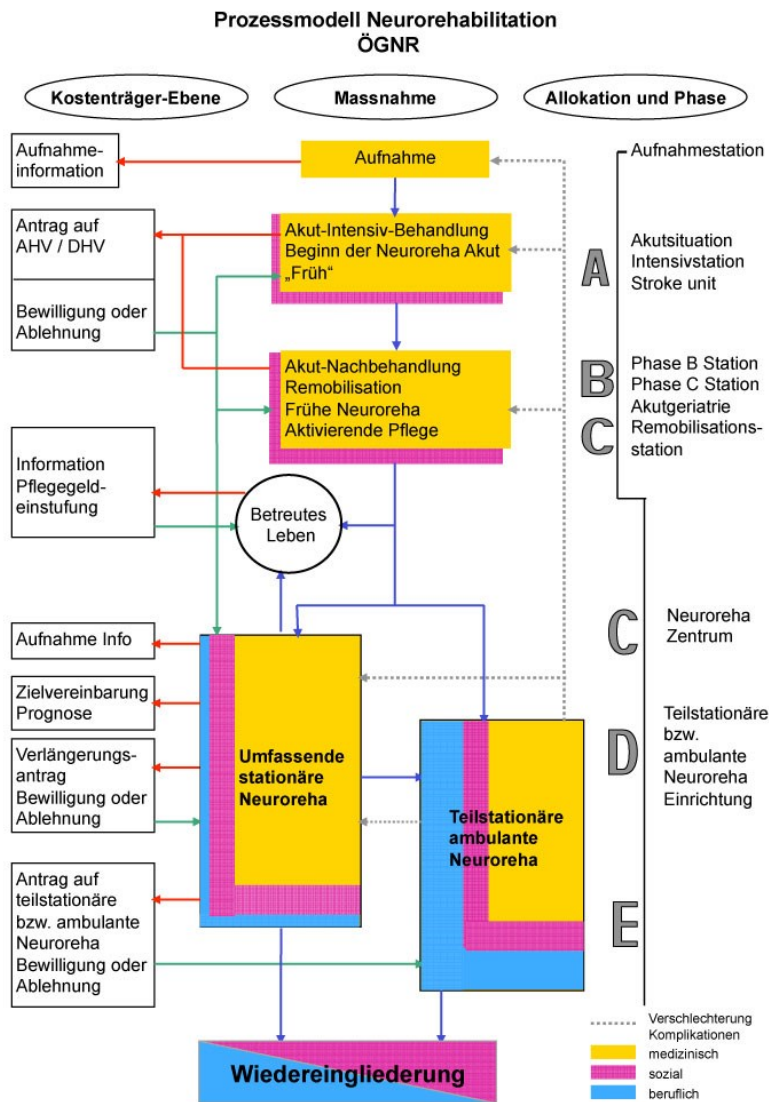


Abbildung 1
Prozessmodell Neurorehabilitation

2.4 Auswahl der Guidelines zu den Elementen der Rehabilitation nach Insult

Aufgrund der unendlichen Fülle von Studien zu verschiedenen, spezifischen Therapiemethoden möchte ich im folgenden Kapitel die wichtigsten allgemeinen Empfehlungen und einen kleinen Auszug an erprobten Therapiemaßnahmen wiedergeben. Es wird kein Anspruch auf Vollständigkeit der möglichen Therapiemaßnahmen gestellt.

1. Es wird empfohlen Betroffene und Angehörige ausreichend über die Erkrankung Schlaganfall zu informieren.
2. Prinzipiell sollte eine Rehabilitation für alle Patienten in Betracht gezogen werden, jedoch gibt es wenig Evidenz zu Effekten bei Schwerstbetroffenen.
3. Physiotherapie wird während der Behandlung empfohlen jedoch sind bis heute die am besten geeigneten Methoden noch nicht identifiziert.

Patienten sollten an dieser für mindestens eine Stunde am Tag an fünf Tagen der Woche teilnehmen.

Patienten mit Gangschwierigkeiten sollte die Möglichkeit geboten werden zugeschnittene repetitive Gangübungen oder Komponenten des Gehens so oft als möglich zu trainieren (52). Als zusätzlich angewandte Methoden kann der mechanisch assistierte Gang hilfreich sein (53).

Patienten mit Einschränkungen im Bereich der oberen Extremität sollten so oft als möglich eine für sie zugeschnittene Therapie erhalten. Eine etablierte Methode ist die Constraint - Induced-Movement Therapy (CIMT), die forced use Therapie, bei welcher die gesunde Extremität zu Verwendung ausgeschaltet wird und der Patient somit gezwungen ist seine eingeschränkte Hand zu verwenden. Diese Therapieform sollte jedoch nur bei ausgewähltem Patientengut Verwendung finden (54). Repetitives, tätigkeitsspezifisches Training wird auch bei Lähmungen der oberen Extremität empfohlen (52). Ebenso konnte eine Empfehlung für elektromechanisch unterstütztes Training für die obere Extremität herausgegeben werden (55). Es konnten größere Erfolge in der Rehabilitation der Hand bei Hemiparese in einer randomisierten- kontrollierten Studie durch „Mirror Therapy“ gezeigt werden (56).

Auch wird “mental practice”, das geistige Vorstellen eines Bewegungsablaufs als sinnvoll für den Rehabilitationsverlauf gewertet (54).

4. Ergotherapie ist nach den Guidelines empfohlen, jedoch ist auch in diesem Fall die ideale Therapie noch nicht identifiziert.

Patienten mit Schwierigkeiten bei ADLs (Activities of Daily Living) sollten von in diesem Bereich versierten Ärzten eingestuft und bewertet werden. Patienten mit bestätigten Problemen bei persönlichen oder generellen ADLs sollten durch spezifisches Training gefördert werden (57). Die Verabreichung von Amphetaminen um ADL zu verbessern wird nicht empfohlen (58).

5. Patienten sollten idealerweise vor der ersten oralen Nahrungs- oder Flüssigkeitsaufnahme, ansonsten innerhalb der ersten 24 Stunden auf Dysphagie getestet werden. Der Test sollte von speziell geschultem Personal und mit einem validierten Test durchgeführt werden.

Der Würgereflex alleine eignet sich nicht als Screening Maßnahme für Dysphagie (59). Kompensatorische Strategien wie richtige Positionierung während der Nahrungsaufnahme, therapeutische Manöver und Verändern der Nahrungsmittelkonsistenz für einfacheres sicheres Schlucken sollten angewandt werden (60).

6. Es wird empfohlen Patienten auf sprachliche Defizite zu testen, allerdings fehlen ausreichende Daten um eine bestimmte Behandlung zu empfehlen.

Constraint induced language kann als Behandlungsmethode eingesetzt werden (61). Das Training von Aspekten der Sprache, zum Beispiel bei phonologischen oder semantischen Defiziten hat sich als sinnvoll erwiesen (62).

7. Untersuchung auf kognitive Defizite sollten bei allen Patienten erfolgen jedoch gibt es noch keine genauen Empfehlungen bezüglich der besten Therapiemöglichkeit.

Sobald kognitive Defizite bemerkt werden sollte der Patient einer umfassenden klinischen neuropsychologischen Untersuchung zugeführt werden.

8. Patienten sollen auf Vorhandensein einer Depression untersucht werden und mit medikamentösen und nicht-medikamentösen stimmungsaufhellenden Behandlungen therapiert werden.

Patienten mit vermeintlich veränderter Stimmung sollten von geschultem Personal mit validierten und standardisierten Tests darauf überprüft werden (63). Der routinemäßige Einsatz von Antidepressiva zur Prävention von Depression sollte aufgrund der möglichen Nebenwirkungen nicht erfolgen (64). Bei Auftreten von Depressionen können SSRI oder trizyklische Antidepressiva eingesetzt werden, wobei bei ersteren weniger Nebenwirkungen zu erwarten sind.

9. Trizyklika oder Antikonvulsiva sollen bei bestimmten Patienten zur Therapie von neuropathischen Schmerzen eingesetzt werden.

Sofern die Schmerzen nicht innerhalb einiger Wochen beherrschbar werden, sollte der Patient an einen Spezialisten in Sachen Schmerztherapie überwiesen werden.

10. Trotz unklarer Evidenz für funktionelle Vorteile wird empfohlen Botulinum Toxin bei moderater bis schwerwiegender Spastik einzusetzen.

Elektrische Stimulation kann bei Behandlung einer Spastik hilfreich sein (65). Bei milden Formen der Spastik sollten, außer einem frühen umfassenden Therapieprogramm, keine speziellen Interventionen gesetzt werden (66,67).

3 Post- Stroke Depression

3.1 Allgemeines

Nach Schlaganfall wird ein durchschnittliches Auftreten von Depression mit 33 – 34% beschrieben (68). Werte um 60 % werden in Studien an Patientengruppen mit Aphasie entdeckt (69). Auch in einer von Kauhanen et al. durchgeführten prospektiven Studie werden Werte von 53% 3 Monate nach Insult gefunden (70). Die Schwankungen der Häufigkeit lassen sich durch verschiedene Diagnosekriterien und durch das gewählte Patientengut erklären. Die Häufigkeit ist im Laufe der Zeit regressiv, somit spielt auch der Untersuchungszeitpunkt eine wichtige Rolle (71). In der Fachwelt sind bis heute zwei konkurrierende Theorien zum gehäuften Auftreten von Depression nach Schlaganfall vertreten. Bei der Ersten werden die Behinderung, neu aufgetretenen Einschränkungen, psychologische und soziale Faktoren nach Insult für die Depression verantwortlich gemacht und diese als natürliche Reaktion auf die neuen Lebensumstände gesehen (72). Die andere Theorie besagt, dass durch das cerebrovaskuläre Ereignis, abhängig von der Lokalisation, Bahnen und Gleichgewicht der Neurotransmitter (Noradrenalin, Serotonin, Dopamin, etc.) gestört werden und somit für das Auslösen einer Depression verantwortlich sind (73,74). Am wahrscheinlichsten ist in diesem Zusammenhang eine multifaktorielle Genese bei welcher beide oben genannten Theorien ihren Platz finden (75).

Mehrfach wurde ein Zusammenhang der Schwere der Depression mit der Lokalisation im Gehirn beschrieben, wobei eine Korrelation zwischen einem schwereren Verlauf und der Nähe zum Frontallappen bestehen soll (76). Die Seitenlokalisierung und ihre Verbindung zum Ausmaß der Depression bzw. ihrer Rolle als Prädiktor für Depression wurden kontroversiell beschrieben (77). In einer der größten systemischen Übersichtsarbeit zu diesem Thema, publiziert im Jahr 2000 von Carsen et al., konnten die oben genannten Zusammenhänge nicht gezeigt werden (78).

