Aus der Neurologischen Klinik der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Univ.-Prof. Dr. H.-J. Freund

Funktionelle Erholung der Armfunktion bei Patienten nach Schlaganfall in der akuten Phase

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf
vorgelegt von

Ewa Siekierka-Kleiser
2004

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Freund
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. Mödder

Inhaltsverzeichnis

1 EINLEITUNG 8

2 METHODEN 11

2.1 PATIENTEN 11
2.1.1 EINSCHLUSSKRITERIEN 11
2.1.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN 11
2.1.3 REKRUTIERUNG DER PATIENTEN 11
2.1.4 ZEITGANG DER UNTERSUCHUNGEN 11
2.2 MEßMETHODEN 12
2.2.1 KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN MITTELS STANDARDISIERTER SCORES 12
2.2.1.1 Verwendete Scores 12
2.2.1.2 Motorischer Hemineglect 13
2.2.1.3 Apraxie 15
2.2.2 ACCELEROMETRIE 15
2.2.2.1 Kalibrierung der Accelerometer 16
2.2.2.2 Experiment I: 16
2.2.2.3 Experiment II: 20
2.2.2.4 Auswertung der Patienten-Daten 23
2.2.3 DIE VOLUMETRIE DER LÄSIONEN ANHAND KERNSPINTOMOGRAPHISCHER AUFNAHMEN 26
2.2.3.1 Grundlagen perfusions- und diffusionsgewichteter Bildgebung (PWI / DWI) 26
2.2.3.2 MRT-Messprotokoll 30
2.2.3.3 Auswertung 30
2.2.4 EEG 32
2.2.4.1 EEG-Messapparatur 33
2.2.4.2 EEG Artefaktbereinigung 34
2.2.4.3 EEG-Analyse 34

3 RESULTATE 37

3.1 GESAMTES PATIENTENKOLLEKTIV 37
3.1.1 KUNESCH SCORE 37
3.1.1.1 Darstellung der Einzelverläufe im Kunesch Score 37
3.1.1.2 Defizitreduktion des End-Kunesch Score gegen den Anfangsscore 38
3.1.1.3 Korrelation des Kunesch Score mit den Scores ESS, BI und RS 39
3.1.2 ACCELEROMETRIE 41
3.1.2.1 Amplitudenanalyse 41
3.1.2.2 Sequenzlängenanalyse 49
3.1.3 VOLUMETRIE 53
3.1.3.1 Absolute und relative Akut-Volumina versus T_2-Verlaufsvolumen 53
3.1.3.2 Volumetrie von intracerebralen Blutungen 55
3.1.4 EEG 56
3.1.5 PARAMETER-KORRELATIONEN 56
3.1.5.1 Kunesch Score ~ Volumetrie 56
3.1.5.2 Kunesch Score ~ EEG 58
3.1.5.3 Kunesch Score ~ Accelerometrie ~ EEG 59
3.2 SUBGRUPPENANALYSEN 60
3.2.1 DIFFERENZIERUNG NACH DER ERHOLUNG IM KUNESCH SCORE 60
3.2.1.1 Patientengruppe mit einem End-Score < 7 Punkten (Abbildung 3-21) 61
3.2.1.2 Patientengruppe mit einem Anfangs-Score >13 und einem End-Score <13 (Abbildung 3-22) 62

3.2.1.3 Patientengruppe mit einem Anfangs- und End-Score >13 (Abbildung 3-23) 63
3.2.1.4 Beurteilung der relativen AWD-Aktivitätsänderung in Relation zur absoluten AWD-Anfangsaktivität 64
3.2.1.5 Vergleich der absoluten Volumina in den 3 Kunesch Gruppen 66
3.2.1.6 Mittelwerte der sukzessiven Quotienten der relativen AWD-Aktivität in den drei Kunesch Gruppen 67
3.2.2 PATIENTEN MIT VERSUS OHNE NEGLECT 68
3.2.2.1 Kunesch Score 68
3.2.2.2 Accelerometrie 70
3.2.2.3 Volumetrie 75

4 DISKUSSION 80

4.1 SCHWERPUNKTE UNSERER STUDIE 80
4.2 ALLGEMEIN ANERKANNTE EINFLUSSGRÖßEN 81
4.2.1 ÜBERBLICK 81
4.2.2 DIE STRUKTURELLEN VERÄNDERUNGEN 82
4.2.2.1 Anatomische Läsionslokalisation 82
4.2.2.2 Beobachtungen unserer Studie 83
4.3 UNTERSUCHUNGSFAKTOREN UNSERER STUDIE 83
4.3.1 DIE GRÖßE DER LÄSION 83
4.3.1.1 MRT-Volumetrie 83
4.3.2 DIE CONTRALÄSIONALE HEMISPHÄRE 88
4.3.2.1 Bedeutung der contraläsionalen Hemisphäre für die Erholung des paretischen Armes 88
4.3.2.2 Klinische Veränderungen des nicht betroffenen Armes 90
4.3.2.3 Vergleich der motorischen Fertigkeiten der nicht betroffenen Hand von Schlaganfallpatienten mit gesunden Probanden 92
4.3.2.4 Ergebnisse unserer Studie 92
4.3.2.5 Klinische Relevanz einer Aktivitätsänderung der ipsiläsionalen Extremität 94
4.3.3 DIE SCHWERE DES ANFANGSDEFIZITS 95
4.3.3.1 Überblick 95
4.3.3.2 Ergebnisse unserer Studie 97
4.4 DER EINFLUSS NEUROPSYCHOLOGISCHER FAKTOREN 99
4.4.1 INZIDENZ, KLINIK UND LOKALISATION DES NEGLECT 99
4.4.1.1 Der unilaterale Neglect 99
4.4.1.2 Der motorische Neglect 105
4.4.1.3 Ergebnisse unserer Studie 108
4.4.2 RELEVANZ DER ERKENNTNISSE ÜBER NEGLECT 119
4.4.2.1 Die Rolle des Neglect für die funktionelle Erholung 119
4.5 BEWERTUNG DER FUNKTION DER ACCELEROMETER 120
4.5.1 DER BISHERIGE EINSATZ DER ACCELEROMETER 120
4.5.2 EINSATZ DER ACCELEROMETER BEIM SCHLAGANFALL 121
4.5.3 ERGEBNISSE UNSERER STUDIE 121
4.5.3.1 Amplitudenbasierte Auswertung 122
4.5.3.2 Sequenzlängenanalyse 124

5 ZUSAMMENFASSUNG 125

6 DANKSAGUNG 126

7 CURRICULUM VITAE 127

8 ANHANG 128

8.1 PATIENTENDATEN 128
8.2 ESS (EUROPEAN STROKE SCALE) 131
8.3 BARTHEL INDEX 134
8.4 MODIFIZIERTE RANKIN-SKALA 136
8.5 KUNESCH SCORE 136

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS 139

10 LITERATURVERZEICHNIS 142

Abkürzungen

A	Anfangsmesswert
a	Beschleunigung [m/s^2]
ACA	A.cerebri anterior
ACI	A.cerebri interna
ADC	Apparent diffusion coefficient (MR-Messgröße)
ADL	Activities of Daily Living (Score)
AW	Actiwatch
AWD	Actiwatch data
BD	Bewegungsdauer
BI	Barthel Index (Score)
BIT	Behavioural Inattention Test
CCF	Cross-correlation function (mathematische Funktion für EEG-Auswertung)
CNS	Canadian Neurological Scale (Score)
CT	Computer Tomographie
3D	drei dimensional
DWI	Diffusion weighted imaging (MR-Sequenz)
E	Endmesswert
EEG	Elektroencephalographie
EKG	Elektrokardiographie
ESS	European Stroke Scale (Score)
FEF	Frontales Augenfeld
FIM	Functional Independence Measure (Score)
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery (MR-Sequenz)
FOV	Field of view
FR	Frequenzband (EEG-Auswertung)
GBD	Gesamtbewegungsdauer
Gd-DTPA	Gadolinium diethylenetriamine-pentaacid (MR-Kontrastmittel)
GOS	Glasgow Outcome Scale (Score)
GRZ	Gesamtruhezeit
HI	Hemisphärenindex (EEG-Parameter)
ICB	Intracerebrale Blutung
ICIDH	International classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps
ISI	Interhemisphärischer Index (EEG-Parameter)
KS	Kunesch Score
L	Links
m	männlich
M1	primär motorischer Cortex
ACM	A.cerebri media
MCANS	Middle Cerebral Artery Neurological Scale (Score)
MPI tool	Max Plank Institut Auswerteprogramm
MR	Magnetresonanz
MRA	Magnetresonanz Angiographie
MRT	Magnetresonanz Tomographie
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale (Score)
PMA	prämotorisches Areal
PMC	prämotorischer Cortex
PTCA	percutane transluminale Coronarangiographie
PWCT	perfusion-weighted (perfusionsgewichtete) Computertomographie
PWI	Perfusion weighted imaging (MR-Sequenz)

R	rechts
rCBF	regionaler cerebraler Blutfluss (MR-Größe)
rCBV	regionales cerebrales Blutvolumen (MR-Größe)
RMI	Rivermead Mobility Index (Score)
ROI	Region of interest
RS	Rankin Skala (Score)
rt-PA	rekombinanter Gewebe Plasminogen Aktivator
RZ	Ruhezeit
SEP	somatosensibel evozierte Potenziale
SMA	supplementär motorisches Areal
SPECT	Single photon emission computerized tomography
SSS	Scandinavian Stroke Scale (Score)
T_2 T_2*	MR-Sequenzeen
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TO	Time of arrival
TTP	Time to peak (MR-Größe)
w	weiblich
WHO	World Health Organization
ZZ	Zykluszeit

1 EINLEITUNG

Zu den 3 am häufigsten zum Tode führenden Erkrankungen gehören Krebserkrankungen, Herzinfarkt und Schlaganfall. Der Schlaganfall ist jedoch die häufigste zur Invalidität führende Erkrankung. In der Bundesrepublik Deutschland ereignen sich ca. 200.000 Schlaganfälle pro Jahr (Heinemann et al., 1998;Kolominsky-Rabas et al., 1998;Wiesner et al., 1999).

80% der Schlaganfallpatienten überleben die Akutphase (van der Lee et al., 1999). Drei Viertel der ischämischen Schlaganfälle ereignen sich im Versorgungsgebiet der A. cerebri media, wodurch die obere Extremität sehr häufig betroffen ist. Folglich zeigen bis zu 85% der Patienten ein initiales Defizit ihrer Armfunktion, welches in 55–75% der Fälle nach einem halben Jahr persistiert (Feys et al., 1998).

Die Funktionserholung der oberen Extremität lässt sich an solchen Parametern wie Greifen, Halten oder Manipulieren von Objekten erkennen. Diese Funktionen erfordern die Rekrutierung und komplexe Integration der Muskulatur von der Schulter bis hin zu den Fingern. Die Remission der klinischen Symptomatik der oberen Extremität findet hauptsächlich in den ersten 3 Monaten nach einem Schlaganfall statt. Die bestmögliche Armfunktion wird dabei in den ersten 9 Wochen erreicht, wobei 80% der Patienten ihre bestmögliche Armfunktion in den ersten 3 Wochen gewinnen (Binkofski et al., 2001;Duncan et al., 1992). Der Grad der Parese in der Akutphase ist ausschlaggebend für die Zeitdauer der Erholung. Eine leichte Hemiparese erfährt eine schnelle Erholung, während Patienten mit einem schweren Anfangsdefizit einige Wochen mehr benötigen. 80% der Patienten der jeweiligen Gruppe erholen sich in 2 bzw. in 6 Wochen (Nakayama et al., 1994).

Die Funktionserholung der unteren Extremität ist weitaus günstiger: die Gehfähigkeit wird von 75 – 83% der Patienten zurückgewonnen (Skilbeck et al., 1983). Es wird nur ein minimales Ausmaß der Erholung der hemiplegischen unteren Extremität benötigt, um eine Funktionsausübung zu gewährleisten (Feys et al., 1998).

Die Motivation dieser Studie lag in der genaueren Untersuchung der Vorgänge und Parameter, die zur Funktionserholung der oberen Extremität beitragen. Darunter fällt auch die Berücksichtigung der kognitiven Störungen, insbesondere des motorischen Hemineglect. Das Augenmerk wurde deshalb auf die obere Extremität gelegt, weil die Erholung der Armfunktion für die Eingliederung des Patienten in das tägliche Leben von entscheidender Bedeutung ist. Zweck der Arbeit war es, die frühe Phase nach Symptombeginn eines Schlaganfalls genau zu untersuchen und vor allem den frühen Gebrauch der contra- sowie der

ipsiläsionalen Hand in der frühen Phase zu evaluieren. Damit sollte der Erkenntnis Rechnung getragen werden, dass die Erholung der Armfunktion bei den meisten Patienten bereits früh, d.h. in den ersten 3-4 Wochen erfolgt. Binkofski et al. (Binkofski et al., 2001) beobachteten sogar eine beinahe vollständige Erholung eines ihrer Patientenkollektive mit geringem Anfangsdefizit innerhalb von 7 Tagen.

Das menschliche Gehirn reagiert auf akute Störungen, wie sie beispielsweise durch einen ischämischen Schlaganfall verursacht werden können, mit plastischen Veränderungen. Der Erfolg der synaptischen Reorganisation ist abhängig von einer Vielzahl von Parametern. Zum einen müssen die Eigenschaften der Läsion berücksichtigt werden. Dazu gehören die Lage und die Lokalisation der Läsion, ihre subcorticale Ausdehnung, sowie die Schnelligkeit ihres Entstehens. Außerdem dürfen dabei die physiologischen Eigenschaften und die potentiellen kompensatorischen Kapazitäten der lädierten Areale nicht übersehen werden. Von ihnen hängt entscheidend die Schwere des resultierenden funktionellen Defizits ab. Ist ein unilateral angelegtes System infarziert, sind die Chancen einer Erholung geringer als bei der Schädigung eines bilateralen Systems (Seitz and Freund, 1997). Von Monakow argumentiert, Erholung sei abhängig von der Natur der Hirnareale, die eine bestimmte Funktion generieren (von Monakow, 1914). Systeme, die elementare Funktionen ausüben, zu denen Bewegung, Sehen oder die Sinnesempfindungen gehören, sind durch einen langsamen Erholungsprozess charakterisiert als höhere corticale Funktionen wie die Aphasie, die Apraxie oder wie Neglect, Prosopagnosie oder Anosognosie, denen ein ausgedehntes neuronales Substrat zugrunde liegt und die oft eine bessere Erholung zeigen (Hier et al., 1983b). Die Vitalität der affizierten Hirnstrukturen ist ein weiterer wichtiger Faktor, der die akute Erholungsphase beeinflusst: bei einer temporären Ischämie kann das Gewebe seine volle Kapazität wiedergewinnen, wenn sich eine kollaterale Versorgung schnell genug ausbildet. Die frühe spontane oder therapeutisch eingeleitete Rekanalisation nach akutem Schlaganfall erlaubt eine Erholung bis hin zur Wiederherstellung verlorengegangener Funktionen (Toni et al., 1997;Toni et al., 1998).

Schließlich spielt die Kapazität anderer Hirnregionen, die Funktion der lädierten Strukturen übernehmen zu können, eine sehr wichtige Rolle. Dabei muss sowohl die ipsi- als auch die contraläsionale Hemisphäre berücksichtigt werden. Der Begriff des „unmasking“ spiegelt die Möglichkeiten der intrahemisphärischen Kompensationsmöglichkeiten wider. Lashley (Lashley, 1938) vermutet, dass Erholung vor allem bei Vorhandensein residualer Funktionen eines geschädigten, aber nicht komplett zerstörten Hirngewebes, möglich ist. Diesen Überlegungen schließen sich Binkofski et al. an, indem sie postulieren, die Existenz eines

kritischen Minimums verbleibender Restfunktionen sei für die Ausrichtung des noch bestehenden neuronalen Netzwerkes notwendig (Binkofski et al., 2001). Die Reorganisationsvorgänge beschränken sich nicht nur auf die ipsiläsionale Hemisphäre wie Chollet und Mitarbeiter erstmals zeigen konnten (Chollet et al., 1991). Kompensatorische Funktionen kann darüber hinaus auch der primäre und sekundär motorische Cortex der contraläsionalen Hemisphäre ausüben. Bemerkenswert ist ferner, dass in Abhängigkeit von der Schwere des funktionellen sensomotorischen Defizits, weitere Hirnstrukturen wie das visuomotorische Netzwerk die Erholungsvorgänge unterstützen (Seitz et al., 1999b).

Wir haben den Schwerpunkt unserer Untersuchungen auf vier unterschiedliche Untersuchungsmethoden gesetzt, die zum Teil im Bereich der Schlaganfallforschung bereits etabliert sind, wie die klinische Untersuchung und die Elektroencephalographie, zum anderen aber auch neuere Techniken eingebunden, wie die diffusions- und perfusionsgewichtete Kernspintomographie und die Accelerometrie, die bisher nur in anderen klinischen Bereichen zum Einsatz kam. Die Wahl dieser Methoden zielte darauf ab, komplementäre Facetten des sicherlich mehrdimensionalen Konzeptes der Erholung nach Schlaganfall zu beleuchten. Des Weiteren orientieren sie sich alle sehr stark an den funktionellen Vorgängen, die sowohl auf der Ebene der Gehirnprozesse stattfinden (MRT, EEG), als auch auf den klinisch sichtbaren Veränderungen, die entweder punktuell (klinische Scores) oder kontinuierlich über einen längeren Zeitraum (Accelerometrie) beobachtet werden können.
Der wichtige neuartige Aspekt der Studie lag im Einsatz der Accelerometer, deren Ziel die kontinuierliche Erfassung des tatsächlichen Gebrauches beider Hände war. Unser hauptsächliches Interesse galt der Frage, ob sich die beiden Charakteristika einer Bewegung, nämlich die Bewegungsdauer bzw. das Bewegungsausmaß, zur Erfassung und zur Typisierung der Erholungsvorgänge der contraläsionalen oberen Extremität nach Schlaganfall eignen. Insofern stellt der Ansatz dieser Studie einen bislang einzigartigen Zugang zur Quantifizierung des neurologischen Defizits dar, welches typischerweise aus der klinischen Beobachtung einzelner Befunde wie Parese, Neglect, Apraxie, Feinmotorik u.a.m. resultiert.

Im sich hieran anschließenden Kapitel der Arbeit werden die methodischen Voraussetzungen, welche die Grundlage der Datenakquirierung waren, beschrieben. Daran schließen sich im dritten Kapitel die Ergebnisse der Untersuchungen an, die im vierten Kapitel diskutiert werden. In Kapitel 5 findet sich eine Zusammenfassung, Kapitel 6 listet im Anhang die klinischen Scores im Detail auf. Kapitel 7 und 8 beinhalten ein Abbildungs- und Literaturverzeichnis.

2 METHODEN

2.1 Patienten

Zum Studienprotokoll gehören die folgenden Einschluss- und Ausschlusskriterien:

2.1.1 Einschlusskriterien

- Symptombeginn binnen 72 Stunden
- Stationäre Aufnahme
- sensomotorische klinische Defizite bei der Aufnahme
- Ischämie oder Blutung
- supra- oder infratentorieller Infarkt

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Multiple Infarkte
- Schwere internistische Erkrankungen oder eingeschränkte Bewusstseinslage
- Kontraindikationen gegen das MRT

2.1.3 Rekrutierung der Patienten

Nach Durchführung der Routine-Diagnostik auf der Stroke Unit, eventueller spezieller Zusatzdiagnostik, sind die Basistherapie und erweiterte therapeutische Maßnahmen (Antikoagulation, Thrombolyse, Aggrastat u.a.) vorgenommen worden. Danach sind die Patienten um Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie gefragt worden. Die Patienten sind über ihren Aufenthalt auf der Stroke Unit hinaus, d.h. auch während des stationären Aufenthaltes, in der ersten Woche täglich klinisch untersucht worden.

2.1.4 Zeitgang der Untersuchungen

Die Accelerometer wurden über einen Zeitraum von 7 Tagen täglich ausgelesen. Patienten mit ischämischen Schlaganfällen wurden zum Aufnahmezeitpunkt und nach einem Intervall von 7-10 Tagen kernspintomographisch untersucht, während die Computertomographie bei Patienten mit intracerebralen Blutungen zum Einsatz kam. Es sind Zweikanal-EEG-Untersuchungen zum Aufnahmezeitpunkt und während des klinischen Aufenthaltes aufgenommen worden.

2.2 Meßmethoden

2.2.1 Klinische Untersuchungen mittels standardisierter Scores

Die Gesundheit von Schlaganfallpatienten kann, gemäß der Klassifizierung der ICIDH (WHO, 1980), in nachweisbare körperliche und psychische Beeinträchtigungen („impairment“), die dadurch bedingten Behinderungen bzw. Funktionsstörungen („disability“), sowie die daraus resultierenden Beeinträchtigungen im sozialen Bereich und bei den Möglichkeiten zur Lebensgestaltung („handicap“) eingeteilt und definiert werden. Zur Erfassung der sich auf diesen Ebenen abspielenden klinischen Beeinträchtigungen werden verschiedene klinische Scores eingesetzt.

Die Absicht dieser Arbeit war es, die Erholungsvorgänge der oberen Extremität zu untersuchen, weswegen Scores zum Einsatz kamen, die die Motorik besonders stark bewerten.

Klinische Scores dienen vor allem der Vergleichbarkeit klinischer Studien untereinander. Allein die Vielfalt im Bereich des Schlaganfalls ist Ausdruck der Heterogenität der Schlaganfallpatienten und ihrer Defizite (Muir et al., 1996). Sie beabsichtigen, die verschiedenen Aspekte der Funktionen zu quantifizieren. Scores, welche die Beeinträchtigung messen, enthalten verschiedene Modalitäten der neurologischen Funktion, die zusammen einen Index des neurologischen Status ausdrücken. Sie sind entwickelt worden, um Patienten nach der Schwere ihres Anfangsdefizits verschiedenen (Therapie-)Gruppen zuzuordnen, um klinische Veränderungen, also auch die Erholung, zu verfolgen (Cote et al., 1986) und um den chronischen Zustand der Patienten in Abhängigkeit von der Schwere des Schlaganfalls in klinischen Studien beurteilen zu können (Brott et al., 1989).

2.2.1.1 Verwendete Scores

Zu den klinischen Untersuchungen, die im Rahmen der Arbeit vom ersten bis zum letzten Untersuchungstag durchgeführt wurden, zählen die etablierten Tests wie die European Stroke Scale (ESS) (Hantson et al., 1994), mit deren Hilfe Störungen auf Organebene (Parese, Augendeviation oder Dysarthrie) erfasst werden können, der Activities of Daily Living (ADL) (Katz et al., 1963) und der Barthel Index (BI) (Mahoney and Barthel, 1965), die die Konsequenzen der organischen Beeinträchtigungen für den Patienten widerspiegeln, sowie die modifizierte Rankin Skala (van Swieten et al., 1988), die die Benachteiligungen im täglichen Leben und die Grenzen einer für den Patienten normalen Lebensgestaltung abfragt. Der ESS ist ein stark motorisch orientierter Score, der Funktionen erfasst, die vor allem im

Versorgungsgebiet der A. cerebri media generiert werden (Sprache, Arm- und Gesichtsmotorik). Diese Eigenschaften teilt er mit Scores, die international in Studien zur Einschätzung der neurologischen Funktion nach Schlaganfall eingesetzt werden. Dazu zählen der MCANS (Middle Cerebral Artery Neurological Scale), der CNS (Canadian Neurological Scale) oder der SSS (Scandinavian Stroke Scale). Auch der Barthel Index betont stark die im täglichen Leben notwendigen motorischen Fähigkeiten.

Zur Erfassung der Armfunktion, deren Erholung im Rahmen dieser Arbeit das vordringliche Interesse galt, ist zusätzlich täglich ein motorischer Score nach Kunesch (Kunesch et al., 1995) erhoben worden, der spezifische Komponenten der motorischen Beeinträchtigung der Armfunktion testet. Dazu zählen Parese des Armes, Kraftminderung, Koordinations- und Feinmotorikstörungen, Apraxie, motorischer Hemineglect, subjektive Einschätzung der Armfunktion, sowie Muskeltonus- oder Reflexsteigerung. Die Autoren dieses Scores konnten zeigen, dass diese einzelnen Items in unterschiedlicher Art und Weise zur Erholung der motorischen Funktion nach einem Schlaganfall beitragen können (Kunesch et al., 1995). In einer Folgearbeit, in welcher der Kunesch Score evaluiert wurde, (Binkofski et al., 2001) wird hervorgehoben, wie stark die einzelnen Komponenten des Scores untereinander korrelieren. Es sind aber einige unabhängige Parameter gefunden worden, zu denen Apraxie, motorischer Neglect und Hemiparese gehören. Die ersten beiden sind weitgehend unabhängig von den übrigen Parametern, während die Hemiparese in der Akutsituation nach einem Schlaganfall zur Gruppe der stark untereinander korrelierenden Faktoren gehört. Diese Korrelationen der Parameter untereinander verändern sich im Laufe der Zeit. Während die Korrelation des motorischen Neglect mit Koordinationsstörungen und Veränderungen im Muskeltonus zunimmt, werden die Parese-abhängigen Korrelationen schwächer.

2.2.1.2 Motorischer Hemineglect

Der motorische Neglect ist von Castaigne und Laplane (Castaigne et al., 1970) definiert als ein Nichtgebrauch einer Extremität oder Seite bei spontanen Bewegungen, der, bei normaler Kraft und Geschicklichkeit, wie eine Hemiplegie imponiert und bei der Untersuchung dem Patienten eine ungewöhnlich starke Anstrengung abverlangt. Zu den 6 klinischen Kriterien gehören 1) Fehlen einer Hemiparese, 2) Fehlen von Muskeltonusveränderungen, 3) Fehlen von Pyramidenbahn Zeichen, 4) Reduktion spontaner Körperbewegungen der betroffenen Körperhälfte, 5) Auftreten von Körperbewegungen der betroffenen Seite nach starker Aufforderung und 6) Verlust der Lagerungsreaktion der betroffenen Gliedmaßen aus unbequemen Positionen heraus. Hinzu wird immer ein Fehlen sensibler Störungen

vorausgesetzt. Der motorische Hemineglect betrifft selten nur die obere Extremität isoliert, wobei diese meist stärker betroffen ist. Bei normaler Muskelkraft, unverändertem Muskeltonus und Reflexen kann ein motorischer Hemineglect gut von einer Hemiparese unterschieden werden. Liegen beide nebeneinander vor, bedarf es genauer Beobachtung und Untersuchung des Patienten, um beide Befunde differenzieren zu können.

In den ersten Publikationen des motorischen Hemineglect, die zunächst 3 Patienten mit Parietal- oder Temporallappen Läsionen, später weitere 3 Patienten mit Frontallappen Läsionen beschrieben, wird auch eine klinische Symptomatik geschildert, die ein Mischbild aus zumindest leichter Pyramidenbahnschädigung und motorischem Hemineglect darstellt (Castaigne et al., 1970;Castaigne et al., 1972). In weiteren Fallbeschreibungen von subcorticalem motorischen Hemineglect nach thalamischen Läsionen (Laplane et al., 1982;Laplane et al., 1986;Schott et al., 1981) bzw. von unilateraler Hypokinesie und motorischem Extinkt nach einer Läsion des Nucl. caudatus (Valenstein and Heilman, 1981) oder des vorderen Schenkels der inneren Kapsel (Laplane, 1990) werden stets diskrete bis deutliche Pyramidenbahn Zeichen oder Zeichen einer Hemiparese erwähnt. Das entscheidende ist stets die Diskrepanz zwischen der motorischen Unzulänglichkeit der Patienten aufgrund des motorischen Minder- oder Nichtgebrauchs einer Körperhälfte und dem geringen Ausmaß einer Pyramidenbahn Affektion.

Um eine Abgrenzung des motorischen Neglect von einem Nichtgebrauch aufgrund der Hemiparese treffen zu können, sind wir folgendermaßen vorgegangen. Die spontanen Bewegungen (Mitbewegen des Armes beim Sprechen, Gestikulieren usw.) sowie die bei bestimmten Handlungen (z.B. bei Lagerungswechsel) durchgeführten Bewegungen des betroffenen Armes sind registriert worden. Bei der körperlichen Untersuchung sind vom Patienten Bewegungen des ipsi- und des contraläsionalen Armes in das ipsi- und in das contraläsionale Halbfeld abverlangt worden. Dabei wurde zwischen normaler und starker Aufforderung unterschieden. Ferner wurde der Patient aufgefordert, die Finger des Untersuchers, die sich in den Handflächen des Patienten befanden, zu drücken (Bisiach and Vallar, 1988) sowie seine linke Hand mit der rechten zu berühren (Bisiach et al., 1986a). Festhalten und Hochziehen am Bettgalgen sowie die Schmerzreaktion wurden als weitere Kriterien eingesetzt (Binkofski et al., 2001;Kunesch et al., 1995). In vielen Fällen handelt es sich um einen polymodalen Neglect, der andere Modalitäten miterfasst. In dieser Studie wurden, wenn eine höhergradige Parese dies nicht unmöglich machte, einige Papier- und Bleistift-Tests eingesetzt. Dazu zählten „Line bisection“ (Albert, 1973), „Line and letter Cancellation task” (Gordon, 1984), „Copying and drawing“ (aus dem Behavioral Inattention

Test, BIT. (Wilson et al., 1987)), sowie der „Uhren-Test“, modifiziert nach Shulman (Shulman and Gold, 1993). Ein pathologischer Befund dieser Tests und der Verdacht auf einen motorischen Hemineglect in Kombination mit allenfalls diskreten Zeichen einer Pyramidenbahn Läsion wurde als weiteres Indiz für das Vorliegen eines motorischen Neglect gewertet. Zu den Kriterien der Diagnose „Neglect“ gehörte auch, dass die Patienten wach und orientiert waren.

2.2.1.3 Apraxie

Als weitere wichtige motorische Funktionsstörung, die ebenfalls im Kunesch Score untersucht wird, ist hier die Apraxie getestet worden. Dabei handelt es sich um eine meist bilateral auftretende Störung der Ausführung von Einzelbewegungen oder Bewegungsfolgen sowie eine Störung im zweckmäßigen Hantieren von Objekten. Dabei ist für die Diagnose der Apraxie sowohl eine beeinträchtigte Auswahl der motorischen Elemente, die eine Bewegung konstituieren, als auch die korrekte sequenzielle Anordnung dieser Elemente erforderlich (Poeck, 1997). Zur Apraxie-Testung ist der Florida Apraxia Screening Test (Rothi and Heilman, 1984) verwendet worden.

2.2.2 Accelerometrie

Eine zuverlässige Methode die Spontanmotorik von Patienten zu erfassen, ist die Applikation von Accelerometern, mit deren Hilfe die Dauer und das Ausmaß von Bewegungen registriert werden können. Im Rahmen dieser Arbeit sind Accelerometer (The Actiwatch Activity Monitoring System, Cambridge Neurotechnology, im folgenden in Tabellen, Bildern und zur Differenzierung der sechs eingesetzten Accelerometer mit AW abgekürzt) verwendet worden, um die Armbewegungen von Schlaganfallpatienten über eine definierte Zeitdauer zu verfolgen. Um das Ausmaß der Bewegungen der betroffenen und nicht betroffenen Seite zu vergleichen, sind den Patienten am ipsi- und am contraläsionalen Handgelenk die Accelerometer angelegt worden. Da für die Beurteilung der Accelerometer-Daten physiologische Parameter wie Alter und Händigkeit berücksichtigt werden müssen, ist der Edinburgh Händigkeits-Fragebogen (Oldfield, 1971) bei allen Patienten erhoben worden.
Das Accelerometer besteht aus einem Gehäuse, in dessen Inneren ein Sensor zur Registrierung von Beschleunigungen plaziert ist, das durch ein Armband an dem Patientenhandgelenk befestigt wird. Es sind insgesamt 6 Accelerometer verwendet worden, die meist in einer festen Kombination als Uhrenpaar zum Einsatz kamen.

Die aufgezeichneten Bewegungsdaten sind mit Hilfe eines „Readers“ und der entsprechenden Software jeweils nach ca. 24 Stunden abgelesen und für die Zeitdauer von insgesamt 7 Tagen (mindestens 5 maximal 16 Tage) eingesetzt worden.

Die verwendeten AW4-Modelle haben einen Speicher von 32 Kilobytes. Für die Aufzeichnung der Patientendaten wurde eine Abtast-Frequenz von 4 Werten por Minute gewählt. Die ausgelesenen Werte entsprechen jedoch nicht Beschleunigungswerten, sondern arbiträren Werten, die durch Kalibrierung in Beschleunigungen umgerechnet werden können.

2.2.2.1 Kalibrierung der Accelerometer

Da der Hersteller der Accelerometer, Cambridge Neurotechnology, den Algorithmus zur Umrechnung der von den Accelerometer herausgegebenen Werte in Beschleunigungen nicht offen legte, jedoch selber darauf verwies, dass jede der Accelerometer einen unterschiedlichen Kalibrierungsfaktor aufweisen kann, war es erforderlich, eine Kalibrierung selbst durchzuführen. Das Ziel war es, die Accelerometer untereinander vergleichen und absolute Beschleunigungswerte angeben zu können.

Mit dem gewählten Experimentaufbau konnten zugleich 3 weitere, wesentliche Fragen beantwortet werden:

a. Messen die Accelerometer in den 3 (6) Raumachsen gleich sensitiv?

b. Sind die Messungen reproduzierbar und damit die Accelerometer zuverlässig?

c. Wie geschieht die Aufzeichnung der Daten im Inneren der Accelerometer: Ist es ein Abtasten eines Momentanwertes nach der gewählten Epochenlänge (z.B.: 15 sec) oder integriert der Sensor über die Epochenlänge?

Es sind zwei unabhängige und sehr unterschiedliche Experimente mit dem Ziel der Kalibrierung durchgeführt worden. Zur Charakterisierung beider Experimente möchte ich auf die unterschiedlichen Bewegungsarten besonders hinweisen, die dazu gewählt wurden:

2.2.2.2 Experiment I:

Dieses Experiment, das mit Hilfe von Dr. Andrew Butler und Dr. Christian Dohle konzipiert wurde, ist in zwei Blöcke zu unterteilen, die auch an zwei verschiedenen Tagen im Forschungszentrum Jülich durchgeführt wurden. Im nachfolgenden wird von Experiment I (a + b) die Rede sein.

Experiment I a:

Die 6 Accelerometer sind hintereinander auf einer Metallstange angebracht worden. Diese war – zur Untersuchung der 3 Achsen der Accelerometer (Abbildung 2-1)- in drei verschiedenen Positionen an einen Roboterarm (Kawasaki Robotics GmbH, Germany) befestigt worden. Hierzu eine Skizze der Raumachsen der Accelerometer:

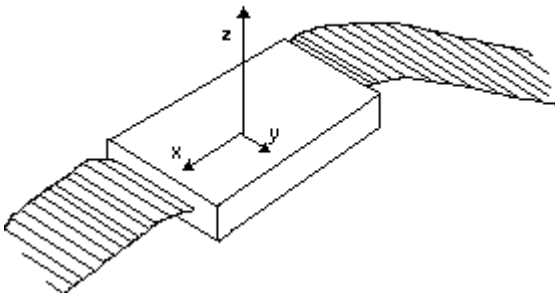


Abbildung 2-1 Accelerometer Raumachsen

Der Roboterarm bewegte sich nach oben und unten entlang eines Teilstückes einer kreisförmigen Bahn von 52° (Abbildung 2-2). Dabei erfuhren die Accelerometer eine Beschleunigung lediglich an den Umkehrpunkten der Bewegung.

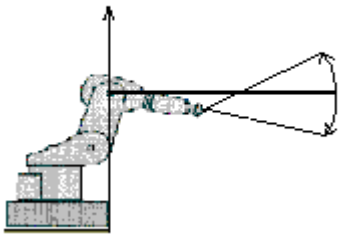


Abbildung 2-2 Roboterbewegung

Die Bewegung kann als Abfolge der folgenden Sequenzen gesehen werden:

- Bewegungsdauer 1 (BD 1): definiert als erste Abwärtsbewegung des Roboterarmes
- Ruhezeit 1 (RZ 1): eine auf 3 sec festgesetzte Pause nach der BD 1
- Bewegungsdauer 2 (BD 2): die nachfolgende Aufwärtsbewegung des Roboterarmes, die ebenso lang war wie die BD 1
- Ruhezeit 2 (RZ 2): eine Pause von 1 sec nach dem abgeschlossenen Bewegungszyklus
- Gesamtbewegungsdauer (GBD): Bewegungsdauer 1 (BD 1) + Bewegungsdauer 2 (BD 2)
- Gesamtruhezeit (GRZ): RZ 1 + RZ 2 von 4 sec

- Zykluszeit (ZZ): GBD + GRZ

In drei Messreihen mit verschiedenen Accelerometer Ausrichtungen (Bedingung 1-3) wurde die Dauer der Roboterbewegung variiert (Abbildung 2-3). In der ersten Bedingung (Bed.1) war die Metallstange senkrecht zum bewegten Roboter-Gelenk ausgerichtet gewesen, in der zweiten (Bed.2) lag sie um 90° gedreht und in der dritten (Bed.3) stellte sie eine Verlängerung des Roboter Armes dar.

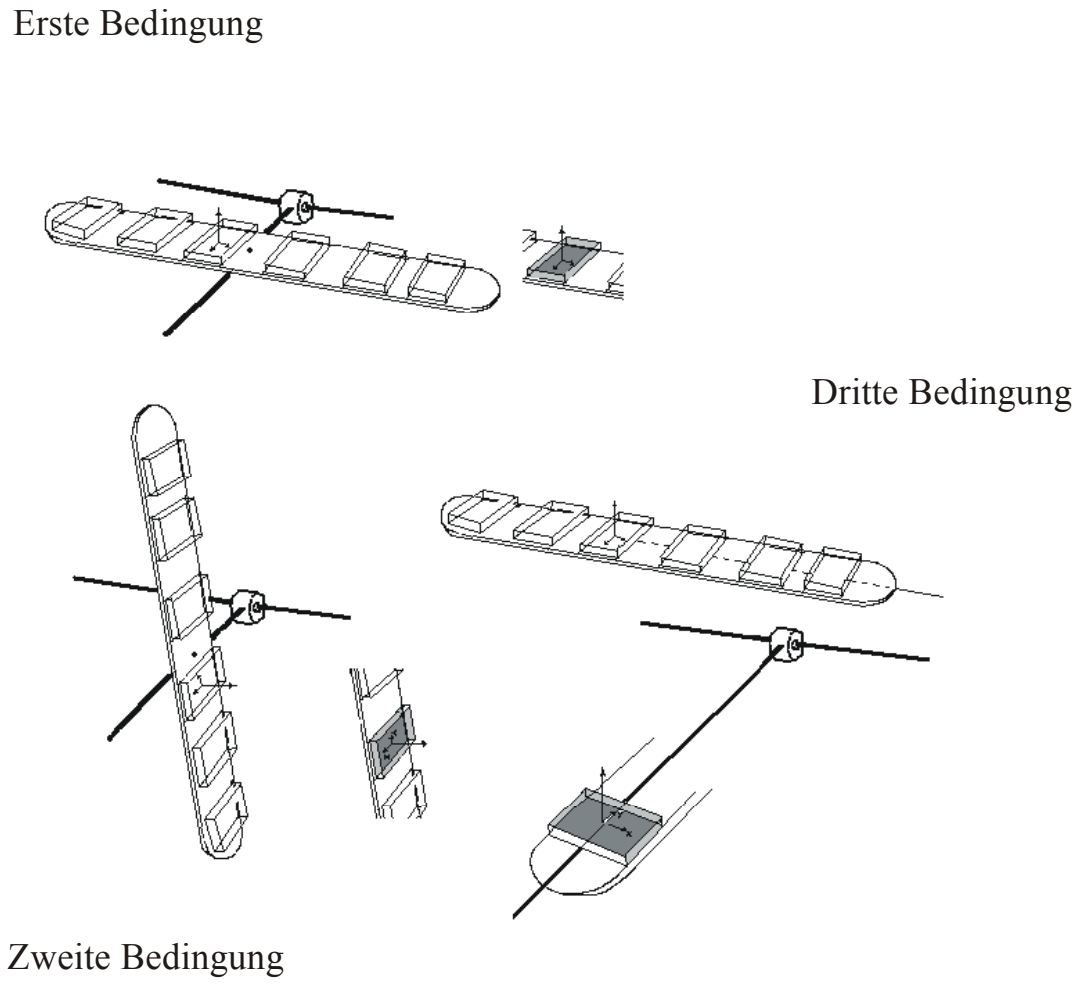


Abbildung 2-3 Bedingungen des Experimentes Ia

In Abhängigkeit von der Anordnung der Accelerometer für die Bedingungen 1-3 konnte zwischen 3 Beschleunigungs-Vektoren unterschieden werden, die den 3 Raumachsen der Accelerometer entsprachen (Tabelle 2-1).

	AW x-Achse	AW y-Achse	AW z-Achse
Exp. I Bed.1	zentrifugal	Torsion	tangential
Bed.2	zentrifugal	tangential	Torsion
Bed.3	tangential	zentrifugal	Torsion

Tabelle 2-1 Beschleunigungsvektoren und Accelerometerraumachsen im Experiment Ia.

Die Bewegung des Roboters bzw. der Accelerometer ist mit dem Optotrak System (Optoelectronic tracking system; Selspot II®, Pourtille, Sweden) aufgezeichnet worden. Dieses System liefert die Raumkoordinaten mit Hilfe von infrarot emittierenden Dioden (IREDs), die mit einer Abtastrate von 200 Hz die Positionen messen. Zwei IREDs sind auf den außen an der Metallstange gelegenen Accelerometer plaziert worden, die dritte Diode auf dem bewegten Roboter-Gelenk. So ermöglichte dieses System die exakte Berechnung der Bewegungs-Parameter für jede der 6 Accelerometer.

In jeder der 3 Bedingungen wurden 8 verschiedene Geschwindigkeiten à 5 Minuten Messzeit gewählt. Damit bestand dieses Experiment aus 24 Messungen.

Die Datenanalyse teilte sich in zwei Bereiche auf:

- Auswertung der Accelerometer-Daten
- Auswertung der Optotrak Daten.

Die Accelerometer-Daten enthielten 20 Werte pro Messreihe, von denen die ersten und die letzten 2 Werte verworfen wurden, um Randeffekte auszuschließen. Aus den verbliebenen Werten wurde für jede Messreihe ein Mittelwert und die dazugehörige Standardabweichung berechnet.

Die Auswertung der Optotrak-Daten wurde von Dr. C. Dohle vorgenommen. Er berechnete mittels MATLAB 4.2c (The Mathworks Inc., Natic, USA) aus den aufgezeichneten Daten und den Raumkoordinaten des Systems die Geschwindigkeiten und die Beschleunigungen für jeden Accelerometer. Da es sich bei der Roboter-Bewegung nicht um eine lineare Bewegung handelte, sondern um eine Bewegung, die einen Ausschnitt einer Kreisbahn nachfuhr, wurden die berechneten Beschleunigungen nachträglich in drei Vektoren des Raumes differenziert: einen tangentialen, zentrifugalen und einen Torsions-Vektor.

Dieses Experiment erbrachte folgende Ergebnisse:

1. Die mittleren Werte der Accelerometer steigen in Abhängigkeit von der Beschleunigung in einer nicht-linearen Art und Weise.

2. Die zwei- und dreidimensionalen Abbildungen und Regressionen zeigen, dass die Accelerometer in ihrer z-Achse am sensitivsten gemessen haben, während Bewegungen in den beiden anderen Achsen entweder keine oder nicht reproduzierbare Werte ergaben.
Der Experimentaufbau war aufgrund der kurzen Messzeit und der niedrigen Beschleunigungen nicht dazu geeignet, die Accelerometer untereinander zu vergleichen
Es ergeben sich wichtige Schlussfolgerungen:

1. Da das vorangegangene Experiment keinen Rückschluss auf die Vergleichbarkeit zwischen den Accelerometern zuließ, da die Zeitdauer der Geschwindigkeitsveränderung zu kurz war, ferner die Beschleunigung zu niedrig und damit das Rauschen zu hoch waren, wurde ein zweites Experiment mit längeren Messzeiten pro Messreihe geplant (ausgehend von 5 nun auf 30 min).
2. Die Regressionsanalysen der zwei- und dreidimensionalen Abbildungen wiesen darauf hin, dass die Accelerometer am empfindlichsten gegenüber tangentialen Bewegungen (AW z-Achse) sind. Auch dieses Ergebnis wurde für das nachfolgende Experiment genutzt, in dem nur Untersuchungen in der z-Achse durchgeführt wurden.

Experiment I b:

Bei dem zweiten Experiment war die Anordnung der Accelerometer sowie der Metallstange wie bei Experiment Ia, Bedingung 1 gewählt worden. Untersucht wurden nur Bewegungen in der z-Achse der Accelerometer. Auch die Auswertemethoden blieben dieselben. Die Messdauer in einer Messreihe wurde hier von 5 auf 30 min erhöht.
Das Hauptergebnis dieses Experimentes ist eine Reproduzierbarkeit der Messwerte für die Accelerometer, was eine notwendige Voraussetzung zur Akquirierung von Patientendaten ist. Ferner ergab sich eine gute Vergleichbarkeit der Accelerometer untereinander, was eine einheitliche Kalibrierungskurve für die Accelerometer voraussetzt. Doch wie im Experiment Ia ist der Bereich der gewählten Beschleunigungen zu niedrig, um eine vollständige Kalibrierungsfunktion berechnen und angeben zu können.

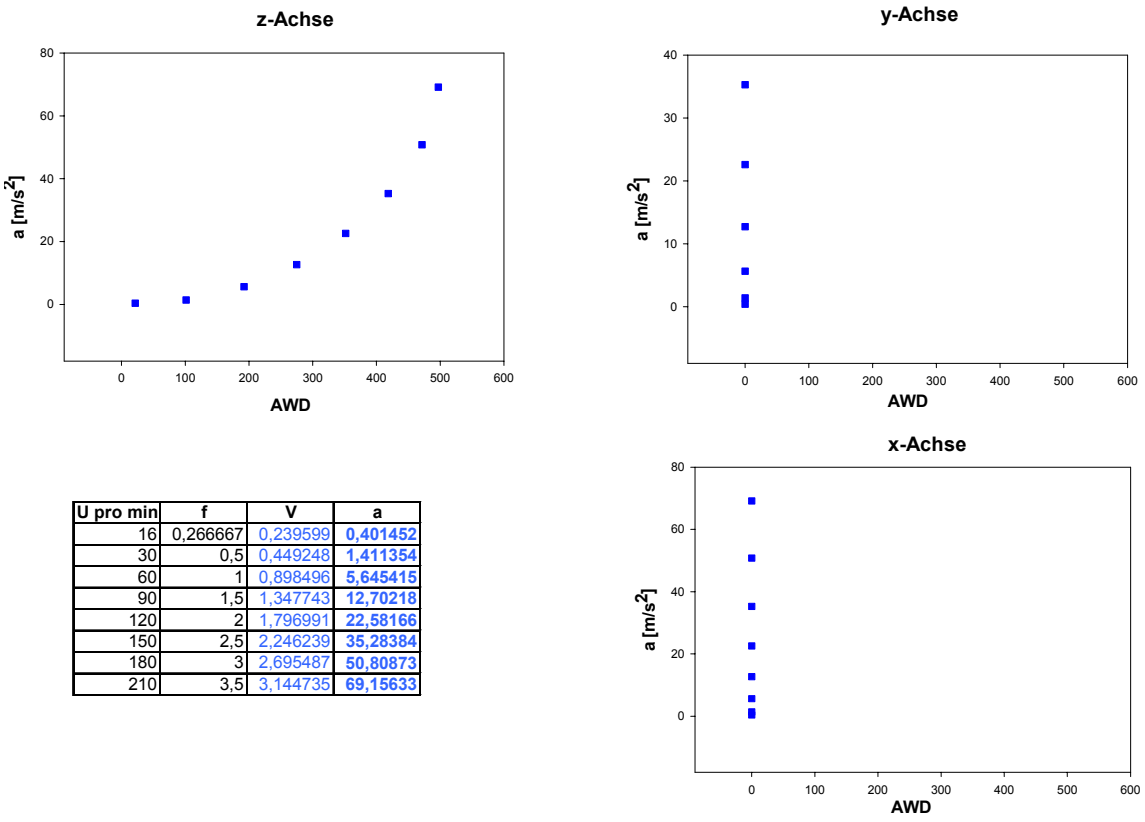
2.2.2.3 Experiment II:

Hierbei ist eine rotierende Scheibe mit dem Radius 0,143m verwendet worden, auf deren Zirkumferenz die Accelerometer plaziert wurden.
Die Accelerometer wurden so ausgerichtet, dass in jeder Messreihe nur eine Raumachse der Accelerometer aktiv werden konnte. Es wurden die 6 Accelerometer-Achsen untersucht: $Z_{1,2}$, $X_{1,2}$ und $Y_{1,2}$. Dies geschah durch die Ausrichtung des aktiven Vektors als Zentrifugalbeschleunigung auf die Mitte der Scheibe. Dies ist einer der wesentlichen

Unterschiede zum Experiment I, bei dem in einer Messreihe zwar eine Raumachse vorzugsweise aktiviert wurde, die übrigen jedoch nicht vernachlässigt werden konnten.
In jeder Messreihe wurden die Beschleunigungen kontinuierlich erhöht. Dies ist der zweite sehr wichtige Unterschied zum Experiment I, bei dem nicht die Beschleunigungen variiert wurden, sondern die Zeit, in der der Roboter-Arm seine Bewegung vollendete, und damit nur indirekt die Beschleunigungen in einer komplexen Überlagerung verschiedener Bewegungskomponenten gemessen wurden.
Die Rotation mit einer konstanten Beschleunigung stellt den wichtigsten Unterschied zum Experiment I dar. Aus der Art der Bewegung in Experiment I ergab sich, dass nur an den Umkehrpunkten der Roboter-Arm eine Beschleunigung erfuhr, in der überwiegenden Zeit der Bewegung jedoch keine Beschleunigungen auftraten, da die Geschwindigkeit konstant war. Hieraus folgte eine starke Verschlechterung des Signal-Rausch Verhältnisses: nur an den Übergängen traten Beschleunigungen auf – die meiste Zeit jedoch wurde von den Accelerometern über einen Bereich integriert, der keine Beschleunigungen aufwies.
Schließlich ist die Quelle der Bewegung, die beim Experiment II ausschlaggebend war, nämlich die Rotation einer Scheibe, zu erwähnen. Die ansonsten für Schleifvorgänge im technischen Labor der Universität genutzte rotierende Scheibe erreichte Beschleunigungen, die weitaus höher waren als die des Roboters.
Um sicherzugehen, dass die Scheibe die gewünschten Beschleunigungen in jeder Messreihe erbringen würde, markierten wir zunächst die Einstellungen der Maschine, aus denen die jeweiligen Umdrehungszahlen pro Minute resultierten. Dabei konnte eine hohe Genauigkeit der Einstellung sichergestellt werden, die durch kurzes Nachjustieren die gewünschte Umdrehungszahl genau anzeigte.
Die Kalibrierung erfolgte nur mit Beschleunigungen bis zu 80 m/s^2, um die Accelerometer vor zu hohen Umdrehungszahlen zu schützen. Die Ergebnisse dieses Experimentes bestätigten die Erkenntnis des Experimentes I, dass die Accelerometer bei sehr hohen Beschleunigungen in einen Sättigungsbereich kommen. Dies rührt wahrscheinlich daher, dass zur Messung der Beschleunigung Piezoelemente verwendet werden, die bei Beschleunigungsänderungen zusammengedrückt werden und somit eine veränderte Spannung induziert wird. Das Zusammendrücken kann aufgrund der festkörperspezifischen Eigenschaften nicht beliebig stark erfolgen, so dass mechanisch eine Sättigung erreicht wird.
Die Erkenntnis, dass die Accelerometer über einen Zeitraum integrieren und nicht einzelne Werte abgreifen, ist ein wichtiges Nebenergebnis des Experimentes II: beim Anhalten der rotierenden Scheibe, das weniger als 3 sec dauerte, dürfte bei einer Zeitpunktmessung nur

jeder 5-te Wert (15sec/3sec) eine Größe zwischen der eingestellten Beschleunigung und 0 erhalten. Da aber bei jedem Abschalten ein Zwischenwert auftrat, muss es sich um eine Mittelung über 15 Sekunden handeln.

Die nachfolgende Abbildung 2-4 zeigt die Ergebnisse des Experimentes. Es wird sichtbar, dass lediglich Beschleunigungen in der AW-z-Achse von den Accelerometern registriert werden. Die Sensibilität in Richtung Z_1 ist gleich der Empfindlichkeit, die in Richtung Z_2 gemessen wurde. Dabei zeigen die untersuchten Messgeräte fast kongruente Ergebnisse. Die x- und die y-Achsen können vernachlässigt werden.



U pro min	f	V	a
16	0,266667	0,239599	**0,401452**
30	0,5	0,449248	**1,411354**
60	1	0,898496	**5,645415**
90	1,5	1,347743	**12,70218**
120	2	1,796991	**22,58166**
150	2,5	2,246239	**35,28384**
180	3	2,695487	**50,80873**
210	3,5	3,144735	**69,15633**

Abbildung 2-4 Kalibrierungsergebnisse für die Actiwatches für die 3 Accelerometerachsen

Die Funktion, die den Verlauf der Accelerometer-Mittelwerte aus dem Kalibrierungsexperiment beschreibt, kann durch eine logarithmische Funktion in erster Näherung angepasst werden. Die Zuweisung der Patienten-Accelerometer-Werte zu den gesuchten Beschleunigungen erfolgt mit der Umkehrfunktion, einer Exponentialfunktion:

$$y = a * \exp^{b*x}$$

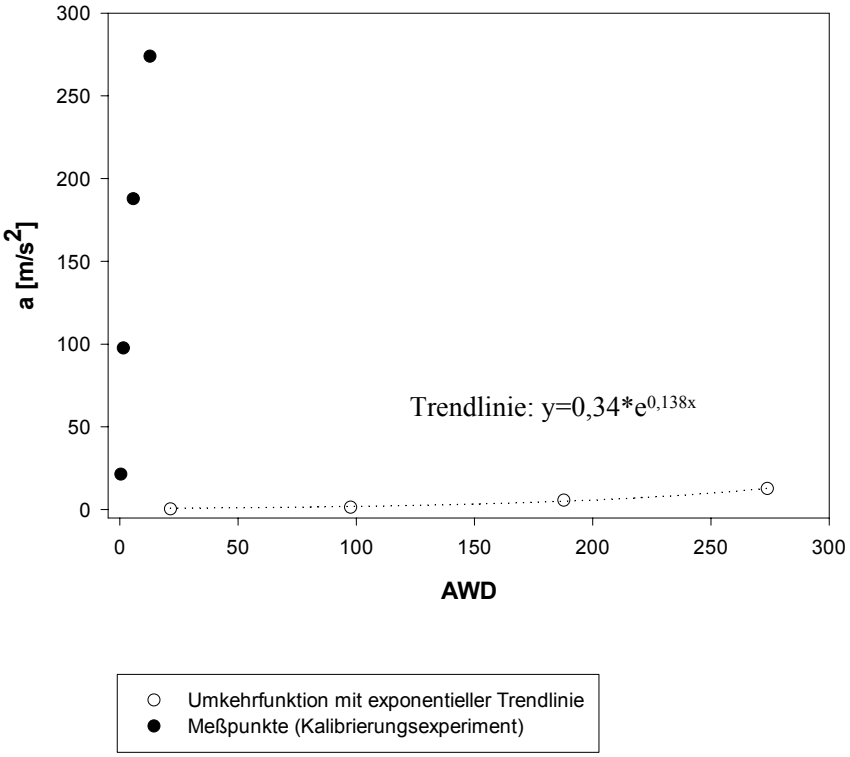


Abbildung 2-5 Kalibrierungskurve (ausgefüllte Kreise) mit Umkehrfunktion zur Umrechnung der Actiwatch-Daten in Beschleunigungen (leere Kreise)

2.2.2.4 Auswertung der Patienten-Daten

Zum Auslesen der Patienten-Daten (678 einzelne Dateien mit ca. 5760 Werten pro Tag, was 4 Werten in einer Minute entspricht) ist die Software des Herstellers verwendet worden. Die gespeicherten Daten sind mit einem von Dr. Raimund Kleiser und mir in MATLAB 6.1. geschriebenem Programm ausgewertet worden. Die einzelnen Schritte, die das Programm durchlief, können folgendermaßen zusammengefasst werden: die erste Funktion las die Daten ein und rief Unterprogramme auf, die gleich zu Beginn Artefakte bereinigten. Diese Artefaktminimierung schloss zwei Punkte ein. Zum einen wurden (im MATLAB Unterprogramm „datalimit.m“) alle Rohwerte mit dem nominellen Wert $n > 1000$ als Artefakte angesehen und in der Auswertung gleich 0 gesetzt. Dieser Grenzwert ergab sich aus der Auswertung der Häufigkeitsverteilung der Accelerometer–Daten aller Patienten-Dateien. Aus dieser wird erkennbar, dass nur 1,25% aller Messwerte oberhalb von 300 liegen, die insbesondere von Markern herrührten (also keine physiologischen Daten widerspiegeln) (Abbildung 2-6).

Die Accelerometer gehen für hohe Beschleunigungen in einen Sättigungsbereich über. Dies bedeutet, dass bei äquidistanten Veränderungen für höhere Beschleunigungen geringere Unterschiede in den AWD-Werten auftreten und diese somit einen größeren Fehler beinhalten. Daher wurden für die Kalibrierung nur die von uns ermittelten Kalibrierungswerte < 300 herangezogen.

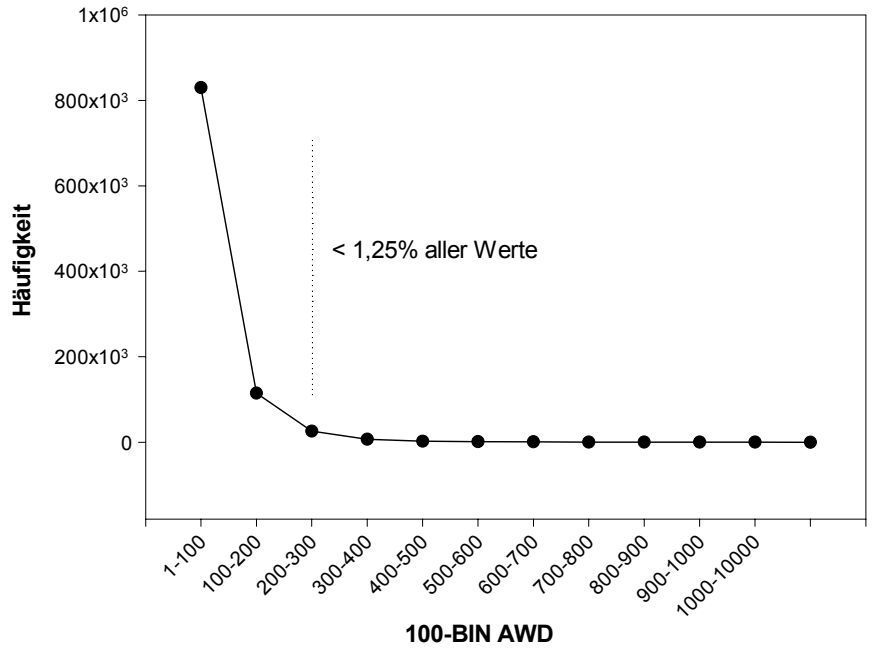


Abbildung 2-6 Häufigkeitsverteilung der AW-Messwerte

Zum anderen wurden alle Werte, die in den letzten 30 Minuten von den Accelerometern aufgezeichnet wurden, verworfen. Diese Maßnahme sollte der Tatsache Rechnung tragen, dass durch den Transport der Accelerometer zwischen dem Ort des Auslesens der Daten und dem Patientenbett nach einem Messtag eventuell Bewegungen registriert wurden, die nicht durch den Patienten selber verursacht wurden. Da ein verzögerter Messbeginn an den Accelerometern einstellbar war, musste dies nur beim Zurückbringen berücksichtigt werden. Schließlich wurde für die Auswerteschritte, deren Tagesverläufe relevant sind, die Kalibrierung mittels des MATLAB Programms „datacalibration.m“ vorgenommen. Die Umrechnung der Actiwatch-Daten in Beschleunigungen erfolgte mit der Exponentialfunktion $y = a*\exp^{b*x}$ mit a = 0,3379 und b = 0,0138. Aus der Umdrehungszahl der Scheibe und dem Scheibenradius wurden die Geschwindigkeit und die Beschleunigung berechnet ($v = 2\pi rf$, $a = v^2/r$). Anschließend segmentierte eine weitere Funktion („day_night_phases.m“) den Datensatz einer Tagesdatei in zwei Abschnitte, aus denen dann drei Beobachtungsintervalle

resultierten: die Tag-Phase (4:00-22:00 Uhr), die Nacht-Phase (22:00-4:00 Uhr), sowie die Gesamt-Tages-Phase (0:00-24:00 Uhr). Eine weitere Funktion („graphics_awd.m“) erstellte die graphische Ansicht der Rohdaten für die genannten Zeitabschnitte und diente der visuellen Kontrolle.

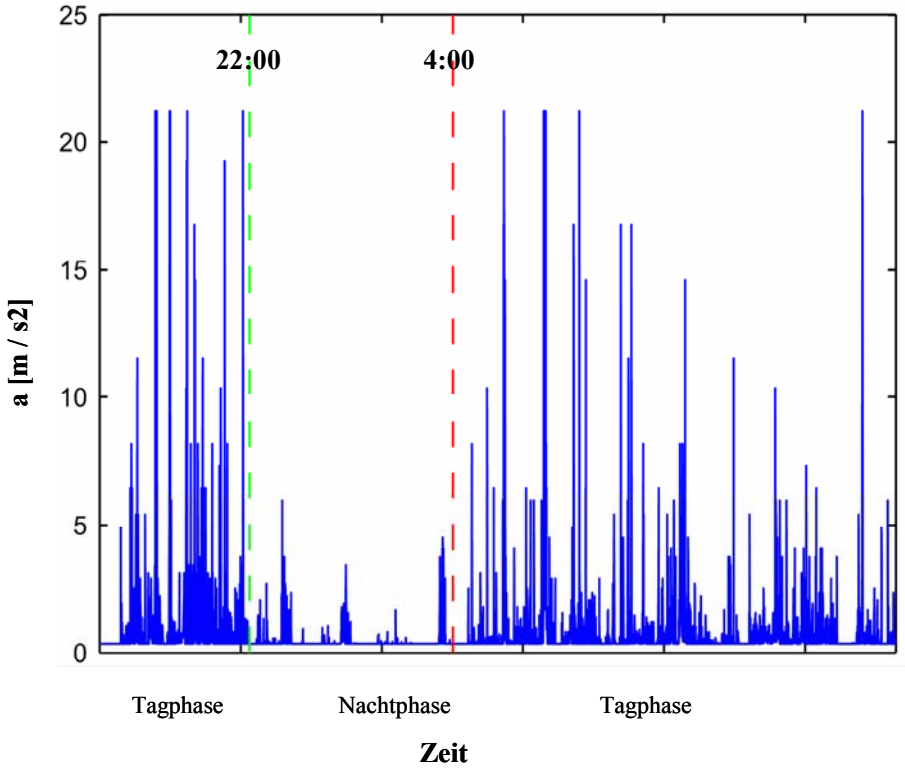


Abbildung 2-7 Accelerometer-Daten eines Patienten über einen Tag; grün und rot gestrichelte Linien grenzen die Zeitperioden ein; grün: Beginn der Nacht-Phase, rot: Ende der Nacht-Phase

Schließlich wurden für die Tag-, Nacht- sowie für die Gesamt-Tages-Intervalle der Mittelwert, die Standardabweichung, der maximale und der minimale Wert berechnet und abgespeichert („analysis_mean_awd.m“). Mit dem Programm „analysis_sequence_awd.m“ wurde die Sequenzlängenanalyse vorgenommen. Nach Festlegung eines bestimmten Schwellenwertes wurde berechnet, wie oft über- bzw. unterschwellige Werte bestimmter Länge vorkamen. Diese wurden als Histogramme aus den Rohdaten bestimmt.

2.2.3 Die Volumetrie der Läsionen anhand kernspintomographischer Aufnahmen

2.2.3.1 Grundlagen perfusions- und diffusionsgewichteter Bildgebung (PWI / DWI)

Aufgrund der rasanten technischen Entwicklungen im Bereich der Kernspintomographie und der damit verbundenen Möglichkeiten auf dem Gebiet der Schlaganfallforschung wurde die Magnetresonanztomographie mittels perfusions- und diffusions-gewichteter Bildgebung verwendet.

2.2.3.1.1 Perfusionsbildgebung

Die Perfusion ist bestimmt durch den Nährstofftransport in das Kapillarblut. In den perfusionsgewichteten Aufnahmen (PWI: Perfusion-weighted imaging) wird die Passage eines Kontrastmittels durch das Gehirn gemessen. Dazu werden nichtdiffusionsfähige intravaskuläre Kontrastmittel verwendet, z.B. Gadolinium oder endogene Kontrastmittel. Die Parameter, die dabei erhoben werden können, sind das relative regionale cerebrale Blutvolumen (rCBV [ml/g]), der relative regionale cerebrale Blutfluss (rCBF [ml/g/s]), „Time to peak“ (TTP), die Zeit gemessen vom Beginn des Scans bis der Kontrastbolus sein Maximum erreicht, und „Time of arrival“ (TO) die Ankunftszeit des Kontrastbolus. Das PWI-Volumen beschreibt in der Akutphase das Volumen des ischämischen Areals. Es bildet die abnorme Durchblutung, nämlich die Minderdurchblutung in den betroffenen Hirnregionen ab. Dabei wird das tatsächliche Infarktvolumen zwar meist überschätzt, das funktionelle Defizit des betroffenen Hirngewebes jedoch recht genau wiedergegeben (Neumann-Haefelin et al., 1999;Wittsack et al., 2002). Somit erfasst die Perfusionsbildgebung Hirnregionen, die noch potentiell in den ischämischen Nervenzellverband rekrutiert werden können – ermöglicht also die individuelle Abschätzung einer Infarktexpansion.

2.2.3.1.2 Diffusionsbildgebung

Die Diffusionsbildgebung zeigt bereits irreversibel geschädigtes Gewebe an. Die DWI-Aufnahmen basieren auf Messungen relativer Bewegungen von Wasserprotonen (Brownsche Molekularbewegung), die das MR-Signal liefern. Dabei sind die Diffusionskoeffizienten D und ADC („Apparent diffusion coefficient“, der scheinbare Diffusionskoeffizient, der das Ausmaß der Diffusionseinschränkung quantitativ wiedergibt) definiert als die Verschiebung pro Zeiteinheit. Sie werden aus zwei Messungen mit und ohne Diffusionsgewichtung berechnet (Barest et al., 1998). Dabei wird eine Konstante „b“ variiert, die die Stärke und die

Dauer eines magnetischen Feldgradienten widerspiegelt. Verschiedene Gewebe, so auch der Liquor, die graue und weiße Substanz, haben unterschiedliche Diffusionskoeffizienten. Die Veränderungen des ADC im infarzierten Gewebe wurden zuerst 1990 von Moseley et al. beschrieben (Moseley et al., 1990). In einem Okklusionsmodell bei Katzen wurde gezeigt, dass nach einer kompletten Unterbrechung der Blutzufuhr zum Gehirn der Diffusionskoeffizient bereits nach 45 min Veränderungen aufweist. Damit erwies sich die Diffusionsbildgebung sensitiver als die konventionelle T_2-gewichtete Aufnahme. Weitere Untersuchungen konnten zeigen, dass die hyperintensen Veränderungen des Diffusionskoeffizienten reversibel sein können, wenn die Ischämie durch eine Reperfusionsmaßnahme schnell beendet werden kann (Minematsu et al., 1992;Mintorovitch et al., 1991). Diese Situation ist beim Menschen nicht bekannt, da derartige Versuche nicht durchgeführt werden können. Dennoch konnte gezeigt werden, dass irreversible Diffusionsabnormalitäten 90 min nach Beginn gut dokumentierter ischämischer Ereignisse auftreten.

Die Veränderungen des Diffusionskoeffizienten können folgendermaßen erklärt werden: Im Zustand der Ischämie ist die Sauerstoff- und Glucose-Zufuhr zum Hirngewebe reduziert. Daraus resultiert eine verminderte Bildung energiereicher Phosphate, vor allem des Adenosintriphosphats. Dies führt zum Zusammenbruch der energieabhängigen Ionenpumpen, vor allem der Na^+/K^+-ATP-ase. Das Ionengleichgewicht wird entscheidend verändert und es kommt zum Nettofluss von Wasser aus dem Extrazellulär- in den Intrazellulärraum. Die Folge ist ein zytotoxisches Ödem (Hossmann et al., 1977;Hossmann and Hoehn-Berlage, 1995). Das veränderte Verhältnis von intra- zu extrazellulärem Wasser führt zu einer Abnahme der Wasserdiffusion und damit der Protonenbewegung, was wahrscheinlich nicht die einzige, aber zumindest eine der Hauptursachen dafür ist, dass der intrazelluläre Diffusionskoeffizient gegenüber dem extrazellulären Koeffizienten abfällt (andere mögliche Gründe für den Abfall des ADC: sinkende Temperatur in dem ischämischen Hirngewebe; geminderte Perfusion, die zu einer abnehmenden molekularen Bewegung führt; Veränderungen in der Membranpermeabilität). Daraus resultiert in der DWI-Bildgebung eine hyperintense Signalanhebung, während der ADC der intrazellulären Protonen abnimmt.

Aus zahlreichen Untersuchungen weiß man, dass der Diffusionskoeffizient bzw. die berechneten ADC-Karten zeitlichen Veränderungen unterliegen. Typischerweise ist der ADC in den ersten Tagen nach Auftreten eines ischämischen Schlaganfalls um 30-60% reduziert (Schlaug et al., 1997). Dargestellt wird dieser ADC-Abfall als ein dunkles Farbsignal, das bis zu 6 Tagen persistiert (Schlaug et al., 1997). Obwohl eine absolute Schwelle in der ADC-

Reduktion, die das Eintreten irreversibler Gewebsschädigung vorhersagen würde, nicht existiert, ist man sich doch darüber einig, dass eine frühzeitige Normalisierung des ADC-Wertes in den ersten Stunden ein verlässlicher Indikator cerebraler Erholung ist. In den nachfolgenden Tagen kommt es zu einer Pseudonormalisierung und schließlich zu einem Anstieg des ADC in der chronischen Phase (Chien et al., 1992;Schlaug et al., 1997).

Die Sensitivität und Spezifität der DWI-Aufnahmen bei einem akuten Schlaganfall liegt bei > 95%. Damit ist diese Methode dem CT und den Routine-MRT-Aufnahmen überlegen (Schaefer, 1997). Darüber hinaus bieten die DWI-Aufnahmen eine Differenzierung zwischen frischen und alten Infarkten (Warach et al., 1992). Aus Tierexperimenten weiß man, dass die nach einer frühen Reperfusion beobachtete Reversibilität der DWI-Läsion kein positiver Prädiktor für eine gute Prognose oder Gewebserholung ist. Im Gegenteil: nach einer Ischämiezeit von über 30 min werden die DWI-Läsionen in das Infarktareal eingeschlossen und können – unabhängig davon, ob sie nach früher Reperfusion reversibel sind oder nicht – durch die Reperfusion alleine nicht gerettet werden (Neumann-Haefelin et al., 2000a).

2.2.3.1.3 PWI-DWI-Relation

Die kombinierte Beurteilung der Diffusions- und der Perfusionsbildgebung liefert weitere Interpretationsmöglichkeiten der Vorgänge, die beim ischämischen Schlaganfall eine Rolle spielen. So wurde gezeigt, dass die in der Diffusionsbildgebung beobachteten Veränderungen meist nicht das komplette Ausmaß des Infarktvolumens wiedergeben (Sorensen et al., 1996), sondern eher den ischämischen Kern der Läsion anzeigen (Schlaug et al., 1999). Umgekehrt sind die sich in der Perfusionsbildgebung abzeichnenden Abnormalitäten größer als tatsächliche Infarktvolumen. Sie können, müssen aber nicht, in das strukturell geschädigte Areal (DWI) einbezogen werden. Ob es sich um permanent oder reversibel ischämisches Gewebe handelt, hängt sowohl vom Ausmaß als auch von der Dauer der Ischämie ab. Aus dem Größenverhältnis der DWI- zu den PWI-Veränderungen ergeben sich einige Kategorien der Gewebsschädigung: 1) das DWI- entspricht dem PWI-Läsionsvolumen, 2) PWI > DWI, 3) PWI < DWI, 4) keine DWI-Läsion bei einem vorhandenen PWI-Defizit und 5) DWI-Veränderung ohne PWI-Defizit.

Die im ersten Fall vorgestellte Konstellation resultiert meist in einem leichten finalen Volumenwachstum. Eine Hypothese, die diesen Vorgang zu erklären vermag, basiert auf der Annahme, dass das infarzierte Gewebe exzitotoxische Substanzen produziert, die in das umgebende Gewebe diffundieren und über eine Kaskade molekularer Vorgänge einen sekundären Infarkt triggern (Barest et al., 1998). In der zweiten Kategorie wird ein

„Mismatch“ beschrieben, bei dem ein irreversibel geschädigter ischämischer Kern vom wesentlich größerem Perfusionsdefizit, das ein „Tissue at Risk“ demarkiert, umgeben ist. Häufig weitet sich der strukturelle Schaden in das perfusionsgestörte Areal aus (Hossmann, 1994). Es kommt dann zu einem finalen Volumenwachstum (Karonen et al., 1999). Die Schwere des Perfusionsdefizits konnte als ein wichtiger Faktor für das Ausweiten des Infarktareals gewertet werden. Bei Patienten, deren TTP (6 sec)-Volumen größer war als das initiale DWI-Volumen, kam es in 75% zu einem weiteren Volumenwachstum, während dieses bei Patienten, deren 6-sec-TTP-Volumen kleiner als die initiale DWI-Läsion war, nur in 12,5% vorkam (Neumann-Haefelin et al., 1999). In der dritten Gruppe ist bereits eine Reperfusion eingetreten, die eine permanente Gewebsschädigung nicht verhindern konnte. Die vierte Kategorie spiegelt die frühe Situation wider, wenn bei einer akuten arteriellen Okklusion die Perfusion bereits gestört ist, sich jedoch noch nicht im strukturellen Schaden niedergeschlagen hat. Im Fall 5) ist umgekehrt die Ursache des ischämischen Schlaganfalls behoben (z.B. ein verschließender Embolus ist iatrogen oder durch körpereigene Prozesse aufgelöst worden), doch das Diffusionsdefizit blieb bestehen.

Rordorf et al. konnten zeigen, dass einigen der erwähnten Kategorien ACM-Infarktmuster zugeordnet werden können (Rordorf et al., 1998). Bei angiographisch bestätigten Media-Hauptstammverschlüssen beobachtete er häufige Progression des Infarktes in das umgebende minderperfundierte Gewebe. Ein Volumenwachstum konnte von Schwamm et al. vor allem bei Patienten gezeigt werden, die sehr schnell nach Auftreten klinischer Symptome untersucht wurden (Schwamm et al., 1998). Andere Studien (Baird et al., 1997;Karonen et al., 1999) stellten heraus, dass dieses Wachstum am ersten bzw. zweiten Tag nach Auftreten klinischer Symptome stattfindet.

Damit wird ein Zeitfenster für die potenzielle Nutzung neuroprotektiver Substanzen definiert. Tong et al. demonstrierten eine Korrelation des DWI- und PWI-Läsionsvolumens mit dem klinisch-neurologischen Befund nach 24 Stunden und der Infarktgröße nach einer Woche (Tong et al., 1998). Neumann-Haefelin et al. konnten eine Korrelation des TTP-4sec-Volumens mit dem funktionellen Defizit, gemessen anhand des ESS, erbringen (Neumann-Haefelin et al., 1999). Eine weitere Differenzierung der Infarktätiopathogenese (Patienten mit oder ohne ACI-Prozess) erbrachte neue Erkenntnisse hinsichtlich des beobachteten DWI/PWI „Mismatch“ und seiner Bedeutung für den endgültigen Gewebsschaden (Neumann-Haefelin et al., 2000b). Es konnte gezeigt werden, dass trotz eines größeren DWI/PWI „Mismatch“ bei Patienten mit ipsilateraler ACI-Stenose der Großteil dieses „Mismatch“ nicht gefährdet ist, irreversiblen Gewebsschaden zu erleiden, da es sich in der Peripherie der „Mismatch“-Region

um eine Zeitverzögerung des Bolus handelt, der durch turbulenten Fluss um Stenosen oder Kollateralen entsteht.
Die grundsätzliche Bedeutung einer solchen Kategorisierung liegt in der Perspektive entscheiden zu können, ob im Einzelfall ein spezifisches therapeutisches Vorgehen, wie es die Frühoperation der Carotiden sein kann, gerechtfertigt ist oder nicht.