Nachgewiesen werden konnte, dass die Mortalität durch post stroke depression, sowie durch andere psychiatrische Erkrankungen, in den ersten 3 Jahren nach Insult um 13 % erhöht ist. Das funktionelle Outcome bei Patienten mit PSD (= post-stroke depression), 15 Monate nach Schlaganfall, ist ebenfalls schlechter als bei nicht depressiven und kognitiv wenig eingeschränkten Infarktpatienten (3,4). Bei kognitiv nicht eingeschränkten jungen Patienten, sind psychiatrische Begleiterkrankungen am Tag 28 nach dem Ereignis, sowie

eine funktionelle Abhängigkeit, Prädiktionsfaktoren für eine fehlende Wiedereingliederung ins bezahlte Berufsleben (79).

Der Zusammenhang zwischen kognitiven Einschränkungen und Depression scheint nicht endgültig geklärt. Unterschiedliche Studien beschreiben eine sich gegenseitig verstärkende Wirkung, andere Untersuchungen wollen wiederum in dem Faktor kognitive Einschränkung einen Risikofaktor für das Entstehen einer Depression sehen (80,81). Kognitiver Abbau trat bei bis zu 61,7% der Patienten auf und eine manifeste Demenz wurde, je nach Diagnosekriterien, bei 6,0- 25,5% der Patienten nach Schlaganfall festgestellt (82).

3.2 Diagnose

Für die Diagnose einer PSD werden die diagnostischen Kriterien der Depression angewandt. Voraussetzung um von einer PSD sprechen zu können ist das Auftreten der Depression nach Schlaganfall. Es gibt verschiedene Klassifizierungskataloge zu Diagnose einer Depression. Die zwei am häufigsten angewandten sollen im folgenden Kapitel erläutert werden.

3.2.1 ICD-10

Die International Classification of Disease- Revision 10 der WHO, ist das Standard Diagnose-Instrument in österreichischen Kliniken seit erstem Jänner 2001 und wird zur Kodierung und Vereinheitlichung von Diagnosen verwendet (83).

Zur Diagnosesicherung der PSD eignen sich in erster Linie die Diagnosekriterien einer depressiven Episode. Ob die Erkrankung rezidivierend auftreten wird oder sich daraus eine länger dauernde Störung entwickelt ist bei Diagnose der Depression im Anfangsstadium nicht vorhersehbar. Bei Bedarf sollte die Diagnose im weiteren Verlauf angepasst werden.

- Depressive Episode

Die 3 Hauptsymptome der depressiven Episode nach ICD- 10 sind 1) anhaltend gedrückte Stimmung, 2) Antriebsverlust und rasche Ermüdbarkeit sowie 3) Freud- und Interessenlosigkeit. Des Weiteren sind Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit herabgesetzt. Es treten negative und pessimistische Zukunftsperspektiven, Schlafstörungen, Appetitverminderung, Schuldgefühle, Selbstvorwürfe, herabgesetztes Selbstwertgefühl und das Gefühl der Wertlosigkeit auf. Auch kann es zum Auftreten von

Suizidgedanken, Selbstverletzungen und Suizidhandlungen kommen. Diese Stimmung besteht über Tage, kann unter Umständen tageszeitlichen Schwankungen unterliegen, und ist unabhängig von äußeren Lebensumständen.

Oft werden die übrigen Symptome von somatischen Beschwerden begleitet wie Früherwachen, Schlaflosigkeit, Libidoverlust, Gewichtsverlust, psychomotorische Hemmung oder Agitiertheit und Morgentief, Verlust von Interesse und Freude an normalerweise zusagenden Aktivitäten und Verlust der Fähigkeiten auf erfreuliche Ereignisse emotional zu reagieren. Bei Zutreffen von mindestens vier der genannten Symptome wird vom somatischen Syndrom gesprochen.

Von einer unipolaren Störung kann nur gesprochen werden, wenn sich in der Anamnese keine Hinweise auf manische oder hypomanische Phasen finden. Auch bei späterem Auftreten solcher muss die Diagnose verworfen und in die einer bipolaren Störung geändert werden.

Ausschlusskriterien für eine depressive Episode sind Anpassungsstörung, depressive Episoden mit Störung des Sozialverhaltens und rezidivierende depressive Störungen, welche an anderen Stellen klassifiziert werden.

Inkludiert sind einzelne Episoden von depressiver Reaktion, psychogener Depression, reaktiver Depression.

Je nach Schwere und Anzahl der Symptome teilt man eine leichte, mittelgradige und schwere Depression ein. Die depressive Verstimmung muss zumindest 2 Wochen bestehen um die Diagnosekriterien zu erfüllen. Ausnahmen in diesem Punkt dürfen bei besonders schweren, ausgeprägten Symptomen gemacht werden.

Leichte depressive Episode:

Es bestehen mind. 2 Hauptsymptome und 2 Nebensymptome. Der Patient ist durch seinen Zustand beeinträchtigt, jedoch in der Lage die meisten Aktivitäten wie gewohnt fortzusetzen.

Mittelgradige depressive Episode:

2 Hauptsymptome und 3-4 Nebensymptome liegen vor. Der Patient hat große Probleme Alltagsaktivitäten fortzusetzen.

Schwere Depressive Episode:

3 Hauptsymptome und 4 oder mehr Nebensymptome treten quälend in Erscheinung, oft in Kombination mit somatischen Störungen. Meist bestehen Gefühle der Wertlosigkeit und Schuld. Suizidale Gedanken und Handlungen ergänzen oft das Bild.

Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen:

Zusätzlich zu den Symptomen für eine schwere depressive Episode kommen noch Halluzinationen, Wahnideen, psychomotorische Hemmung oder Stupor hinzu. Wahn und Halluzinationen können, müssen jedoch nicht zur Stimmung passen. Man unterscheidet synthyme und parathyme Erscheinungsformen.

Aktivitäten des täglichen Lebens können nicht mehr ausgeführt werden. Lebensgefahr kann durch suizidale Handlungen und verminderte Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme bestehen.

- Rezidivierende depressive Störungen

Rezidivierende depressive Störungen werden bei Auftreten von mindestens 2 depressiven Episoden innerhalb von 5 Jahren diagnostiziert. Weitere Einteilungen werden nach dem Schweregrad der derzeitigen Episode getroffen.

- Anhaltende affektive Störungen

Mindestens 2 Jahre anhaltende Verstimmungszustände, die nicht dem Vollbild rezidivierender depressiver oder bipolarer affektiver Störungen entsprechen wie zum Beispiel Zykllothymie, Dysthymie (84-86)

3.2.2 DSM IV

Das "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders" ist ein nationales Klassifizierungssystem der American Psychiatric Association. Im Gegensatz zur ICD-10 Klassifikation beschäftigt sich DSM IV ausschließlich mit psychiatrischen Erkrankungen und enthält in manchen Belangen speziellere diagnostische Kriterien als das Klassifikationssystem der WHO. Es folgen die Diagnosekriterien der Depression nach DSM IV.

▪ Major Depression

A. Einzelne Episode einer Major Depression:

Fünf der unten angeführten Symptome müssen für mindestens 2 Wochen bestehen und eine Änderung der Leistungsfähigkeit muss stattgefunden haben.

Eines der zwei Symptome- 1) Depressive Verstimmung oder 2) Freud- und Interessenlosigkeit ist obligatorisch für die Diagnose. Weitere Symptome sind verminderter oder gesteigerter Appetit und folgende Gewichtsveränderung, Schlaflosigkeit oder gesteigertes Schlafbedürfnis, psychomotorische Unruhe oder Verlangsamung, Müdigkeit oder Energieverlust, Gefühle von Wertlosigkeit oder unangemessene Schuldgefühle, verminderte Konzentrationsfähigkeit oder Entscheidungsfähigkeit, wiederkehrende suizidale Gedanken oder suizidale Handlungen.

B. Die Symptome dürfen nicht die einer gemischten Episode erfüllen

C. Durch die Symptome ist der Patient in sozialen, beruflichen oder anderen Bereichen beeinträchtigt, sie verursachen in bedeutsamer Weise Leiden.

D. Die Symptome sind nicht auf eine zum Beispiel endokrinologische Erkrankung oder die direkte Wirkung einer Substanz zurückzuführen.

E. Die Symptome entsprechen nicht denen „Einfacher Trauer“, übersteigen das dafür normale Maß oder dauern länger als 2 Monate.

Ausgeschlossen werden Formen die durch eine schizoaffektive Störung erklärt werden können bzw. eine solche überlagern. Des Weiteren darf man in der Anamnese keine Hinweise auf eine hypomane, manische oder gemischte Episode finden.

Die weitere Einteilung erfolgt in die Grade leicht, mittelschwer und schwer mit/ohne psychotische Merkmale.

Leicht:

Die Kriterien werden gerade erfüllt oder knapp überschritten, die Leistungsfähigkeit und alltägliche Aktivitäten werden nur gering beeinträchtigt.

Mittelschwer:

Erscheinungsbild liegt zwischen leicht und schwer.

Schwer ohne psychotische Merkmale:

Die Anzahl der erforderlichen Symptome wird weit überschritten. Das soziale oder berufliche Leben und die Leistungsfähigkeit des Betroffenen sind stark durch die Erkrankung eingeschränkt.

Schwer mit psychotischen Merkmalen:

Zusätzlich zu den Merkmalen einer schweren Major Depression bestehen noch Wahn oder Halluzinationen. Diese können stimmungskongruent oder stimmungsinkongruent sein (87).

Die Beschreibung der leicht depressiven Störung ist zurzeit im Appendix des DSM IV- TR zu finden und muss laut Autoren noch überarbeitet und mit Forschungsergebnissen belegt werden. Jedoch wird dieser Begriff schon in einigen Studien verwendet und somit zu Gunsten der Vollständigkeit angeführt.

- Leicht depressive Störung (Minor Depression)

Mindestens zwei aber weniger als fünf der Symptome, welche bei den Diagnosekriterien der Major Depression erwähnt wurden, müssen zutreffend und während derselben zwei Wochen Episode aufgetreten sein. Sie stellen Veränderung gegenüber früheren Funktionen dar. Wie bei der Major Depression muss eines der Symptome depressive Stimmung oder Freudlosigkeit sein. Weitere Symptome: bedeutsamer Gewichtsverlust, Insomnie oder Hypersomnie, psychomotorische Erregung oder Verlangsamung, Müdigkeit oder Energieverlust, Gefühle von Wertlosigkeit oder Schuldgefühle, verminderte Denk-, Konzentrationsfähigkeit oder Unentschlossenheit, suizidale Gedanken oder Handlungen.

Des Weiteren müssen die Symptome Leiden bei dem Patienten verursachen oder sein Leben stark beeinträchtigen, sie dürfen nicht durch Substanzen oder einen Krankheitsfaktor ausgelöst worden sein und nicht den Diagnosekriterien einer Major Depression oder dysthymen Störungen entsprechen. Auch dürfen im Verlauf nie Manie ähnliche oder manische Zustandsbilder aufgetreten sein oder die Symptome durch Schizophrenie oder wahnhaftige Störungen erklärbar sein (87).

3.3 Risikofaktoren

Es werden Schweregrad der funktionellen Beeinträchtigung, hoher Neurotizismuswert, niedrige soziale Unterstützung und bestimmte genetische Faktoren als Risikofaktoren für PSD gewertet (88). Ebenso sollen das Vorhandensein einer Aphasie und kognitive Einschränkungen das Auftreten einer Depression begünstigen (89).

Es wurden Hinweise gefunden, dass bestimmte Gensequenzen, welche für den Serotonin Transporter kodieren mit einem höheren Risiko für PSD verbunden sind. So wurde die homozygote Variante 5-HTTLPR SS in der Gruppe mit PSD häufiger gefunden als in der Vergleichsgruppe. Die Variante 5-HTTLPR LL war signifikant öfter in der Gruppe ohne Depression vertreten (90).

3.4 Therapie

Bei bisheriger Datenlage konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von SSRI bei Depression nach Schlaganfall einen positiven Einfluss in Bezug auf Abhängigkeit im alltäglichen Leben, Depression, Ängstlichkeit, und neurologische Beeinträchtigungen hat (91,92). Laut der Studien sollte nun untersucht werden ob der routinemäßige Einsatz von SSRI sinnvoll wäre (91). Dafür sprechen auch Ergebnisse welche den Einsatz von hochnormalen Dosen Fluoxetin, einem selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmer, in Zusammenhang mit einem besseren motorischen Outcome, ohne die Diagnose einer Depression, in Verbindung bringen (93).

Als First-Line Medikation wird somit eine Therapie mit SSRI empfohlen, wobei diese als relativ nebenwirkungsarm und als von Patienten gut toleriert gilt (94).

Andere Arbeiten warnen wiederum vor einem unreflektierten Einsatz von Antidepressiva unter dem Aspekt der auftretenden Nebenwirkungen (95).

Beachtet werden sollte auch, dass der Einsatz antidepressiver Medikation in Kombination mit der Sensibilisierung des Patienten auf das Thema Depression und die weitere Überwachung der Therapieziele einen besseren Erfolg in der Therapie der Depression nach Schlaganfall als die übliche, nicht darauf fokussierte Versorgung des Patienten erzielen (96). Eine aktuelle systemische Übersichtsarbeit konnten bisher nur einen moderaten Erfolg von psychologischer Betreuung bei depressiven Syndromen nach erworbenem Gehirntrauma oder Schlaganfall feststellen (97).

4 Funktionelle Unterschiede der Hemisphären

4.1 Dominante Hemisphäre

- Sprache

Selbst bei Linkshändern ist eine rechtshemisphärische Sprachdominanz sehr selten. Interessant ist, dass demente Patienten je nach Grad der Demenz nahezu immer aphasische Symptome aufweisen. Die zuständigen Hirnregionen, sind Gyrus precentralis, Gyrus frontalis superior, Gyrus frontalis medius, Gyrus frontalis inferior, Gyrus temporalis superior, Gyrus temporalis medius, Gyrus angularis, Gyri supramarginali. Eine Schädigung in einem dieser Areale kann zu einer Aphasie führen. Bei Auftreten der Störung im Fasciculus arcuatus kann es zu Leitungsaphasien kommen.

- Motorische Aphasie:

Typischerweise zeigen Patienten mit Läsionen im Gyrus frontalis inferior eine Broca-Aphasie. Bei dieser Störung ist das Sprachverständnis, von Geschriebenem sowie Gesagtem, des Patienten vollständig intakt, jedoch fehlt die Fähigkeit die Sprache exprimieren zu können. Je nach Ausmaß betrifft dies nur einzelne Worte oder die Gesamtheit der Sprache, sodass der Patient über die Sprache nicht mehr kommunizieren kann. Neologismen oder Telegrammstil sowie Agrammatismus sind für diese Störung typisch.

- Sensorische Aphasie:

Sollte die Läsion im Gyrus temporalis superior liegen kann es zur Ausbildung einer Wernicke-Aphasie kommen. Im Zentrum steht hier die Einschränkung des Sprachverständnisses. Die Fähigkeit bestimmte Laute nachzuzahlen bleibt bestehen, jedoch fehlt die Fähigkeit deren Inhalt zu verstehen. Da das Sprachverständnis Voraussetzung für sinnvolles Sprechen ist, ist die verbale Kommunikation auch bei diesen Patienten je nach Ausprägung der Störung mehr oder weniger eingeschränkt. Satzmelodie und flüssige Sprache bleiben meist erhalten, jedoch kommt es auch hier zu Bildung von

Neologismen, Agrammatismus und sinnlosem Satzbau. Der Inhalt des Gesagten bleibt für Patienten sowie Zuhörende unverständlich.

- Vermögen des Ausführens

Bei corticalen Läsionen vorwiegend des Parietallappens der dominanten Seite kommt es zu einer Apraxie, der Unfähigkeit erlernte Bewegungsabläufe korrekt durchzuführen. Es kann für die betroffene Person trotz ausreichender Kraft zur Unmöglichkeit werden ein Wasserglas zu heben oder zum Beispiel einen Stift zu benutzen.

- Erkennen und Zuordnung des Gesehenen

Bei Läsionen der sekundären Sehrinde im Okzipitallappen kommt es zum Unvermögen Gesehenes zuzuordnen, zu erkennen und zu verarbeiten, es kommt zu einer visuellen Agnosie. Sollte die dominante Hemisphäre betroffen sein entstehen größere Ausfälle als wäre die nicht dominante Hemisphäre von der Schädigung betroffen. Kommt es zu kleineren Ausfällen bestimmter Bereiche kann es sein, dass selektiv das Erkennen von zum Beispiel Farben, Gesichtern oder Gegenständen abhandenkommt (98,99).

4.2 Nicht dominante Hemisphäre

- Raumverarbeitung

Die meist rechte Großhirnhälfte ist für die nicht sprachliche Raumverarbeitung zuständig. Läsionen dieser Seite sind sehr häufig mit einer Vernachlässigung der linken Körperseite und des Raumes nach links vergesellschaftet.

Testen kann man diesen Aspekt durch spontanes Zeichnen lassen des Patienten oder darüber ihm die Aufgabe zu stellen eine vorgegebene geometrische Figur zu kopieren. Liegt eine Störung in diesem Bereich vor spricht dies meist dafür, dass der geschädigte Bereich im Parietallappen liegt, obwohl in diese komplexen Vorgänge auch noch Temporal-, Okzipital- und Teile des Frontallappen über visuelle und motorische Aspekte involviert sind.

Als von der Norm abweichend werden bei diesen Untersuchungen Rotationen gegenüber der Vorlage von mehr als 45°, Perseveration auf einem Figurenteil, Repetition, Fragmentierung, Verzerrung oder Weglassen eines Figurenteils, Einbinden der Kopie in die Vorlage und das Zeichnen von Rundungen anstelle von geraden Linien und Ecken.

Zur Testung des hemispatischen Neglects kann man den Uhrentest verwenden oder den Patienten vorgegebene Linien halbieren lassen. Bei bestehender Störung wird der linke Teil des Blattes ignoriert, die Ziffern nur auf eine Hälfte der Uhr geschrieben und die Linien an der linken Seite nicht bearbeitet. Prinzipiell kann ein Neglect jede sensible, motorische oder sensorische Modalität betreffen.

- Gehörtes Erkennen und Zuordnen

Bei Störungen der sekundären Hörrinde im Okzipitallappen kommt es bei Betroffenheit der dominanten Hemisphäre zu Störungen im Sinne einer sensorischen Aphasie. Liegt die Läsion im selben Bereich der nicht dominanten Hemisphäre kommt es jedoch zum Verlust des Musikverständnisses und –erkennens (98,99).

5 Scores zur Beurteilung des Outcomes

5.1 NIHSS

Die NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) hat sich im klinischen Alltag durchgesetzt und mit anderen Faktoren (NIHSS > 3, Zeitpunkt des Auftretens der Beschwerden ist bekannt, Zeit von Ereignis bis zur Einlieferung ins Krankenhaus < 120 min., Alter < 80 a, Ischämie als Ursache) unter anderem als Hilfsmittel für die Indikationsstellung einer systemischen Thrombolyse bewährt (100). Vor allem korrelieren hohe Werte mit Verschlüssen im vorderen Versorgungskreislauf des Gehirns (101). Der Score stellt eine Möglichkeit zur Beurteilung und Einstufung der vorliegenden motorischen körperlichen und sprachlichen Beeinträchtigung des Patienten dar. Überprüft werden zudem Orientierung, Bewusstseinslage, Sprachverständnis, Gesichtsfeld- und Sensibilitätsausfälle, Auftreten einer Ataxie und eines Neglects. Es wird als Schwäche des Scores gesehen, dass mancher das Leben nach Insult stark einschränkender Fähigkeitsverlust wie zum Beispiel eine Aphasie mit nur geringer Punktezahl bewertet werden. Somit kann bei Fehlen weiterer Einschränkungen, der für eine Thrombolyse notwendige Score nicht erreicht werden.

Außerdem lassen sich mit dem NIHSS bei Aufnahme auch schon Vermutungen bezüglich der weiteren Versorgung stellen. So konnte gezeigt werden, dass bei einem NIHSS ≤ 5 81% der Patienten nachhause entlassen werden können, bei einem NIHSS von 6-13 die meisten Patienten in eine Rehabilitationseinrichtung überstellt wurden und bei Werten > 13 50% der Patienten in einer Pflegeeinrichtung ihren nächsten Versorgungsort fanden (102).

Instruktionen zur Testung der NIHSS:

1. Während der Durchführung des Tests ist der erste Versuch/die erste Antwort des Patienten zu werten.
2. Komatöse Patienten, welche bei Frage 1 (Bewusstseinslage) drei Punkte erhalten haben werden im weiteren Verlauf bei bestimmten Fragen mit dem Default Coma Score bewertet.
3. Frage 1 b (Orientierung): Aphasische oder stuporöse sowie komatöse Patienten (Default Coma Score) werden mit 2 Punkten bewertet. Patienten, welche aufgrund einer orotrachealen Intubation, Stimmbandverletzungen oder Sprachbarrieren nicht antworten, werden mit 1 Punkt beurteilt.

4. Frage 2 (Blickwendung): In diesem Fall wird nicht der erste Versuch gezählt, sondern der beste. Wenn nötig kann auch das Gesicht des Untersuchers in beide Richtungen am Patienten vorbeigeführt werden um ihn zu animieren mit dem Blick zu folgen. Bei vorbestehender Blindheit sollten die Augenbewegungen über den vestibulookulären Reflex getestet werden.
5. Frage 3 (Gesichtsfeld): Bei einseitiger Blindheit, wird nur die gesunde Seite getestet. Bei kompletter Blindheit werden unabhängig von der Ätiologie 3 Punkte vergeben. Wird bei Frage 11 (Auslöschung und Nichtbeachtung) ein visueller Neglect festgestellt, wird hier an dieser Stelle (Frage 3) ein Punkt vergeben.
6. Frage 4 (Mimik): Hier werden gemäß dem Default Coma Score für komatöse Patienten 3 Punkte vergeben. Bei Verständnisproblemen kann auch das Grimassieren auf einen gesetzten Reiz zur Beurteilung herangezogen werden.
7. Frage 5 (Armmotorik): Im Liegen wird der Arm 45° vor dem Körper gehalten, im Sitzen oder Stehen beträgt der Winkel 90° . Bei Anwendung des Default Coma Score werden 4 Punkte vergeben.
8. Frage 6 (Beinmotorik): Die Fähigkeit das Bein zu halten wird in Rücklage getestet und das Bein wird 30° vom Körper gestreckt. Falls der Test nicht durchführbar ist z.B. aufgrund einer Amputation muss dies genau auf dem NIHSS Testblatt dokumentiert sein. Patienten welche komatös sind werden hier mit 4 Punkten bewertet.
9. Frage 8 (Sensibilität): Komatöse Patienten erhalten an dieser Stelle 2 Punkte.
10. Frage 9 (Sprache): In diesem Fall wird die beste und nicht die erste Reaktion des Patienten gewertet. Bei Verwendung des Default Coma Scores werden 3 Punkte vergeben.
11. Frage 10 (Sprechen): Bei dem Default Coma Score werden an dieser Stelle 2 Punkte vergeben. Stumme Patienten erhalten ebenso 2 Punkte. Nicht zu testen ist diese Fähigkeit bei intubierten Patienten und Patienten welche aufgrund von Stimmbandläsionen oder ähnlichen Gegebenheiten Probleme beim Sprechen haben (103).