2.2.3.2 MRT-Messprotokoll

Die Aufnahmen wurden durchgeführt mit einem 1,5-Tesla-Ganzkörper-MR-Scanner (Siemens Magnetom Vision), ausgestattet mit einem Gradienten-Overdrive (EPI-Booster) und einer Standard Kopf-Spule. Die Akutmessung, die möglichst innerhalb von 24 Stunden nach Einsetzen der Symptome stattfand, beinhaltete eine konventionelle T_2-gewichtete axiale Turbo Spin-Echo Sequenz (T_2WI), eine axiale diffusionsgewichtete echo-planare Sequenz (DWI), sowie eine axiale echo-planare perfusionsgewichtete Sequenz (PWI). Die gesamte Messzeit des akuten Stroke Protokolls (inclusive einer MRA) betrug ca. 20 min. Die Kontroll-Untersuchung erfolgte meist 5 bis 15 Tage nach Auftreten des Schlaganfalls und bestand aus einer T_2-Messung, in den meisten Fällen (ab März 2000) aus einer FLAIR, sowie einer DWI und evtl. einer PWI-Messung.
Die T_2 Sequenz besteht aus 20 Schichten (Dicke 5 mm) mit einem Schichtabstand von 1,5 mm, einem „Field of View“ (FOV) von 240 mm und mit einer Matrix von 345*512 Pixel.
Jede der 20 axialen DWI Schichten (Schichtdicke 5 mm, Schichtabstand 1,5 mm, TE 103 ms, FOV 240 mm, Matrix 96*128), wurden mit den b-Werten 0 und 1000 s/mm^2 in den drei Raumkoordinaten (x,y,z) aufgenommen. Die Perfusionsaufnahmen (Gradienten Echo, 12 Schichten, Schichtdicke 5 mm, Schichtabstand 1,5 mm, TE 54 ms, FOV 240 mm, Matrix 128*128) bestanden aus 40 T_2*-gewichteten Aufnahmen, die in 2 sec Intervallen aufgezeichnet wurden. Das Kontrastmittel (15 ml Gd-DTPA) wurde mit dem 4. Scan mit einer Geschwindigkeit von 5 ml/s injiziert.

2.2.3.3 Auswertung

Die weiterführende Auswertung der 3D-Volumendatensätze erfolgte von Dr. Afra Ritzl auf einer Sun UltraSparc Workstation. Das Volumen der Läsion, wie sie sich in DWI und PWI darstellt, wird für die Akutphase bestimmt.
In der verwendeten DWI-Sequenz wird der Diffusionstensor durch Messung in drei Raumrichtungen angenähert. Jede Messung resultiert daher in drei Volumendatensätzen. Von Interesse bei der Schlaganfallsdiagnostik ist der isotrope Anteil der Diffusion, der durch

voxelweise Mittelwertsbildung über die drei Datensätze ermittelt wird. Die so berechneten 3D-Bilder werden als DWI-trace-Karten bezeichnet. Aus diesen Karten wird nach jeder Messung auch eine ADC-Karte berechnet. Technisch erfolgt die Volumenbestimmung des strukturell geschädigten Gewebes nach Bildgrauwerten. Da sich graue und weiße Substanz in den ADC-Karten im Unterschied zu den DWI-trace-Karten in ihrer Grauwertdarstellung differenzieren lassen, werden erstere für die Volumetrie verwendet.

Eine standardisierte semiautomatische Volumenbestimmung wird durch eine Methode der Schwellwertsetzung erreicht. Gewebe, das durch einen Grauwert repräsentiert wird, der den der contraläsionalen Seite um 20% übersteigt, wird als zur Läsion zugehörig eingestuft (Wittsack et al., 2002). Es wird folgenderweise vorgegangen: Mit dem Programm MPItool (Advanced Tome Vision) wird der mittlere Grauwert auf der contraläsionalen Seite in jeder Schicht der DWI-trace-Karte durch manuelles Legen eines „Region of Interest“ (ROI) in der zur Läsionslage gespiegelten Position bestimmt. Basierend auf diesem mittleren Grauwert wird der 20% höhere Schwellenwert für die ipsiläsionale Seite berechnet. Die Anzahl der Pixel pro Schicht, die in ihrer Intensität diesen Schwellwert überschreiten, wird ermittelt. Bei bekannten Voxel-Dimensionen wird aus Pixel-Zahl pro jeweilige Schicht direkt das so definierte Läsionsvolumen berechnet. Die Voxel-Dimensionen innerhalb der Schicht ergeben sich durch Division aus dem „Field of View“ und der Matrix-Größe. Die dritte Voxel-Dimension entspricht der Summe aus Schichtdicke und Schichtabstand.

Aus den PWI-Daten wird das Volumen bestimmt, das in der Akutsituation Minderperfusion aufweist. TTP-Karten lassen sich in der Akutsituation rasch berechnen und erlauben eine semiautomatische Schwellwertmethode für die Volumetrie analog zu der in der DWI verwendeten. Daher werden sie hier den anderen aus der PWI zu berechnenden Karten wie rMTT, rCBV und rCBF vorgezogen. Wie schon beschrieben geben die TTP-Karten die Zeitverzögerung wieder, mit der das Signal des applizierten Bolus im jeweiligen Volumenelement des Gewebes seine maximale Höhe erreicht. Die Differenz dieser Zeitpunkte in verschiedenen Arealen kann daher in absoluten Zeiteinheiten angegeben werden.

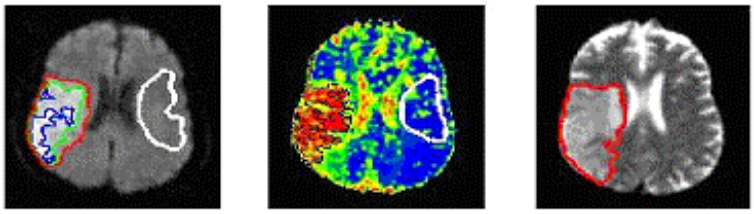


Abbildung 2-8 Bestimmung der Läsionsvolumina anhand der TTP-, DWI- und T_2-Karten. Rot: Läsionsrand, weiß: Kontroll-ROI (Wittsack et al., Radiology 2002)

Für die Auswertung der PWI-Volumina wird ein absoluter Schwellenwert von 4 sec bzw. 6 sec Differenz zum contralateralen Referenzwert gesetzt (Neumann-Haefelin et al., 1999;Wittsack et al., 2002). Es zeigt sich, dass nur ein einziger Referenzwert (einer Schicht) auf der contralateralen Seite aus einem manuell festgelegten ROI erforderlich ist. Das Volumen wird bei bekannter Voxelgröße aus der Zahl der über dem Schwellenwert liegenden Voxel bestimmt.

Das Läsionsvolumen aus den Kontrollmessungen nach etwa einer Woche wird sowohl für die T_2-Karten als auch die FLAIR-Karten durch manuelles Abgrenzen des Areals (was hier aufgrund der leichteren Abgrenzbarkeit besser als bei den Akutbildern möglich ist) erfasst, das vom Beobachter in jeder individuellen Schicht der 3D-Daten als zur Läsion gehörig eingestuft wird. Hierfür wird ebenfalls das Programm MPItool verwendet. Auch hier wird durch Multiplikation der so bestimmten Voxel-Anzahl mit der Voxel-Dimension das betroffene Volumen bestimmt.

2.2.4 EEG

Die nachfolgenden Erläuterungen zur verwendeten EEG-Methode beruhen auf den Erkenntnissen der Arbeitsgruppe um M. Siebler und sind in der Dissertation von V. Jovanovic (Jovanovic, 2004) ausführlich beschrieben.

Das EEG ist neben dem MRT ein weiterer Parameter, der sowohl physiologische als auch pathologische Vorgänge messen kann. Die spontane elektrische Hirnaktivität ist u.a. von der Hirnperfusion und Oxygenation abhängig. Sie verändert sich noch bevor irreversible strukturelle Läsionen auftreten. Es können sowohl Allgemeinveränderungen als auch Herdbefunde erhoben werden. Das EEG wird von einigen Autoren als eine zuverlässige Methode beschrieben, um ein funktionelles „Outcome“, sowie das Infarktvolumen vorherzusagen (Cillessen et al., 1994;Giaquinto et al., 1994).

Konventionelle 16-32-Kanal-Registrierungen und deren Interpretationen sind zeitaufwändig und bedürfen Expertenwissens. Darüber hinaus sind bisher keine Parameter, die speziell zur Beurteilung eines akuten Schlaganfalls dienlich sein könnten, aus dem EEG-Signal bestimmt worden. Ausgehend von der Annahme, dass eine Ischämie, die eine Hemisphäre betrifft, sich in der Veränderung der spontanen EEG-Symmetrie zwischen der ipsi- und contraläsionalen Hemisphäre widerspiegelt, ist von der Arbeitsgruppe Siebler ein neues 2-Kanal-EEG entwickelt worden, das die interhemisphärische Synchronizität in einem Frequenzband von 7-15 Hz misst. Diese Methode vereinigt die Informationen, die im Spektrum von EEG-Mustern enthalten sind, zu drei quantitativen Indices (Bereich 0-100). Zwei dieser Indices ($HI_{L,R}$) charakterisieren die Aktivität der linken bzw. der rechten Hemisphäre, während ein interhemisphärischer Index (ISI) die Synchronizität beider Hemisphären ermittelt. Diese Indices sind bei Schlaganfallpatienten mit einer mittleren Latenz von 26 Stunden nach Einsetzen der klinischen Symptomatik, sowie bei Kontrollprobanden eingesetzt und untersucht worden.

Es zeigte sich, dass der ISI trotz Fluktuationen im EEG-Spektrum bereits nach drei Minuten Messdauer einen stabilen Wert erreicht. Bei gesunden Kontrollprobanden ist ein ISI von 68 (SDW:12) ermittelt worden. Bei ausgedehnten hemisphärischen Infarkten lag der ISI bei 4 (SDW:5) und die Hemisphärenindices im Mittel bei 11 (SDW: 11). Der ISI korreliert gut mit dem ESS ($r = 0,87$) und mit dem TTP ($r = 0,85$). Er hat einen hohen prädiktiven Wert für das Fehlen einer großen hemisphärischen Läsion. Somit sind die Parameter ISI und HI gut geeignet, signifikante Perfusionsdefizite sowie große ischämische Läsionen nachzuweisen.

2.2.4.1 EEG-Messapparatur

Als Elektroden werden Silberchloridelektroden benutzt, die an die Kopfhaut mittels einer Elektrodenpaste geklebt werden. Sie werden nach dem 10/20 System zwischen C3 und T3 gegen M1 und zwischen C4 und T4 gegen M2 angebracht. Eine Elektrode an der Stirn dient als Erde. Hiermit wird das Versorgungsgebiet der A.cerebri media der linken bzw. rechten Hemisphäre abgedeckt. Die Patienten sind gebeten worden, für die Untersuchungsdauer von 10 min mit geschlossenen Augen, entspannt, ruhig und wach auf dem Rücken zu liegen.

Das analoge elektrische Signal wird mit einem Bandpass zwischen 1 Hz und 40 Hz gefiltert und 20.000-fach verstärkt. Die Elektroden-Kopfhautimpedanzen werden vor und nach der Registrierung überprüft, um sicher zu gehen, dass sie unterhalb 5 kOhm liegen. Die Signale werden mit einer Abtastrate von 160 Hz (A/D Wandler STAC, Erkrath, Germany) digitalisiert und auf der Festplatte eines PCs für weitere Analyseschritte gespeichert.

2.2.4.2 EEG Artefaktbereinigung

Das EEG-Signal kann mit einer Vielzahl verschiedener Störquellen kontaminiert sein, so dass es für eine weitere Analyse nicht mehr geeignet ist. Zu diesen Artefakten gehören Augen- oder Kopfbewegungen, Kauen, Sprechen oder Lachen, EKG-Interferenzen, sowie externe elektrische Störungen. Die Bereinigung von solchen Artefakten beinhaltet zwei Mechanismen: Blöcke, die ein Signal beinhalten, das eine bestimmte Amplitudenschwelle überschreitet (200 μV), werden verworfen. Es werden auch alle Blöcke ausgeschlossen, die einen hohen Anteil an konstanten Epochen enthalten, die z.B. durch Störungen im Verstärkerbereich (Wackelkontakte) oder mangelnden Elektroden-Haut Kontakt hervorgerufen werden.

2.2.4.3 EEG-Analyse

Im Allgemeinen wird das EEG bei geschlossenen Augen von sogenannter Alpha-Aktivität (α) dominiert, die hauptsächlich im Frequenzbereich von etwa 8–12 Hz auftritt. Die Gesamtaktivität ist aus vielen Frequenzanteilen zusammengesetzt, von denen einige synchron, d.h. in beiden Hemisphären gleichzeitig auftreten, während andere nur von einer Hemisphäre generiert werden. Um Frequenzkomponenten in einem fortlaufenden EEG-Signal identifizieren zu können, muss dieses über ein Zeitintervall (Epoche) T abgetastet werden. Die Länge dieses Intervalls legt die Frequenzauflösung df=1/T fest.

Aufgrund des sehr dynamischen Verhaltens des spontanen EEG-Signals, das sich auf einer Zeitskala von einer Sekunde ändert, ist eine Auflösung von unter einem Hertz erstrebenswert. Dazu müsste die Intervalllänge entsprechend auf >1 Sekunde verlängert werden, was wiederum eine seltenere Ermittlung der Frequenzzusammensetzung zum Nachteil hätte.

Dem kann man dadurch entgegenwirken, dass sich aufeinanderfolgende Epochen überlappen. Die Arbeitsgruppe um Siebler hat als Optimum eine Epochenlänge von T=4 Sekunden mit 50% Überlapp gefunden, so dass die EEG-Eigenschaften alle 2 Sekunden komplett berechnet werden und die Frequenzauflösung 0,25 Hz beträgt. Bei einer Abtastrate von 256 Hz beträgt demnach die Blocklänge einer Epoche 1024 Punkte, die zur Ermittlung der Spektren einer Fast Fourier Transformation (FFT) unterzogen werden.

Die Bestimmung einzelner Frequenzkomponenten erfolgte für jede Hemisphäre getrennt anhand der für jede Epoche berechneten Spektren, wobei das Maximum im Spektrum auf den Wert Eins normiert wurde. Des Weiteren wurde eine Schwelle von 0,4 gesetzt. Einzelne Maxima, die über der Schwelle von 0,4 lagen und nicht breiter als 1 Hz waren, wurden als Peaks detektiert, und mit ihrer Peakposition (Frequenz), -höhe und -breite abgespeichert.

Dieses Verfahren war die Voraussetzung für die Identifikation synchroner Epochen beider Hemisphären und charakterisiert zunächst die von beiden EEG-Kanälen (Hemisphären) zur potentiellen Synchronisierung bereitgestellte peakförmige Aktivität. Aus dieser Information wird ein quantitativer Index ("*Hemispheric Index*"; $HI_{L,R}$) im Wertebereich 0–100 gebildet, indem für jede Hemisphäre und jeden Zeitpunkt der Prozentanteil der bis zu diesem Zeitpunkt abgeleiteten Epochen mit Peaks im Frequenzbereich 7–15 Hz berechnet wird:

$$HI_{L,R} = \frac{100 * Zahl\ der\ Epochen\ mit\ einem\ FR - peak - Muster\ im\ linken / rechten\ Kanal}{Gesamtzahl\ der\ analysierten\ Epochen}$$

Bei den hemisphärischen Indizes handelt es sich also um kumulative Mittelwerte, die im Laufe der Ableitung immer genauer werden, weil das zur Mittelung herangezogene Zeitintervall im Verlauf der Ableitung monoton wächst.

Die Einschränkung der Signal-Analyse auf den Frequenzbereich 7–15 Hz hat ihren Grund zum einen in der Beobachtung, dass bei Gesunden synchrone Aktivität vor allem im α–Bereich auftritt, zum anderen in der hohen Anfälligkeit niedriger Frequenzen für Artefakte. Frequenzanteile, die oberhalb dieses Bereichs liegen, haben ihren Ursprung oft in Muskelpotentialen, die die Signale an der Mastoid-Elektrode beeinflussen. Grundsätzlich lässt sich das Verfahren aber auch auf andere interessante Frequenzbereiche, wie z.B. den θ-Bereich von 4–8 Hz, ausweiten.

Die weitere Analyse berechnet diejenigen Frequenzkomponenten, die während einer untersuchten Epoche simultan in beiden Hemisphären bei derselben Frequenz auftraten. Dazu wurde die Kreuzkorrelationsfunktion (CCF) der beiden Kanäle für jede Epoche berechnet, die ausschließlich die synchron auftretenden Frequenzpeaks enthält (S-Epochen). In einer Epoche kann sich synchrone Aktivität (S-Epoche) zeigen, wenn das CCF-Spektrum ein einzelnes oder zusammengesetztes Aktivierungsmuster in dem relevanten Frequenzbereich aufweist. Und umgekehrt fehlen solche Ausschläge in einer asynchronen (A-) Epoche. Es gibt mehrere Erklärungsmöglichkeiten für die Existenz einer A-Epoche: in einer oder beiden Hemisphären kann Aktivität im Frequenzband fehlen (Patient schläft, ist sediert oder komatös) oder aber es ist Aktivität vorhanden, die jedoch desynchronisiert bezüglich Frequenz oder Phase ist. Sind die Signale ähnlich, zeigen aber Unterschiede in Frequenz oder Phase, wird das Maximum des CCF-Spektrums unterdrückt. Das Spektrum der CCF wird genau derselben Peak-Detektion unterzogen wie die Spektren der einzelnen Kanäle. Alle untersuchten Spektren werden separat nach den höchsten Ausschlägen zwischen 0-20 Hz normalisiert. Als Ergebnis

dieser Analyse erhält man ebenfalls einen Index im Bereich 0–100, den "*Interhemispheric Synchronization Index*" (*ISI*):

$$ISI = \frac{100 * Zahl\,der\ \ S - Epochen\ in\ CCF}{Gesamtzahl\,der\,analysierten\,Epochen}$$

Die CCF und damit auch der ISI ist sehr sensitiv für kleine Frequenzverschiebungen in den Komponenten der einzelnen Kanäle. Es gilt die Ungleichung: HI ≥ ISI, da der Nachweis von Hemisphärenaktivität im Frequenzband eine Voraussetzung für die Detektierung solcher Aktivität im CCF-Spektrum ist.

3 RESULTATE

Die Ergebnisse werden zunächst für das gesamte Patientenkollektiv und dann für die relevanten Untergruppen dargestellt. Nach der Darstellung der Einzelparameter schließen sich Korrelationsanalysen zwischen den Parametern an. Die im Anhang 8.1 gelistete Tabelle stellt die Angaben der 52 Patienten zusammen, die in einem Zeitraum von Oktober 1999 bis Dezember 2000 in die Studie aufgenommen wurden. In der Tabelle sind Alter, Geschlecht, Händigkeit der Patienten aufgeführt, die Pathogenese des Schlaganfalls, die klinische Präsentation, sowie die Gesamtpunktzahl im Kunesch Score des ersten Tages und ebenfalls Punktzahl des Score Parameters motorischer Hemineglect am ersten Untersuchungstag. Die Daten geben auch einen Überblick über die Vollständigkeit der erhobenen Daten, da in Einzelfällen die Akquirierung der Messwerte durch vorzeitiges Ausscheiden von Patienten aus der Studie nicht möglich war. Wir haben auf die Daten dieser Patienten nicht verzichten wollen, da sie genügend Teilinformationen enthielten. Dies wird bei den verschiedenen Gegenüberstellungen berücksichtigt.

3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

3.1.1 Kunesch Score

3.1.1.1 Darstellung der Einzelverläufe im Kunesch Score

Der Kunesch Score errechnet sich wie im Anhang (8.5) erläutert aus der Summe von 8 Unterpunkten. Der Score umfasst somit einen Bereich zwischen 0 (normal) und 32 (maximales Defizit).

Bei den meisten der 52 von uns untersuchten Patienten zeigte sich eine Abnahme der Punktzahl entsprechend einer klinischen Besserung. In lediglich 6 Fällen wurde ein Score von 0 Punkten, die komplette Besserung, erzielt. Bei 11 Patienten kam es zu keiner Veränderung im Score bzw. es trat eine Verschlechterung der Symptomatik auf. Bei einem dieser Patienten lag eine TIA-Symptomatik vor, und zum Zeitpunkt der Untersuchung konnte bereits ein Normal-Befund erhoben werden, der im Kunesch Score 0 Punkten gleichkam. Die einzelnen Verläufe sind nach dem Anfangsdefizit sortiert in Abbildung 3-1 dargestellt.

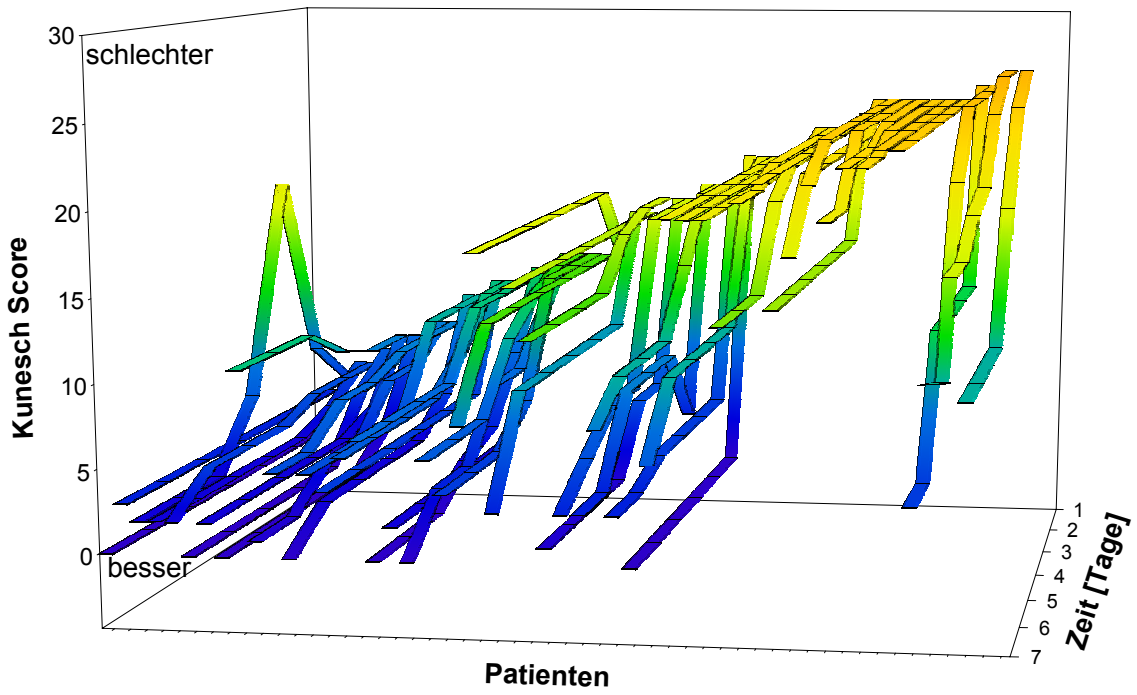


Abbildung 3-1 Kunesch Score der 52 Patienten im Verlauf

3.1.1.2 Defizitreduktion des End-Kunesch Score gegen den Anfangsscore

Betrachtet man die Veränderungen im Kunesch Score als Differenz Anfangs- minus End-Score in Relation zum Anfangsdefizit, so zeigt sich, dass die Größe des Anfangsdefizits für die Erholung ausschlaggebend ist. Den Aspekt der Abhängigkeit der Defizitreduktion vom Anfangswert macht Abbildung 3-2 deutlich. Werte, die sich um die Diagonale gruppieren, stellen die maximale Verbesserung von einem bestehenden Anfangsdefizit dar. Man kann hier Verläufe ausmachen, die bei einem geringen Anfangsdefizit eine komplette bis mindestens um die Hälfte betragende Defizitreduktion zeigen (Bereich 1). Daneben gibt es Patienten, die trotz einer erheblichen Beeinträchtigung (Kunesch Score > 16), eine ebenso gute Verbesserung zeigen (Bereich 2). Und schließlich zeichnet sich eine Gruppe ab, bei der, ausgehend von sehr hohen Kunesch-Anfangswerten (≥ 20Punkte), keine oder nur minimale Veränderungen beobachtet werden können (Bereich 3). Dabei handelt es sich um die am schwersten betroffenen Patienten.

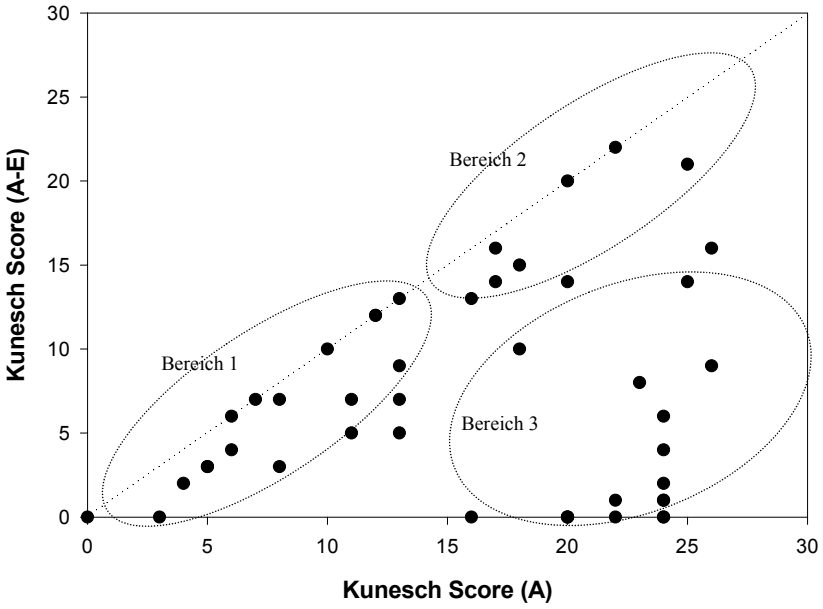


Abbildung 3-2 Defizitreduktion des Kunesch Anfangs- minus Endscores (A-E) aufgetragen gegen den Anfangsscore (A)

3.1.1.3 Korrelation des Kunesch Score mit den Scores ESS, BI und RS

Zusätzlich zum Kunesch Score sind drei weitere Scores erhoben worden: die European Stroke Scale (ESS), der Barthel Index (BI) und die Rankin Skala (RS). Die genannten Scores korrelieren unterschiedlich stark mit dem Kunesch Score des ersten bzw. letzten Tages (Abbildung 3-3). Stärkste Korrelationen zeigen sich zwischen dem Anfangs-Kunesch Score und dem Anfangs-ESS ($r = 0,88$) sowie dem End-Kunesch Score und dem End-ESS ($r = 0,94$). Für den BI sowie für die Rankin Skala des ersten bzw. letzten Tages sind folgende Korrelationskoeffizienten mit dem Kunesch Score ermittelt worden: BI: $r_A = 0,84$, $r_E = 0,89$ und RS: $r_A = 0,79$, $r_E = 0,88$. Die Pearson Korrelationskoeffizienten sind in Abbildung 3-4 dargestellt. Die statistisch signifikante Grenze, ab der eine sehr starke Korrelation vorliegt, liegt bei $R = 0,82$ und für eine schwache Korrelation bei $R = 0,58$.

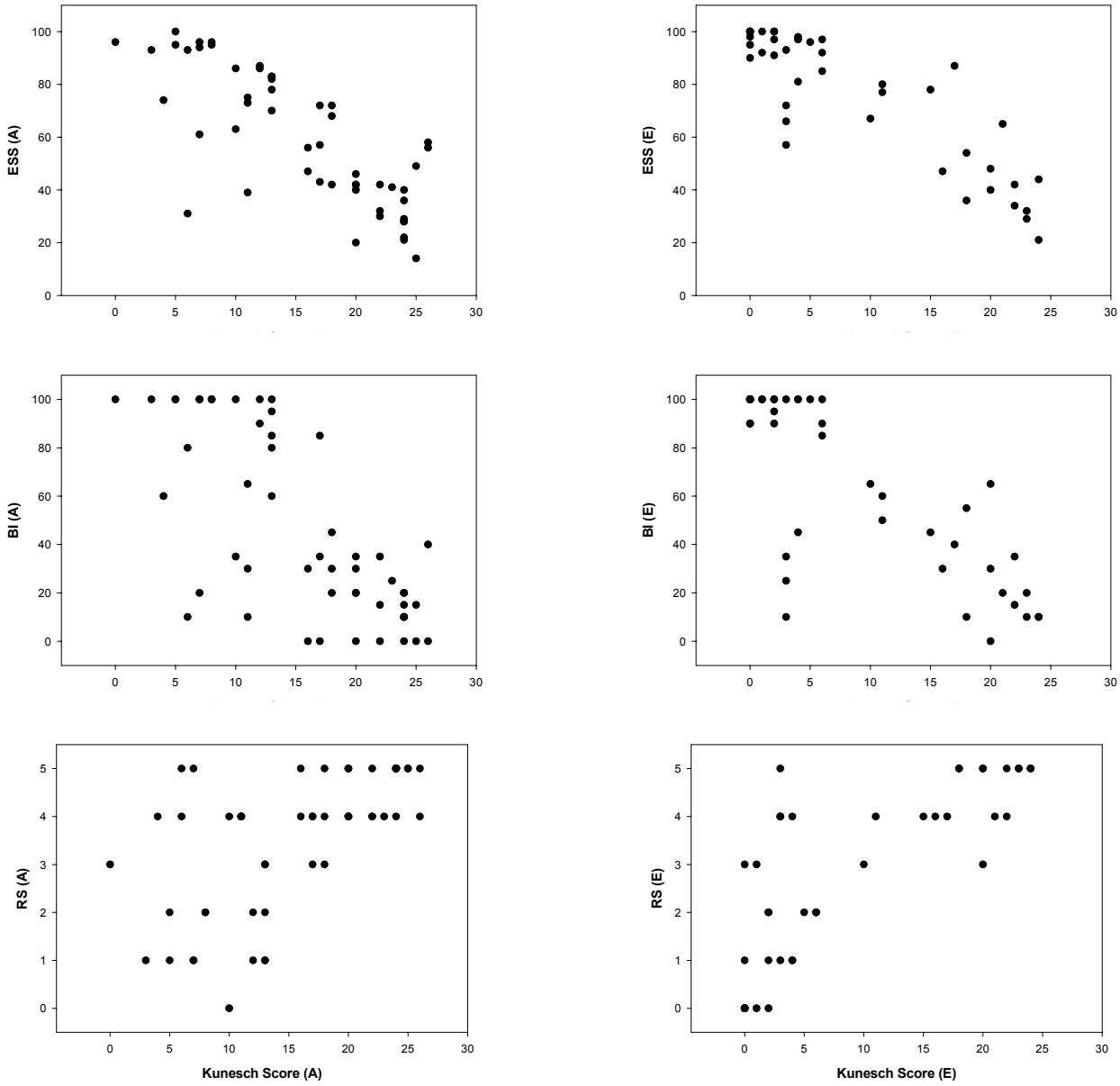


Abbildung 3-3 Korrelationen des individuellen Anfangs (A)- bzw. End (E)-Kunesch Score zu den zeitgleich erhobenen ESS, BI und RS

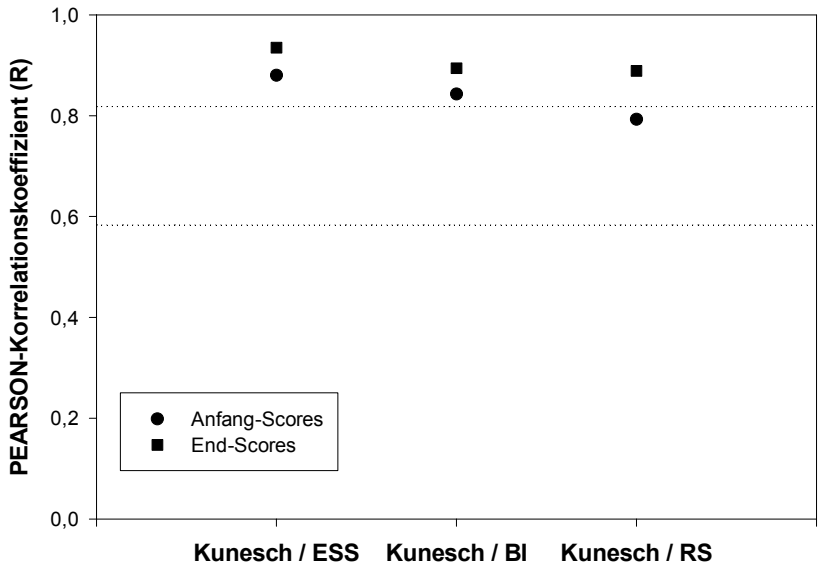


Abbildung 3-4 Pearson Korrelationskoeffizient des Kunesch Score mit dem ESS, BI und RS für den ersten und den letzten Tag

Die hohen Korrelationskoeffizienten zwischen den Scores spiegeln deren Ähnlichkeit wider. Allerdings ist der Kunesch Score ein reiner Arm Score, während die anderen Scores zusätzlich weitere fokale neurologische Defizite erfassen. Die schwächere Korrelation des Kunesch Score zu den übrigen Scores in der Akut- als in der Endsituation ist durch die Berücksichtigung des Vorliegens zusätzlicher fokaler neurologischer Defizite in der Akutsituation durch die anderen Scores bedingt. Diese Defizite kommen nach 7 Tagen nicht mehr so stark zum Tragen, somit bleiben die dem motorischen Armdefizit korrespondierenden Komponenten übrig, was zu einer stärkeren Korrelation in der Endsituation führt. Die rein motorischen Komponenten der Erholung stehen in dieser Studie im Mittelpunkt und begründen den Einsatz des Kunesch Score.

3.1.2 Accelerometrie

3.1.2.1 Amplitudenanalyse

Aus den Accelerometer-Daten wurden die gemittelten Beschleunigungen der Tag- (4:00-22:00 Uhr) und Nachtphasen (22.00-4:00 Uhr) ermittelt. Um die Entwicklung unabhängig

vom Anfangswert zu beurteilen, haben wir neben den Darstellungen der absoluten Beschleunigungen an entsprechenden Stellen auch Relationsverläufe gewählt.

3.1.2.1.1 Amplitudenanalyse von 9 neurologisch gesunden Kontrollen

Um Vergleichsparameter der Accelerometer-Daten zu gewinnen, wurde eine Messreihe an 9 neurologisch gesunden Kontrollen durchgeführt. Es handelte sich um Patienten, die zuvor auf der kardiologischen Station eine PTCA-Behandlung bekamen und in Folge 24 Stunden lang bettlägrig waren. In Anamnese und Befund wurde eine neurologische Erkrankung dieser Kontrollprobanden ausgeschlossen. Alle waren Rechtshänder. Tabelle 3-1 enthält die wesentlichen Charakteristika dieser Kontrollen.

Neurologisch gesunde Kontrollen	Alter	Geschlecht	Händigkeit	AWD-Tages-Aktivität rechte Hand [m/s^2]	AWD-Tages-Aktivität linke Hand [m/s^2]
1	64	m	R	1,3062	0,8719
2	69	m	R	0,5173	0,4539
3	61	m	R	0,7469	0,5581
4	43	m	R	1,0135	0,5592
5	55	m	R	0,8062	0,6844
6	54	m	R	1,2295	0,7054
7	63	w	R	0,8674	0,6116
8	66	m	R	0,8007	0,5051
9	68	m	R	0,7671	0,5478

Tabelle 3-1 Angaben zu den 9 neurologisch gesunden Kontrollen

Die Kontrollen trugen die Accelerometer für 24 Stunden an beiden Handgelenken. Im Mittel liegt die AWD-Aktivität am Tag bei 0,75 m/s^2 (rechte Hand: 0,90 ± 0,23 m/s^2, linke Hand: 0,61 ± 0,12 m/s^2). Die Tagesaktivitäten der rechten und der linken Hand unterscheiden sich signifikant (t-test: $p < 0{,}0001$) und sind in Abbildung 3-5 einzeln dargestellt.

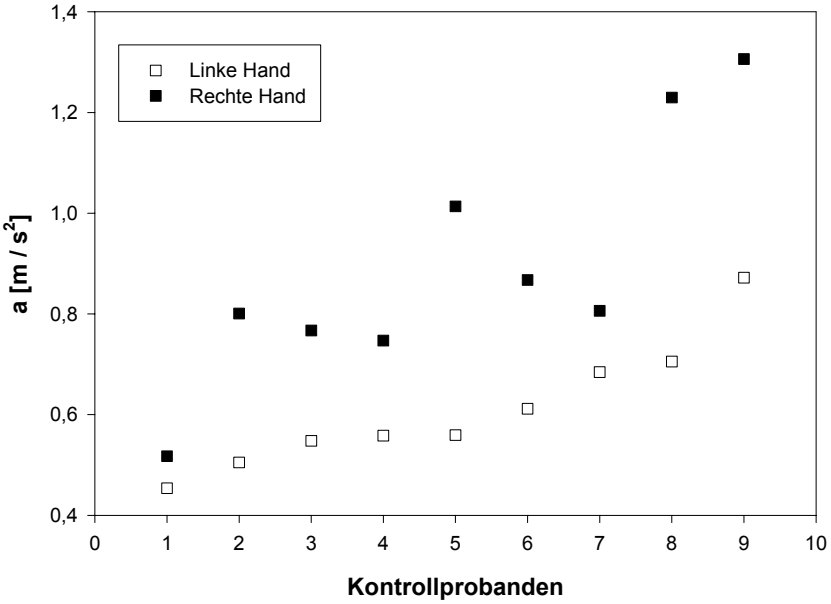


Abbildung 3-5 Mittlere Tagesaktivitäten der rechten und der linken Hand von 9 neurologisch gesunden Kontrollen sortiert nach der Aktivität der linken Hand

3.1.2.1.2 Patienten-AWD-Aktivitätsverläufe

Die Betrachtung der AWD-Aktivitäten, die an der contraläsionalen Hand aller 52 Patienten für den Zeitraum von 7 Tagen aufgezeichnet wurden, zeigt Abbildung 3-6. Die Patienten Verläufe sind nach ihrem Anfangswert sortiert, der zwischen a = 0,3 m/s^2 und a = 1 m/s^2 liegt. Nahezu die Hälfte der Patienten zeigt von ihren Anfangsaktivierungen nur minimale Veränderungen innerhalb der 7 Untersuchungstage, während andere Patienten mit zum Teil höheren Anfangswerten deutliche Aktivitätssteigerungen aufweisen und am letzten Untersuchungstag Werte > 1 m/s^2 erreichen.

Die Ursache für die in dieser Abbildung angedeutete Dichotomisierung wird durch Differenzierungen, die im Kapitel 3.2.2.2 vorgenommen werden, deutlich.