**Tabelle 1
NIH Stroke Scale Teil 1**

| Funktion | Reaktion/Leistung | Grad |
|---|---|-------------|
| 1a) Bewusstseinslage | Wach | 0 |
| | Benommen, Reaktion auf geringe Stimuli | 1 |
| | Stupurös, Reaktionen nur auf wiederholte / starke Stimuli | 2 |
| | Komatös | 3 |
| 1b) Orientierung (Alter, Monat) | Beide Antworten richtig | 0 |
| | Eine Antwort richtig | 1 |
| | Keine Antwort richtig | 2 |
| 1c) Aufforderung (Augen schließen, Hand drücken) | Beide Aufforderungen korrekt befolgt | 0 |
| | Eine Aufforderung korrekt befolgt | 1 |
| | Keine Aufforderung korrekt befolgt | 2 |
| 2) Blickwendung | Normal | 0 |
| | Partielle Parese | 1 |
| | Forcierte Deviation (komplette Parese) | 2 |
| 3) Gesichtsfeld | Normal | 0 |
| | Partielle Hemianopsie | 1 |
| | Komplette Hemianopsie | 2 |
| | Bilaterale Hemianopsie oder Blindheit | 3 |
| 4) Mimik | Normal | 0 |
| | Geringe Asymmetrie | 1 |
| | Partiell, Parese der unteren Gesichtshälfte | 2 |
| | Komplette faziale Parese | 3 |
| 5a) Armmotorik links | Kein Absinken | 0 |
| | Absinken innerhalb 10 sec. | 1 |
| | Absinken auf Unterlage, Anheben gegen Schwerkraft möglich | 2 |
| | Kein aktives Anheben gegen Schwerkraft | 3 |
| | Keine Bewegung | 4 |
| 5b) Armmotorik rechts | Kein Absinken | 0 |
| | Absinken innerhalb 10 sec. | 1 |
| | Absinken auf Unterlage, Anheben gegen Schwerkraft möglich | 2 |
| | Kein aktives Anheben gegen Schwerkraft | 3 |
| | Keine Bewegung | 4 |

| Tabelle 2 NIH Stroke Scale Teil 2 | | |
|--|---|---|
| 6a) Beinmotorik links | Kein Absinken | 0 |
| | Absinken innerhalb 5 sec. | 1 |
| | Absinken auf Unterlage, Anheben gegen Schwerkraft möglich | 2 |
| | Kein aktives Anheben gegen Schwerkraft | 3 |
| | Keine Bewegung | 4 |
| 6b) Beinmotorik rechts | Kein Absinken | 0 |
| | Absinken innerhalb 5 sec. | 1 |
| | Absinken auf Unterlage, Anheben gegen Schwerkraft möglich | 2 |
| | Kein aktives Anheben gegen Schwerkraft | 3 |
| | Keine Bewegung | 4 |
| 7) Ataxie | Fehlend oder nur paresebedingt | 0 |
| | In einer Extremität | 1 |
| | In zwei oder mehr Extremitäten | 2 |
| 8) Sensibilität | Normal | 0 |
| | Partieller Sensibilitätsverlust | 1 |
| | Schwerer bis vollständiger Sensibilitätsverlust | 2 |
| 9) Sprache | Keine Aphasie | 0 |
| | Einschränkung von Wortflüssigkeit/ Sprachverständnis | 1 |
| | Schwere Aphasie/ fragmentierter Ausdruck | 2 |
| | Globale Aphasie/ stumm | 3 |
| 10) Sprechen | Normal | 0 |
| | Sprache verwaschen, noch verständlich | 1 |
| | Unverständlich oder stumm / anarthrisch | 2 |
| 11) Auslöschung und Nichtbeachtung | Kein Neglect | 0 |
| | Partieller halbseitiger Neglect einer Qualität | 1 |
| | Schwerer halbseitiger Neglect mehrerer Qualitäten | 2 |

5.2 Barthel Index

1965 entwickelt, eignet sich der Barthel Index zur Einschätzung der Hilfsbedürftigkeit des Patienten (104). Maximal können 100 Punkte erreicht werden, jeder Punkteabzug beschreibt eine Abhängigkeit bei bestimmten Tätigkeiten. Es werden Fähigkeiten, welche im täglichen Leben essentiell nötig sind, inklusive bestimmter motorischer Möglichkeiten, beurteilt. Eine Limitation des Scores besteht darin, dass auch bei Erreichen der maximalen Punktzahl Unterstützung zum Beispiel im Sinne von Einkaufstätigkeiten etc. nötig sein kann. Nach der mRS ist er der in Studien am häufigsten verwendete Parameter zur Messung des Outcome nach Schlaganfall (105).

| Tabelle 3 Barthel Index | | |
|--|--|--------------------|
| Funktion | Reaktion/Leistung | Grad |
| Essen | Unabhängig Hilfe beim Schneiden Abhängig | 10 5 0 |
| Umsetzen vom Bett in einen Stuhl (einschließlich Aufrichten im Bett) | Unabhängig Mit wenig Hilfe Sitzen alleine möglich, Umsetzen nur mit maximaler Hilfe möglich Nicht möglich | 15 10 5 0 |
| Körperpflege: Gesicht waschen, Haare kämmen, rasieren | Unabhängig Benötigt Hilfe | 5 0 |
| Toilettengang: entkleiden, abputzen, spülen | Unabhängig Benötigt etwas Hilfe Abhängig | 10 5 0 |
| Baden / Duschen | Unabhängig Abhängig | 5 0 |
| Gehen auf ebener Fläche (bzw. Fortbewegung im Rollstuhl bei Gehunfähigkeit) | Unabhängig 50 m Mit Hilfe 50 m Im Rollstuhl 50 m Nicht möglich | 15 10 5 0 |
| Treppen auf- und absteigen | Unabhängig Mit Hilfe Nicht möglich | 10 5 0 |
| An- und Auskleiden (einschließlich Schuhe schnüren) | Unabhängig Mit Hilfe Nicht möglich | 10 5 0 |
| Stuhlkontinenz | Kontinent Gelegentliche Abgänge Inkontinent | 10 5 0 |
| Harnkontinenz | Kontinent Gelegentliche Abgänge Inkontinent | 10 5 0 |

5.3 mRS

1957 erstmals beschrieben von J. Rankin (106) wurde die Rankin Scale 1988 von Swieten et al. modifiziert (107). Sie ist die in Studien am häufigsten verwendete Skala zur Beurteilung des Outcomes nach Schlaganfall (105). Beurteilt wird die Fähigkeit des Patienten nach Insult Alltagsaktivitäten selbstständig auszuführen. Auf genauere Beschreibung der Fähigkeiten wird verzichtet. Zu beachten ist, dass Patienten auch bei Einsatz von Hilfsmitteln noch als unabhängig gelten (108).

| Tabelle 4 mRS | |
|--------------------------|---|
| Grad | Leistung |
| 0 | Kein Symptome |
| 1 | Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen: Kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten |
| 2 | Geringgradige Funktionseinschränkung trotz Symptomen: unfähig, alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen |
| 3 | Mäßiggradige Funktionseinschränkung, bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage ohne Hilfe zu gehen |
| 4 | Mittelschwere Funktionseinschränkung: unfähig ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen |
| 5 | Schwere Funktionseinschränkung: bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit |
| 6 | Tod |

6 Methoden

6.1 Patienten Selektion und erhobene Werte

In dieser Studie wurde retrospektiv nach Patienten gesucht, welche aufgrund eines supratentoriellen ischämischen und/oder hämorrhagischen Insults im Zeitraum zwischen 01.03.2010 und 29.02.2012 auf der Gemeinsamen Einrichtung für Rehabilitation in der Rehabilitationsphase B und C stationär waren.

Infratentorielle Infarkte wurden dabei nicht berücksichtigt.

In diesem Zeitraum wurden 254 mögliche Studienteilnehmer identifiziert.

Nach Anwendung der weiteren Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 2.1.1) wurden 220 PatientInnen in die Studie eingeschlossen.

Die Daten der Patienten wurden mittels des elektronischen Krankenhausinformations- und Kommunikationssystems MEDOCS (=Medical Documentation and Communications System) erhoben.

| Tabelle 5 Erhobene Daten | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Alter• Geschlecht• Seitenlokalisation• Depression, Dysthymie, reaktive Depression• Antidepressive Therapie bei Aufnahme und Entlassung• NIHSS bei Aufnahme und Entlassung• NIHSS Veränderung• mRS bei Aufnahme und Entlassung• mRS Veränderung• Barthel Index bei Aufnahme und Entlassung• Barthel Index Veränderung | <ul style="list-style-type: none">• Aufnahme datum• Entlassungsdatum• Ereignisdatum• Aufenthaltsdauer• VHFA• andere kardiale Erkrankungen• weitere Rehabilitation nach Entlassung• Alkoholabusus• Hyperlipidämie• Adipositas• bekannte vorangegangene Infarkte• Nikotinabusus |

Zur Diagnose einer Depression wurden die Diagnosekriterien nach ICD-10 angewandt.

Der Fortschritt der Rehabilitation wurde mittels des Vergleichs des NIHSS bei Aufnahme und bei Entlassung beider Gruppen beurteilt. Auch wurde die Veränderung des NIHSS zwischen Aufnahme und Entlassung ($=\Delta$) als Parameter für den Rehabilitationserfolg herangezogen. Mit der „modified Ranking Scale“ und dem „Barthel Index“ wurde zur Beurteilung des Rehabilitationserfolges (Werte vor Aufnahme, bei Entlassung und deren Veränderung) ebenso verfahren. Zur Berechnung der Veränderung ($=\Delta$) der Werte wurde der Score bei Aufnahme von dem bei Entlassung subtrahiert.

Zur Erhebung der NIHSS wurde der Aufnahmestatus, der meist in der Notfallaufnahme (EBA=Erstversorgung, Beobachtung, Aufnahme) verfasst wurde, der Patienten genutzt.

Die NIHSS wurde routinemäßig bei Entlassung des Patienten im Arztbrief angeführt.

Auch mRS und Barthel Index zum Zeitpunkt der Entlassung finden sich im abschließenden Arztbrief. Zur Ermittlung der Werte vor Aufnahme des Patienten wurde die Pflegedokumentation herangezogen, in welcher die Fähigkeiten des Patienten vor dem Ereignis anamnestisch durch das Pflegepersonal erhoben worden sind.

Die Daten für die mRS konnten bei 37 Patienten und für den Barthel Index bei 27 Patienten vor Aufnahme nicht erhoben werden.

Die Aufenthaltsdauer wurde vom ersten Tag an der Universitätsklinik für Neurologie, inklusive Aufenthalt auf der Stroke Unit, bis zur Entlassung gerechnet.

Um genauere Ergebnisse für den Faktor Depression und seine Auswirkung auf die Rehabilitation zu erhalten, wurden Patienten mit anderen psychiatrischen Erkrankungen, darunter fanden sich vor allem Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung und Anpassungsstörung, für die statistische Berechnung der Depression ausgeschlossen.

Danach standen 209 Patienten für die Berechnung zur Verfügung.

Da die Annahme bestand, dass sich der Faktor Depression, egal ob in Form einer PSD oder bereits vorbestehend, negativ auf die Rehabilitation auswirken würde, wurden alle depressiven Patienten in der Auswertung gleich gewertet.

Es gibt keinen direkten Nutzen für die Probanden aber auch kein besonderes Risiko. Das einzige Risiko, welches durch die gewählte Methode besteht ist das Bekanntwerden von Patientendaten welches mit Pseudonymisierung verhindert werden soll. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz genehmigt.

6.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Da sich besonderes Augenmerk auf den Vergleich der Ergebnisse zwischen rechter und linker Hemisphäre gerichtet wurde, wurde als Ausschlusskriterium eine bihemisphärieller Affektion festgelegt. Infratentorielle Infarkte wurden aufgrund des Fokus auf den Vergleich der Hemisphären, dem Auftreten von möglichen Atem- und starken Bewusstseinsstörungen und der geringer beschriebenen Häufigkeit der Depression ausgeschlossen.

Des Weiteren wurde nur der erste Aufenthalt des Patienten in der angegebenen Zeitspanne verwertet.

| Tabelle 6 Ein- und Ausschlusskriterien | |
|---|--------------------------------------|
| <i>Einschlusskriterien</i> | <i>Ausschlusskriterien</i> |
| ischämischer und / oder hämorrhagischer Infarkt | bihemisphärielle Affektion |
| supratentorielle Infarkte | infratentorieller Infarkte |
| Vorhandensein eines neurologischen Status bei Aufnahme und Entlassung | Exitus letalis |
| erster Aufenthalt in dieser Zeitspanne | jeder weitere Aufenthalt |
| | mögliche Ereigniszeitspanne > 3 Tage |

War der Patient zunächst in einem anderen Krankenhaus stationär und wurde erst sekundär auf die Klinik für Neurologie transferiert, wurde der Status bei Ankunft in Graz verwendet.

Der Ausschluss eines Patienten aus der Studie erfolgte, nachdem der Zeitpunkt des Infarkts, nach primärer Versorgung in einem Spital in Griechenland, nicht eruiert war.

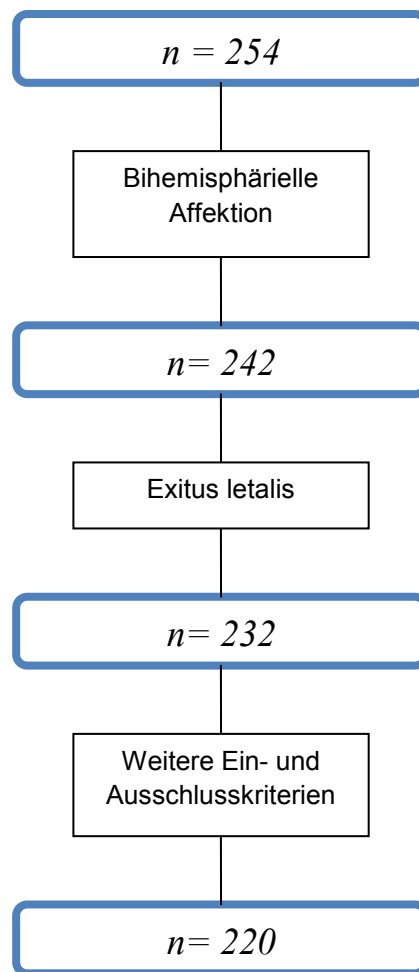


Abbildung 2
Übersicht Patientenselektion

6.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit dem Programm SPSS 20.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) durchgeführt. Unter Verwendung des Kolmogorov–Smirnov Test konnte die Normalverteilung der Daten überprüft werden. Die Gruppen wurden mittels Mann-Whitney U-Test und Fisher`s exact Test untereinander verglichen.

7 Ergebnisse – Resultate

7.1 Patientenkohorte

In Tabelle 7 wird die Patientenkohorte beschrieben.

Insgesamt wurden 220 Patienten in die Studie miteinbezogen, dabei betrug das mediane Alter 70,6 Jahre (IQR 61,7- 77,8). 48,2% der Studienteilnehmer waren weiblich.

Bei 116 Patienten, 52,7% der Kohorte, war die linke und bei 104 (47,3%) die rechte Hemisphäre von einem Insult betroffen.

Der Insult wurde bei 186 Studienteilnehmern durch ein ischämisches Geschehen ausgelöst. Bei 89,2% dieser war das betroffene Areal im Versorgungsgebiet der A. cerebri media. Blutungen waren insgesamt mit 15,5% vertreten, was der bekannten Verteilung zwischen ischämischen und hämorrhagischen Insulten entspricht. Unter den Blutungen war die Lokalisation der Stammganglien mit 41,2 % am häufigsten betroffen, gefolgt von frontalen intracerebralen Hämatomen mit 20,6%.

Zehn Patienten (=4,6%) verstarben während ihres Aufenthaltes auf der gemeinsamen Einrichtung für Rehabilitation.

33,0 Tage betrug die durchschnittliche Aufenthaltsdauer der Patienten.

Der mediane NIHSS betrug bei Aufnahme 10,0, die mRS vor Aufnahme 1,0 und der Barthel Index vor Aufnahme 100,0. Die durchschnittliche Veränderung der Werte, bezogen auf das Ergebnis bei Entlassung, kann mit – 3,3 während der Aufenthaltsdauer, für den NIHSS angegeben werden. Die mRS verschlechterte sich durchschnittlich, im Gegensatz zum Zustand des Patienten vor Schlaganfall, um 1,7 und der Barthel Index um - 35,9.

Eine Depression oder Dysthymie wurde bei 44,5 % der Patienten diagnostiziert, 45,9% davon waren weiblich. Zusätzlich litten elf Personen (=5%) an einer Anpassungs- oder einer Posttraumatischen Belastungsstörung (72,7% weiblich und 81,8% rechtshemisphärielle Lokalisation).

Beinahe 70,0% (69,1%=152,0 Patienten) erhielten zum Zeitpunkt der Entlassung eine antidepressive Therapie.

Die zwei am häufigsten vorkommenden vaskulären Risikofaktoren waren die, bei 85,0% der Patienten bestehende, arterielle Hypertonie und die Hyperlipidämie mit 46,4%.

Tabelle 7
Patienten Kohorte n=220

| | | |
|------------------------------------|----------------------|----------|
| N Patienten | 220 | |
| Alter in a | 70,6 (61,7- 77,8) | |
| Aufenthaltsdauer in d | 33,0 (21,0- 51,5) | |
| NIHSS bei Aufnahme | 10,0 (6,0- 15,0) | |
| NIHSS bei Entlassung | 6,0 (2,0- 11,0) | |
| mRS vor Aufnahme | 1,0 (0,0- 2,0) | |
| mRS bei Entlassung | 4,0 (2,0-4,0) | |
| BI vor Aufnahme | 100,0 (100,0- 100,0) | |
| BI bei Entlassung | 55,0 (27,5- 90,0) | |
| | N | % |
| Geschlecht (f) | 106 | 48,2 |
| Ischämie | 186 | 84,5 |
| Blutung | 34 | 15,5 |
| Sekundäre Einblutung nach Ischämie | 39 | 20,75 |
| Seitenlokalisierung links | 116 | 52,7 |
| Patienten mit Depression | 98 | 44,5 |
| Intervention | 92 | 41,8 |
| Hämodynamisch relevante Stenose | 87 | 39,5 |
| Arterielle Hypertonie | 187 | 85 |
| Kardiale Erkrankungen | 116 | 52,7 |
| VHF | 82 | 37,3 |
| Hyperlipidämie | 102 | 46,4 |
| Nikotinabusus | 59 | 26,8 |
| Alkoholabusus | 23 | 10,5 |
| Bekannter vorangegangener Insult | 38 | 17,3 |
| Übergewicht (BMI>25) | 119 | 54,1 |

*Ergebnisse wurden angegeben in Median (Interquartal Range), N= Anzahl
a= Jahre, d = Tage, NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale, mRS= modified Rankin Scale, BI= Barthel Index, f= femininus, Intervention= Lyse, Stent, Thrombektomie, Kraniotomie, VHF= Vorhofflimmern, BMI= Body Mass Index*

7.2 Seitenlokalisierung

In Tabelle 8 werden die Daten aufgelistet.

Die Verteilung der Faktoren Alter bei Ereignis, Aufenthaltsdauer, Geschlecht, Ischämie zwischen den Gruppen „linkshemisphärielle Insulte“ und „rechtshemisphärielle Insulte“ ergaben keinen signifikanten Unterschied.

Um Unterschiede im Fortschritt der Rehabilitation zu zeigen, wurden ΔmRS (=mRS bei Entlassung- mRS bei Aufnahme), die Werte der mRS bei Aufnahme, sowie bei Entlassung verwendet. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Seitenlokalisierung.

Ebenso verhielt es sich mit ΔBI (= BI bei Entlassung - BI bei Aufnahme), der Werte des BI bei Aufnahme sowie bei Entlassung und $\Delta NIHSS$ (= NIHSS bei Entlassung - NIHSS bei Aufnahme), sowie den Werten des NIHSS bei Aufnahme und Entlassung.

Des Weiteren konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Faktor Depression und der Seitenlokalisierung hergestellt werden.