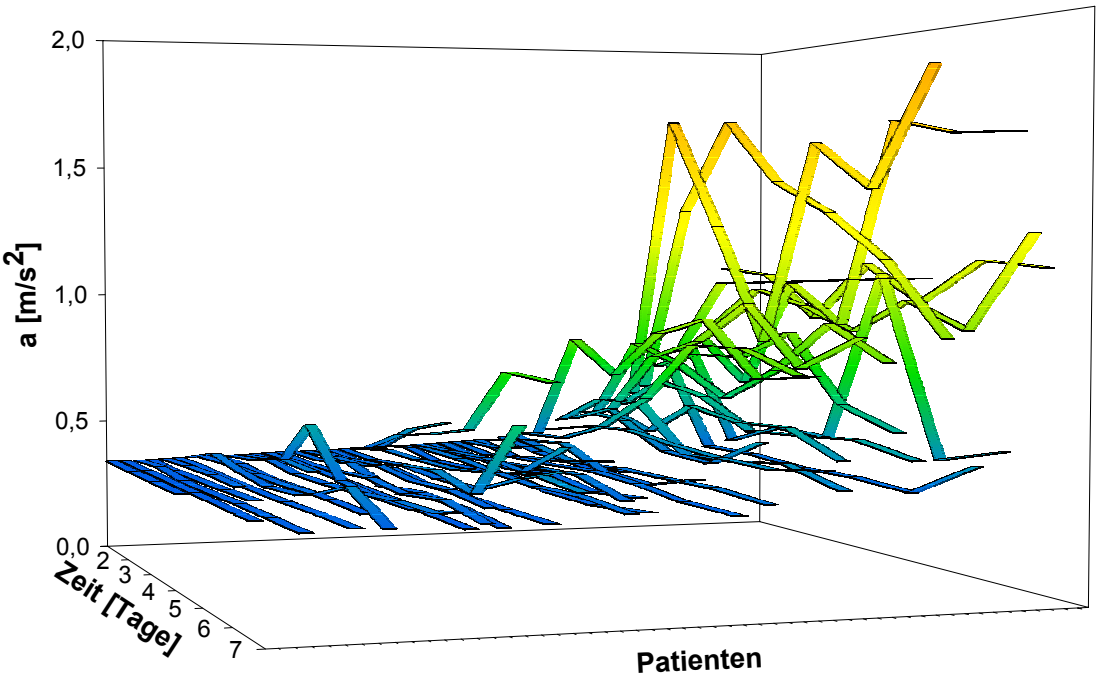


Abbildung 3-6 AWD Tagesaktivitäten der 52 Patienten im Verlauf

Die Abbildung 3-7 zeigt die Gegenüberstellung der Verläufe der ipsi- und der contraläsionalen Hand aufgeteilt in Tag- und Nachtphasen bei einem einzelnen Patienten. Bei diesem Patienten handelt es sich um eine Rechtshänderin mit einer linkshemisphärischen Läsion. Der Verlauf der Tages-Aktivität der ipsiläsionalen Hand beginnt in einem deutlich supprimierten Aktivitätsbereich und steigert sich bis zum 7. Tag sukzessive. Im Nacht-Verlauf ergibt sich keine Veränderung. Der Tages-Verlauf der contraläsionalen dominanten Hand liegt über den gesamten betrachteten Zeitraum deutlich unter der Aktivierung der ipsiläsionalen Hand, zeigt eine langsamere, aber dennoch im Bezug zum Anfangswert deutliche Erholung. Im Nacht-Verlauf sind auch hier keine Veränderungen messbar.

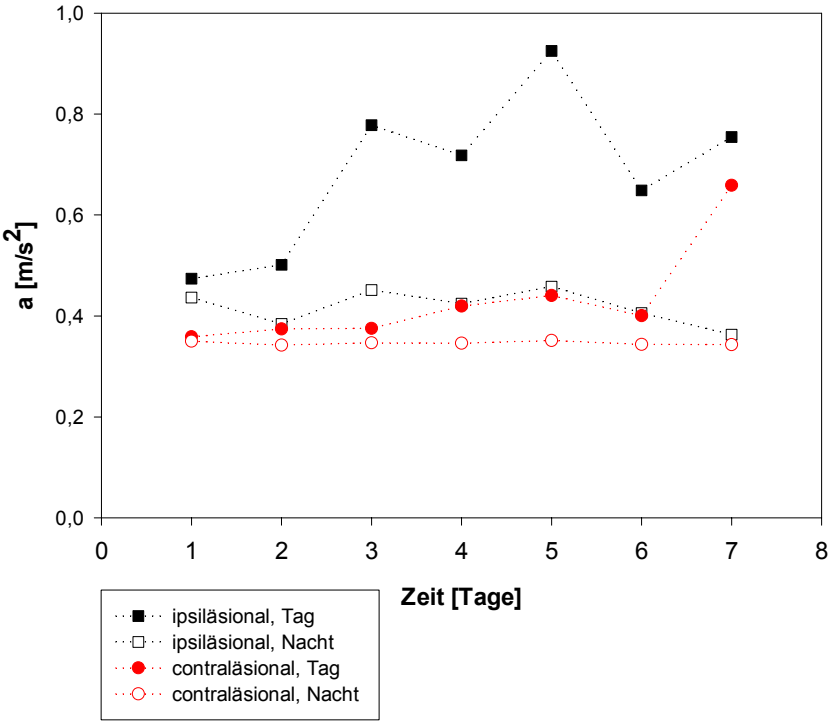


Abbildung 3-7 Darstellung der absoluten Aktivitätsverläufe eines Patienten. In schwarz sind die Verläufe der ipsi- und in rot diejenigen der contraläsionalen Hand dargestellt unter Berücksichtigung der zwei zeitlichen Epochen

3.1.2.1.3 AWD-Aktivitätsverläufe der contraläsionalen und der ipsiläsionalen Hand aufgeteilt nach Tageszeitpunkt

Die Differenzierung der Tag- und Nacht-Periode, die in Abbildung 3-8 zusammengefasst ist, erbringt erstmals den Nachweis, dass die Accelerometrie eine Aktivitätszunahme über den gewählten Zeitraum von 7 Tagen zuverlässig detektieren kann. Die relativen AWD-Aktivitäten der Tag-Periode, die sich als Quotient eines jeden Tages zum Anfangswert des ersten Tages berechnen, im Folgenden als sukzessive Quotienten bezeichnet, zeigen an der contraläsionalen Hand signifikante Anstiege, während die relativen AWD-Aktivitäten der Nacht-Phase zwischen dem ersten und dem letzten Tag nahezu unverändert bleiben (t-test: Tag-Phase: $p < 0{,}001$, Nacht-Phase: $p = 0{,}19$) (Abbildung 3-8A). Darüber hinaus zeigt die Auswertung der Daten der ipsiläsionalen Hand ebenfalls interessante Ergebnisse: auch hier bestehen signifikante Unterschiede in den relativen Aktivitäten, die für die Tag-Periode gemessen wurden (t-test: $p < 0{,}01$) (Abbildung 3-8B). Die ipsiläsionale Hand zeigt in der Nacht keine signifikanten Aktivitätsunterschiede zwischen dem ersten und dem letzten Tag (t-test: $p = 0{,}27$).

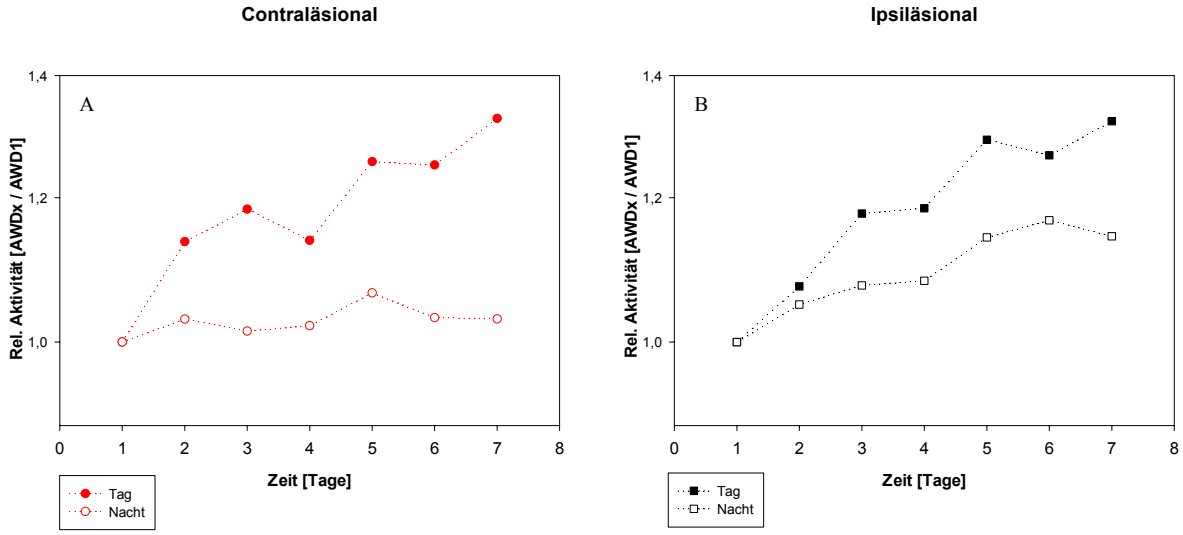


Abbildung 3-8 Mittelwert der relativen AWD-Aktivität aller Patienten in den beiden Zeitabschnitten: Tag- und Nacht-Periode für (A) die contra- und (B) die ipsiläsionale Hand

Abbildung 3-9A zeigt die absoluten AWD-Aktivitäten der contra- und der ipsiläsionalen Hand. Dies geschieht zur Darstellung des Niveauunterschiedes zwischen den Aktivitäten beider Extremitäten im Vergleich. Neben dem deutlichen Niveauunterschied der absoluten Amplituden erkennt man aber auch in beiden Verläufen einen signifikanten Anstieg, d.h. eine signifikante Zunahme der Aktivitäten der contra- (t-test: $p < 0,01$) und der ipsiläsionalen (t-test: $p < 0,01$) Hand.

In dem zweiten Teil der Abbildung (Abbildung 3-9B) sind noch einmal wie in Abbildung 3-8 zum direkten Vergleich die sukzessiven Quotienten sowohl für die contra- als auch für die ipsiläsionale Hand abgebildet. Man erkennt eine ähnliche Erholung beider Hände am Tag. In der Nacht fällt die stärkere relative AWD-Aktivitätszunahme der ipsiläsionalen Hand im Vergleich zur contraläsionalen Hand im Verlauf von 7 Tagen auf. Diese Aktivitätszunahme der ipsiläsionalen Hand in der Nacht bleibt jedoch deutlich unter der am Tag beobachteten Aktivitätszunahme.

Die nachfolgende Tabelle 3-2 stellt die Resultate des t-Tests zwischen dem ersten und dem letzten Tag der contra- und der ipsiläsionalen Hand in der absoluten und in der relativen Gegenüberstellung zusammen.

		Absolut	Relativ
Contraläsional	Tag	p<0,01	p<0,001
	Nacht	p=0,47	p=0,19
Ipsiläsional	Tag	p<0,01	p<0,01
	Nacht	p=0,39	p=0,27

Tabelle 3-2 t-Test zwischen dem ersten und dem letzten Tag der contra- und der ipsiläsionalen Hand im absoluten und relativen Verlauf

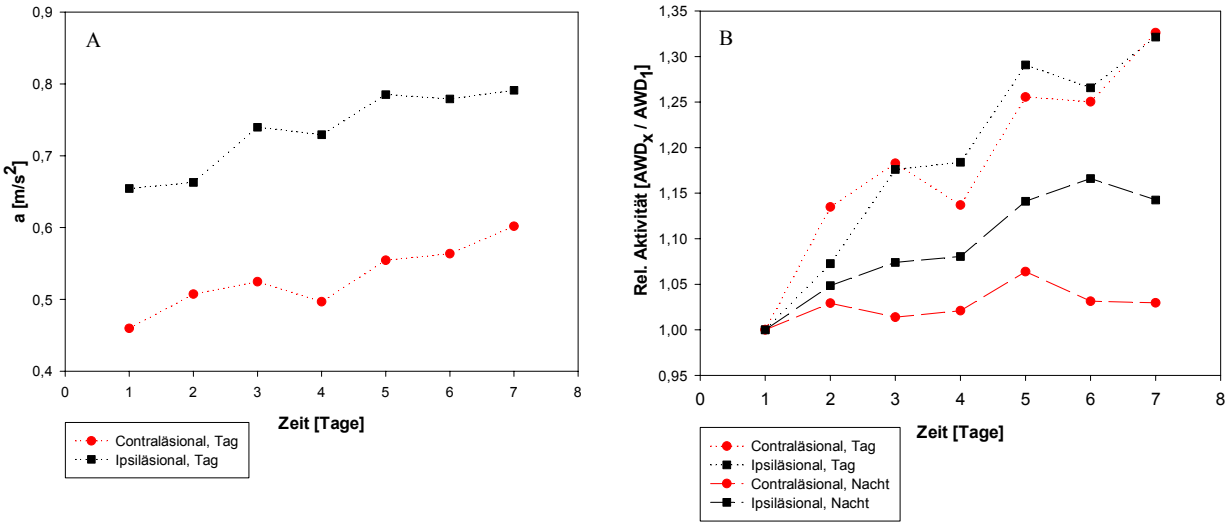


Abbildung 3-9 (A) Absolute und (B) relative Verlaufsdarstellung der AWD Tages- und Nachtaktivitäten für die ipsi- und die contraläsionale Hand

3.1.2.1.4 Einfluss der Dominanz

Welchen Einfluss die Dominanz der contraläsionalen Hand auf die Erholung hat verdeutlicht Abbildung 3-10. Ist die paretische auch die dominante Hand, zeigt sich eine stärkere Erholung als im Falle der nicht dominanten paretischen Hand, die nahezu stagniert. Die korrespondierende ipsiläsionale Hand weist das gleiche Verhalten auf: auch hier liegen die mittleren Beschleunigungen der dominanten ipsiläsionalen Hand höher als diejenigen der nicht dominanten Hand. Insgesamt ist die absolute Aktivität der ipsiläsionalen Hand deutlich höher als die der contraläsionalen Hand. Die Aktivität der dominanten ipsiläsionalen Hand erreicht im Verlauf die mittlere Aktivität der dominanten Hand der Kontrollpatienten.

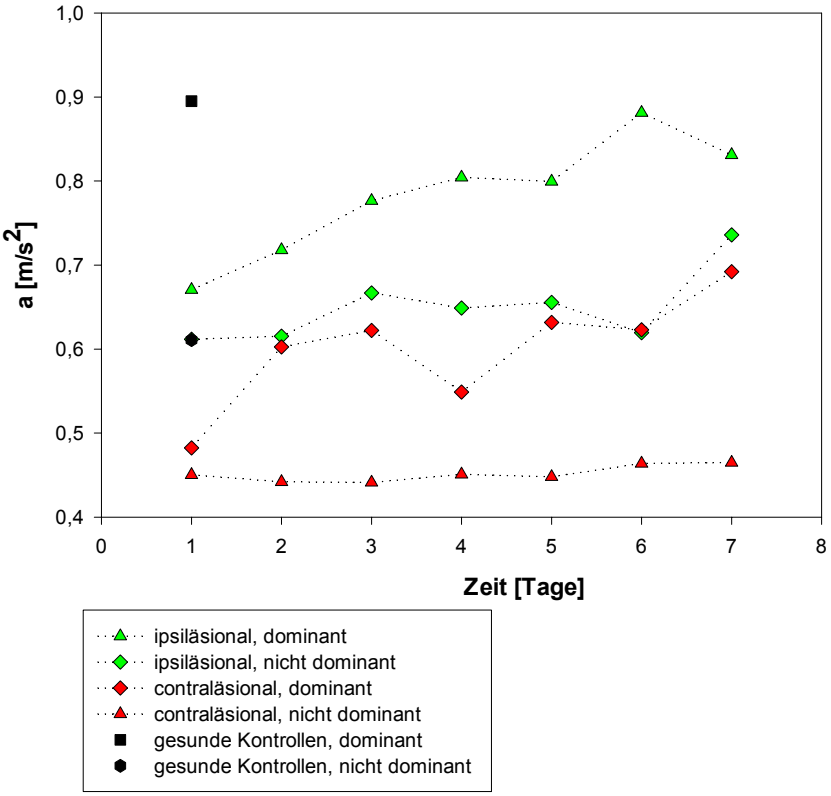


Abbildung 3-10 Einfluss der Dominanz der ipsi- und der contraläsionalen Hand für die Erholung im Vergleich zu den Kontrollpatienten

3.1.2.1.5 Betrachtung der contra- und der ipsiläsionalen Hand im Verhältnis zueinander

Die Abbildung 3-11 zeigt, dass bei jenen Patienten, die am 7. Untersuchungstag eine AWD-Aktivitätszunahme der contraläsionalen Hand gegenüber dem ersten Tag erfuhren, auch die AWD-Aktivität der ipsiläsionalen Hand anstieg. Dies ist sowohl für die contra- als auch für die ipsiläsionale Hand signifikant von den Werten der Patienten unterschiedlich, bei denen keine AWD-Aktivitätszunahme bis zum letzten Tag stattfand.

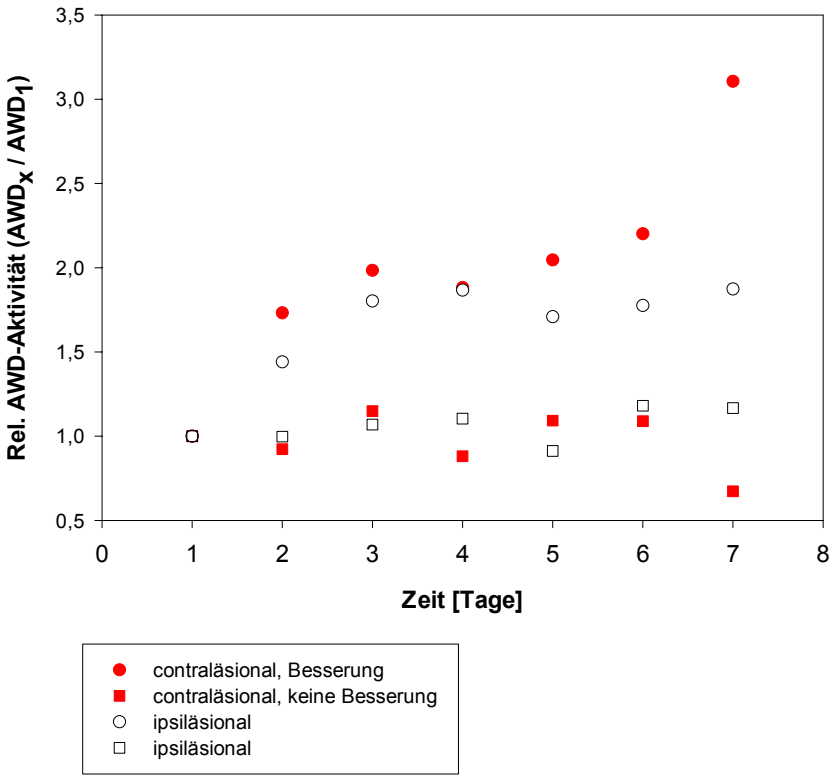


Abbildung 3-11 Betrachtung der contra- und der ipsiläsionalen Hand in Abhängigkeit voneinander

3.1.2.2 Sequenzlängenanalyse

Die bisher aufgeführten Auswerteschritte der Accelerometer-Daten basierten auf der Beurteilung der Amplituden. Die Sequenzlängenanalyse ermöglicht eine weitere Auswertung der Daten, die von der Amplitude unabhängig ist. Es handelt sich dabei um eine Charakterisierung von aufgezeichneten Bewegungsfolgen.

Nach dem Festlegen eines Schwellenwertes von 1 wird binär codiert, ob die Werte über- oder unterschwellig sind. Es wird die jeweilige Sequenzlänge eines über- oder unterschwelligen Intervalls (also die Dauer einer Bewegung oder einer Bewegungspause) verzeichnet. Daraus ergeben sich Häufigkeiten der über- und unterschwelligen Sequenzen. Die Häufigkeit der einzelnen Sequenzen wird aufgetragen. Sequenzen > 25 (entspricht 6,25 Minuten) treten so selten auf, dass sie nicht weiter berücksichtigt werden. Diese Auswertung ermöglicht keine Aussage über die Stärke der Bewegung wie bei der Amplitudenanalyse, sondern über ihre Bewegungsfrequenz.

3.1.2.2.1 Sequenzlängenanalyse der 9 neurologisch gesunden Patienten

Zunächst seien die Ergebnisse erwähnt, welche die Analyse der 9 neurologisch gesunden Patienten erbrachte (Abbildung 3-12). Es zeigte sich, dass physiologische Bewegungen dadurch gekennzeichnet sind, dass (bei der Wahl einer Schwelle von 1) es keine Unterschiede zwischen der dominanten und der nichtdominanten Hand gibt (Abbildung 3-12C) und dass über- und unterschwellige Sequenzen in den jeweiligen Sequenzlängen annähernd gleich häufig vorkommen (Abbildung 3-12D). Dies wird durch die Steigung der annähernd gleichen Regressionsgeraden in beiden Teilabbildungen verdeutlicht. Beide Hände führen also harmonische Bewegungen aus.

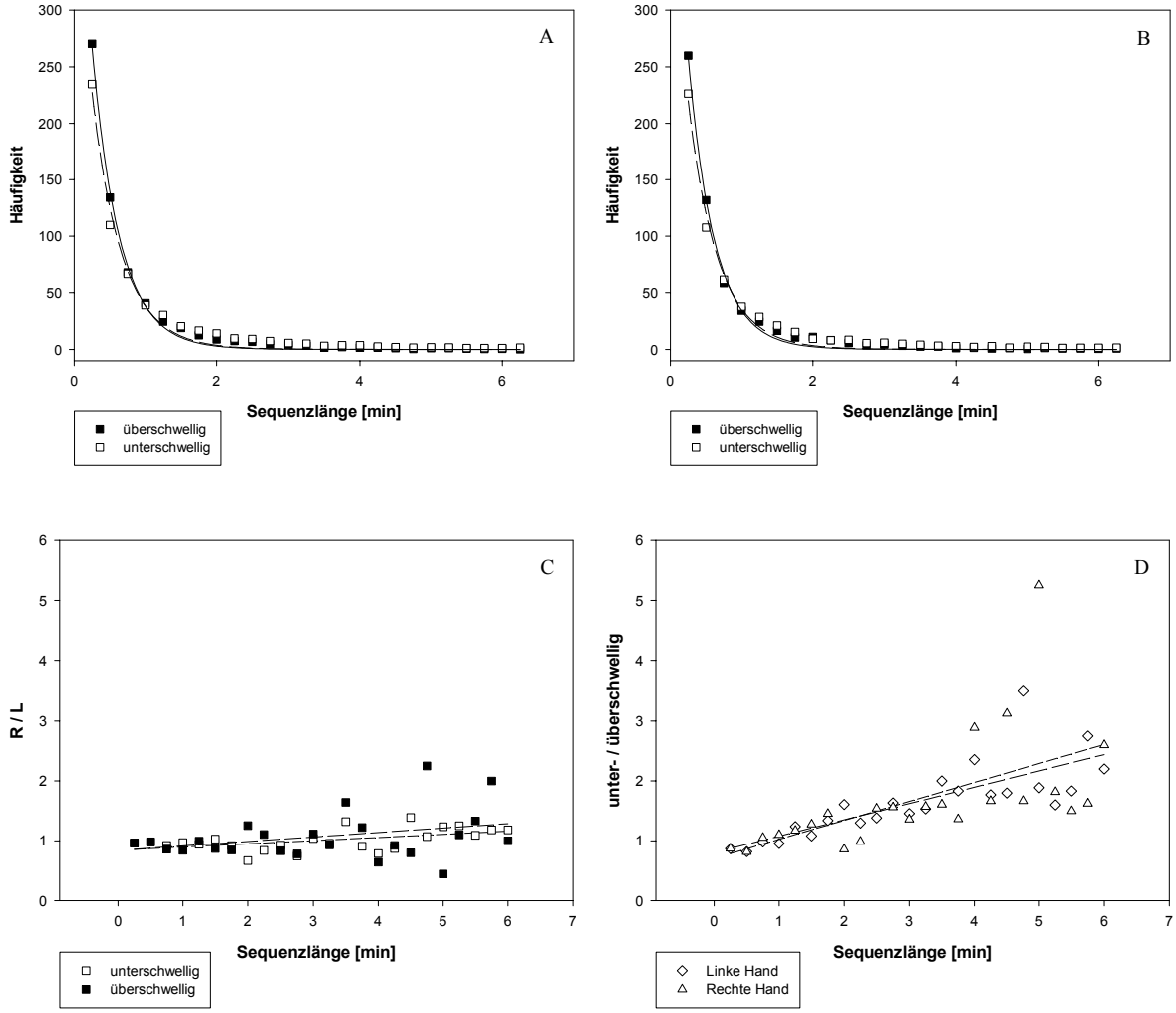


Abbildung 3-12 Sequenzlängenanalyse der 9 neurologisch gesunden Patienten. Häufigkeit der Sequenzlängen (A) der linken und (B) der rechten Hand. (C) Relation der rechten zur linken Hand gegen die Sequenzlänge (D) Relation der unter- und überschwelligen Werte gegen die Sequenzlänge.

3.1.2.2.2 Sequenzlängenanalyse der 52 Patienten

Die Patientendaten zeigen deutliche Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung: es gibt mehr kurz- als langandauernde Bewegungen. Dies gilt nur für die paretische Hand (Abbildung 3-13A) und wird durch die Interaktion der beiden Regressionskurven deutlich. Diese Diskrepanz reduziert sich bis zum letzten Untersuchungstag (Abbildung 3-13B). Für die vom Infarkt nicht betroffene Extremität zeigen sich bereits zu Anfang wie bei den Kontrollpatienten ähnliche Verhältnisse der Bewegungsdauern (Abbildung 3-13D).

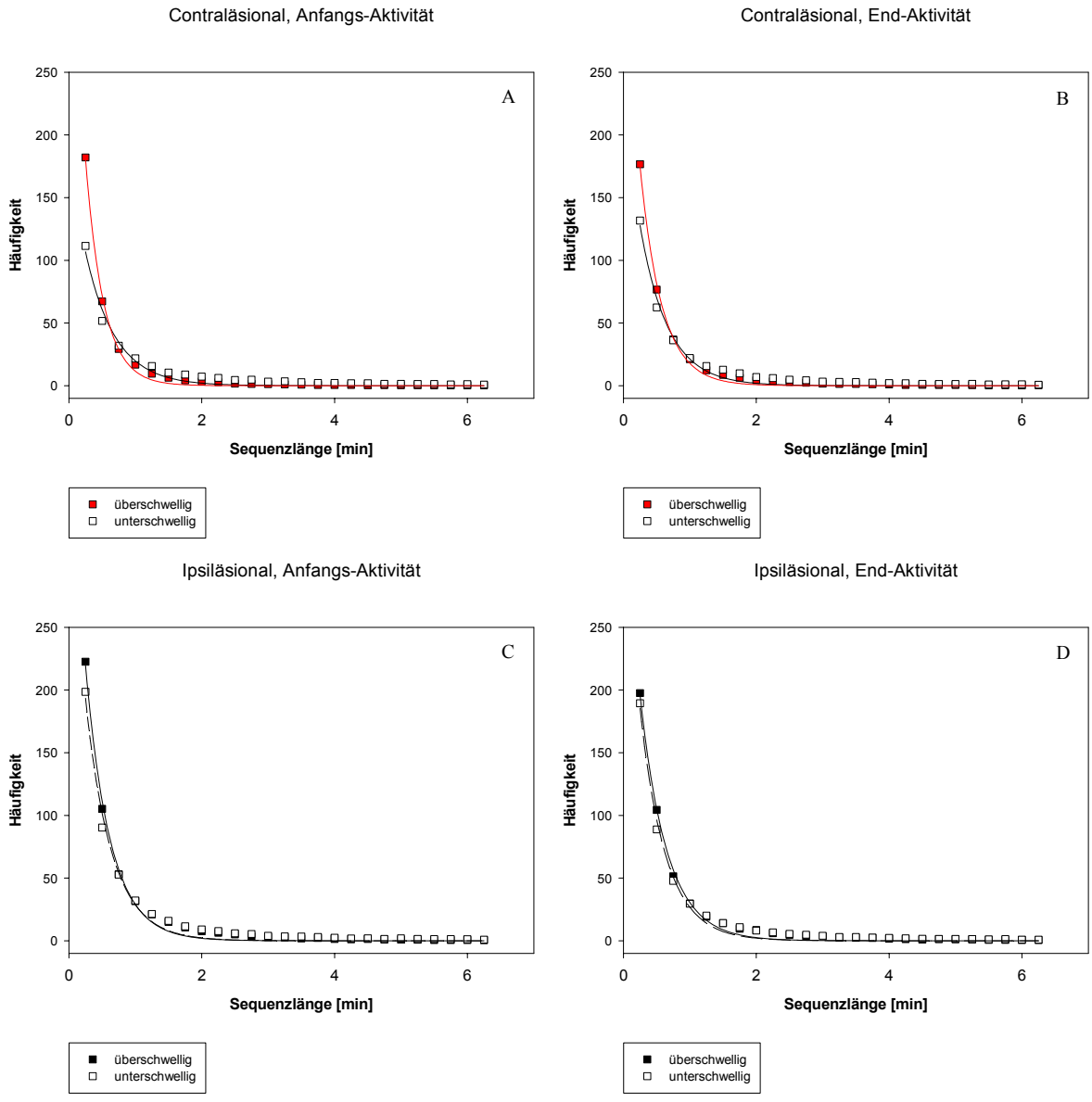


Abbildung 3-13 Sequenzlängenanalyse der 52 Patienten der contraläsionalen Hand (A) am ersten Tag und (B) am letzten Tag bzw. der ipsiläsionalen Hand (C) am ersten und (D) am letzten Tag

Berechnet man die Quotienten der unter- und der überschwelligen Sequenzen aus dem letzten und dem ersten Tag jeweils für die paretische und die gesunde Seite, erhält man weitere Informationen über die Veränderung der Patientenbewegungen über die Zeit. Dies ist in Abbildung 3-14 dargestellt. Aufgetragen sind die einzelnen Quotienten in Abhängigkeit von ihrer Sequenzlänge. Werte oberhalb 1 bedeuten eine Zunahme der Häufigkeit. Für die paretische Seite bedeutet dies, dass die Häufigkeit der langen überschwelligen Sequenzen vom ersten bis zum letzten Tag zunimmt und dass die langen unterschwelligen Sequenzen abnehmen. Dieses „scherenartige“ Verhalten kann als Erholung interpretiert werden. Denn die länger andauernden Bewegungen nehmen zu, während die langen unbewegten Sequenzen abnehmen. In dieser Abbildung, in der die Daten aller Patienten zusammenfließen, zeigt sich für die ipsiläsionale Extremität, dass die Häufigkeit der unterschwelligen Sequenzen konstant bleibt, wogegen die der längeren überschwelligen Sequenzen leicht zunimmt. Damit zeigt die vom Infarkt nicht betroffene Extremität, ähnlich wie bei der Amplitudenanalyse, ihre eigene Dynamik.

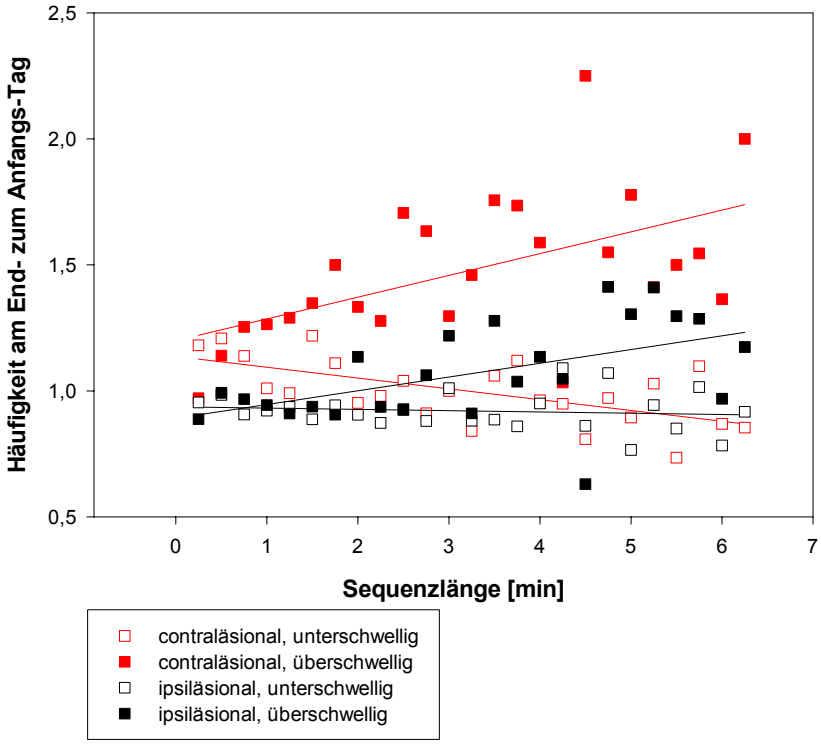


Abbildung 3-14 Veränderungen der unter- und überschwelligen Werte der ipsi- bzw. der contraläsionalen Hand zwischen dem ersten und dem letzten Tag gegen die Sequenzlänge

3.1.3 Volumetrie

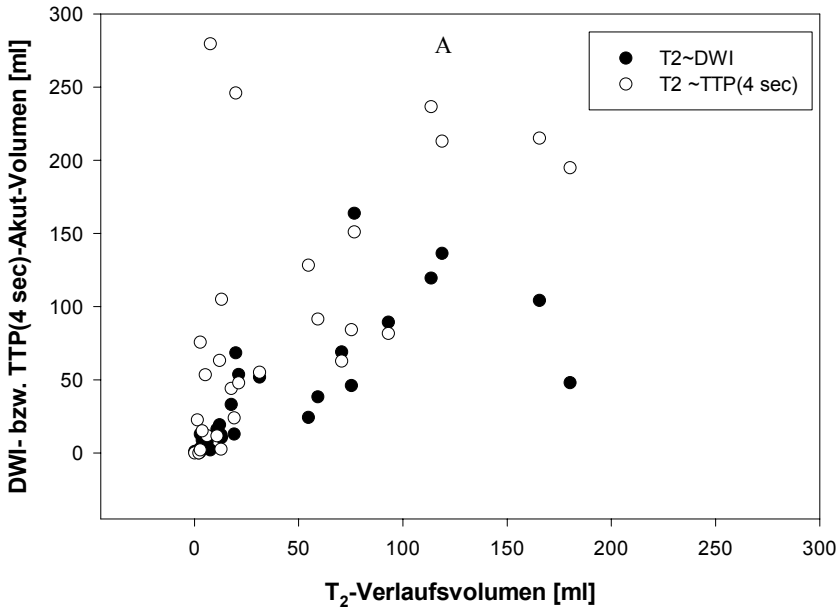
Von den 52 Patienten erlitten 48 einen ischämischen und 4 Patienten einen hämorrhagischen Infarkt. Bei diesen Patienten mit einer intracerebralen Blutung (ICB) sind CT-Aufnahmen zur Volumenvermessung herangezogen worden. Bei den Patienten mit Ischämie sind mit Ausnahme von zwei Patienten funktionelle Kernspinaufnahmen im Akutstadium aufgenommen worden. Die Latenzen der Kernspin-Aufnahmen zum Symptom-Beginn lagen innerhalb von 4 Stunden, sofern die Notaufnahme direkt in unser Krankenhaus erfolgte, konnte sich aber ansonsten um mehrere Stunden / Tage verzögern. Der mittlere Abstand zwischen der Erst- und der Verlaufsuntersuchung betrug 9,2 ± 6,7 Tage. Es wurden Volumina zwischen 0,8 und 180 ml vermessen. Das A.cerebri media Stromgebiet war in 47 der Fälle betroffen, das A.cerebri anterior Stromgebiet in 2 Fällen isoliert und einmal zusammen mit dem ACM-Stromgebiet. 3 Patienten erlitten den Infarkt im A.basilaris Stromgebiet. Infarkte, die isoliert subcorticale Strukturen wie die innere Kapsel, die Stammganglien oder den Thalamus in Mitleidenschaft zogen, wurden bei 8 Patienten gefunden. 22 von 52 Infarkten waren linkshemisphärisch.

3.1.3.1 Absolute und relative Akut-Volumina versus T_2-Verlaufsvolumen

In einer Graphik (Abbildung 3-15A) ist der Zusammenhang des Anfangs- zum Endvolumen dargestellt. Dabei sind die DWI und TTP(4 sec)-Akut-Volumina gegen das T_2-Endvolumen aufgetragen. Die absoluten Volumenangaben reichen beim T_2-Volumen bis 180 ml und beim TTP(4 sec)-Volumen bis 280 ml. Die DWI Akut-Volumina liegen dabei meistens unter den TTP(4 sec)-Volumina beim Vergleich des Datenpaares eines Patienten. Damit kann man ein „Mismatch“ zwischen dem DWI- und dem PWI-Volumen für jeden Patienten einzeln erkennen, das beträchtlich sein kann. Der berechnete Pearson Korrelationskoeffizient zwischen dem DWI- bzw. dem TTP(4 sec)-Volumen und dem T_2-Volumen beträgt $R = 0{,}859$ bzw. $R = 0{,}787$.

Die Interpretation dieses „Mismatch“ wird erleichtert durch die Abbildung 3-15B. Hier sind alle Volumina durch das T_2-Endvolumen dividiert worden, wodurch das T_2-Volumen bei jedem Patienten den Wert von 1 erhält und die übrigen Volumina einen Faktor darstellen, um den sie vom Endvolumen abweichen. Anschließend sind die Daten nach dem TTP(4 sec)-Volumen sortiert worden. Bei einigen Patienten erkennt man ein Mismatch zwischen dem DWI-Volumen und dem TTP-Volumen nach 4 sec, das um den Faktor 10 liegen kann. Wichtig für die Interpretation der interindividuellen Unterschiede ist die o.g. Latenz zwischen dem Beginn der klinischen Symptomatik und der MRT-Aufnahme, die sehr variiert. Ferner

kann man aus dieser Abbildung die zeitliche Dynamik der Verlaufsentwicklung aus dem DWI-Akut- zum T_2-Verlaufs-Volumen abschätzen. Es wird sichtbar, dass bei vielen Patienten das akute Volumen ein Mehrfaches des Endvolumens darstellt, die Läsionen also schrumpfen (Gruppe 1). Bei einer ähnlich großen Patientengruppe sind Unterschiede zwischen beiden Volumina nur minimal (Gruppe 2). Hier dient das akute DWI-Volumen als ein guter Prädiktor für das endgültige Volumen. Eine weitere, wieder vergleichbar große Gruppe zeigt die dritte mögliche Variante des DWI-/ T_2-Verhältnisses: das DWI-Volumen ist in der Anfangsphase kleiner als das T_2-Volumen nach einer Woche (Gruppe 3). Damit kann hier von einem Volumenwachstum gesprochen werden.



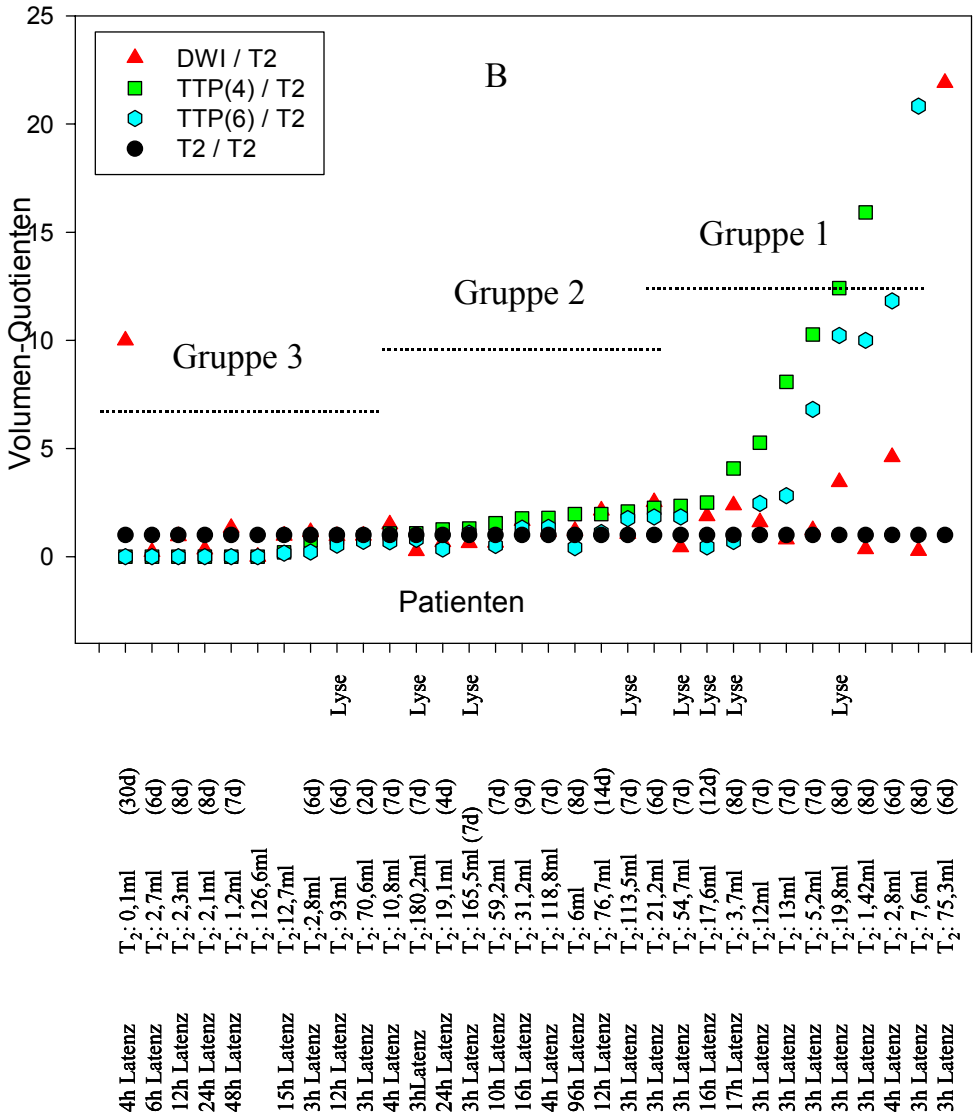


Abbildung 3-15 Darstellung (A) der absoluten und (B) relativen DWI- bzw. TTP(4 sec)-Anfangs-Volumina gegen das T_2-Verlaufs-Volumen bei 32 Patienten; Latenz Akutvolumetrie zum Symptombeginn, Größe des T_2 Volumens, Latenz Verlaufsvolumetrie zum Symptombeginn, Lysetherapie

3.1.3.2 Volumetrie von intracerebralen Blutungen

Bei 5 Patienten (davon einer mit einem ischämischen Insult) sind CTs zur Vermessung der Läsionsgrößen herangezogen worden. Von den 4 ICBs waren 3 Marklagerinfarkte und ein Stammganglieninfarkt. In Analogie zu der MRT-Volumetrie, die sich an unterschiedlichen Farbdichten des Gewebes orientiert und somit in der DWI-Auswertung sowohl das untergegangene Gewebe als auch die ödematösen Bereiche einschließt, ist hier zwischen

einem hyperdensen und einem hypodensen Areal unterschieden worden. Beide Anteile sind im Verlauf verglichen worden. Bei drei der vier Patienten mit ICB ist der Anteil der hyperdensen Zonen im Zeitraum von 5 bis zu 20 Tagen zurückgegangen, während die hypodensen Bereiche noch wuchsen. Da die Zunahme der hypodensen Areale stärker war als die Reduktion der hyperdensen Areale, wuchs das Gesamtvolumen (zusammengesetzt aus beiden Bereichen) bei diesen drei Patienten.

3.1.4 EEG

Aufgrund der nachlassenden Bereitschaft der Patienten an den verhältnismäßig aufwendigen EEG-Messungen über 7 Tage teilzunehmen, konnte kein ausreichendes Datenkontingent für eine vollständige statistische Auswertung erhoben werden. Es sei aber das folgende Teilergebnis dargestellt: beide Hemisphärenindices und der interhemisphärische Index (ISI) aller Patienten weisen einen signifikanten Anstieg über einen Zeitraum von 5 Tagen auf: HI_{ipsi}: $p < 0,05$, HI_{contra}: $r < 0,05$ und ISI: $r < 0,001$. Dies bedeutet, dass sowohl der kumulative Mittelwert der Alpha-Aktivität der ipsi- und der contraläsionalen Hemisphäre als auch die interhemisphärische Kopplung in der frühen Phase der Erholung bei einer Vielzahl der Patienten ansteigen. Weiterhin wird auf diese Daten noch in zwei weiteren Kontexten eingegangen werden, wo es interessante Impulse gibt.

3.1.5 Parameter-Korrelationen

3.1.5.1 Kunesch Score ~ Volumetrie

Eine Korrelation des Kunesch Score mit den MRT-Daten ist in Abbildung 3-16 wiedergegeben. Dabei werden in den Abbildung 3-16A und B der Kunesch Score des ersten Tages gegen die Akut-Volumina DWI bzw. PWI (TTP nach 4 sec) und in Abbildung 3-16C der Kunesch Score des ersten Tages gegen das T_2-Verlaufs-Volumen aufgetragen. Allen Darstellungen ist gemeinsam, dass mit steigender Punktzahl im Kunesch Score das Spektrum an korrespondierenden Läsionsvolumina zunimmt. Für alle 3 Diagramme gilt: es zeigt sich keine klare Abhängigkeit des Kunesch Score vom Läsionsvolumen, da im Bereich hoher Kunesch Werte sowohl große als auch kleine Läsionsvolumina vorkommen. Andererseits entsprechen –mit Ausnahme der TTP(4 sec)-Darstellung- niedrigen Kunesch Werten kleine Läsionsvolumina.

Besonders in Abbildung 3-16B wird eine Zweiteilung der Datenpunkte deutlich. Bis zu 20 Punkten im Motor Score ordnen sich die Datenpunkte waagerecht an und überschreiten ein

Volumen von 50 ml nicht, während sie im höheren Scorebereich (20-26) senkrecht gruppiert und weiter gestreut sind und Werte zwischen 3 und 200 ml einnehmen. Diese Zweiteilung kann durch eine Subgruppenanalyse erklärt werden und wird weiter unten aufgegriffen.

In der Abbildung 3-17 sind die Pearson Korrelationskoeffizienten aller gemessenen Scores mit den akuten DWI- und TTP(4 sec)- sowie den Verlaufs-T_2-Volumina dargestellt. Man erkennt, dass die Scores in einem sehr homogenen Bereich unterschiedlich stark mit den gemessenen Läsionsvolumina korrelieren. Der Kunesch Score korreliert am stärksten mit dem DWI-Volumen und liegt mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von R = 0,78 an der Grenze für eine sehr gute Korrelation [R = 0,82]. Die stärkste Korrelation (R = 0,79) unter den gemessenen Scores weist der EES mit dem T_2-Volumen auf.

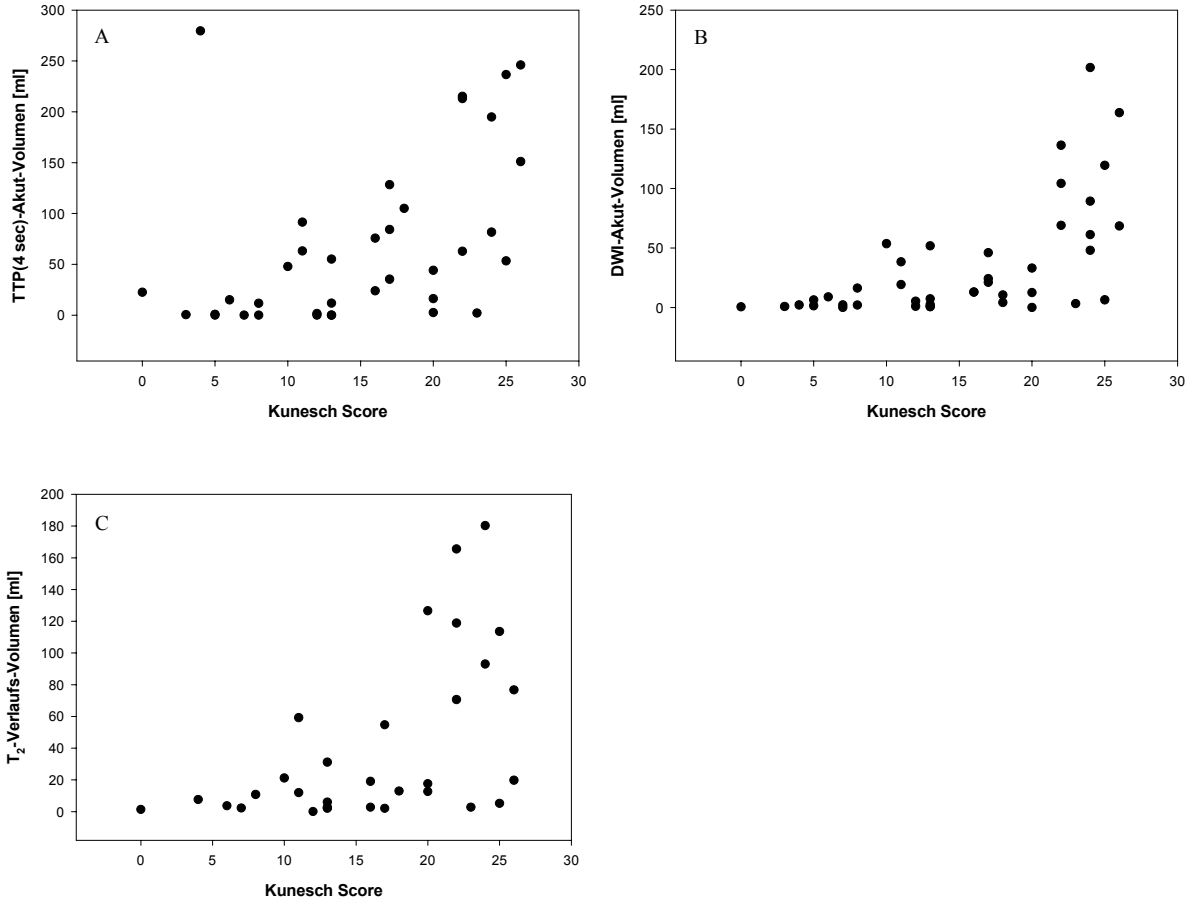
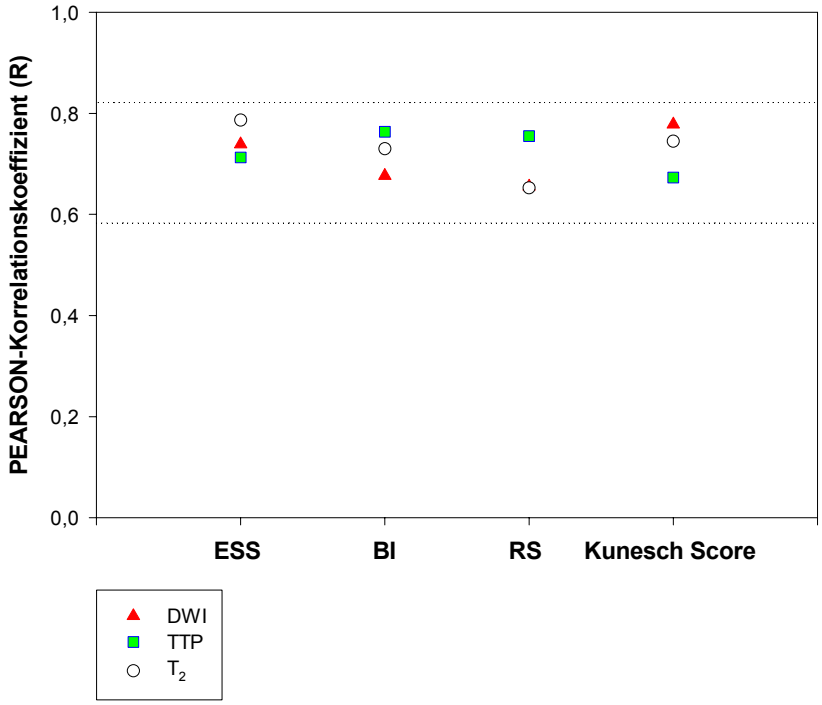


Abbildung 3-16 (A) TTP-Akutvolumen, (B) DWI-Akutvolumen und (C) T_2-Verlaufsvolumina gegen den Anfangs-Kunesch Score



PEARSON [R]	
ESS 1d~DWI	**0,7390587**
BI 1d~DWI	**0,67636105**
RS 1d~DWI	**0,65525873**
Ku 1d~DWI	**0,77819581**
ESS 1d~^TTP(4)	**0,71270184**
BI 1d~TTP(4)	**0,76343294**
RS 1d~TTP(4)	**0,75493296**
Ku 1d~TTP(4)	**0,67308384**
ESS 1d~T2	**0,78640126**
BI 1d~T2	**0,72973599**
RS 1d~T2	**0,65235267**
Ku 1d~T2	**0,74465111**
ESS 7d~T2	**0,76720432**
BI 7d~T2	**0,74089461**
RS 7d~T2	**0,68375098**
Ku 7d~T2	**0,7753687**
ESS 7d~DWI	**0,67121978**
BI 7d~DWI	**0,68820096**
RS 7d~DWI	**0,66875867**
Ku 7d~DWI	**0,75268789**
ESS 7d~TTP(4)	0,56233378
BI 7d~TTP(4)	0,62032924
RS 7d~TTP(4)	0,63698166
Ku 7d~TTP(4)	0,5413436

Abbildung 3-17 Pearson-Korrelationskoeffizient der Scores ESS, BI, RS und Kunesch gegen die gemessenen Volumina DWI, TTP(4 sec) und T_2

3.1.5.2 Kunesch Score ~ EEG

Abbildung 3-18 stellt die Korrelationen zwischen dem Motor Score der paretischen Hand und dem EEG-Parameter HI_{ipsi} dar. Diese Korrelation ist schwach. Der berechnete Pearson-Korrelationskoeffizient mit dem entsprechenden oberen und unteren Konfidenzintervall beträgt R: 0,49 sowie 0,71 und 0,28. Die Verteilung der Datenpunkte zeigt für geringe Betroffenheit im Kunesch Score entsprechend hohe HI_{ipsi}-Werte, die bis zu einer Punktzahl von 10 alle im „gesunden“ Bereich (definiert als oberhalb von 40% liegend, (Jovanovic, 2004)) lokalisiert sind. Erst ab 11 Punkten im Score wird im EEG ein Bereich (20-40%) erreicht, der als Grauzone definiert ist. Ab 22 Punkten im Score liegen die Datenpunkte im pathologisch definierten EEG-Bereich < 20%. In diesem Intervall sehr starker Betroffenheit im Kunesch Score liegt allerdings eine Vielzahl von Datenpunkten in der Grauzone des EEG oder sogar im gesunden Bereich. Hierfür sind mindestens zwei Erklärungsansätze möglich: entweder handelt es sich um sehr kleine Läsionen, die beispielsweise aufgrund ihrer strategischen Lage das starke Defizit im Motor Score bedingen, im EEG jedoch nicht zu einer

entsprechenden funktionellen Suppression führen oder das EEG unterschätzt systematisch diese Situation.

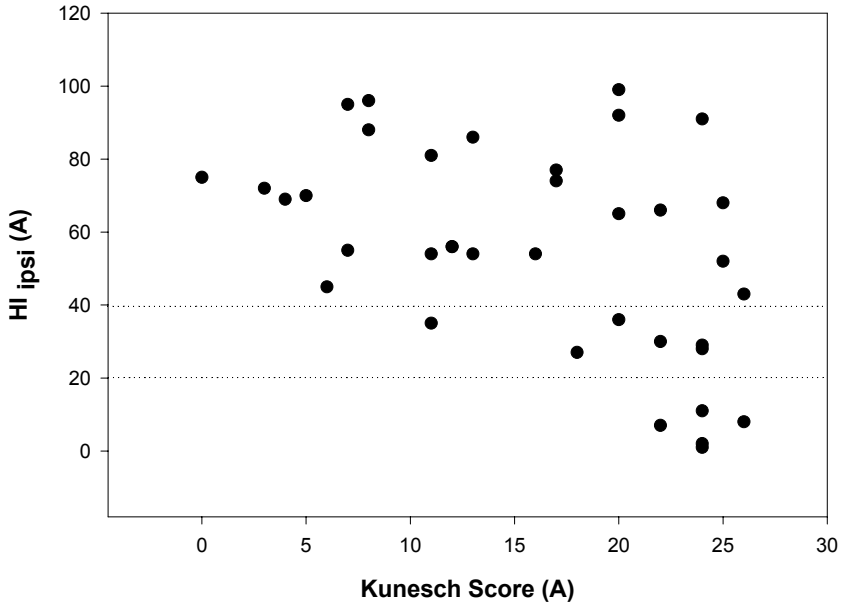


Abbildung 3-18 Korrelation des Anfangs -EEG-Parameter HI_{ipsi} (A) aufgetragen gegen den Anfangs - Kunesch Score (A)

3.1.5.3 Kunesch Score ~ Accelerometrie ~ EEG

Abbildung 3-19 zeigt den zeitlichen Verlauf der 3 Parameter: Kunesch Score, Accelerometrie (Mittelwert der relativen AWD-Aktivität) und EEG (HI_{ipsi}) in einer Synopsis. Dabei wird ein Zeitraum von 7 Tagen betrachtet. Die einzelnen Größen (Score, Accelerometrie und EEG) sind einzeln autoskaliert. In dieser Darstellung zeigt sich ein paralleles Verhalten aller drei Größen. Interessant ist ein Einknicken der Kurve des EEGs und der Accelerometrie am 4 Tag. Die Korrelationskoeffizienten zwischen den einzelnen Kurven sind sehr hoch. Zwischen dem Verlauf des Kunesch Score und den relativen AWD-Aktivitäten der betroffenen Hand zeigt sich eine Korrelation von R = 0,75. Die Korrelation des Score mit dem EEG (HI_{ipsi}) beträgt R = 0,85 und die des EEG mit der Accelerometrie R = 0,86. Damit kann die Erholung der dieser Darstellung zugrundeliegenden Daten von 38 Patienten anhand von drei funktionellen und unabhängigen Parametern gezeigt werden. Es sei noch erwähnt, dass zwischen den relativen AWD-Aktivitäten der ipsiläsionalen Hand und dem contraläsionalen EEG Index (HI_{contra}) lediglich eine Korrelation von R = 0,4 besteht.

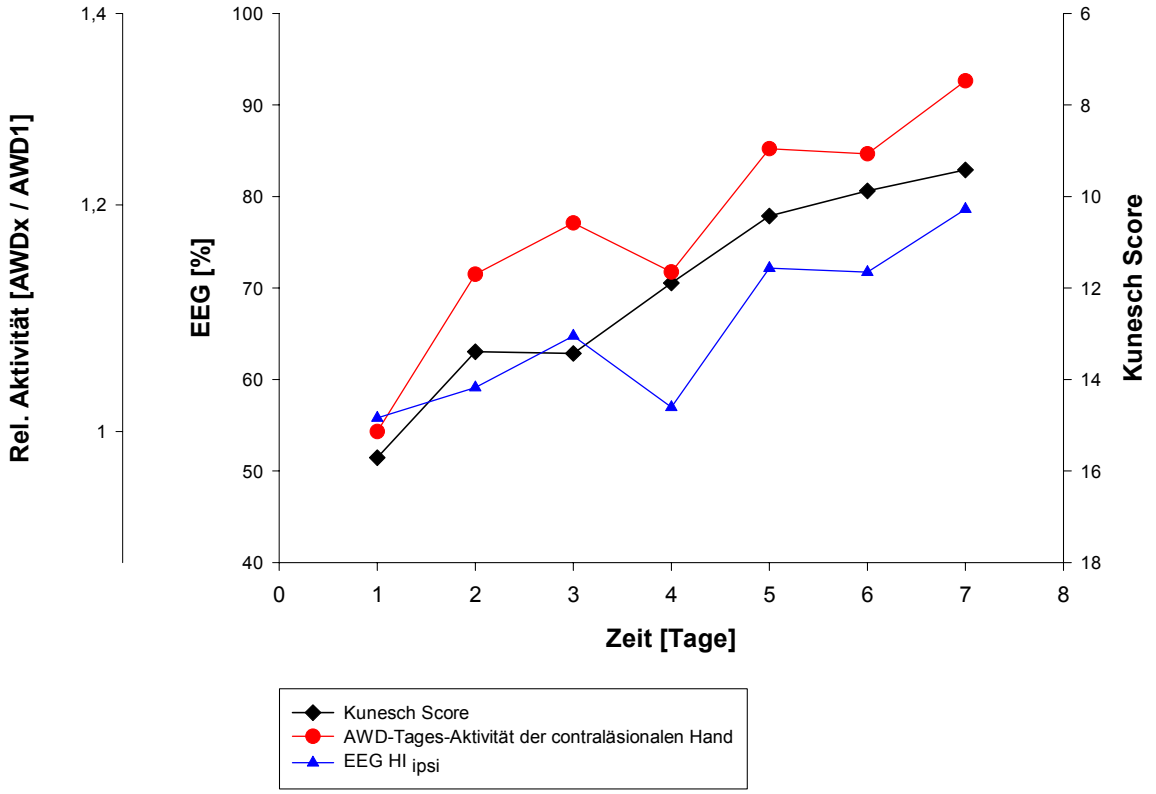


Abbildung 3-19 Mittelwerte von 38 Patienten des Kunesch Score, der Accelerometer-Daten, sowie des ipsiläsionalen Hemisphärenindices für den Verlauf von 7 Tagen

3.2 Subgruppenanalysen

3.2.1 Differenzierung nach der Erholung im Kunesch Score

Aus der graphischen Auftragung der individuellen Verläufe des Kunesch Score über 7 Tage ist eine Gruppierung nach dem Anfangs- und dem End-Score vorgenommen worden (Abbildung 3-20). Dabei ließ sich aus den Verläufen eine recht homogene Gruppe von 18 Patienten abgrenzen, die sowohl am ersten als auch am letzten Untersuchungstag einen Scorewert > 13 hatten. Weitere 15 Patienten hatten ebenfalls einen Anfangs-Score > 13, reduzierten das motorische Defizit jedoch auf < 13 Punkte. Und schließlich gehörten 19 Patienten der am leichtesten betroffenen Gruppe mit einem Anfangs Score von < 13 und einem End Score von < 7 Punkten. Die nachfolgenden Abbildungen beziehen sich auf diese Einteilung. Die Verläufe der Mittelwerte sind zwischen den drei Gruppen signifikant unterschiedlich ($p[_{A<13,\ E<7\ vs\ A>13,\ E<13}] < 0{,}0001$, $p[_{A>13,\ E<13\ vs\ A>13,\ E>13}] < 0{,}01$, $p[_{A>13,\ E>13\ vs\ A<13,\ E<7}] < 0{,}0001$).

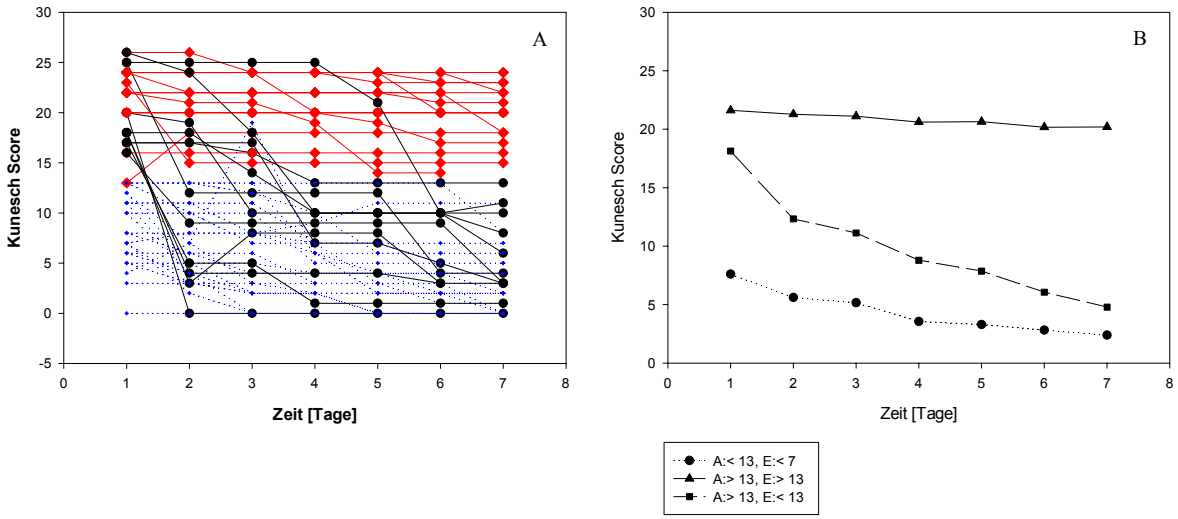


Abbildung 3-20 (A) Sortierung des gesamten Patientenkollektivs in 3 Gruppen nach dem Anfangs- und dem End-Kunesch Score; 18 Patienten mit A>13, E>13, 15 Patienten mit A>13, E<13 und 19 Patienten mit A<13 und E<7 Punkten im Kunesch Score; (B) Darstellung der Mittelwerte für die 3 Kunesch Gruppen

3.2.1.1 Patientengruppe mit einem End-Score < 7 Punkten (Abbildung 3-21)

In der ersten Abbildung (Abbildung 3-21A) sind die Kunesch Score Verläufe aller Patienten dieser Subgruppe und deren Mittelwerte dargestellt. Die AWD-Daten sind als sukzessive Quotienten (relative AWD-Aktivitäten) abgebildet (Abbildung 3-21B). Werte oberhalb der 1-Linie bedeuten eine Aktivitätszunahme ausgehend von der Anfangsaktivität. Die logarithmische Auftragung bietet die Möglichkeit, die Aktivitätszu- oder abnahmen aus der Abbildung quantifizieren zu können: so ist eine vierfache relative Aktivitätssteigerung einem relativen Aktivitätsabfall auf 0,4 äquidistant, da es sich hier um Quotienten handelt, die verglichen werden. Von den 19 Patienten liegen nur 2 unterhalb der 1-Linie und zeigen damit eine Verschlechterung ihrer Aktivität. Der Mittelwert der relativen AWD-Aktivitätszunahme dieser Subgruppe liegt bei 1,6. Damit erfährt dieses Patientenkollektiv eine Aktivitätssteigerung um bis zu 60%. Das DWI Volumen aller Patienten aus dieser Subgruppe liegt bei < 50 ml (Median: 2,2 ml, obere Quartile: 10,3, untere Quartile 0,7; Mittelwert: 10,61, SDW: 15,15) (Abbildung 3-21C). In der Darstellung der Quotienten aus den akuten Volumina DWI bzw. TTP(4 sec) und dem T_2-End-Volumen [die nach dem TTP(4 sec)/T_2 sortiert sind] zeigt sich bei einigen Patienten ein deutlicher Unterschied zwischen den akuten und dem Endvolumen (Abbildung 3-21D). Diese Patienten weisen auch ein erhebliches DWI/PWI

„Mismatch“ auf, das bis zum 30-fachen des DWI-Volumens betragen kann (Mittelwert für den Quotienten aus TTP(4 sec) zu DWI: 18,7, SDW: 40,3).

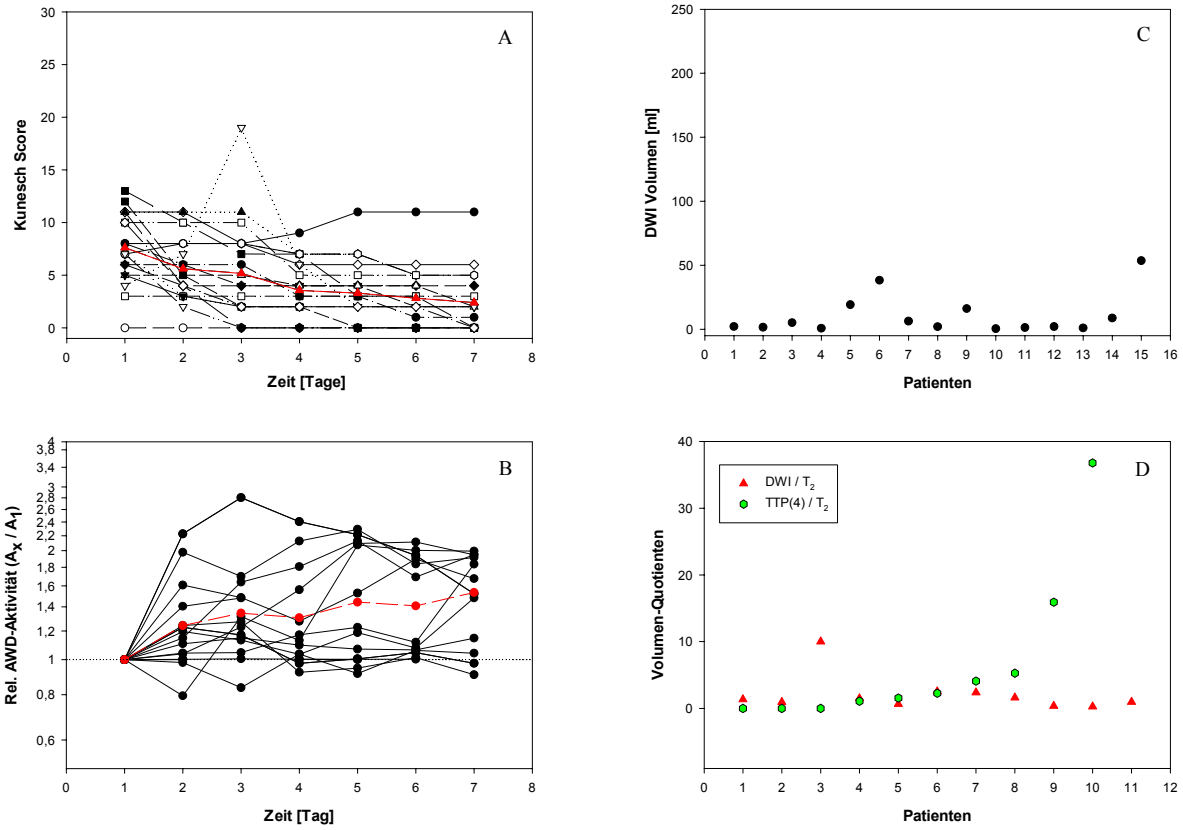


Abbildung 3-21 Für die Patienten Gruppe mit einem Kunesch Score < 13 am ersten und <7 am letzten Tag (N=19): (A) Darstellung der Verläufe im Kunesch Score, (B) der sukzessiven Quotienten der AWD-Tagesaktivitäten aus jedem Messtag zum ersten Tag, (C) der absoluten DWI-Anfangsvolumina (N=15/19) sowie (D) der Quotienten aus dem DWI- bzw. dem TTP(4sec)-Anfangs-Volumen zu dem T_2-End-Volumen (N=11/19)

3.2.1.2 Patientengruppe mit einem Anfangs-Score >13 und einem End-Score <13 (Abbildung 3-22)

Unter der Abbildung der Kunesch Score Verläufe mit ihrem abfallenden Mittelwert (Abbildung 3-22A) sind die relativen AWD-Verläufe (Abbildung 3-22B) folgendermaßen zu kommentieren: es zeigen sich nicht nur stärkere Schwankungen der sukzessiven Quotienten. Ferner fällt hier auf, dass von den 15 Patienten 3 Patienten eine erhebliche AWD-Aktivitätsabnahme aufweisen. Der Mittelwert stagniert in dieser Gruppe daher bei Werten leicht > 1. Die einzelnen absoluten DWI-Volumina sind größer (Median: 11,7 ml, obere Quartile: 31,1, untere Quartile 7,0; Mittelwert: 27,64, SDW: 32,8) (Abbildung 3-22C). Auch

hier sieht man ein „Mismatch“ zwischen DWI und PWI, das im Mittel 4,1 beträgt (Mittelwert für den Quotienten aus TTP(4 sec) zu DWI: 4,1, SDW: 3,0) (Abbildung 3-22D).

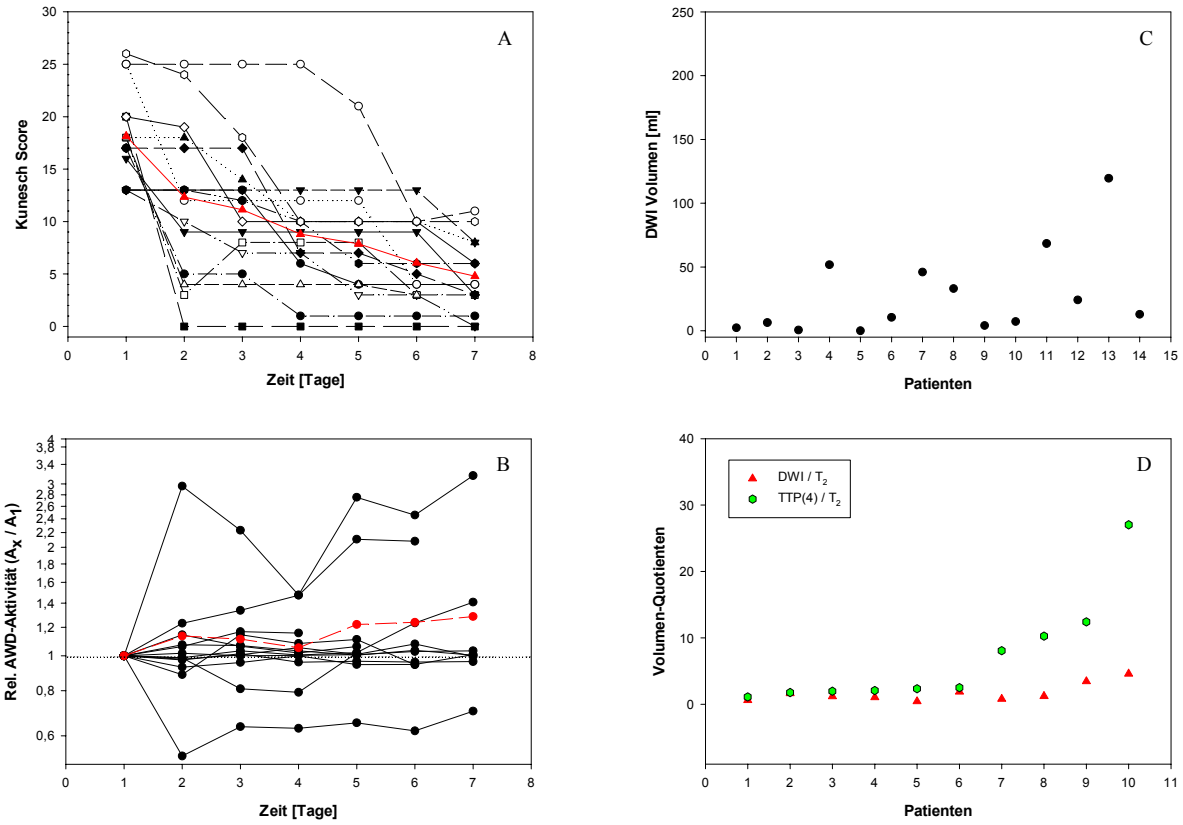


Abbildung 3-22 Für die Patienten- Gruppe mit einem Kunesch Score > 13 am ersten und <13 am letzten Tag (N=15): Darstellung (A) der Verläufe im Kunesch Score, (B) der sukzessiven Quotienten der AWD-Tagesaktivitäten aus jedem Messtag zum ersten Tag, (C) der absoluten DWI-Anfangsvolumina (N=14/15) sowie (D) der Quotienten aus dem DWI- bzw. dem TTP(4sec)-Anfangs-Volumen zu dem T_2-End-Volumen (N=10/15)

3.2.1.3 Patientengruppe mit einem Anfangs- und End-Score >13 (Abbildung 3-23)

Der Mittelwerte des Kunesch Score liegt bei diesen 18 Patienten vom ersten bis zum letzten Tag zwischen 20 und 22 Punkten (Abbildung 3-23A). Es handelt sich bei diesen Patienten also um die am schwersten funktionell motorisch beeinträchtigte Gruppe. Bei 7 der Patienten (39%) wird anhand der Accelerometer ein Aktivitätsabfall deutlich (Abbildung 3-23B). Der Mittelwert des Quotienten aus dem ersten zum letzten Tag liegt bei 1,06. Auch die absoluten und relativen Volumina unterscheiden sich deutlich von den beiden o.g. Gruppen. Die DWI-Volumina sind sehr groß. Die Hälfte der Patienten hat DWI-Volumina zwischen 50 und 200 ml (Median: 61,2 ml, obere Quartile: 43,0, untere Quartile 48,3; Mittelwert: 71,1, SDW: 62,5) (Abbildung 3-23C). Der Anteil der Patienten mit kleinen Volumina hat strategisch

lokalisierte Läsionen im Bereich der Basalganglien und der inneren Kapsel sowie des Thalamus. Die einzelnen DWI- und PWI-Volumina sind annähernd gleich (Mittelwert für den Quotienten aus TTP(4 sec) zu DWI: 1,31, SDW: 1,1) (Abbildung 3-23D).