Tabelle 8
Ergebnisse Seitenlokalisierung

| | <i>Linkshemisphärielle Insulte</i> | <i>Rechtshemisphärielle Insulte</i> | <i>p-Wert</i> |
|--|--|---|---------------|
| N (% weiblich) * | 116 (44,8) | 104 (51,9) | ns |
| Alter bei Ereignis in a ** | 70,4 (61,3-77,8) | 70,6 (61,7-77,7) | ns |
| Aufenthaltsdauer in d ** | 34,5 (22,0-49,5) | 32,0 (20,0-52,5) | ns |
| Δ mRS ** | 2,0 (1,0-3,0) | 2,0 (1,0 -2,0) | ns |
| Δ BI ** | -30,0 (-65,0- -5,0) | -35,0 (-65,0 - -5,0) | ns |
| Δ NIHSS ** | -3,0 (-6,0- -1,0) | -3,0 (-5,0 - -0,5) | ns |
| N ischämisches Geschehen (% weiblich) * | 100,0 (48,0) | 86,0 (55,8) | ns |
| N Depressio gesamt (% weiblich) * | 58,0 (44,8) | 40,0 (47,5) | ns |
| N antidepressive Therapie bei E gesamt (% weiblich) * | 87,0 (46,0) | 65,0 (50,8) | 0,045 |
| N Intervention vorgenommen (% weiblich) * | 53,0 (41,5) | 39,0 (46,2) | ns |

Ergebnisse wurden angegeben in Median (Interquartal Range), N= Anzahl (davon % weiblich)

ns= nicht signifikant, a= Jahre, d= Tage, mRS= modified Rankin Scale, BI= Barthel Index, NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale, E= Entlassung, Intervention= Lyse, Stent, Thrombektomie, Kraniotomie

** Fisher's exact test*

*** Mann Whitney U Test*

7.3 Depression

In Tabelle 9 werden die Daten beschrieben.

In den beiden vergleichenden Gruppen Patienten mit Depression und Patienten ohne Depression konnten einige Unterschiede entdeckt werden.

Patienten mit Depression waren signifikant etwas jünger (Mittelwert (SD) 66,5 a (+/-11,7) vs. 71,0 a (+/-11,9); $p=0,011$) und vor Insult selbstständiger mit medianen mRS Werten von 1,0 (IQR: 0,0- 2,0) bei Patienten mit Depression und 2,0 (IQR: 1,0- 2,0) bei Patienten ohne Depression ($p=0,004$). Auch der durchschnittliche Barthel Index vor Aufnahme war mit $p=0,014$ statistisch signifikant abweichend, wobei Patienten mit später aufgetretener Depression mehr Aufgaben des täglichen Lebens selbstständig bewältigen konnten (Mittelwert (SD) 97,0 (+/-8,9) gegenüber 90,2 (+/-20,9)). Außerdem waren sie, gemessen an der NIHSS, bei Aufnahme schwerer vom Insult betroffen als Nicht-Depressive (NIHSS: Median (IQR) 11,0 (7-15) gegenüber 9,0 (5,0-14,0); $p=0,014$).

Beim Vergleich der Gruppen ergab sich, bezogen auf mRS, NIHSS Werte und des Barthel Index, bei Entlassung kein signifikanter Unterschied.

Jedoch war ein solcher in Δ NIHSS, Δ mRS und Δ BI ersichtlich. Dabei war Δ BI bei Patienten mit Depression knapp signifikant größer als in der zweiten Gruppe (Median (IQR) -40,0 (-70,0 -10,0) gegenüber -20,0 (-60,0- 0,0) $p=0,046$). Ein ähnliches Resultat ergab die Analyse von Δ mRS in den beiden Gruppen. (Median (IQR) 2,0 (1,0-3,0) gegenüber 1,0 (0,0-2,0) ($p=0,014$)). Δ NIHSS lag bei Patienten mit Depression bei -4,0 (-6,0- -2,0) und bei Patienten ohne diese bei -2,0 (-5,0- -0,0) ($p=0,002$).

Die mediane Aufenthaltsdauer lag bei Patienten mit Depression bei 43,0 (IQR 32,0-63,0) Tagen, wobei sie in der Vergleichsgruppe nur 25,0 (IQR 18,0-38,0) Tage betrug ($p<0,001$).

Tabelle 9
Ergebnisse Depression

| | <i>Patienten mit Depression</i> | <i>Patienten ohne Depression</i> | <i>p-Wert</i> |
|---|---------------------------------|----------------------------------|---------------|
| N (% weiblich) * | 98,0 (45,9) | 111,0 (47,7) | ns |
| Alter bei Ereignis in a** | 69,6 (57,9- 76,1) | 71,3 (64,2-79,3) | 0,011 |
| Aufenthaltsdauer in d ** | 43,0 (32,0-63,0) | 25,0 (18,0-38,0) | <0,001 |
| mRS vor Aufnahme ** | 1,0 (0,0-2,0) | 2,0 (1,0-2,0) | 0,004 |
| mRS bei Entlassung ** | 4,0 (2,0-4,0) | 4,0 (2,0-4,0) | ns |
| Veränderung mRS ** | 2,0 (1,0-3,0) | 1,0 (0,0-2,0) | <0,001 |
| BI vor Aufnahme ** | 100,0 (100,0-100,0) | 100,0 (90,0-100,0) | 0,014 |
| BI bei Entlassung ** | 52,5 (30,0-90,0) | 60,0 (20,0-90,0) | ns |
| Veränderung BI ** | -40,0 (-70,0- -10,0) | -20,0 (-60,00- -0,0) | 0,046 |
| NIHSS bei Aufnahme ** | 11,0 (7,0-15,0) | 9,0 (5,0-14,0) | 0,014 |
| NIHSS bei Entlassung ** | 7,0 (3,0-11,0) | 5,0 (2,0-11,0) | ns |
| Veränderung NIHSS ** | -4,0 (-6,0- -2,0) | -2,0 (-5,0- -0,0) | 0,002 |
| N ischämisches Geschehen (% weiblich) * | 84 (50,0) | 92 (51,1) | ns |
| N Seitenlokalisierung links (% weiblich) * | 58,0 (44,8) | 56,0 (44,6) | ns |
| N Intervention vorgenommen (% weiblich) * | 37 (27,0) | 54 (53,7) | ns |

Ergebnisse wurden angegeben in Median (Interquartal Range), N= Anzahl (davon % weiblich)

ns= nicht signifikant, a= Jahre, d= Tage, mRS= modified Rankin Scale, BI= Barthel Index, NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale, Intervention= Lyse, Stent, Thrombektomie, Kraniotomie

** Fisher's exact test*

*** Mann Whitney U Test*

8 Diskussion

8.1 Allgemeines

Die hier durchgeführte Studie beschäftigte sich mit den Auswirkungen der Depression auf den Rehabilitationsverlauf und dessen Erfolg. Außerdem sollte geprüft werden ob sich ein Zusammenhang zwischen hemisphärieller Lokalisation und Depressionsprävalenz sowie Rehabilitationserfolg finden lässt.

8.2 Depression und Rehabilitation

Das auffallendste Ergebnis ist, dass entgegen unserer Erwartungen und darauf hindeutenden Studien (4), im Verlauf des Aufenthalts auf der „Gemeinsamen Einrichtung für Rehabilitation“, im gemessenen Endpunkt, NIHSS bei Entlassung, kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Depression festgestellt werden konnte. Die benötigte Aufenthaltsdauer um den medianen NIHSS bei Entlassung von 5-7 zu erreichen war jedoch bei Patienten mit Depression signifikant länger. Auch erreichen beide Gruppen den eben genannten Endpunkt von unterschiedlichen Ausgangswerten ausgehend, wobei Patienten mit Depression sich stärker verbessern mussten um diesen zu erreichen.

Erklärungen für diese Beobachtung fanden wir in der beinahe doppelt so langen Aufenthaltsdauer und die meist schwerere Betroffenheit durch den Insult bei Patienten mit Depression, welche auch, paradox erscheinender Weise, ein ausgeprägteres „Verbesserungspotential“ beinhalten. Patienten mit geringerer Beeinträchtigung haben, in absoluten Zahlen, schlechtere Verbesserungsmöglichkeiten, da sie bei maximal erreichbarem Restitutionszustand gemessen am NIHSS nur geringe Punktezahlen korrigieren können.

Personen, welche an einer Depression litten waren zumeist vor Insult unabhängiger als die Vergleichsgruppe, verifiziert über mRS und den Barthel-Score.

Auch denkbar wäre, dass Patienten bei Erreichen eines gewissen NIHSS, verbunden mit einem weitgehend stabilen Zustand, in eine andere Rehabilitationsklinik weiterüberwiesen werden können. In diesem Fall könnte die Aussage getroffen werden, dass Patienten, welche eine Depression entwickeln, schwerer vom Insult betroffen sind und

dementsprechend mehr Zeit benötigen um den Zustand zu erreichen um in einer weiteren Rehabilitationsanstalt aufgenommen zu werden.

Somit wäre die Depression eine Folge der schweren Affektion durch Insult und könnte die benötigte Aufenthaltsdauer zur Regeneration möglicherweise zusätzlich negativ beeinflussen. Um diesen Punkt genauer zu untersuchen müsste man zwei Gruppen, mit und ohne Depression, mit vergleichbaren NIHSS Ausgangswerten nach Insult gegenüberstellen. Solche Studien wären in Zukunft anzustreben.

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass Risikofaktoren um eine PSD zu entwickeln Unabhängigkeit vor Insult, jüngeres Alter und schwerere Affektion durch den Schlaganfall sind. Erklären kann man sich diesen Punkt durch die akut auftretende, in der Unabhängigkeit, Selbstständigkeit und Lebensweise, zum Teil massiv einschränkende neue Beeinträchtigung.

Eine Überlegung wäre, dass Patienten, welche schon zuvor mit gewissen Beeinträchtigungen den Alltag managen mussten und der Insult den Zustand nicht massiv verschlechtert, diese möglicherweise weitere Einbußen zum Beispiel motorischer Fähigkeiten besser akzeptieren, sofern diese nicht die noch bestehende Selbstständigkeit oder Lebensweise weiter einschränken.

Eine andere Theorie für das Rehabilitationspotential bei Patienten mit Depression lässt das jüngere Alter und den Motivationsunterschied in Erscheinung treten. Wenn die Betroffenen zuvor ein unabhängiges, weitgehend selbstständiges Leben führten, wird auch das Ziel sein den Ausgangszustand vor Insult wieder zu erreichen.

Es erhielten alle Patienten mit diagnostizierter Depression eine gezielte antidepressive Therapie, womit angenommen werden kann, dass die Symptome dieser reduziert werden konnten.

Die Diagnose einer Demenz wurde in dieser Studie nicht erhoben. Der Zusammenhang zwischen Demenz und Depression wäre in weiteren Untersuchungen von Interesse.

Ob eine Depression vorhanden war wurde aus den elektronischen Unterlagen entnommen.

Für detailliertere Studien wäre eine prospektive Untersuchung mit einer etablierten Depressionsskala zu empfehlen. Damit würde die Möglichkeit bestehen die Depression in verschiedene Schweregrade zu unterteilen und die somit entstandenen Gruppen untereinander vergleichbar zu machen. Des Weiteren wäre es in diesem Zusammenhang auch sinnvoll die Effekte der antidepressiven Therapie bei Patienten mit PSD und ohne

PSD in einer doppelblinden Studie gegen Placebo zu vergleichen um somit einen rehabilitationsfördernden Effekt zu identifizieren. Laut einigen Studien könnten Antidepressiva den Verlauf des Patienten, auch ohne Anwesenheit einer Depression, während der Rehabilitation positiv beeinflussen (93). Andererseits sind die in Betracht kommenden Nebenwirkungen der pharmakologischen Therapie nicht zu unterschätzen. Aus diesem Grund werden zurzeit keine Empfehlungen ausgesprochen, welche den unselektiven Einsatz von Antidepressiva bei Patienten nach Schlaganfall betreffen. Auch wären genauere Studien bezüglich psychologischer Interventionen und den möglichen Benefit für Patienten nach Insult von Interesse.

Ob die Depression neu aufgetreten oder vorbestehend war, war nicht in allen Fällen klar erhebbar. Dies, da bei akuten Situationen die ausführliche Anamnese der bisherigen Erkrankungen zu Gunsten einer schnellen Behandlung verkürzt wurde und die Informationen zur bisherigen Medikation nicht durch alle Patienten vollständig angegeben werden konnten. Von Interesse wäre ob sich ein Unterschied im Fortschritt der Rehabilitation bei Patienten mit vorbestehender und neu entstandener Depression finden lassen würde.

Die relativ hohe Rate von Patienten mit Depression lässt sich durch den Untersuchungszeitpunkt, welcher in den meisten Fällen innerhalb der ersten 3 Monaten nach Insult stattfand und die Patientenselektion durch die Rehabilitation in Phase B und C erklären.

Auffallend war, dass PTBS und Anpassungsstörungen vor allem bei rechtshemisphäriellen Infarkten auftraten (6:2). Jedoch lässt das Ergebnis bei der sehr kleinen Anzahl an Patienten mit PTBS und Anpassungsstörung noch keine eindeutige Konklusion zu. Weitere Studien bezüglich des eben erwähnten Zusammenhangs wären zu empfehlen.

Bei den Berechnungen welche bezüglich Depression angestellt wurden, wurden Patienten mit Anpassungsstörung und PTBS ausgeschlossen. Die errechneten p-Werte variierten durch diese Maßnahme nur minimal und auch an dem Vorhandensein einer Signifikanz änderte sich nichts.

8.3 Hemisphäre und Depression

Der zuvor, mehrmals in verschiedenen Studien (77) nachgewiesene, Unterschied zwischen hemisphärieller Affektion („Seitigkeit“) und Depressionsprävalenz konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden. Möglicherweise würde die isolierte Erhebung einer PSD und Ausschluss von Patienten mit vorbestehender Depression das Ergebnis ändern. Interessant wären positive Resultate in diesem Zusammenhang zur Detektion eines weiteren Risikofaktors. Auch wären damit Theorien bestärkt worden, welche die Unterbrechung von Transmitterbahnen als auslösenden Faktor der PSD in den Vordergrund stellen.

8.4 Hemisphäre und Rehabilitation

Des Weiteren konnte kein Zusammenhang zwischen Hemisphäre und Rehabilitationsoutcome nachgewiesen werden. Es bestand keine Differenz zwischen den beiden Gruppen, rechte und linke Hemisphäre. Geschlechtsspezifische Unterschiede konnten auch nicht gezeigt werden.

Augenmerk wird in Zukunft bestimmt auch auf andere rehabilitationsfördernde Maßnahmen gelegt werden. So könnten in weiteren Experimenten ein Durchbruch in der Therapie des Schlaganfalls mit neurotrophen Faktoren oder anderen noch unbekanntem Faktoren gelingen. Wie bisherige Ergebnisse zeigen liegen noch sehr viele die Regeneration des Gehirns ermöglichende und fördernde Faktoren und Prozesse im Dunkeln.

Literaturverzeichnis

- (1) Englewood C. The brain at risk: understanding and preventing stroke. National Stroke Association 1996.
- (2) Kunst AE, Amiri M, Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke* 2011 08;42(8):2126-30.
- (3) Williams LS, Ghose SS, Ph D, Swindle RW, Ph D. Increase Mortality Risk After Ischemic Stroke. *The American Journal of Psychiatry* 2004;161:1090-1095.
- (4) Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Cognitive Functions and Depression as Predictors of Poor Outcome 15 Months after Stroke. *Cerebrovascular Diseases* 2002;14(3-4):228-233.
- (5) Masuhr KF, Neumann M. Durchblutungsstörungen des Gehirns und Rückenmarks. *Duale Reihe Neurologie*. 6. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2007. p. 388-424.
- (6) Heuschmann PU, Kolomisky-Rabas P. Inzidenz, Ätiologie und Langzeitprognose des Schlaganfalls. *Thieme* 2002;70(12):657-662.
- (7) Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Long-Term Disability After First-Ever Stroke and Related Prognostic Factors in the Perth Community Stroke Study, 1989–1990. *Stroke* 2002 April 01;33(4):1034-1040.
- (8) Wilkinson PR, Wolfe CDA, Warburton FG, Rudd AG, Howard RS, Ross-Russell RW, et al. A Long-term Follow-up of Stroke Patients. *Stroke* 1997 March 01;28(3):507-512.
- (9) Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, Emmert M, Baltzer N, Neundörfer B, et al. Lifetime Cost of Ischemic Stroke in Germany: Results and National Projections From a Population-Based Stroke Registry: The Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006 May 01;37(5):1179-1183.
- (10) Prencipe M, Culasso F, Rasura M, Anzini A, Beccia M, Cao M, et al. Long-term Prognosis After a Minor Stroke: 10-Year Mortality and Major Stroke Recurrence Rates in a Hospital-Based Cohort. *Stroke* 1998 January 01;29(1):126-132.
- (11) Gresham GE, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Beiser AS, Kase CS, D'Agostino RB. Survival and Functional Status 20 or More Years After First Stroke: The Framingham Study. *Stroke* 1998 April 01;29(4):793-797.
- (12) Expert Comitee of Disability Prevention and Rehabilitation. Disability prevention and rehabilitation Technical Report Series 1981;668.
- (13) Kwakkel G, Kollen B, Lindeman E. Understanding the pattern of functional recovery after stroke: Facts and theories. *Restorative Neurol Neurosci* 2004 01;22(3):281-299.

- (14) Rijntjes M, Haevernick K, Barzel A, van den Bussche H, Ketels G, Weiller C. Repeat Therapy for Chronic Motor Stroke: A Pilot Study for Feasibility and Efficacy. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2009 March 01;23(3):275-280.
- (15) Ungern-Sternberg A, Kùthmann M, Weimann G. Stroke: evaluation of long-term rehabilitation effects. *Journal of Neural Transmittion* 1991;33:149-155.
- (16) Duncan PW, Horner RD, Reker DM, Samsa GP, Hoenig H, Hamilton B, et al. Adherence to Postacute Rehabilitation Guidelines Is Associated With Functional Recovery in Stroke. *Stroke* 2002 January 01;33(1):167-178.
- (17) Teasell R, Bitensky J, Salter K, Bayona Na. The role of timing and intensity of rehabilitation therapies. *Topics in stroke rehabilitation* 2005 01;12(3):46-57.
- (18) Van Peppen RP, Kwakkel G, Wood-Dauphinee S, Hendriks HJ, Van der Wees PJ, Dekker J. The impact of physical therapy on functional outcomes after stroke: what's the evidence? *Clinical Rehabilitation* 2004 August 01;18(8):833-862.
- (19) Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid Plasticity of Human Cortical Movement Representation Induced by Practice. *Journal of Neurophysiology* 1998 February 01;79(2):1117-1123.
- (20) Jönsson A, Lindgren I, Hallström B, Norrving B, Lindgren A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006 05;77(5):590-5.
- (21) Wieloch T, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol* 2006 6;16(3):258-264.
- (22) von Monakow C. Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch Kortikale Herde. In: Bergmann JF, editor. Wiesbaden; 1914. p. 26-34.
- (23) Witte OW, Bidmon H, Schiene K, Redecker C, Hagemann G. Functional Differentiation of Multiple Perilesional Zones After Focal Cerebral Ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000 08;20(8):1149-1165.
- (24) Rubin G, Levy EI, Scarrowa AM, Firlika AD, Karakusa A, Wechslerb LR, et al. Remote Effects of Acute Ischemic Stroke: A Xenon CT Cerebral Blood Flow Study. *Cerebrovascular Diseases* 2000;10:221-228.
- (25) Kreisel SH, Bätzner H, Hennerici MG. Pathophysiology of Stroke Rehabilitation: Temporal Aspects of Neurofunctional Recovery. *Cerebrovascular Diseases* 2006;21:6-17.
- (26) Ende-Henningsen B, Henningsen H. Neurobiologische Grundlagen der Plastizität des Nervensystems. In: Frommelt P, Lösslein H, editors. *NeuroRehabilitation*. 2.Auflage ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2010. p. 68.
- (27) Munk H. Zur Physiologie der Großhirnrinde. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1877;14:505-506.

- (28) Boyeson MG, Feeney DM. Intraventricular norepinephrine facilitates motor recovery following sensorimotor cortex injury. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 1990 3;35(3):497-501.
- (29) Ende-Henningsen B, Henningsen H. Neurobiologische Grundlagen der Plastizität des Nervensystems. In: Frommelt P, Lösslein H, editors. *NeuroRehabilitation*. 2. Auflage ed. Heidelberg: Springer Verlag; 2010. p. 67-79.
- (30) Elbert TC, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995;270:305-307.
- (31) Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural Substrates for the Effects of Rehabilitative Training on Motor Recovery After Ischemic Infarct. *Science* 1996;272:1791-1794.
- (32) Dancause N, Barbay S, Frost SB, Plautz EJ, Chen D, Zoubina EV, et al. Extensive Cortical Rewiring after Brain Injury. *The Journal of Neuroscience* 2005;25(44):10167-10179.
- (33) Stroemer RP, Kent TA, Hulsebosch CE. Neocortical Neural Sprouting, Synaptogenesis, and Behavioral Recovery After Neocortical Infarction in Rats. *Stroke* 1995 November 01;26(11):2135-2144.
- (34) Feldman DE. Synaptic Mechanisms for Plasticity in Neocortex. *Annual Review of Neuroscience* 2009;32:33-55.
- (35) Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annual Review of Neuroscience* 2001;24:677-736.
- (36) Dechant G, Neumann H. Neurotrophins. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2002;513:303-334.
- (37) Thoenen H. Neurotrophins and Neuronal Plasticity. *Science* 1995;270:593-598.
- (38) Rosenstein JM, Mani N, Khaibullina A, Krum JM. Neurotrophic effects of vascular endothelial growth factor on organotypic cortical explants and primary cortical neurons. *Journal of Neuroscience* 2003;23:11036-11044.
- (39) Ding Y, Li J, Luan X, Ding YH, Lai Q, Rafols JA, et al. Exercise pre-conditioning reduces brain damage in ischemic rats that may be associated with regional angiogenesis and cellular overexpression of neurotrophin. *Neuroscience* 2004;124(3):583-591.
- (40) Groth R, Aanonsen L. Spinal brain-derived neurotrophic factor (BDNF) produces hyperalgesia in normal mice while antisense directed against either BDNF or trkB, prevent inflammation-induced hyperalgesia. *Pain* 2002 11;100(1-2):171-181.
- (41) Altman J, Das GD. Autoradiographic and histologic evidence of postnatal neurogenesis in rats. *Journal of Comparative Neurology* 1965;124:319-335.
- (42) Cameron HA. Differentiation of newly born neurons and glia in the dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1993;56:337-344.