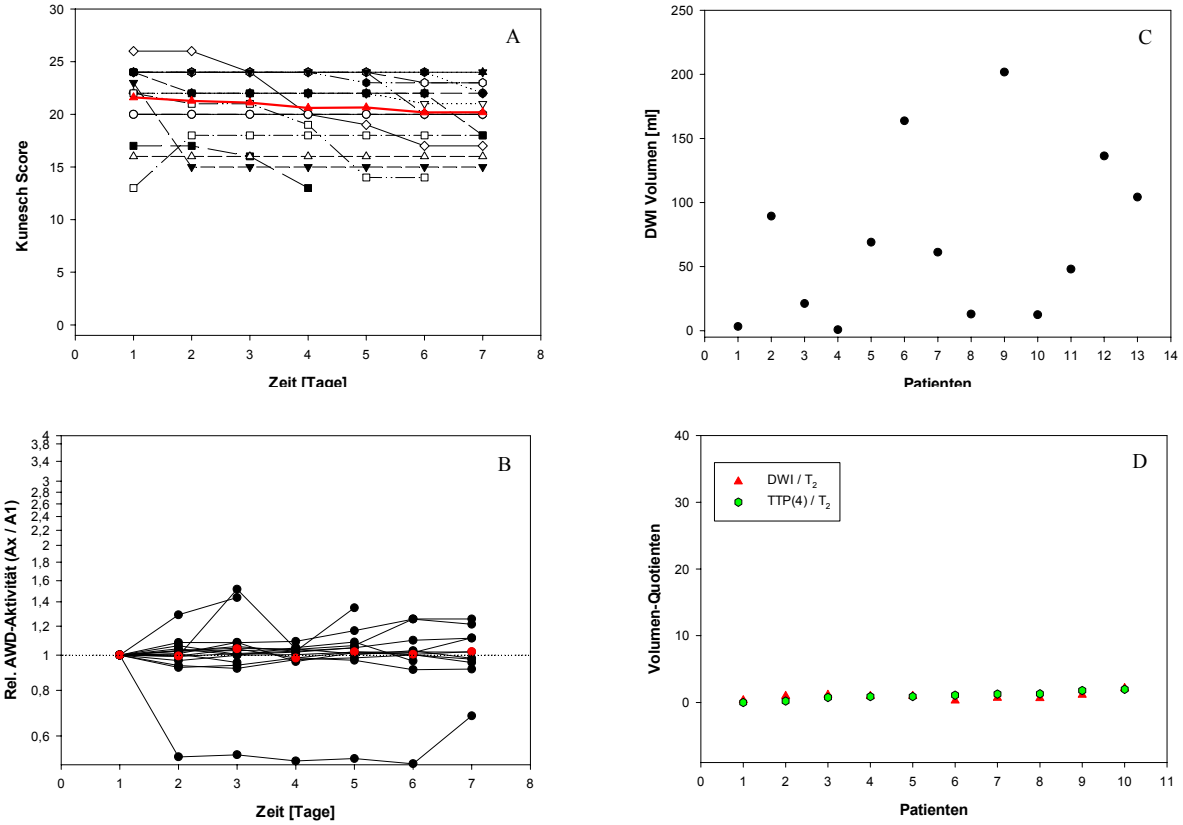


Abbildung 3-23 Für die Patienten- Gruppe mit einem Kunesch Score > 13 am ersten und am letzten Tag (N=18): Darstellung (A) der Verläufe im Kunesch Score, (B) der sukzessiven Quotienten der AWD-Tagesaktivitäten aus jedem Messtag zum ersten Tag, (C) der absoluten DWI-Anfangsvolumina (N=13/18) sowie (D) der Quotienten aus dem DWI- bzw. dem TTP(4sec)-Anfangs-Volumen zu dem T_2-End-Volumen (N=10/18)

3.2.1.4 Beurteilung der relativen AWD-Aktivitätsänderung in Relation zur absoluten AWD-Anfangsaktivität

In Abbildung 3-24 wird der Quotient der AWD-Aktivität jedes Patienten aus dem letzten zum ersten Tag gegen die AWD-Anfangsaktivität betrachtet. Dies geschieht unter Berücksichtigung der Gruppierung gemäß des Kunesch Score. Damit soll ähnlich der Abbildung 3-2 die Frage beantwortet werden, welchen Einfluss die Anfangsaktivität für die relative AWD-Aktivitätszunahme - also die Erholung - spielt. Die logarithmische Auftragung des Quotienten der Aktivitäten des letzten und ersten Tages erlaubt wieder die Beurteilung des Grades einer Besserung. Diese ist dann gegeben, wenn Werte > 1 erreicht werden. Die

absoluten AWD-Anfangsaktivitäten der paretischen Hand von Patienten sind gemeinsam mit den AWD-Aktivitäten der Kontrollpatienten auf der Abszisse aufgetragen. Für die beiden Patientengruppen mit hohem Kunesch Anfangswert erkennt man, dass die Kunesch Einteilung im AWD-Anfangswert und dem Quotienten aus End- und Anfangswert widergespiegelt wird. Patienten mit hohem Kunesch Anfangswert und minimaler Defizitreduktion (A > 13, E > 13) liegen - mit Ausnahme eines Patienten - in einem engen Fenster < 0,45 m/s^2. Die intermediäre Gruppe liegt breiter gestreut bei AWD-Anfangswerten < 0,65 m/s^2. Anteilsmäßig erholen sich aus diesen beiden Gruppen etwa ein Viertel der Patienten.

Die deutlichsten Unterschiede zur Einteilung im Kunesch Score zeigt die Gruppe der im Kunesch Score leicht betroffenen Patienten. Denn hier finden wir eine große Anzahl an Patienten mit sehr niedriger Anfangsaktivität. Von diesen Patienten verbessern sich aber nahezu alle. Für diejenigen Patienten, die bereits entsprechend dem niedrigen Kunesch Score einen hohen Anfangswert haben, erwartet man des Weiteren nur eine geringfügige Aktivitätssteigerung wie sich in den Daten widerspiegelt.

Anhand dieser Gruppierungen lässt sich eine orientierende Bewertung der Accelerometer-Daten in einen pathologischen (< 0,45 m/s^2), einen Übergangs- (zwischen 0,45 m/s^2 und 0,65 m/s^2) und einen gesunden Bereich (> 0,65 m/s^2) vornehmen.

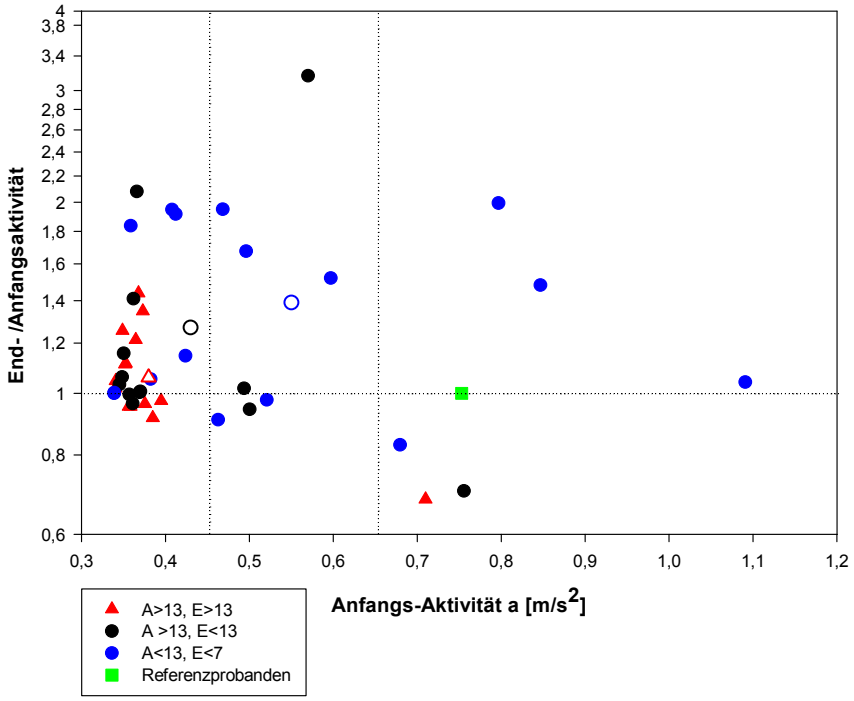


Abbildung 3-24 Quotienten aus AWD-Anfangs- zu AWD-Endaktivitäten in logarithmischer Auftragung gegen AWD-Anfangsaktivitäten für die 3 Kunesch-Subgruppen

3.2.1.5 Vergleich der absoluten Volumina in den 3 Kunesch Gruppen

In Abbildung 3-25 sind die Mediane der akuten Volumina und des T_2-Volumens für jede einzelne Gruppe abgebildet. Es sind zum einen die klaren Größenunterschiede erkennbar. Zum anderen sieht man noch einmal wie die einzelnen gemessenen Läsionsvolumina zueinander in Beziehung stehen.

In der Gruppe mit den Kunesch- Anfangs- und End-Werten > 13, in der die größten absoluten Volumina vorkommen, ist das T_2-Endvolumen (Median 76,7 ml) größer als DWI und PWI. Das TTP(4 sec)-Volumen (62,8 ml) ist im Median nur geringfügig größer als das DWI-Volumen (61,2 ml). Damit wird noch einmal deutlich, dass in dieser Gruppe zum einen kein „Mismatch“ zwischen DWI und PWI relevant ist. Zum anderen erkennt man aber auch ein weiteres Läsionsvolumen-„Wachstum“ noch über das PWI-Volumen hinaus.

Im Gegensatz dazu besteht in der Gruppe mit dem Anfangs-Kunesch Score > 13 und dem Endscore < 13 ein sehr großes „Mismatch“ zwischen DWI (11,7 ml) und PWI (65,4 ml). Das T_2-Endvolumen (17,6 ml) dehnt sich über das bestehende DWI-Läsionsvolumen nur wenig aus, so dass das anfänglich große Perfusionsdefizit gemäß der deutlichen Defizitreduktion im Kunesch Score zurückgeht. Dieser Befund gemeinsam mit der AWD-Aktivitätsänderung im Bezug zum Anfangswert, die im 3.2.1.4 erörtert wurden, scheint der ausschlaggebende Parameter für die Abgrenzung zur erstgenannten Gruppe zu sein, die sich von ihrem hohen Anfangsdefizit im Beobachtungszeitraum nicht erholt.

In der Gruppe A < 13, E < 7 sind die kleinsten absoluten Volumina aufzufinden (Median DWI: 2,2 ml, TTP(4 sec): 6,7 ml, T_2: 3,7 ml). Ein „Mismatch“ kann aus dieser Abbildung wegen der absoluten Skalierung nicht abgeleitet werden, ist jedoch, wie oben dargestellt, deutlich (Abschnitt 3.2.1.1).

Die Unterschiede zwischen den DWI- und den T_2-Volumina zwischen den Gruppen sind signifikant unterschiedlich (Tabelle 3-3):

t-test	DWI	TTP(4sec)	TTP(6sec)	T_2
A>13, E<13 ~ A>13, E>13	p<0,05	p=0,416	p=0,379	p<0,05
A>13, E>13 ~ A<13, E<7	p<0,001	p<0,05	p=0,378	p<0,001
A<13, E<7 ~ A>13, E<13	p<0,05	p=0,058	p=0,135	p=0,073

Tabelle 3-3 t-test der verschiedenen Volumina zwischen den 3 Kunesch Gruppen

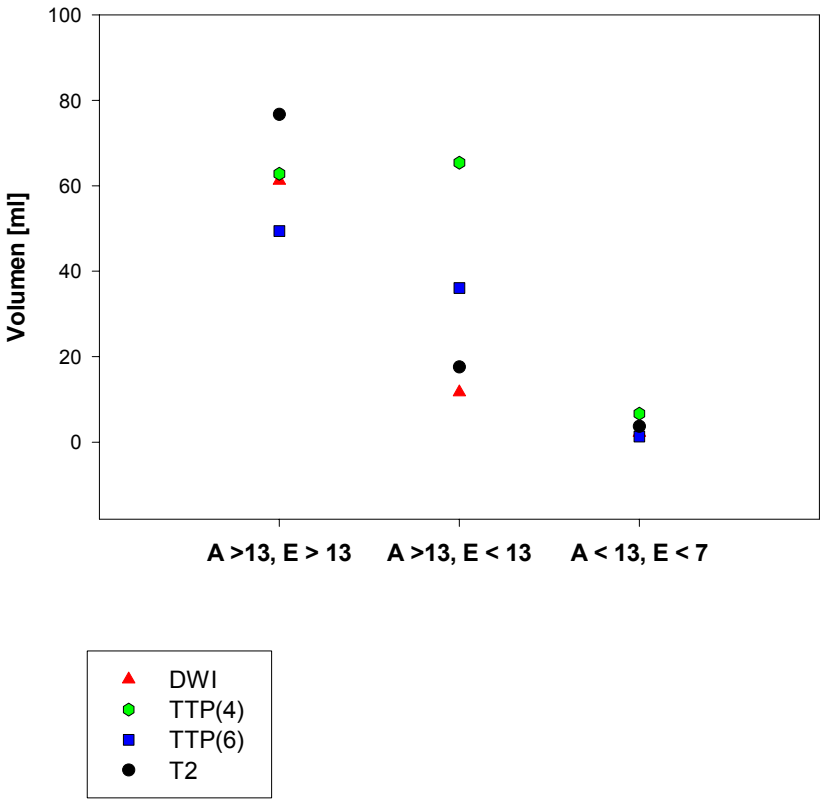


Abbildung 3-25 Median der absoluten Volumina [DWI, TTP(4 und 6 sec), T_2] für die 3 Kunesch Gruppen

3.2.1.6 Mittelwerte der sukzessiven Quotienten der relativen AWD-Aktivität in den drei Kunesch Gruppen

Analog zu den Volumendarstellungen, zeigt die Abbildung 3-26A die Mittelwerte der sukzessiven Quotienten der paretischen Hand im Vergleich für die drei Kunesch Untergruppen. Es ergeben sich deutliche Unterschiede in den relativen Aktivitäten zwischen den Gruppen. Die Gruppe mit dem geringsten motorischen Defizit weist die höchsten AWD-Aktivierungen und die niedrigste Varianz auf. Sehr interessant ist diese Darstellung deswegen, weil hier nicht bloß die relativen AWD-Aktivitäten für den letzten Messtag betrachtet werden, sondern alle 7 aufeinanderfolgenden Tage berücksichtigt werden. Damit vermag die quantitative Accelerometrie die gewählte Subgruppierung des klinischen Scores sicher zu reflektieren. Die Abbildung 3-26B, die den gleichen Sachverhalt für die ipsiläsionale Hand abbildet, zeigt vergleichsweise ähnliche Verläufe. Bemerkenswert ist, dass die Aktivität am 6. und am 7 Tag am stärksten in der Patientengruppe mit dem persistierend hohem Armdefizit nach einer Woche ist, also dem zunehmenden kompensatorischen Gebrauch dieser Hand entspricht.

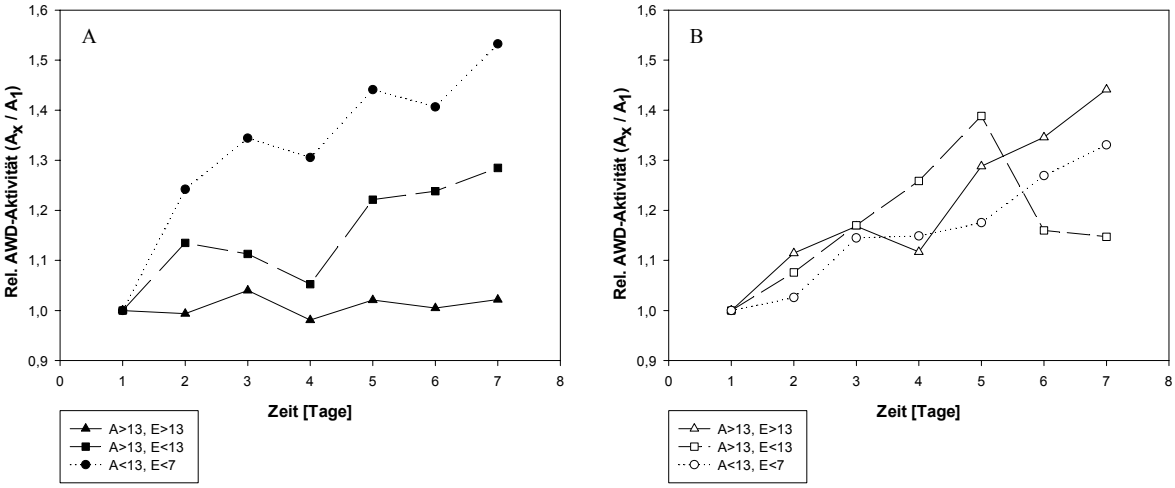


Abbildung 3-26 Relative AWD-Aktivität (A) der contra- und (B) der ipsiläsionalen Hand als sukzessiver Quotient aus jedem Messtag zum ersten Tag für die 3 Kunesch Gruppen

t-test	Contra-läsional	Ipsi-läsional	PEARSON contra vs ipsi
A>13, E>13 ~ A<13, E<7	p<0,001	p=0,237	R=0,660
A>13, E<13 ~ A>13, E>13	p<0,001	p=0,305	R=0,619
A<13, E<7 ~ A>13, E<13	p<0,05	p=0,409	R=0,944

Tabelle 3-4 t-test zwischen den Aktivitäts-Verläufen der drei Kunesch Gruppen für die contra- bzw. ipsiläsionalen Hand, sowie Pearson Korrelationskoeffizient zwischen der contra- und ipsiläsionalen Hand

3.2.2 Patienten mit versus ohne Neglect

3.2.2.1 Kunesch Score

Diese zweite Gegenüberstellung betrifft Patienten mit und ohne Neglect. Die Abbildung 3-27 zeigt in Analogie zu Abbildung 3-1 den Kunesch Score Verlauf aller Patienten. Dabei sind die Einzelverläufe der 19 Patienten mit Neglect in rot, die Verläufe von 4 Patienten mit einer intracerebralen Blutung in schwarz hervorgehoben. Zwei der 4 Patienten mit intracerebraler Blutung wiesen auch einen motorischen Hemineglect auf. Bei dieser farblichen Codierung bestand initial das Interesse darin, diejenigen klinischen Merkmale zu identifizieren, die mit einem hohen Anfangsdefizit assoziiert sind. Es ist erkennbar, dass die meisten der Patienten mit Neglect (bzw. mit intracerebralen Blutungen) ein sehr hohes Anfangsdefizit aufwiesen. Während sich bei Patienten mit intracerebralen Blutungen dieses Defizit kaum verändert, erkennt man in der Gruppe derjenigen Patienten mit Neglect, die sehr weit rechts in der

Abbildung dargestellt sind, dass es sowohl Verläufe gibt, die kaum oder nur langsam Defizitreduktion zeigen als auch günstige Verläufe mit sehr starker Defizitreduktion von sehr hohen Anfangswerten.

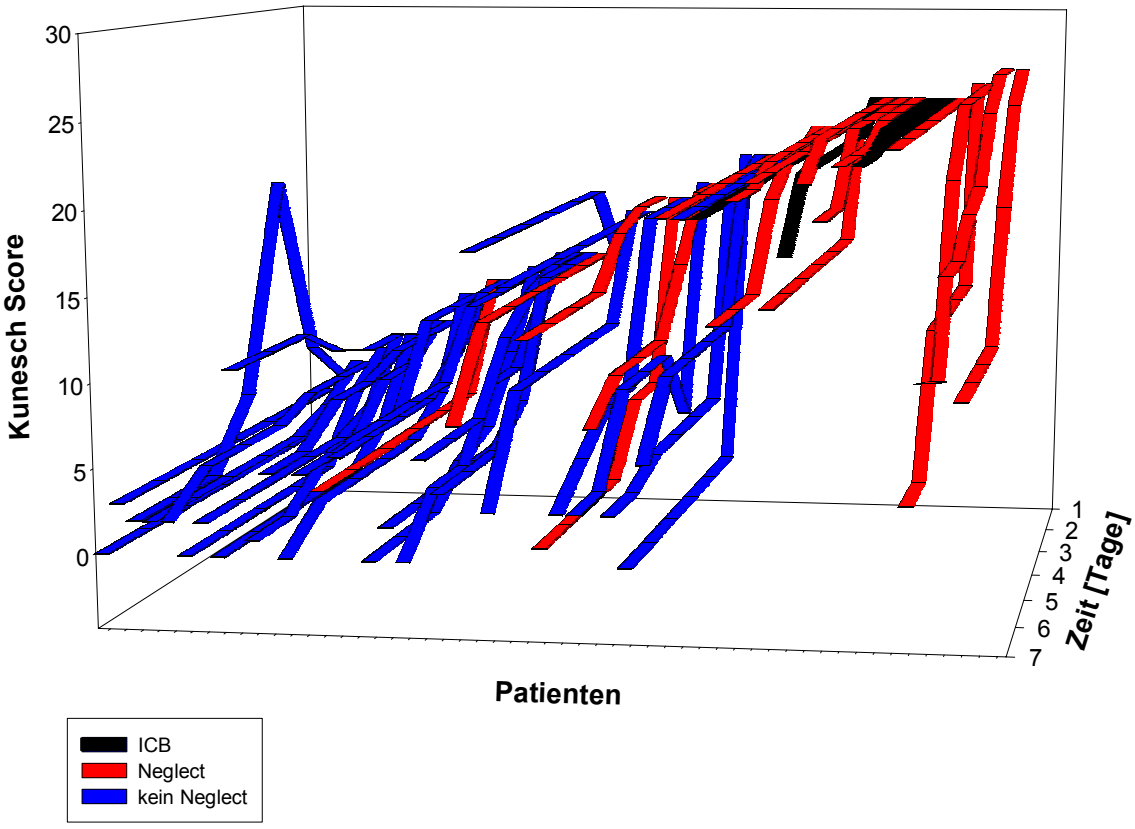


Abbildung 3-27 51 Patienten sortiert nach ihrem Anfangs-Kunesch Score. Rot hervorgehoben sind Patienten mit Neglect, schwarz Patienten mit intracerebralen Blutungen

Wie Abbildung 3-28 zeigt, unterscheiden sich Patienten mit und ohne Neglect primär durch die Höhe ihres Anfangsdefizits im Motor Score sowie durch die Höhe des Läsionsvolumens. Während Patienten ohne Neglect als maximales Anfangsdefizit eine Punktzahl von 20 erreichen, befinden sich die entsprechenden Anfangsdefizite von Patienten mit Neglect in einem Bereich zwischen 11 und 26 Punkten im Kunesch Score. Damit bestehen signifikante Unterschiede in der Verteilung der Anfangswerte zwischen Neglect- und Nicht-Neglect-Patienten ($p < 0{,}001$). Die Unterschiede in den Läsionsvolumina werden in Kapitel 3.2.2.3.2 näher erläutert.

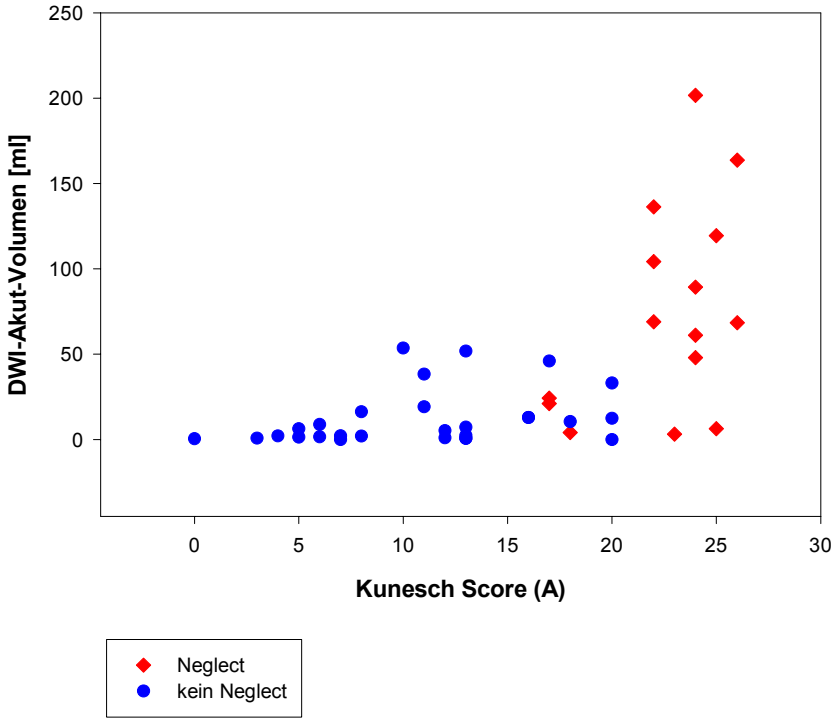


Abbildung 3-28 Abhängigkeit des DWI-Läsionsvolumens vom Kunesch Score des ersten Tages (A) für die Subgruppen Patienten mit bzw. ohne Neglect

3.2.2.2 Accelerometrie

In Analogie zu Abbildung 3-6 stellt Abbildung 3-29 die AWD Tagesaktivitäten aller Patienten im Verlauf sortiert nach ihren Anfangsaktivitäten dar und hebt die Patienten mit motorischem Hemineglect, sowie Patienten mit intracerebralen Blutungen hervor. In dieser Abbildung wird sichtbar, dass Patienten mit Neglect niedrigere Aktivierungen aufweisen, die in dem pathologisch definierten Bereich (Abbildung 3-24) gruppiert sind. Sie stellen damit den Großteil derjenigen Patienten dar, die im Verlauf von 7 Tagen nur geringfügige Erholung ihrer contraläsionalen Hand zeigen und in der linken Bildhälfte dargestellt sind. Zusätzlich ist in dieser Abbildung die Information darüber enthalten, ob bei den Patienten die dominante oder die nicht dominante Hemisphäre lädiert ist. Dies ist insofern wichtig als bei Patienten mit Neglect aufgrund der häufigen rechtshemisphärischen Läsionslokalisation meist die linke Hand betroffen ist. Die Abbildung 3-29 und Tabelle 3-5 verdeutlichen, dass bei Patienten mit Neglect aber auch bei den Patienten ohne Neglect das Verhältnis der Beteiligung der dominanten bzw. der nicht dominanten Hemisphären ausgewogen ist.

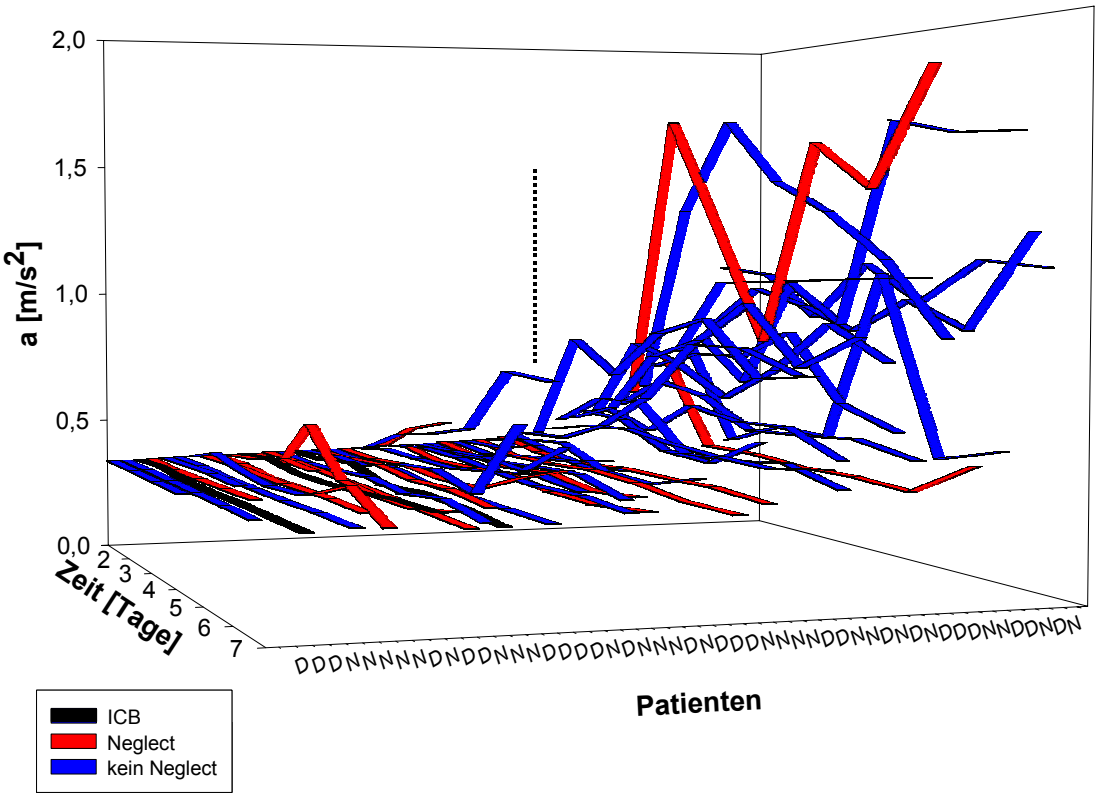


Abbildung 3-29 AWD Tagesaktivitäten der 52 Patienten im Verlauf. Rot hervorgehoben sind Patienten mit Neglect, schwarz Patienten mit intracerebralen Blutungen, D: dominante, N: nicht dominante Hemisphäre; Trennlinie zwischen hoher (a > 0,45 m/s²) und niedriger (a < 0,45 m/s²) Ausgangsaktivität

Niedrige Aktivierung (a < 0,45 m/s²) N = 36				Hohe Aktivierung (a > 0,45 m/s²) N = 15			
Neglect N = 17		Ø Neglect N = 19		Neglect N = 2		Ø Neglect N = 13	
Dominant	Nicht dominant	Dominant	Nicht dominant	Dominant	Nicht dominant	Dominant	Nicht dominant
7	10	11	8	1	1	7	6

Tabelle 3-5 Charakterisierung der Patienten mit niedrigen bzw. hohen initialen Aktivierungen aus Abbildung 3-29

Die interessante Frage, ob die Accelerometer ein unterschiedliches Erholungsverhalten zwischen Patienten mit und ohne Neglect abbilden können, beantwortet die Abbildung 3-30. Es wird der Verlauf der contraläsionalen Hand bei Patienten mit (N = 15) und ohne (N = 28) Neglect gegenüber gestellt. In beiden untersuchten zeitlichen Perioden, die zur Kennzeichnung der Aktivitäten im Verlauf von 24 Stunden untersucht wurden, bestehen

signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen (t-test Neglect~kein Neglect: [Verlauf der Tag-Phase]: $p < 0{,}001$, [Verlauf der Nacht-Phase]: $p < 0{,}05$). Dieser beruht in der Höhe der absoluten Aktivität, die bei Patienten mit Neglect deutlich niedriger ist. Bei Betrachtung der Tages-Aktivitäten der ipsi- und der contraläsionalen Hand von Patienten mit und ohne Neglect fällt im direkten Vergleich die niedrigere Aktivität der contraläsionalen und - wenn auch weniger ausgeprägt - auch der ipsiläsionalen Hand von Neglect Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Neglect auf (Abbildung 3-31).

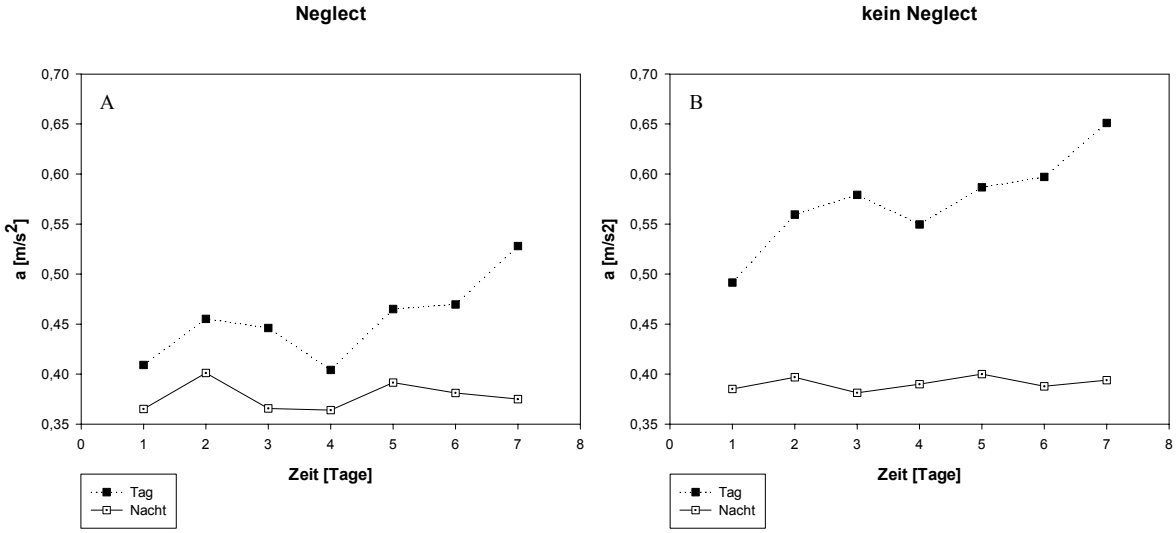


Abbildung 3-30 Mittelwert der gemessenen Beschleunigungen der paretischen Hand bei Patienten (A) mit Neglect und (B) ohne Neglect im Verlauf über 7 Tage und unter Berücksichtigung der beiden zeitlichen Epochen Tag und Nacht

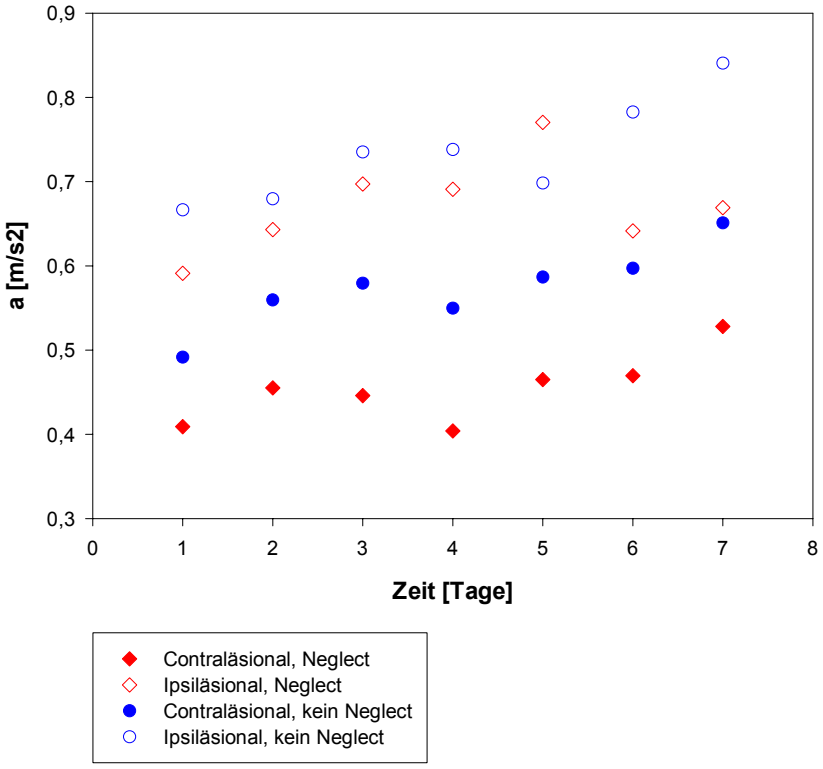


Abbildung 3-31 Mittelwert der Beschleunigung der Tages-Aktivität der contraläsionalen und der ipsiläsionalen Hand bei Patienten mit und ohne Neglect

In Abbildung 3-32 kommt ein wichtiger Aspekt unserer Studie deutlich zum Ausdruck: die starke Korrelation der mit Hilfe von Accelerometern gemessenen Aktivität mit dem Kunesch Score. Die Pfeile symbolisieren den zeitlichen Aktivitätsverlauf von Patienten mit und ohne Neglect vom 1. bis zum 7. Tag. Sowohl für den Kunesch Score als auch für die Accelerometrie weisen die Mittelwerte deutliche Größenunterschiede zwischen beiden Gruppen auf. Der Korrelationskoeffizient zwischen der Accelerometrie und dem Kunesch Score beträgt R = 0,92.

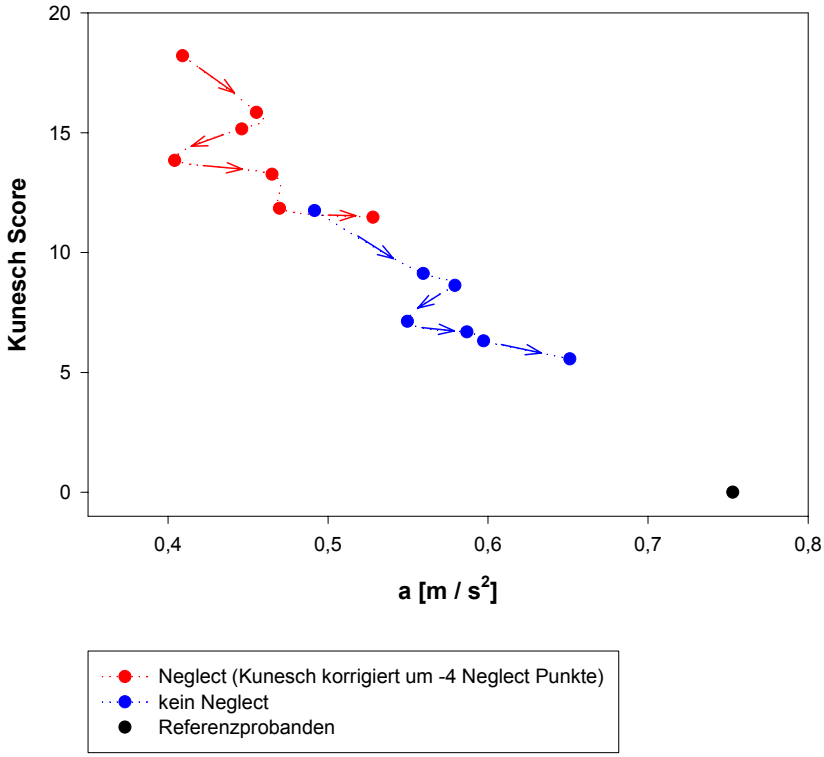


Abbildung 3-32 Abhängigkeit der absoluten Tages-Aktivitäten im zeitlichen Verlauf gegen den Kunesch Score von Patienten mit und ohne Neglect sowie für neurologisch gesunde Referenzprobanden

Wie bei Abbildung 3-29 erläutert, ist es notwendig, bei einer Aufteilung in die Untergruppen Neglect - Nicht Neglect, aufgrund der vorwiegend rechtshemisphärisch auftretenden Läsionen bei Neglect Patienten auch die Dominanz der Hand zu berücksichtigen. In Abbildung 3-33 werden Patienten mit und ohne Neglect gegenübergestellt, wobei die Dominanz der contra- und der ipsiläsionalen Hand berücksichtigt wird. In der Teilabbildung A werden die Verläufe von Patienten mit Neglect und in Teilabbildung B diejenigen von Patienten ohne Neglect dargestellt. Unabhängig von der Betroffenheit der Hemisphäre (contra- oder ipsiläsional) kommt es bei Patienten ohne Neglect zu einer stärkeren Aktivitätszunahme der dominanten als der nicht dominanten Hand (Abbildung 3-33B). Bei Patienten ohne Neglect wird die Gebrauchshand also auch in der frühen Erholungsphase nach einem Schlaganfall mehr gebraucht. Bei Patienten mit Neglect (Abbildung 3-33A) ist dies anders. Die deutliche Bevorzugung der Gebrauchshand fehlt. Sie ist angedeutet sichtbar in den Verläufen der contraläsionalen Seite. Doch die ipsiläsionale Seite weist dieses Merkmal nicht auf. Die Verläufe der dominanten und der nicht dominanten Seite sind beinahe deckungsgleich.