- (43) Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 1977;197:1092-1094.
- (44) Ohab JJ, Fleming S, Blesch A, Carmichael ST. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2006 12;26(50):13007-16.
- (45) Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson D, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998 11;4(11):1313-7.
- (46) Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997;386:493-495.
- (47) Barreca S, Velikonja D, Brown L, Williams L, Davis L, Sigouin CS. Evaluation of the effectiveness of two clinical training procedures to elicit yes/no responses from patients with a severe acquired brain injury: a randomized single-subject design. *Brain Injury* 2003;17(12):1065-1075.
- (48) Available at: <http://www.neuroreha.at/phasenmodell.html>. Accessed 04/26, 2013.
- (49) Bundesarbeitsgemeinschaft medizinisch- beruflicher Rehabilitationszentren. Phase II. Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für neurologische und neurochirurgische Frührehabilitation. 1994.
- (50) Langhorne P. Measures to improve recovery in the acute phase of stroke. *Cerebrovasc Dis* 1999 01;9 Suppl 5:2-5.
- (51) Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, Warlow CP. Complications After Acute Stroke. *Stroke* 1996 March 01;27(3):415-420.
- (52) French B, Thomas LH, Leathley MJ, Sutton CJ, McAdam J, Forster A, et al. Repetitive Task Training for Improving Functional Ability After Stroke. *Stroke* 2009;40:e98-e99.
- (53) Mehrholz J, Werner C, Kugler J, Pohl M. Electromechanical-assisted training for walking after stroke. *Cochrane Database of Systemic Review* 2007;4:CD006185.
- (54) Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *The Lancet Neurology* 2009 8;8(8):741-754.
- (55) Mehrholz J, Hädrich A, Platz T, Kugler J, Pohl M. Electromechanical and robot-assisted arm training for improving generic activities of daily living, arm function, and arm muscle strength after stroke. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;4:CD006876.
- (56) Dohle C, Püllen J, Nakaten A, Küst J, Rietz C, Karbe H. Mirror Therapy Promotes Recovery From Severe Hemiparesis: A Randomized Controlled Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair* 2009 March 01;23(3):209-217.

- (57) Legg L, Drummond A, Leonardi-Bee J, Gladman JRF, Corr S, Donkervoort M, et al. Occupational therapy for patients with problems in personal activities of daily living after stroke_ systematic review of randomised trials. *British Medical Journal* 2007;335:922.
- (58) Sprigg N, Bath PMW. Speeding stroke recovery?: A systematic review of amphetamine after stroke. *J Neurol Sci* 2009 10/15;285(1–2):3-9.
- (59) Perry L, Love CP. Screening for Dysphagia and Aspiration in acute stroke: a systematic review. *Dysphagia* 2001;16:7-18.
- (60) Carnaby G, Hankey GJ, Pizzi J. Behavioural intervention for dysphagia in acute stroke: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 2006 1;5(1):31-37.
- (61) Cherney LR, Patterson JP, Raymer A, Frymark T, Schooling T. Evidence- based systematic review: effects of intensity of treatment and constraint- induced language therapy for individuals with stroke- induced aphasia. *Journal of Speech, Language and Hear Research* 2008;51(5):1282-1299.
- (62) Doesborgh SJC, van de Sandt-Koenderman MWE, Dippel DWJ, van Harskamp F, Koudstaal PJ, Visch-Brink EG. Effects of Semantic Treatment on Verbal Communication and Linguistic Processing in Aphasia After Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Stroke* 2004 January 01;35(1):141-146.
- (63) Bennett HE, Thomas SA, Austen R, Morris AM, Lincoln NB. Validation of screening measures for assessing mood in stroke patients. *British Journal of Clinical Psychology* 2006;45(3):367-376.
- (64) Hackett ML, Anderson CS, House AO, Halteh C. Interventions for Preventing Depression After Stroke. *Stroke* 2009 July 01;40(7):e485-e486.
- (65) Bakhtiary AH, Fatemy E. Does electrical stimulation reduce spasticity after stroke? A randomized controlled study. *Clinical Rehabilitation* 2008 May 01;22(5):418-425.
- (66) Clinical Guidelines for Stroke Management. 2010.
- (67) Ringleb P, Schellinger PD, Hacke W. Leitlinien zum Management von Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA 2008 der Europäischen Schlaganfallorganisation (ESO) 2008; Available at: http://www.eso-stroke.org/pdf/ESO08_Guidelines_German.pdf. Accessed 04/26, 2013.
- (68) Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005 06;36(6):1330-40.
- (69) Kauhanen ML, Korpelainen JT, Hiltunen P, Mononen H, Brusin E, Sotaniemi KA. Aphasia, depression, and non-verbal cognitive impairment in ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2000;10(6):455-61.
- (70) Kauhanen M-, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, et al. Poststroke Depression Correlates With Cognitive Impairment and Neurological Deficits. *Stroke* 1999 09;30(9):1875-1880.

- (71) Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Depression is an independent predictor of poor long-term functional outcome post-stroke. *European Journal of Neurology* 2001;8(4):315-319.
- (72) Gainotti G, Azzoni A, Marra C. Frequency, phenomenology and anatomical-clinical correlates of major post-stroke depression. *The British Journal of Psychiatry* 1999;175(8):163-167.
- (73) Beblo T, Wallesch C, Herrmann M. The Crucial Role of Frontostriatal Circuits for Depressive Disorders in the Postacute Stage After Stroke. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology* 1999;12(4):236-246.
- (74) Robinson R, Shoemaker W, Schlumpf M, Valk T, Bloom F. Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behaviour. *Nature* 1975;255:332-334.
- (75) Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry* 2002 8/1;52(3):253-264.
- (76) Narushima, M.D., J. T. Kosier, B.S., R. G. Robinson, M.D. A Reappraisal of poststroke Depression, Intra- and Inter- Hemispheric Lesion Location Using Meta-Analysis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2003;15(4):422-430.
- (77) Singh A, Herrmann N, Black S. The importance of lesion location in poststroke depression: a critical review. *The Canadian Journal of Psychiatry* 1998;43(9):921-927.
- (78) Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review. *The Lancet* 2000 7/8;356(9224):122-126.
- (79) Glozier N, Hackett ML, Parag V, Anderson CS. The Influence of Psychiatric Morbidity on Return to Paid Work After Stroke in Younger Adults: The Auckland Regional Community Stroke (ARCOS) Study, 2002 to 2003. *Stroke* 2008 May 01;39(5):1526-1532.
- (80) Robinson RG, Bolla-Wilson K, Kaplan E, Lipsey JR, Price TR. Depression influences intellectual impairment in stroke patients. *The British Journal of Psychiatry* 1986 May 01;148(5):541-547.
- (81) Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 2013 January 01;202(1):14-21.
- (82) Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia Three Months After Stroke: Baseline Frequency and Effect of Different Definitions of Dementia in the Helsinki Stroke Aging Memory Study (SAM) Cohort. *Stroke* 1997 April 01;28(4):785-792.
- (83) Bundesministerium für Gesundheit. ICD- 10 BMG 2013 Systematische statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision BMG Version 2013.

- (84) ICD-10: 2010. 2010; Available at: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#>. Accessed 04/04, 2013.
- (85) Rothenhäusler H, Täschner K. Affektive Störungen (F30-F39). Kompendium Praktische Psychiatrie und Psychotherapie. 2. Auflage ed. Wien: Springer Verlag; 2013. p. 297-326.
- (86) Dilling H, Mombour W, Schmidt MH editors. Internationale Klassifikation psychischer Störungen. ICD-10 Kapitel V (F). Klinisch-diagnostische Leitlinien. 8. Auflage ed. Bern: Huber Verlag; 2011.
- (87) Saß H, Wittchen H-, Zaudig M, Houben I editors. Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen- Textrevision- DSM-IV-TR. 4. Auflage ed. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2003.
- (88) Göthe F, Enache D, Wahlund LO, Winblad B, Crisby M, Lökk J, et al. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment *Panminerva Medica* 2012;54(3):161-170.
- (89) Camões BA, Sequeira ML, Duarte N, Meneses C. Predictors of poststroke depression: a retrospective study in a rehabilitation unit. *Acta Medica Portuguesa* 2011;24(2):175-180.
- (90) Mak KK, Kong WY, Mak A, Sharma VK, Roger CM. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and post-stroke depression: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2013;84(3):322-328.
- (91) Mead GE, Hsieh C, Lee R, Kutlubaev M, Claxton A. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012;11.
- (92) Gainotti G, Antonucci G, Marra C, Paolucci S. Relation between depression after stroke, antidepressant therapy, and functional recovery. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2001 08;71(2):258-261.
- (93) Chollet F, Tardy J, Albucher J, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2011 2;10(2):123-130.
- (94) Rampello L, Battaglia G, Raffaele R, Vecchio I, Alvano A. Is it safe to use antidepressants after a stroke? *Expert Opinion on Drug Safety* 2005;4(5):885-897.
- (95) Hackett ML, Anderson CS, House AO, Xia J. Interventions for Treating Depression After Stroke. *Stroke* 2009 July 01;40(7):e487-e488.
- (96) Williams LS, Kroenke K, Bakas T, Plue LD, Brizendine E, Tu W, et al. Care Management of Poststroke Depression: A Randomized, Controlled Trial. *Stroke* 2007 March 01;38(3):998-1003.
- (97) Stalder-Lüthy F, Messerli-Bürgy N, Hofer H, Frischknecht E, Znoj H, Barth J. The Effect of Psychological Interventions on Depressive Symptoms in Long-term

Rehabilitation after an Acquired Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Phys Med Rehabil 2013 02.

(98) Mattle H, Mumenthaler M. Neurologie. Stuttgart: Thieme Verlag; 2013.

(99) Großhirn (Telencephalon) und funktionelle Bahnsysteme. Neuroanatomie
Struktur und Funktion. 4.Auflage ed. München: Elsevier; 2008. p. 215-282.

(100) Brainin M, Lang W. Editorial: Stroke units in Austria: structure, performance and results. Wien Med Wochenschr 2008 01;158(15-16):407-8, 408-10.

(101) Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, Schroth G, Weck A, Mono M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Score and Vessel Occlusion in 2152 Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke 2013 03.

(102) Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, Tovar JM, Cucchiara BL, Liebeskind DS, et al. Utility of the NIH Stroke Scale as a Predictor of Hospital Disposition. Stroke 2003 January 01;34(1):134-137.

(103) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Know Stroke. Know the signs. Act in time. NIH Stroke Scale Training. 2013.

(104) Barthel DW. Baltimore City Medical Society Functional Evaluation: The Barthel Index. 1965.

(105) Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, Lees KR. Functional outcome measures in contemporary stroke trials. International Journal of Stroke 2009;4(3):200-205.

(106) Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. 2. Prognosis. Scottish Medical Journal 1957;2:200-215.

(107) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988 May 01;19(5):604-607.

(108) Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. The Lancet Neurology 2006 7;5(7):603-612.