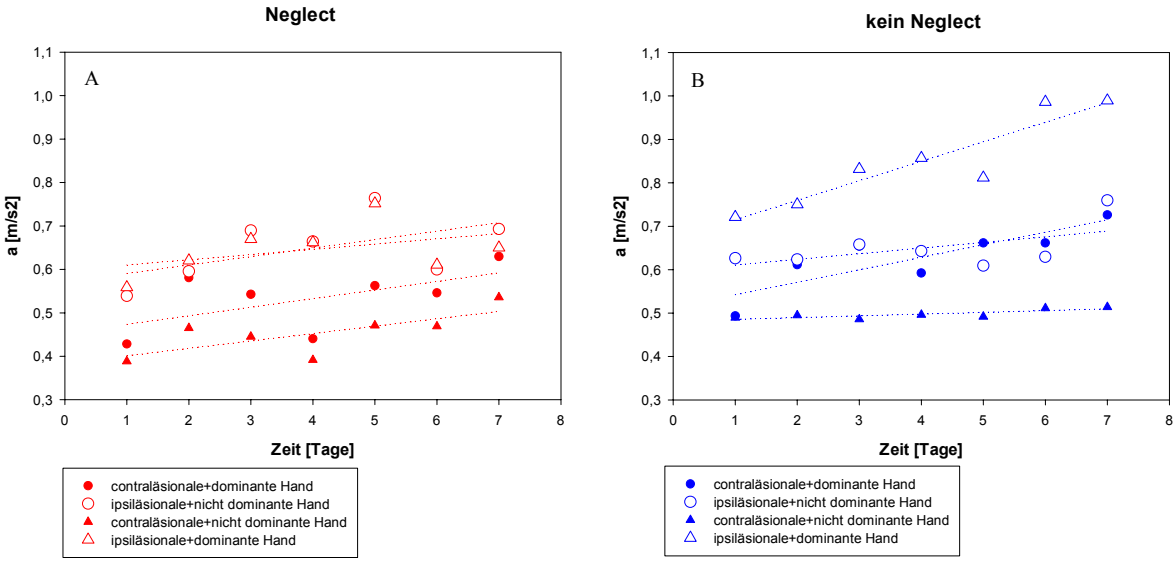


Abbildung 3-33 Mittelwert der absoluten Tages-Aktivitäten der contraläsionalen sowie der ipsiläsionalen Hand unter Berücksichtigung deren Dominanz bei Patienten (A) mit und (B) ohne Neglect.

Als eine Widerspiegelung der Solidität der AWD-Daten kann deren sehr geringe Varianz innerhalb der 7 Messtage bei allen Kurven unterstrichen werden. Der wesentliche Aspekt dieser Untersuchung ist allerdings der deutliche Unterschied hinsichtlich der Erholung von Patienten mit und ohne Neglect, der mit Hilfe der Accelerometer erstmals deutlich gemacht werden konnte sowie die bessere Erholung der Gebrauchshand in der Gruppe der Patienten ohne Neglect.

3.2.2.3 Volumetrie

3.2.2.3.1 Läsionslokalisationen der Neglect-Patienten (Abbildung 3-34)

bn29

Horizontalschnitt auf Höhe des Bodens des Mittelteils der Seitenventrikel. Große intracerebrale kugelförmige Blutung frontal mit mäßiger Mittellinienverlagerung nach links. Ventrikeleinbruch mit Nachweis von Blut in allen vier Ventrikeln.

be55

Horizontalschnitt in Höhe des Hinterhorns des Seitenventrikels. Anschnitt des Aquaeductus mesencephali. Läsion im Bereich der Nucll. ventrales posterolateralis und posteromedialis thalami.

bu52

Horizontalschnitt auf Höhe des Bodens des Mittelteils der Seitenventrikel. Infarkt im Bereich des rechten Parietal- u. Frontallappens (Gyri frontalis inferior, prae- und postcentralis temporalis superior), der die Basalganglien und die Inselregion einschließt.

dr33

Horizontalschnitt in Höhe der oberen Zone des III. Ventrikels. Rechtshemisphärischer Infarkt im Bereich des Frontallappens und der Inselregion.

df37

Horizontalschnitt in Höhe des Mittelteils der Seitenventrikel. Corticaler Grenzzoneninfarkt im rechten Temporallappen am Ausläufer des Hinterhorns des Seitenventrikels.

hp29

Horizontalschnitt knapp oberhalb des Balkens. Multiple vor allem rechtshemisphärisch lokalisierte supra- und infratentorielle Infarkte. Frische Läsion im Bereich des Sulcus centralis rechts.

jk56

Horizontalschnitt durch die Mitte des III. Ventrikels auf Höhe der Adhesio interthalamica. Ausgedehnter rechtshemisphärischer Infarkt, der Frontal-, Temporal- u. Occipitallappen einschließt. Betroffen sind auch diencephale Strukturen wie Stammganglien und innere Kapsel. Kompletter ACM-Insult.

kb23

Horizontalschnitt auf Höhe des oberen Teils der Seitenventrikel. Ventrikelnaher, rechtshemisphärischer Infarkt im Bereich des Gyrus frontalis medius und praecentralis, der die innere Kapsel einschließt.

km72

Ausgeprägte DWI- und T_2-Läsion im Mediastromgebiet das Wernicke- und in Teilen das Broca-Areal betreffend.

ls43

Horizontalschnitt auf Höhe des Mittelteils der Seitenventrikel. Linkshemisphärischer Infarkt im Versorgungsgebiet der ACM und der ACA, der große Teile des Frontal- und des Parietallappens einschließt.

mi46

Horizontalschnitt auf Höhe des Mittelteils des Seitenventrikels. ICB im Bereich des Marklagers, der inneren Kapsel und der Stammganglien links mit Hydrocephalus internus.

rh28

Horizontalschnitt auf Höhe des Mittelteils der Seitenventrikel. Ventrikelnaher rechtshemisphärischer Infarkt im Bereich des Nucl. caudatus und des hinteren Thalamus.

sh19

Horizontalschnitt in Höhe der oberen Zone des III. Ventrikels. Ausgedehnter Infarkt im Bereich des rechten Gyrus frontalis inferior, der inneren Kapsel, der Inselrinde, des Gyrus prae- und postcentralis, der Stammganglien, sowie des Gyrus temporalis superior und medius.

si25

Horizontalaufsicht mit Blick auf die Fissura longitudinalis cerebri. Supraventrikulär ausgedehnter corticaler Infarkt im Bereich des Gyrus frontalis medius, Centrum semiovale und Lobus parietalis superior.

ve31

Horizontalschnitt in Höhe des Mittelteils der Seitenventrikel. Anschnitt des Septum pellucidum. Ausgedehnter Infarkt im Bereich des rechten Gyrus frontalis inferior, der inneren Kapsel, der Inselrinde, des Gyrus prae- und postcentralis bis an den Gyrus temporalis superior.

ve26

Infarkt im Bereich des rechten Parietal- u. Frontallappens.

ww12

Horizontalschnitt auf Höhe der oberen Zone des III. Ventrikels. Linkshemisphärischer Infarkt im Bereich des Gyrus frontalis inferior, der Inselrinde und des Gyrus temporalis superior.

wm29

Horizontalschnitt in Höhe des Bodens des Mittelteils der Seitenventrikel. Linkshemisphärischer Infarkt im Bereich des Frontallappens, der Inselregion und des Temporallappens. Stammganglien und innere Kapsel sind betroffen.

zh20

Horizontalschnitt durch die Mitte des III. Ventrikels. Ausgedehnter rechtshemisphärischer Infarkt im Bereich des Frontal-, Parietal, und Temporallappens mit Einblutung im Bereich der Inselrinde. Betroffen sind diencephale Strukturen wie Putamen, Claustrum und innere Kapsel.

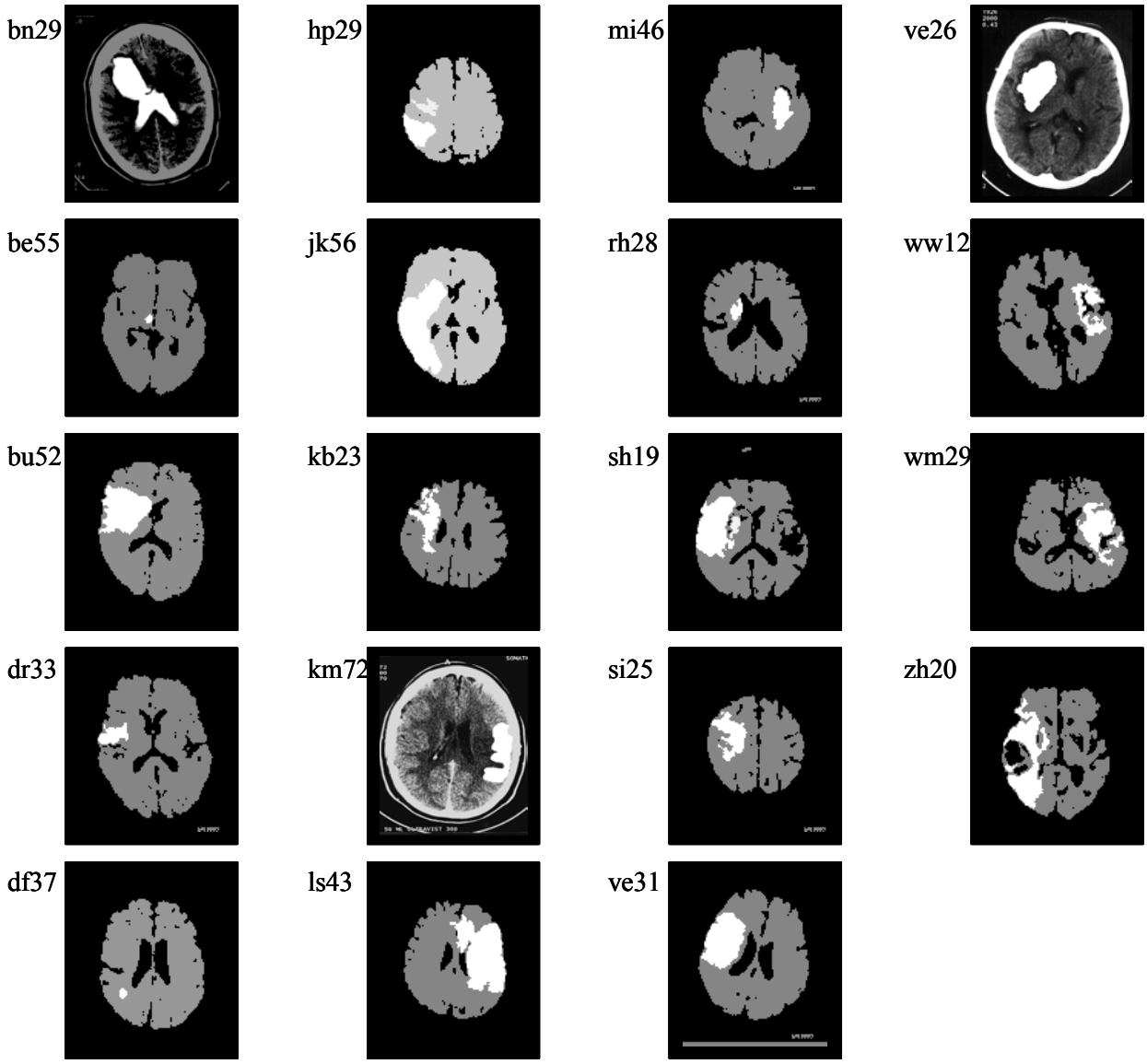


Abbildung 3-34 Einzeldarstellungen der Patienten-Volumina. Ansicht der Schichten in radiologischer Konvention von unten (linke Seite entspricht rechter Hemisphäre und vice versa)

3.2.2.3.2 Median der absoluten Anfangs- und End-Volumina von Patienten mit und ohne Neglect (Abbildung 3-35)

Neben den Unterschieden im Kunesch Score sowie vor allem in den AWD-Daten ergeben sich weitere signifikante Unterschiede aus den Analysen der MRT-Daten zwischen Patienten mit und ohne Neglect. Wie bereits bei der Besprechung der Abbildung 3-28 vorweggenommen, zeigt sich bei der Auftragung der akuten DWI-Patientendaten gegen den Kunesch Score ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Patientengruppen. In der nachfolgenden Darstellung (Abbildung 3-35) werden darüber hinaus signifikante

Unterschiede auch zwischen den übrigen gemessenen Volumina deutlich (t-test$_{DWI}$: $p < 0{,}001$; t-test$_{TTP(4\ sec)}$: $p < 0{,}001$, t-test$_{TTP(6\ sec)}$: $p < 0{,}001$, t-test$_{T2}$: $p < 0{,}001$).

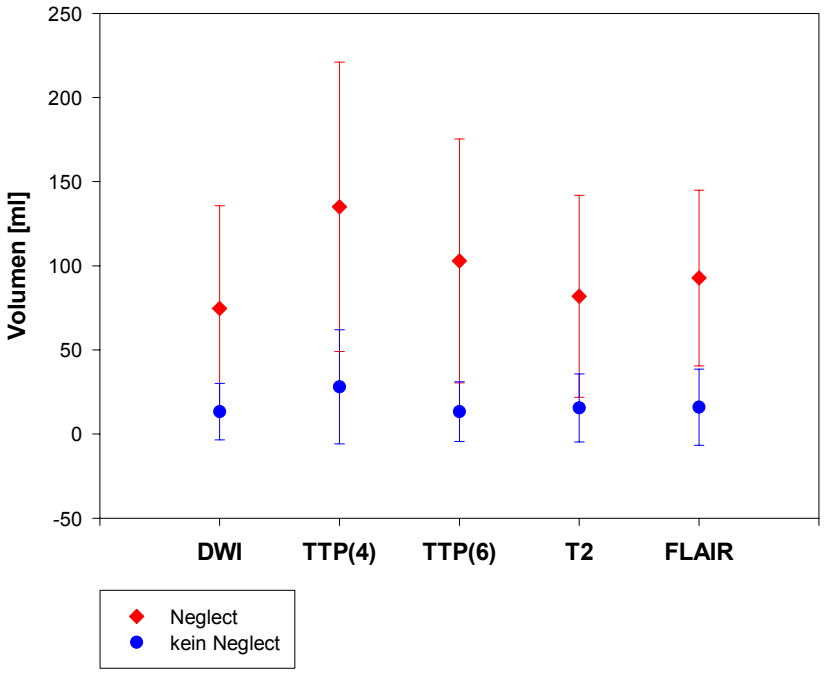


Abbildung 3-35 Median der absoluten Anfangs- und End-Volumina bei Patienten mit und ohne Neglect

4 DISKUSSION

4.1 Schwerpunkte unserer Studie

Wir haben den Schwerpunkt in unserer Studie auf die Erfassung der klinischen Faktoren gesetzt, welche die funktionelle Erholung in der akuten Phase nach Schlaganfall beeinflussen. Mit Hilfe der klinischen Scores sowie ergänzender Untersuchungen zur Diagnose des motorischen Hemineglect konnten wir das neurologische Defizit insbesondere der oberen Extremität unserer Patienten charakterisieren und über einen Zeitraum von mindestens 7 Tagen verfolgen. Durch die quantitative Accelerometrie, die den tatsächlichen Gebrauch sowohl der contra –als auch der ipsiläsionalen Hand kontinuierlich erfasste, ergänzten wir den punktuell erhobenen klinischen Eindruck durch Daten, welche die tatsächlich durchgeführten Bewegungen beider Hände widerspiegeln. Zusätzlich sind Bildgebungsverfahren zur Vermessung der Läsionsvolumina sowie 2–Kanal EEG Registrierungen zur Detektion der interhemisphärischen Synchronisation erhoben worden.

Aus der genauen Analyse der klinischen Daten sind zwei wesentliche Beobachtungen hervorgegangen. Die erste Beobachtung, die sich aus dem Anfangs- und dem Endwert des Kunesch Score ableitet, ist die Einteilung der Patienten in drei annähernd gleich große Gruppen, die durch unterschiedliches Erholungsverhalten gekennzeichnet sind. Diese bereits aus der Literatur bekannte Tatsache (4.3.3) konnten wir mit Hilfe der übrigen Untersuchungsmethoden untermauern. So zeigt sich insbesondere in den Accelerometer Daten, dass zwischen den Gruppen signifikante Unterschiede in den Ausgangsaktivitäten, aber auch in den Aktivitätsverläufen der contraläsionalen Hand über 7 Tage bestehen. Weiterhin bestehen deutliche Unterschiede in den absoluten Volumina zwischen den drei Gruppen. Es finden sich vorzugsweise kleine Läsionen in der Patientengruppe mit niedrigen Anfangs– und Endwerten im Kunesch Score, während bei Patienten mit unverändert starken funktionellen Defiziten deutlich größere oder in Einzelfällen strategisch lokalisierte Läsionen vorzufinden sind.

Die zweite klinische Beobachtung erwuchs aus der Identifizierung des motorischen Hemineglect als derjenigen klinischen Größe, die bei unserem Patientenkollektiv die prominentesten funktionellen Defizite verursacht (4.4). Das stärkere funktionelle Defizit bei Patienten mit motorischem Hemineglect besteht trotz eines vergleichbaren Paresegrades zu Patienten ohne motorischen Hemineglect. Das funktionelle Defizit lässt sich ebenso wenig durch eine häufigere Affektion der nicht dominanten Hand erklären. Obwohl die meisten Neglect Patienten eine rechtshemisphärisch lokalisierte Läsion aufweisen, führt diese in

einem ausgewogenen Verhältnis zur Affektion der dominanten wie der nicht dominanten Hand. Ein solches ausgewogenes Verhältnis findet sich auch bei Patienten ohne Neglect und vermag die klinischen Unterschiede nicht zu erklären. Die Accelerometrie spiegelt zum einen den Mindergebrauch der betroffenen Hand eindrucksvoll wider. Sie zeigt aber gleichzeitig das verzögerte, doch deutliche Erholungsverhalten, vor allem der contraläsionalen dominanten Hand. Der grundsätzliche Unterschied zwischen dem Mindergebrauch der oberen Extremität –wie er einerseits durch Neglect und andererseits aus einer Hemiparese resultieren mag– besteht in der Qualität der lädierten Hirnareale. Nicht die Läsionsgröße alleine, die bei unseren Patienten mit motorischem Hemineglect signifikant größer ist, entscheidet über das Auftreten der Störung. Einige Patienten mit motorischem Hemineglect weisen sogar kleine Läsionen auf, die durch ihre strategische Lokalisation den Beweis dafür erbringen, dass gelegentlich durch gezielte Schädigung einzelner Kernstrukturen eines ausgedehnten Netzwerkes das Bild eines motorischen Hemineglect resultiert.

Neben den klinischen Beobachtungen, die sich primär aus der Analyse des Kunesch Score ergaben, und mit Hilfe der Accelerometer bestätigt werden konnten, führte die Auswertung der Accelerometer Daten zu weiteren interessanten Ergebnissen, die sich der klinischen Beobachtung entzogen. Bei der vergleichenden Analyse der Aktivitäten sowohl der contra- als auch der ipsiläsionalen Hand für das gesamte Patientenkollektiv fallen die deutlich höheren absoluten Aktivitätsverläufe der ipsiläsionalen Hand auf, die im Beobachtungszeitraum –ähnlich den Aktivitätsverläufen der contraläsionalen Hand– stetig zunehmen (4.3.2). Im Vergleich der relativen Aktivitätsverläufe der contra– und der ipsiläsionalen Hand imponiert ein ähnliches Erholungsverhalten am Tag, jedoch eine stärkere Aktivitätszunahme der ipsiläsionalen Hand in der Nacht. Unter Berücksichtigung der Dominanz lassen die Accelerometer die Schlussfolgerung zu, sowohl die contra- als auch die ipsiläsionale Gebrauchshand erholt sich besser als die jeweils nicht dominante Hand.

Im folgenden werden diese einzelnen Ergebnisse diskutiert.

4.2 Allgemein anerkannte Einflussgrößen

4.2.1 Überblick

Betrachtet man die Diskussion in der Literatur um die Relevanz verschiedener Faktoren, die die Erholung nach Schlaganfall ausmachen, so fällt auf, dass bisher kein Prädiktor die erwünschte vollständige Information zur optimalen klinischen Beurteilung der Patienten geliefert hat. Daher wurden in den letzen Jahren mit diesem Ziel neue Methoden etabliert. In

dieser Arbeit werden die wesentlichen Methoden, von denen einige in unserer Klinik entwickelt wurden, eingesetzt und einander gegenübergestellt.

Eine Vielzahl klinischer Parameter wie das Alter, Geschlecht, Blasen- und Darminkontinenz (Giaquinto et al., 1999;Jongbloed, 1986), Bewusstseinsgrad, Vorhandensein einer konjugierten Blickparese sowie Komorbidität oder Subtyp des Infarktes gelten als wichtig für die Erholung der Schlaganfallpatienten (Jorgensen et al., 1995). Die Unterteilung des Schlaganfalls nach dem resultierendem klinischen Bild gemäß der Bamford Kriterien zeigt auch deutliche Unterschiede hinsichtlich der akuten neurologischen Symptomatik und der einsetzenden Erholung: so ist die Prognose des Infarktes, der die gesamte vordere Zirkulation einschließt, wesentlich schlechter als jene, die bei einem Infarkt der partiellen vorderen Zirkulation oder bei einem lakunären Infarkt beobachtet wird (Laloux et al., 1995). Die Subtypisierung des Schlaganfalls anhand klinischer und radiologischer Befunde enthält viele wichtige klinische Hinweise zur Schwere des resultierenden neurologischen Defizits oder der zu erwartenden Funktionserholung wie Petty et al. zeigen konnten (Petty et al., 2000).

4.2.2 Die strukturellen Veränderungen

4.2.2.1 Anatomische Läsionslokalisation

Strukturelle Veränderungen, wie sie mit Hilfe der CT und anderer bildgebender Verfahren gezeigt werden können, gehören ebenfalls zu den in der Literatur angeführten Faktoren, die Einfluss auf die Erholung haben. Es konnte gezeigt werden, dass die Lädierung einiger Hirnareale oder Leitungsbahnen für die Art der klinischen Symptomatik, die daraus resultiert, entscheidend ist. Bei isolierten Läsionen des primärmotorischen Cortex (M1) ist beispielsweise eine Erholung bis hin zu isolierten Fingerbewegungen möglich. Bei Miteinbeziehung des Tr. corticospinalis lateralis oder auch des prämotorischen (PMA), sowie des supplementärmotorischen (SMA) Cortex reduzieren sich die Erholungschancen. Die Integrität der Pyramidenbahn ist entscheidend für die motorische Funktionserholung (Binkofski et al., 1996). Ungefähr 20% der Fasern des Tr. corticospinalis müssen zur Verfügung stehen, um fraktionierte Fingerbewegungen zuzulassen. Bei Infarkten, die subcorticale Strukturen betreffen, konnten auch unterschiedliche Muster der motorischen Funktionserholung beobachtet werden. Während zusätzliche Läsionen im Bereich der Basalganglien kaum Einfluss auf die motorische Erholung zeigen, führen zusätzliche Läsionen des Thalamus zu schwereren Defiziten (Fries et al., 1993).

Es kann eine Hierarchie der klinischen Erholung beschrieben werden, die für die obere Extremität folgendermaßen aussieht: zunächst treten synergistische Muster auf, die eventuell auf die Schulter beschränkt sind, gefolgt von Massenbewegungen im Sinne von synergistischen Bewegungen und Streckung im Bereich von Schulter, Ellenbogen und Handgelenk. Anschließend kommt es zu isolierten Bewegungen im Schulter-, Ellenbogen- und Handgelenk, sowie isolierten Bewegungen der Finger. Die Funktionserholung findet deshalb zunächst in der periaxialen und erst später in der distalen Muskulatur statt, da erstere bilateral durch die Pyramidenbahn innerviert wird, wogegen die distale Muskulatur hauptsächlich von der contralateralen Hemisphäre angesteuert wird (Chen et al., 2000;Kunesch et al., 1995;Miyai et al., 1999;Pendlebury et al., 1999;Seitz and Freund, 1997;Shelton and Reding, 2001).

4.2.2.2 Beobachtungen unserer Studie

In unserer Studie ist der Einfluss der Lage der Läsion ebenfalls untersucht worden, wobei eine Differenzierung in corticale bzw. subcorticale Infarkte vorgenommen wurde. Die Definitionen richten sich nach dem Vorschlag von Dromerick und Reding (Dromerick and Reding, 1995). Dabei wird eine Läsion als cortical definiert, wenn zusätzlich zur corticalen Ausdehnung lediglich die subcorticalen Anteile der weißen Substanz gehören, nicht jedoch die Basalganglien oder die innere Kapsel. Die subcorticale Lage schließt sichtbare corticale strukturelle Veränderungen aus und impliziert Läsionen des tiefen Marklagers, der Basalganglien und des Thalamus.

Die anatomische Lage spielt eine wichtige Rolle für die Funktionserholung: Patienten mit subcorticalen Läsionen gehören zur Gruppe der sich langsamer erholenden Patienten. Sie hatten ein geringeres Mismatch zwischen DWI und PWI. Sie wiesen zudem ein Volumenwachstum vom ersten bis zum letzten Untersuchungstag auf. Auf diese Ergebnisse ist im Resultatteil verzichtet worden, da sie eine zu geringe Stichprobe (N = 10) darstellten.

4.3 Untersuchungsfaktoren unserer Studie

4.3.1 Die Größe der Läsion

4.3.1.1 MRT-Volumetrie

4.3.1.1.1 Bedeutung des initialen T_2-Volumens

Mit Hilfe konventioneller Kernspinuntersuchungen (T_1 und T_2), die innerhalb von 72 Stunden nach Beginn klinischer Symptomatik zum Einsatz kamen, konnte von Saunders et al. (Saunders et al., 1995) gezeigt werden, dass drei klinisch definierten Gruppen signifikant unterschiedliche mittlere Volumina entsprachen. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit einem initialen T_2-Volumen < 80 cm^3 im Versorgungsgebiet der A. cerebri media eine bessere Prognose für die funktionelle Erholung hatten als Patienten mit größeren Läsionen.

4.3.1.1.2 Bedeutung der DWI- sowie der PWI Volumina

Moderne Kernspinuntersuchungen, wie der Einsatz von DWI und PWI haben eine sehr hohe Sensitivität und lassen hier neue Aussagen zu. Die Diffusionsbildgebung weist in der Akutphase eines Schlaganfalls eine Sensitivität von bis zu 98 % auf, die weder von T_2- (71 %), noch von Protonen gewichteten Aufnahmen (80 %) oder von FLAIR-Untersuchungen (91 %) übertroffen werden kann (van Everdingen et al., 1998). Ziel vieler Untersuchungen ist es, mit Hilfe der Läsionsvolumetrie den klinischen Schweregrad eines Schlaganfalls sowohl in der akuten Phase als auch im Verlauf prognostizieren zu können.

Van Everdingen et al. fanden bei Patienten mit einem DWI-Läsionsvolumen ≤ 22 ml, welches innerhalb von 60 Stunden nach Symptombeginn gemessen wurde, einen klinisch günstigen Verlauf bei einer hohen Sensitivität und Spezifität (75 % und 100 %) (van Everdingen et al., 1998). Es ergab sich eine Korrelation des akuten DWI-Volumens mit den initialen NIHSS und RS von R = 0,63 bzw. R = 0,62, sowie von R = 0,62 mit den chronischen NIHSS und RS. Eine Messung des Verlaufsvolumens wurde 7 bis 33 Wochen nach Symptom-Beginn durchgeführt und zeigte leicht höhere Korrelationskoeffizienten mit allen gemessenen Scores. Eine Studie von Lovblad et al. zeigte an 50 Patienten mit corticalen und subcorticalen Infarkten, bei denen DWI-Untersuchungen innerhalb von 24 Stunden durchgeführt wurden, folgende Ergebnisse (Lovblad et al., 1997): das akute DWI-Läsionsvolumen korrelierte sowohl mit dem zeitgleich erhobenen NIHSS (R = 0,56) als auch mit dem im Verlauf von 13,6 Wochen an noch 32 Patienten erhobenen NIHSS (R = 0,63). Das T_2-Verlaufsvolumen zeigte eine Korrelation von R = 0,60 mit dem akuten und von R = 0,86 mit dem zeitgleich erhobenen chronischen NIHSS sowie von R = - 0,60 mit dem 6,5 Wochen später erhobenen chronischen BI. Für die bessere Korrelation des T_2-Verlaufsvolumens mit dem chronischen NIHSS führte Lovblad das Argument der in der Akutsituation noch zusätzlich bestehenden Perfusionsdefizite an, die das strukturell gestörte DWI-Volumen noch übersteigen. Tong et al. (Tong et al., 1998) fanden bei 10 Patienten eine sehr hohe Korrelation des 24-Stunden-NIHSS mit dem PWI-Volumen (R = 0,99) sowie eine schwächere Korrelation mit dem DWI-

Volumen (R = 0,67). Darüber hinaus zeigte die Auswertung ihrer Analyse von 8 Patienten eine sehr gute Korrelation beider initialen Volumina (DWI und PWI) mit dem T_2-Verlaufsvolumen (R = 0,99). Die Akutvolumina wurden bei allen Patienten in bis zu 6,5 Stunden durchgeführt. Die sehr hohe Korrelation des PWI-Volumens mit dem NIHSS bestätigte Lovblads Annahme, dass die Ursache der besseren Korrelation des T_2-Verlaufsvolumens mit dem chronischen NIHSS gegenüber der Korrelation des DWI-Akutvolumens mit dem akuten NIHSS, infolge der Erfassung funktionell geschädigten Gewebes bestand.

In den erwähnten Studien schlussfolgerten die Autoren, dass das akute sowie chronisch gemessene Läsionsvolumen ein guter Prädiktor für den klinischen Zustand des Patienten sowohl in der Akut- als auch in der Verlaufssituation ist.

Zu anderen Ergebnissen kamen Schellinger et al. (Schellinger et al., 2001). Bei 51 Patienten wurden binnen 6 Stunden nach Symptombeginn DWI, PWI, MRA und T_2-Aufnahmen durchgeführt. Zudem sind die Patienten am 1., 2., 5., 30. und 90. Tag klinisch mit Hilfe der Scores NIHSS, SSS, BI und RS untersucht worden. 41 dieser Patienten bekamen eine Verlaufsbildgebung am 2. Tag, 28 Patienten am 5. Tag (ohne PWI). Es fanden sich keine Korrelationen zwischen einem der initial bzw. im Verlauf erhobenen Scores mit den initial gemessenen Volumina. Dagegen korrelierten die T_2-Aufnahmen mit den am Tag 90 gemessenen Scores zwischen R = 0,66 und R = 0,75 sowie dem initialen DWI-Volumen (R = 0,73). Diese Diskrepanz der eigenen Daten zu den bekannten Korrelationen, die in anderen Studien gefunden wurden, erklärten die Autoren mit der Latenz zwischen dem Symptom-Beginn und der späten MRT-Aufnahme, bei der sich das DWI-Volumen immer mehr dem finalen Läsionsvolumen nähert und dann mit dem Verlaufs-Score korreliert. Sie postulierten, in der hyperakuten Situation spiegelt weder das DWI noch das PWI Volumen den klinischen Zustand wider.

Des Weiteren erlaubt der kombinierte Einsatz von diffusions- und perfusionsgewichteten Aufnahmen die Identifizierung des noch funktionell rettbaren Gewebes. In Anlehnung an die von Furlan et al. (Furlan et al., 1996) vorgestellten Ergebnisse, die mit Hilfe von PET und CT-Untersuchungen erhoben wurden, ist eine Interpretation des DWI / PWI Mismatch denkbar. Furlan et al. identifizierten in den Bilddaten nicht nur das irreversibel geschädigte Gewebe, sondern auch die Penumbra, deren Schicksal sie weiterverfolgten und ihre untergegangenen sowie geretteten Anteile darstellten. Sie fanden signifikante Korrelationen zwischen den von ihnen eingesetzten Scores zur Bestimmung des initialen neurologischen Defizits (Mathew Scale und Orgogozo Scale) mit dem Volumen der Penumbra. Die Anteile

der nicht infarzierten Penumbra korrelierten positiv mit der neurologischen Erholung, die nach 2 Monaten beobachtet wurde. Die Autoren postulierten, dieses erhaltene, funktionsfähige Gewebe habe die reparativen Vorgänge in den umgebenden Hirnstrukturen ermöglicht.

Eine Studie von Neumann-Haefelin et al. (Neumann-Haefelin et al., 1999) beschäftigte sich ausführlich mit der Relevanz der DWI- sowie der PWI-Bildgebung für den akuten, nicht lakunären Schlaganfall. Sie ist darüber hinaus die methodologische Grundlage für die Erhebung und Auswertung der MRT-Daten, wie sie in unserer Studie vorgenommen wurden, weswegen sie hier besondere Beachtung bekommt. Zu den Ergebnissen dieser wichtigen Studie gehört die Tatsache, dass 16 der 20 ausgewerteten Patientendaten ein PWI / DWI Mismatch aufwiesen. Das Risiko eines Infarktwachstums war abhängig vom Grad der TTP-Verzögerung in dem Mismatch Bereich. 75 % der Patienten mit einem schweren Perfusionsdefizit in der Mismatch Region (TTP-Verzögerung ≥ 6 sec) wiesen ein Wachstum des Läsionsvolumens auf. Die funktionelle Relevanz dieser TTP-Verzögerungen im Mismatch Bereich wurde ebenfalls untersucht. Dabei zeigten sich gute Korrelationen einer moderaten TTP-Verzögerung von ≥ 4 sec mit dem initial erhobenen ESS (Pearson Korrelationskoeffizient von $R = 0{,}88$). 4 der 20 Patienten zeigten größere DWI- als PWI-Volumina. In diesen Fällen war das funktionelle Defizit der strukturellen Läsion (DWI) zugeschrieben worden.

In einer Folgearbeit der gleichen Arbeitsgruppe (Wittsack et al., 2002) wurde die Relation der akuten zur Verlaufsbildgebung untersucht, wobei die genaue Latenz zwischen dem Zeitpunkt der neurologischen Symptomatik und der MR-Aufnahme berücksichtigt wurde. Wie sich herausstellte, existiert eine stärkere Korrelation zwischen der DWI-Läsion, die nach einer initialen Latenz von 4 Stunden aufgenommen wurde, und dem T_2-Verlaufsvolumen ($R = 0{,}96$) als bei einer unter 4-stündigen Latenz ($R = 0{,}83$).

4.3.1.1.3 Weitere Modelle, die das Läsionsvolumen berücksichtigen

Daneben wurden Konzepte vorgestellt, die sowohl das Läsionsvolumen als auch die Lokalisation des Infarktes berücksichtigen. In einer Arbeit von Chen et al. korrelierten die sog. „Brain Lesion Profiles“, die sich aus der Größe und der Lokalisation der Läsion zusammensetzen, sowohl in der Akutsituation als auch zu späteren Zeitpunkten besser mit dem mittleren Functinal Independence Measure (FIM) und den Motorscores als die absoluten bzw. die relativen Läsionsgrößen. Daneben stellte sich in dieser Arbeit heraus, dass corticale

Infarkte, deren Läsionsvolumen > 75 cm^3 betrug, mit einem schlechteren motorischen und funktionellen Erholungsverhalten einhergingen (Chen et al., 2000).
Die Kombination von klinischen Variablen mit CT-Volumetrie am 7. bis 10. Tag nach Auftreten des Schlaganfalls ist von Johnston et al. untersucht worden (Johnston et al., 2000). Diese Studie, die an 256 Patienten durchgeführt wurde, kennzeichnete klinische Variablen (den initialen NIHSS, Mikroangiopathie, vorangegangenen Schlaganfall, Diabetes und vorangegangene Behinderung) sowie das Infarktvolumen als starke Prädiktoren der Erholung nach 3 Monaten.

4.3.1.1.4 Ergebnisse unserer Studie

Die Analyse unserer volumetrischen Daten ist komplex. Sie beschäftigt sich zum einen mit den etablierten Überlegungen über die Korrelation des Läsionsvolumens zum neurologischen Score. Dabei spielen bei unseren Überlegungen die initiale Armfunktion und ihre Erholung die Hauptrolle. Zum anderen befasst sich die Analyse mit Läsionsvolumeneigenschaften wie dem Mismatch zwischen PWI und DWI sowie den Volumenveränderungen. Und schließlich zeigt sie neue Erkenntnisse für die beiden untersuchten Subgruppen.
In Einklang mit Lovblad, van Everdingen u.a. zeigen auch unsere Daten eine gute Korrelation des initialen DWI sowie des PWI Volumens mit dem von uns verwendeten initialen Kunesch Score von R = 0,78 bzw. von R = 0,67. Die Korrelationen mit den übrigen Scores liegen alle ebenfalls in einem Bereich zwischen R = 0,66 und R = 0,76. Im Unterschied zu den von Schellinger veröffentlichten Daten, resultieren bei uns aus einer Einschränkung der Analyse auf lediglich diejenigen Patienten, die innerhalb einer Latenz von 6 Stunden kernspintomographisch untersucht wurden, keine Verschlechterung der Korrelationen zwischen DWI bzw. PWI Volumina und den Scores ESS, RS und BI. Lediglich der Koeffizient zwischen dem Kunesch Score und dem PWI Volumen fällt auf R = 0,58. Das lässt sich damit erklären, dass im Unterschied zum Kunesch Score, die übrigen Scores zusätzliche weitere neurologische Defizite widerspiegeln, die durch das größere PWI-Volumen bedingt sind.
Die akut gemessenen Volumina, vor allem das PWI Volumen, zeigen alle eine schlechtere Korrelation mit den Verlauf Scores, was im Einklang mit den vorgestellten Studien ist. Dabei zeigt der Kunesch Score die schlechteste Korrelation (R = 0,54). Interessant ist, dass der Kunesch Score nach einer Woche die beste Korrelation unter den Scores mit dem initialen DWI Volumen (R = 0,75) aufweist, die damit fast so hoch ist wie mit dem initialen Kunesch Score (R = 0,78). Damit besitzt das akute DWI Volumen eine Vorhersagekraft für die

Armfunktion wie sie mit dem Kunesch Score nach einer Woche bestimmt wird. Das T_2-Verlaufsvolumen korreliert sehr stark sowohl mit den akuten als auch den chronischen ESS und Kunesch Scores ($R_{akut\ ESS} = 0,79$, $R_{akut\ Kunesch} = 0,74$, $R_{chronisch\ ESS} = 0,77$, $R_{chronisch\ Kunesch} = 0,77$).

Die Darstellung des Mismatch zwischen DWI und PWI, wie sie hier vorgenommen wurde, muss an dieser Stelle noch einmal kurz erläutert werden. Es ist hier nicht ein direktes Verhältnis zwischen beiden Größen, sondern ein Bezug zum T_2-Verlaufsvolumen gewählt worden. Damit ist beabsichtigt gewesen, nicht nur die in der Akutphase auftretenden dynamischen Prozesse, wie sie durch die PWI und DWI zum Ausdruck kommen, zu spiegeln, sondern auch deren Bedeutung für die Bestimmung der endgültigen Läsionsgröße im zeitlichen Verlauf zu erkennen. Der Vorteil dieses Ansatzes liegt also darin, neben den Größenunterschieden zwischen DWI und PWI gleichzeitig erkennen zu können, wie beide genannten Volumina ihre Größe im Verlauf verändern. So erlaubt die Abbildung 3-15 die Schlussfolgerung, dass Patienten mit einem großen Mismatch zwischen DWI und PWI (Gruppe 1) mindestens in der Hälfte der Fälle kein Wachstum ihres Läsionsvolumens erfahren. Bei diesen Patienten, bei denen eine (therapeutisch eingeleitete) Reperfusion stattfand, ist das DWI Volumen ein Mehrfaches des T_2-Verlaufsvolumens. Es kommt nicht zu einer Einbeziehung des perfusionsgestörten „tissue at risk“ in das definitive Infarktvolumen. Diese Darstellung ist aber gleichzeitig eine Widerspiegelung des natürlichen und therapeutisch beeinflussten Zeitverlaufes der DWI, PWI und T_2-Volumina. Berücksichtigt man nämlich die Tatsache, dass in unserer Studie die Akutbildgebung mit einer Latenz im Mittel von 18,5 Stunden durchgeführt wurde, so wird verständlich, dass bei den in Abbildung 3-15 links nach ihrem TTP (4 sec) Volumen sortierten Patienten die abnorme Perfusionsverzögerung zum Zeitpunkt der MRT-Aufnahme bereits nicht mehr zur Darstellung kommen konnte.

Die neuen Aspekte, die sich mit den beiden Subgruppen beschäftigen, werden dort besprochen.

4.3.2 Die contraläsionale Hemisphäre

4.3.2.1 Bedeutung der contraläsionalen Hemisphäre für die Erholung des paretischen Armes

Viele Studien, die sich u.a. der Positronen Emissions Tomographie oder des Transcraniellen Dopplers bedient haben, unterstreichen die Bedeutung der gesunden, ipsiläsionalen Hemisphäre für die Vorgänge, die bei Erholung nach Schlaganfall stattfinden. Sie stellen die

Existenz ipsilateraler motorischer Bahnen heraus (Cuadrado et al., 1999). Die meisten Fasern des Tr. corticospinalis kreuzen in der Medulla zur Gegenseite. 25% bleiben ungekreuzt, von denen ca. 15% als der Tr. corticospinalis ventralis weiterlaufen, um erst auf Rückenmarksebene zur Gegenseite zu kreuzen, und um die contralaterale Körperhälfte zu innervieren. Die verbleibenden 10% der Fasern bleiben ungekreuzt und konstituieren den Tr. corticospinalis lateralis der ipsilateralen Seite (Chollet et al., 1991;Jones et al., 1989). Daneben kreuzen einige der Fasern des gekreuzt verlaufenden Tr. corticospinalis im Rückenmark erneut zur ipsilateralen Seite und es ist wahrscheinlich, dass mehr als nur eine dieser Decussationes besteht (Jane et al., 1964;Nathan and Smith, 1973).

Aus physiologischen und klinischen Studien ist die Existenz suprapyramidaler Bahnen bekannt, welche die ipsilaterale Motorik kontrollieren. Ihre Bedeutung für die Funktionserholung wird von einigen Autoren hervorgehoben. Tanji und Mitarbeiter (Tanji et al., 1988) fanden, dass bei unilateralen Handbewegungen von Affen Neurone im primärmotorischen, im prämotorischen und im supplementärmotorischen Cortex bilateral auftraten. Weiller et al. konnten zeigen, dass Erholung nach striatocapsulären Infarkten mit bilateraler Aktivierung motorischer Bahnen und zusätzlich sensomotorischer Areale wie des inferioren Parietallappens oder der vorderen Bereiche der Insel assoziiert ist (Weiller et al., 1992). Bei Bewegungen der ursprünglich betroffenen Hand, kam es zur bilateralen Aktivierung. Seitz und Mitarbeiter wiesen bilaterale Aktivierung des prämotorischen Cortex bei Patienten mit schwerer akuter Hemiparese bei zugrunde liegenden corticalen Läsionen nach (Seitz et al., 1998). In einigen Fällen ist Funktionserholung sogar nach kompletter Zerstörung des Tr. corticospinalis bzw. nach einer Hemisphärektomie beobachtet worden (Benecke et al., 1991;Bucy et al., 1966;Gardner et al., 1955;Muller et al., 1991;Ropper et al., 1979). Es wird ferner von Fällen berichtet, bei denen Patienten, die bereits eine Funktionserholung nach erlittener Hemiplegie aufwiesen, nun tetraplegish wurden als eine weitere Läsion in der contralateralen Hemisphäre hinzu kam (Fisher, 1992;Lee and van Donkelaar, 1995;Maspes and Pagni, 1964). Und schließlich weiß man aus den sog. „split-brain“ Studien, bei denen es zu kompletter Unterbrechung neocorticaler Kommissurenfasern kommt, dass beide Hemisphären zur Generierung ipsi- und contralateraler Bewegungen im Stande sind (Gazzaniga et al., 1967). Dabei ist die ipsilaterale motorische Kontrolle vornehmlich für die axiale sowie die proximale Extremitäten Muskulatur am stärksten, wogegen die Handbewegungen vorzugsweise durch die contralaterale Hemisphäre kontrolliert werden (Brodal, 1973;Kunesch et al., 1995).

4.3.2.2 Klinische Veränderungen des nicht betroffenen Armes

Interessant ist, dass zusätzlich zu den morphologischen Befunden auch klinische Veränderungen des „nicht betroffenen“ Armes gefunden werden. Dazu zählen Kraftreduktion (Colebatch and Gandevia, 1989;Jones et al., 1989), eingeschränkte Schnelligkeit beim Ausführen von Bewegungen, Unfähigkeit, komplexe Bewegungen durchzuführen (Apraxie) sowie Neglect (Chollet et al., 1991;Marque et al., 1997;Sunderland et al., 1999). In einer Arbeit aus dem Jahr 1989 an 8 Schlaganfallpatienten untersuchten Jones und Mitarbeiter detailliert die Erholung der contra- und der ipsiläsionalen Armfunktion anhand von klinischen sowie von automatisierten computergestützten Tests und verglichen diese mit entsprechenden Fertigkeiten gesunder Kontrollpatienten (Jones et al., 1989). Der Schwerpunkt der über ein Jahr nach Auftreten des Schlaganfalls durchgeführten Untersuchungen lag auf der Armfunktion. Sowohl bei der Erstuntersuchung am 11. Tag nach Symptom Beginn als auch nach einem Jahr fanden Jones und Mitarbeiter signifikante Einschränkungen des „asymptomatischen Armes“ bei der Ausführung der computergestützten Tests. Diese waren schwächer als die Defizite des „symptomatischen Armes“. Nach einem Jahr existierten weiterhin signifikante Unterschiede bei der Armkraft, Armschnelligkeit, Folgebewegungen, Reaktionszeit und Genauigkeit im Vergleich zu gesunden Probanden, während die Greifkraft, wenn überhaupt betroffen, bereits nach einer Woche nach Schlaganfall unbeeinträchtigt war. Es ist bemerkenswert, welche Diskrepanz in der Aufdeckung der Defizite zwischen der automatisierten und der klinischen Testung bestand. Während erstere bei allen 8 Patienten signifikante Defizite erkannte, deckte die initiale klinische Testung nur bei 4 der 8 Patienten vor allem milde höhere kognitive Defizite wie mentale Verlangsamung, R-L-Diskriminations Fehler, konstruktive Apraxie und visuellen Neglect auf. Von diesen persistierte nur die konstruktive Apraxie bei einem der Patienten nach einem Jahr und vermochte damit die in der automatisierten Testung vorhandenen Einschränkungen aller Patienten nicht zu erklären. Nach Jones et al. Auffassung waren zudem solch einfache motorische Fertigkeiten wie Kraft, Schnelligkeit und Genauigkeit nicht dem Einfluss höherer kognitiver Leistungen untergeordnet.

Brodal beobachtete, dass die zur Läsion ipsilaterale Hand diskrete Defizite z.B. beim Schreiben zeigt (Brodal, 1973). Sunderland führte Gründe für die klinischen Auffälligkeiten der ipsiläsionalen Hand an. Er nannte gestörte ipsilaterale neuronale Verbindungen sowie den Einfluss der dominanten Hemisphäre und berief sich dabei auf Haaland et al., der die klinischen Besonderheiten der „nicht betroffenen“ Hand lediglich bei Patienten mit linkshemisphärischen Infarkten beobachten konnte (Haaland and Harrington, 1994;Winstein

and Pohl, 1995). Bereits Liepmann stellte heraus, dass es nach linkshemisphärischen Läsionen nicht nur zum Auftreten einer rechtseitigen Hemiparese, sondern auch zu einer linksseitigen „Dyspraxie“ kommt (Liepmann, 1920). Die Ursache liegt möglicherweise in der Zerstörung der corticospinalen als auch Kommissurenfasern im Corpus callosum. Diese Erkenntnis führte zur Erarbeitung der sog. Diskonnektionssyndrome (Geschwind, 1965).

Sunderland stellte heraus, dass bei linkshemisphärischen Läsionen ideomotorische Apraxie und Verlangsamung von Bewegungen einerseits, während bei rechtshemisphärischen Läsionen Neglect andererseits für die Symptomatik verantwortlich sein könnten. In einer späteren Arbeit (Sunderland, 2000) untersuchte er bei einem Kollektiv aus 15 Rechtshändern und einem Linkshänder, deren Läsionen zur Hälfte auf die rechte bzw. die linke Hemisphäre verteilt waren, die Erholungsvorgänge der ipsiläsionalen Hand. Zwar fand er keine Unterschiede hinsichtlich der stattfindenden Veränderungen zwischen Patienten, deren rechte oder linke Hemisphäre betroffen war. Er beobachtete das Wiedererlangen der sensomotorischen Funktionen der ipsiläsionalen Hand, zu denen Kraft und Feinmotorikeigenschaften gehörten. Allerdings stellte er persistierende Einschränkungen bei linkshemisphärisch geschädigten Patienten bei komplexen Anforderungen fest, die beim Vorhandensein von Apraxie noch zusätzlich verstärkt waren. Er bezeichnete die ideomotorische Apraxie, die die subakute Phase (≥ 6 Monate) überdauern kann, als eine Störung, die am stärksten zur Beeinträchtigung der ipsiläsionalen Handfunktion beitrage. Marque (Marque et al., 1997) berichtete ebenfalls über Kraftminderung und Feinmotorikstörungen der sog. „nicht betroffenen” Hand, die in den ersten Wochen nach Schlaganfall zurückgehen. Cuadrado et al. veranschaulichten sogar, dass in der Akutphase die Reaktionen der „nicht betroffenen“ Hand mit dem Kraftgrad der betroffenen Extremitäten korrelierten (Cuadrado et al., 1999). Er erklärte dieses Phänomen mit einem plötzlichen Verlust des hemmenden Einflusses, den die betroffene Hemisphäre via Corpus callosum ausübe und bezeichnete diesen Mechanismus als „transhemisphärische Diaschisis“. Für die von Cuadrado beobachtete Korrelation der ipsi- und der contraläsionalen Hand könnte die topographische Übereinstimmung derjenigen Strukturen sprechen, die via Diaschisis in beiden Hemisphären gefunden werden (Seitz et al., 1999a). Diese frühen funktionellen Veränderungen in der gesunden Hemisphäre werden später durch strukturelle Veränderungen abgelöst und stabilisiert (Stroemer et al., 1995).

4.3.2.3 Vergleich der motorischen Fertigkeiten der nicht betroffenen Hand von Schlaganfallpatienten mit gesunden Probanden

An dieser Stelle sei noch angemerkt, dass einige Studien auch den Vergleich zwischen der „nicht betroffenen“ Hand von Schlaganfallpatienten und der entsprechenden Extremität Gesunder unternommen haben. Dabei haben einige Autoren keine Unterschiede hinsichtlich der sensomotorischen Fertigkeiten beider Gruppen feststellen können (Smutok et al., 1989;Spaulding et al., 1988;Thomas et al., 1961). Andere dagegen konnten Differenzen zwischen den Gruppen beobachten. Diese wurden nicht zuletzt durch kognitive Störungen von Schlaganfallpatienten, Probleme der visuellen Wahrnehmung oder schwere Depression erklärt (Haaland and Delaney, 1981;Jebsen et al., 1971;Jones et al., 1989;Tsai and Lien, 1982;Vaughan and Costa, 1962;Wyke, 1971). Auch in der Studie von Desrosiers et al., in der 43 Patienten mit Hemiparese in der chronischen Phase nach Schlaganfall im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe untersucht wurden, fanden sich Unterschiede zwischen den Gruppen (Desrosiers et al., 1996). Es handelte sich dabei um Feinmotorikstörungen, um Störungen der motorischen Koordination und die Daumen Statoagnosie, nicht jedoch um Unterschiede in der Greifkraft. Zusätzlich zu den oben aufgeführten Erklärungen für die Existenz dieser Differenzen - den Unterbrechungen der ipsilateralen Bahnen im Tr. corticospinalis ventralis - wurden von Desrosiers noch weitere Gründe angeführt. So sei es denkbar, dass eine Läsion einer Hemisphäre corticobulbäre und corticoreticuläre Bahnen unterbreche und damit subcorticale Strukturen, die an der Kontrolle motorischer Bewegungen beteiligt sind, beeinträchtige. Zudem ist bekannt, dass Feinmotorik, Koordination und Stereognosie durch regelmäßigen und wiederholten Gebrauch der Hand stark verbessert werden. Der Gebrauch bzw. die Aktivität der ipsiläsionalen Hand war bei den untersuchten Patienten reduziert und im Vergleich zu gesunden Probanden in der Selbsteinschätzung ihres Aktivitätsniveaus geringer. Und schließlich wurde hier noch der Wegfall der contralateralen Stabilisierung durch den paretischen Arm erwähnt, die zwar nicht für die Greifkraft der Hand, jedoch für Feinmotorik und Koordination benötigt wird.

4.3.2.4 Ergebnisse unserer Studie

Die in unserer Studie mit Hilfe der Accelerometer gezeigten Veränderungen der ipsiläsionalen Hand sind im Einklang mit den genannten Literaturstellen, die das Vorkommen von Veränderungen auch der nicht betroffenen Hand in der Erholungsphase nach einem Schlaganfall dokumentierten.

Welche Prozesse sind an dem niedrigen Aktivitätsniveau der ipsiläsionalen Hand in den ersten Tagen nach Schlaganfall beteiligt? Es muss das Phänomen der transhemisphärischen Diaschisis diskutiert werden. Dies ist die funktionelle contralaterale corticale Suppression, die durch die Fasern des Corpus callosum nach Läsionen des Cortex einer Hemisphäre resultiert. Mit dieser als auch Diaschisis commissuralis bezeichneten Inhibierung der contralateralen Hemisphäre (Chollet, 2000) lässt sich die bei uns beobachtete niedrige Anfangsaktivität der ipsiläsionalen Extremität gut erklären. Ausgehend von diesem niedrigen Aktivitätsniveau ist eine signifikante Aktivitätszunahme der ipsiläsionalen Hand des gesamten Patientenkollektivs im Beobachtungszeitraum festgestellt worden, was einer raschen Erholung der ipsiläsionalen Handfunktionen, wie sie von Marque (Marque et al., 1997) beschrieben wurde, entspricht. Dies machen die absoluten AWD-Darstellungen unserer Studie, aber vor allem auch die relativen AWD-Aktivitätsveränderungen deutlich. Eine solche Aussage konnte bisher von keiner Studie gezeigt und unterlegt werden. Die erwähnten Studien hatten stets zum Ziel, bestimmte ausgewählte Hand- oder Armfunktionen im Verlauf zu untersuchen. Unsere Analyse umfasst nicht nur eine isolierte Bewegung des Armes oder der Hand, sondern die Aktivität der gesamten oberen Extremität. Damit stellt sie im Unterschied zu vielen Studien die globale Funktion der oberen Extremität in den Mittelpunkt.

Sehr interessant und ebenso neuartig ist die Erkenntnis, dass die AWD-Aktivitäten sowohl der betroffenen als auch der nicht betroffenen Extremität aufs Engste miteinander korrelieren und sich sogar beeinflussen. Es konnte gezeigt werden, dass bei allen Patienten, die am 7. Untersuchungstag eine AWD-Aktivitätszunahme zum ersten Tag erfuhren, ebenso die AWD-Aktivität der ipsiläsionalen Hand anstieg. Es liegen zudem sehr hohe Korrelationskoeffizienten zwischen den AWD-Aktivitäten der contra- und der ipsiläsionalen Hand vor. Damit ergänzen diese Aspekte die von Cuadrado et al. beschriebenen Wechselwirkungen zwischen der betroffenen und der gesunden Hand (Cuadrado et al., 1999). Der Vorteil unserer Analyse liegt nicht zuletzt darin, dass sie sich eben nicht auf einen Parameter der Handfunktion, wie den von Cuadrado et al. verwendeten Kraftgrad beschränkt, sondern eine globale Aussage über die Aktivität der Extremität ermöglicht. Es ist wichtig für die Interpretation zu erwähnen, dass sowohl die lokalen als auch die globalen Aussagen vielen Einflussfaktoren unterliegen. Dazu zählen Alter, prämorbide Aktivität, Händigkeit, aber auch allgemeine Antriebsminderung nach einem Schlaganfall, evtl. höhere corticale Defizite oder eine Leistungsminderung wie sie bei einer Depression beobachtet werden können. Wie Jones et al. zeigen konnte, ist der Einsatz klinischer Tests zur Befundung der Funktion der ipsiläsionalen Hand nur wenig sensitiv (Jones et al., 1989). Die von ihm eingesetzten

automatisierten Tests erwiesen sich als deutlich sensitiver. Der Einsatz der Actiwatches zur Erfassung der Veränderungen der ipsiläsionalen Hand ist vergleichsweise einfach und geschieht zeitgleich zur Aufnahme der AWD-Daten der betroffenen Hand. Damit ermöglicht die Auswertung dieser Daten eine Schlussfolgerung über die tatsächlich vorliegende Funktion beider Hände nicht nur in einer Testsituation, sondern unter den „normalen“ Bedingungen einer mehrtägigen Beobachtungsphase in der Akutsituation nach Schlaganfall.

4.3.2.5 Klinische Relevanz einer Aktivitätsänderung der ipsiläsionalen Extremität

Die Wichtigkeit dieser Befunde liegt in der Überlegung begründet, dass eine Beeinträchtigung der ipsiläsionalen Hand ihre kompensatorischen Möglichkeiten bei Tätigkeiten im Alltag der Patienten mindert. Neben der Kompensation erfüllt die ipsiläsionale Hand die Aufgabe der Kontrolle des paretischen Armes, den sie auch beim Wiedererlangen dessen Funktion unterstützt. Man darf außerdem nicht vergessen, dass die vermeintlich „gesunde“ Hand die Referenz in der Rehabilitationsphase darstellt und dieser Aspekt unter Kenntnis des hier Aufgeführten dringend neu bewertet werden muss.

In der Rehabilitation nach einem Schlaganfall spielen unterschiedliche Therapieansätze eine Rolle. In der chronischen Phase hat sich die Methode der “Constrained-Induced Therapy“ bewährt. Diese basiert auf der Beobachtung im Tiermodell, dass die reduzierte motorische Aktivität, die mit einer unilateralen Deafferenzierung verbunden ist, durch eine Bewegungseinschränkung der nicht betroffenen Extremität überwunden werden kann, was das Tier dazu zwingt, die betroffene Extremität einzusetzen (Dromerick et al., 2000). Studien an hemiplegischen Patienten haben die Erkenntnisse aus dem Tiermodell bestätigt: der Einsatz dieser Methode verbessert die Feinmotorik und die motorischen Fähigkeiten der Patienten im Vergleich zu anderen Therapiemethoden signifikant (Taub et al., 1993;van der Lee et al., 1999;Wolf et al., 1989). Aus der Arbeitsgruppe von Taub ist der Mechanismus, der diesen Vorgängen zugrunde liegt, als „Learned nonuse“ beschrieben worden (Taub et al., 1993;Taub, 2000). Dabei wird angenommen, dass nach wiederholten enttäuschenden Versuchen, die betroffene Extremität in der akuten und subakuten Phase zu gebrauchen, der Patient lernt, statt des betroffenen nun den „gesunden“ Arm einzusetzen. Durch den „Forced use“ Ansatz wird die Aufmerksamkeit des Patienten verstärkt auf die hemiplegische Extremität gerichtet. Die sogar dauerhafte Verbesserung der Funktion dieser Extremität erklärt man mit einer Verstärkung präexistenter synaptischer Verbindungen der verbliebenen efferenten Bahnen („ unmasking “). Nudo et al. (Nudo et al., 1996;Nudo and Milliken, 1996)

haben die durch die „ Forced use “ bedingten corticalen Reorganisationsvorgänge studiert und wiesen Veränderungen in den Repräsentationsarealen nach.
Die Ergebnisse unserer Accelerometer Daten weisen darauf hin, dass die ipsiläsionale Hand in der akuten Phase nach Schlaganfall eine signifikante Verbesserung erfährt und die Erholung der paretischen Hand sogar unterstützt. Eine Unterbindung dieser Aktivität wie sie in der chronischen Phase geschieht könnte daher in der frühen Phase die Erholung der contraläsionalen Extremität eher dämpfen.
In Zukunft bleibt u.a. zu untersuchen, ob die in der Akutphase nach einem Schlaganfall auftretenden Veränderungen der ipsiläsionalen Hand für eine Langzeiterholung relevant sind und über welchen Zeitraum sich diese klinischen Veränderungen erstrecken, um einen Einstatz der rehabilitativen Maßnahmen gezielter planen zu können.

4.3.3 Die Schwere des Anfangsdefizits

4.3.3.1 Überblick

Die Schwere des Anfangsdefizits wird in vielen Studien als wesentlicher Prädiktor der Erholung anerkannt. In einer sehr großen Studie (The Copenhagen Stroke Study) konnte ermittelt werden, dass die Population der Schlaganfall-Patienten gemäß dem Anfangsdefizit in der Scandinavian Stroke Scale (SSS) in drei Gruppen zu unterteilen ist: Patienten mit schweren bzw. sehr schweren initialen Symptomen, Patienten mit moderaten Einschränkungen und schließlich eine Gruppe von Patienten mit bereits zu Beginn leichten klinischen Symptomen. Die Prognose dieser Patienten gestaltet sich je nach Schwere des Anfangsdefizits und der Einschränkungen im täglichen Leben. Aus der Gruppe der leicht Betroffenen überleben fast alle Patienten. Davon beinahe 70% ohne jegliche Einschränkungen im täglichen Leben (BI) und 25% mit lediglich leichten Defiziten nach abgeschlossener Rehabilitation. Die Prognose dieser Gruppe kann als sehr gut zusammengefasst werden. In der Gruppe der mäßig betroffenen Patienten ist die Mortalität bereits höher und liegt bei 12%. Die klinische Erholung in dieser Gruppe ist jedoch sehr erfolgversprechend: 8 von 10 Überlebenden werden mit sehr geringen oder ohne klinische Defizite aus der Nachsorgeeinrichtung entlassen. Die Prognose der schwer betroffenen Patienten ist differenzierter: 7 von 10 Patienten verbessern sich im neurologischen Score, davon 3 sogar zu einer Kategorie des milden oder sogar fehlenden neurologischen Defizits. Ungefähr die Hälfte erreicht auch eine höhere Stufe in den Funktionen des täglichen Lebens. Lediglich 2 von 10 dieser Patienten können jedoch am Ende der Rehabilitationsmaßnahmen nach Hause entlassen

werden. In dieser Gruppe ist die Krankenhausmortalität sehr hoch (50%). Bei 70% der Überlebenden bleiben die schweren klinischen Symptome über die Aufenthaltsdauer in der Rehabilitationseinrichtung weiter bestehen (Jorgensen et al., 1995;Jorgensen et al., 1999).

Es ist natürlich für den klinischen Alltag, die Planung der Rehabilitationsphase aber auch aus wirtschaftlichen Gründen wichtig, bestimmen zu können, wann die potentiell beste Erholung des jeweiligen Patienten erwartet werden kann. Boureston argumentierte, dass die Prädiktoren der Erholung unterschiedlich für die Gruppen der leichter bzw. schwerer durch einen Schlaganfall betroffenen Patienten seien (Bourestom, 1967). Von einer unterschiedlichen Zuordnung von Prädiktoren in Abhängigkeit von der Schwere der klinischen Symptomatik gingen auch Jorgensen et al. aus. Sie definierten für Patienten mit schwersten klinischen Symptomen des Schlaganfalls (die 20% aller Schlaganfälle ausmachen) 4 Faktoren, die in dieser Gruppe mit einer guten Funktionserholung einhergingen: jüngeres Alter, einen Ehepartner zu Hause, die spontane Körpertemperatur bei Aufnahme in die Klinik, sowie die Schnelligkeit der neurologischen Erholung.

Für die Erholung der oberen Extremität, die im Rahmen unserer Studie relevant war, finden sich interessante Ergebnisse in einer Teil-Analyse der Copenhagen Stroke Study. Hierbei haben Nakayama et al. prospektiv die Einflussgrößen für die Erholung der oberen Extremität untersucht und folgende Ergebnisse präsentiert: die Schwere des Anfangsdefizits bestimmte nicht nur den erwarteten Grad, sondern ebenfalls die Schnelligkeit der Erholung (Nakayama et al., 1994). Die Funktion der oberen Extremität von Schlaganfall-Patienten wurde gemäß dem Anfangsdefizit, das mit Hilfe der Unterpunkte für die Arm- und Handfunktion aus dem SSS ermittelt wurde, in drei Gruppen unterteilt: in Patienten mit schwerer initialer Parese (32%), in Patienten mit milder Parese (37%) und schließlich in eine Gruppe von Patienten ohne Parese der oberen Extremität (31%). Bei einem sehr geringen Anfangsdefizit beobachteten die Autoren, dass die bestmögliche Erholung der oberen Extremität von 80% der Patienten bereits innerhalb von zwei Wochen erreicht wurde. In der Gruppe der initial sehr schwer betroffenen Patienten wurden 4 Wochen mehr benötigt. Es wurde sogar postuliert, dass eine weitere Erholung der oberen Extremität nach 6 und 11 Wochen (für die jeweilige Gruppe) nicht mehr stattfände (Nakayama et al., 1994).

Neben weiteren Studien, die den Einfluss des klinischen Defizits in der Akutsituation für die klinische und funktionelle Erholung belegen (Frankel et al., 2000;Reith et al., 1996;Wade et al., 1983), sei die Arbeit von Binkofski et al. näher erörtert, da sie ebenso den von uns verwendeten Kunesch Score einsetzt (Binkofski et al., 2001). In der Studie von Binkofski et al., in der 52 Patienten in einem Zeitraum bis zu 180 Tagen beobachtet wurden, konnte

bestätigt werden, dass ein initial hoher Score eine schlechte Langzeitprognose der motorischen Erholung bedeutet. Es kristallisierten sich – nach Beurteilung des unterschiedlichen Erholungsverhaltens – drei klinische Gruppen heraus:

1. eine Gruppe mit niedrigem initialen Kunesch Score, die sehr gute, bis vollständige Erholung erfährt,
2. eine zweite Gruppe, die trotz eines hohen Scores gute Erholung in einem sehr kurzen Zeitraum von im Mittel bis zu 9 Tagen zeigt,
3. und eine letzte Gruppe, die ausgehend von einem hohen Anfangsscore keine wesentliche Besserung erfährt.

Die Untersuchungen der Studie ergaben ebenfalls, dass der Parameter Parese einen guten Prädiktor der Erholung darstellt. Dies ist im Einklang mit der von Olsen vorgestellten Studie zur Erfassung der Prädiktoren einer Arm und Bein Parese (Olsen, 1990).

Die vorgestellten Studien haben trotz einiger Unterschiede hinsichtlich des Studienprotokolls zwei wesentliche Gemeinsamkeiten, die ich kurz zusammenfassen möchte: zum einen können Gruppen differenziert werden, die sich durch die Schwere des Anfangsdefizits und den dadurch bedingten Grad der Erholung voneinander unterscheiden. Zum anderen zeichnet sich aufgrund eben dieser Gruppierung ein weiteres wichtiges Merkmal der Erholung ab: ihre Dauer. Diese Zeitdauern sind nicht kongruent, da das Maß der Erholung, welches in den Studien angelegt wurde, unterschiedlich ist. Während Nakayama et al. die Funktion der oberen Extremität mit Hilfe des BI erfassten, orientierten sich Binkofski et al. an der neurologischen Symptomatik wie sie durch den Kunesch Score für die obere Extremität ermittelt wurden. Wie bereits Volpe et al. feststellten, ist die Beziehung zwischen der klinischen (neurologischen) Beeinträchtigung und den dadurch bedingten Funktionsseinschränkungen nicht immer offensichtlich (Volpe et al., 2000). Jorgensen et al. zeigten, dass das Wiedererlangen der motorischen Fertigkeiten, wie sie durch die SSS gemessen werden, im Mittel um zwei Wochen der funktionellen Erholung, die mit dem BI erhoben wurde, vorauseilt (Jorgensen et al., 1995). Trotz der fehlenden Vergleichbarkeit einzelner Aspekte der oben diskutierten Studien von Nakayama et al. und Binkofski et al. wird deutlich, dass eine gute bis bestmögliche Erholung der Armfunktion in den ersten 10 bis 40 Tagen stattfindet (Binkofski et al., 2001;Nakayama et al., 1994).

4.3.3.2 Ergebnisse unserer Studie

Der von Binkofski et al. gezeigte Verlauf der Erholung und die Einteilung in verschiedene Gruppen werden auch bei uns für die Akutphase gefunden. Aus den Verläufen aller 52

Patienten haben wir die Gruppen im Unterschied zu Binkofski et al. nicht nur nach dem Anfangs Kunesch Score, sondern in Kombination mit dem erreichten Kunesch Score nach 7 Tagen eingeteilt. Es resultieren daraus eine Gruppe mit 19 Patienten, die bereits zu Anfang einen Score < 7 aufweisen, eine zweite Gruppe von 15 Patienten, mit einem Anfangs Score von > 13 Punkten sowie einen End Score von < 13 Punkten und eine dritte Gruppe von 18 Patienten, die auch am 7. Untersuchungstag einen Kunesch Score > 13 Punkten zeigen. Von klinischem Interesse ist natürlich die Erörterung der Faktoren und Unterschiede, die die zuletzt genannten Gruppen kennzeichnen. Wann kann eine Erholung trotz eines hohen Anfangsdefizits erwartet werden?

Wir haben gezeigt, dass die vorgestellte Gruppierung, die ja lediglich zwei Untersuchungszeitpunkte als Kriterium benutzt, ebenso einen relevanten und signifikanten Unterschied in den beobachteten zeitlichen Verläufen im Kunesch Score widerspiegelt.

Die Accelerometer spiegeln diese Gruppierung wider. Es lassen sich drei Verläufe abgrenzen, deren relative Aktivitäten denen der drei Kunesch Gruppen entsprechen. Alle drei Gruppen unterscheiden sich signifikant voneinander hinsichtlich der Aktivität der contraläsionalen Extremität. Ferner bestehen hohe Korrelationen zwischen den relativen AWD Verläufen der ipsi- und der contraläsionalen Hand, die am stärksten für die Gruppe mit dem niedrigsten Armdefizit ausfallen. Die schwächste Korrelation zeigt die Gruppe, deren Anfangdefizit hoch ist, die sich im Verlauf von 7 Tagen jedoch gut erholt. Dies ist damit zu erklären, dass die Aktivierung der ipsiläsionalen Hand am 6. und am 7. Tag einbricht. Binkofski et al. konnten zeigen, dass die Erholung der schwer betroffenen Patienten entweder in den ersten 9 Tagen stattfindet oder ausbleibt (Binkofski et al., 2001). In Zukunft bleibt mit Hilfe der Accelerometrie zu untersuchen, ob im weiteren Verlauf der Rehabilitation die deutliche Gruppierung wie sie bei uns nach einer Woche gefunden wird weiterhin bestehen bleibt oder ob in der chronischen Phase weitere Faktoren der Erholung die Aktivität in der intermediären Gruppe noch zusätzlich steigern können.

Zusätzlich wird der Unterschied zwischen den drei Gruppen auch in den übrigen Parametern deutlich. So bestehen signifikante Unterschiede in den DWI und den T_2-Volumina zwischen allen drei Gruppen. Interessanter Weise sind auch signifikante Unterschiede in den Differenzen der Quotienten DWI / T_2 und PWI / T_2 zwischen den beiden Kunesch Gruppen ($A > 13,\ E < 13$ und $A > 13,\ E > 13$) beobachtet worden. Während in der Gruppe ohne Erholungsverlauf ein Mismatch fehlt, weisen Patienten in der Gruppe der Erholung ein Mismatch zwischen DWI und PWI auf. Die Annahme einer gewebsbedingten Erholung impliziert eine rasche Besserung innerhalb der ersten 48 Stunden, die wir bei Patienten mit

einem ausgeprägten Mismatch beobachten konnten. Ob dies der relevante Unterschied zwischen den Gruppen ist, der das Erholungsverhalten erklärt, oder ob andere Faktoren den Verlauf hier bestimmen, kann natürlich mit letzter Sicherheit nicht ausgesagt werden. Die Vermutung liegt natürlich nahe, dass diejenige Gruppe, bei der initial ein Mismatch zwischen DWI und PWI vorliegt, über potentiell rettbares Hirngewebe verfügt. Eine gute funktionelle Erholung, die mit dem Erreichen eines BI von ≥ 50 Punkten nach beendeter Rehabilitation definiert wird, wird von Jorgensen et al. (Jorgensen et al., 1999) bei denjenigen Patienten mit initial schweren klinischen Symptomen (SSS < 15 Punkten) beobachtet, die u.a. eine gute neurologische Besserung anhand der Scandinavian Stroke Scale (SSS) binnen einer Woche zeigen. Für den Zeitverlauf der Erholung führen die Autoren eine schnelle Reperfusion der ischämischen Penumbra als einen wichtigen pathophysiologischen Faktor an.

4.4 Der Einfluss neuropsychologischer Faktoren

Viele Studien haben den Einfluss neuropsychologischer Faktoren untersucht. Die Inzidenz kognitiver Beeinträchtigungen bei Schlaganfallpatienten ist sehr hoch. Tatemichi hat ihr Vorkommen 3 Monate nach einem Infarkt mit 30% beziffert (Tatemichi et al., 1994). Die Relevanz dieses Befundes liegt darin, dass die Abhängigkeitsrate in Tests, die die Funktionen des täglichen Lebens untersuchen, von Patienten mit kognitiven Störungen und die Beeinträchtigung ihrer Gesamtfunktion größer sind als bei Patienten ohne entsprechende Störungen. Da dieser Aspekt auch bei unseren Untersuchungen eine große Rolle gespielt hat und einen der Hauptergebnisse dieser Arbeit darstellt, sei nun ausführlicher darauf eingegangen. Dabei werden Studien vorgestellt werden, die sich mit Neglect im Allgemeinen befassen und dem hier besonders interessierenden motorischen Neglect.

4.4.1 Inzidenz, Klinik und Lokalisation des Neglect

4.4.1.1 Der unilaterale Neglect

4.4.1.1.1 Klassifikation

Die Klassifikation des unilateralen Neglect bedarf an dieser Stelle einer Erläuterung, da von der exakten Definition dieses Krankheitsbildes die Erkennung und Befundung der klinischen Präsentationen abhängt. Der unilaterale Neglect ist durch mangelnde Wahrnehmung oder unzureichende Reaktion auf Objekte oder Personen charakterisiert, die im contraläsionalen Raum dargeboten werden oder agieren, soweit diese Störung nicht durch sensorische oder motorische Defizite erklärt werden kann. Es gibt zwei Ansätze einer Klassifikation des

unilateralen Neglect. Dabei ist einerseits die Beschreibung der betroffenen *Modalität*, die das pathologische Verhalten zeigt, möglich. Es resultieren die Krankheitsbilder des sensorischen, des motorischen oder des repräsentationalen Neglect. Andererseits kann aber auch die *Lokalisation*, in der Neglect erkennbar wird, beschrieben werden. So werden in der Literatur der personelle und der räumliche („spatial“) Neglect differenziert. Der räumliche Neglect äußert sich in Beeinträchtigungen bei Aufgaben, die vom Patienten die Zuweisung seiner Aufmerksamkeit für die im contraläsionalen Raum dargebotenen Objekte abverlangen. Er kann weiterhin in einen peripersonellen Neglect, der durch abnormes Verhalten in Reichweite des Patienten charakterisiert wird, von dem extrapersonellen Neglect, der in der weiteren Umgebung des Patienten ersichtlich wird, unterschieden werden (Plummer et al., 2003). Während der motorische Neglect im Unterkapitel 4.4.1.2 detailliert dargestellt wird, möchte ich hier kurz die Klinik, die Häufigkeit sowie die zugrunde liegenden Läsionslokalisationen der verbleibenden Neglect Typen darstellen.

4.4.1.1.2 Die klinische Präsentation und Befundung

Der *sensorische Neglect* besteht in der unzureichenden Wahrnehmung sensorischer Stimuli der contraläsionalen Körper- oder Raumhälfte. Er kann in die einzelnen sensorischen Modalitäten differenziert werden: visueller, auditorischer und taktiler (somatosensibler) oder polymodaler Neglect.

Repräsentationaler Neglect beschreibt das Ignorieren der contraläsionalen Hälfte innerlich generierter Bilder. Innerlich generierte Bilder sind mentale Repräsentationen oder Visualisierungen einer Aufgabe, einer Handlung oder einer Umgebung. Dies kann klinisch durch die Beschreibung eines dem Patienten vertrauten Ortes geprüft werden, wobei der Patient zunächst aus einer Perspektive beschreibt, die z.B. der Ansicht auf eine zentral lokalisierte Kirche inmitten eines Marktplatzes entspricht (Bisiach and Luzziatti, 1978). Die Besonderheit dieser Testung liegt in der zweiten Aufforderung, die eben dargestellte Szenerie dann aus der umgekehrten Perspektive zu schildern, wobei er nun die Position im Eingangsbereich dieser imaginären Kirche einnimmt. Typischerweise vernachlässigt der Patient bei der zweiten Aufforderung nun diejenigen Objekte, die bei der ursprünglichen Schilderung im rechten Halbfeld lokalisiert waren, nach dem Perspektivenwechsel im linken Halbfeld zum liegen kamen. Man bezeichnet diese Form von Neglect auch als „imagery neglect“.

Personeller Neglect wird als mangelnde Explorierung oder Wahrnehmung der contraläsionalen Körperhälfte definiert. Dazu gehört die Unfähigkeit, eine Körperhälfte

anzukleiden oder eine Kopfhälfte zu kämmen. Auch die mal mehr mal weniger stark ausgeprägte Deviation der Augen oder des gesamten Kopfes zur ipsiläsionalen Seite, ein völliges Ignorieren des contraläsional stehenden Untersuchers, der vom Patienten stattdessen ipsiläsional gesucht wird, gehören zu den typischen Befunden.

Als Beispiel für den *räumlichen Neglect*, insbesodere für den *peripersonellen Neglect*, kann die Unfähigkeit angeführt werden, von einer Tellerhälfte zu essen (Bisiach and Vallar, 1988). Beim *extrapersonellen Neglect* kann es dazu kommen, dass der Patient beim Gehen versehentlich Hindernisse wie einen Türrahmen, die im contraläsionalen Raum lokalisiert sind, streift.

Die Erhebung des unilateralen Neglect erfolgt u.a. mit Hilfe von „Papier-und-Bleistift" Tests. Dabei ist der Patient aufgefordert, die ihm vorgestellte Ebene genau zu untersuchen und im Anschluss daran beispielsweise bestimmte Muster durchstreichen oder die abgebildeten Objekte zeichnerisch oder verbal wiederzugeben (Katz et al., 1999;Paolucci et al., 1996b). Zu den typischen Befunden gehören Auslassungsfehler im contraläsionalen Halbfeld beispielsweise beim Lesen, was zur Entstehung von Neologismen führen kann, beim Nachzeichnen von Objekten oder beim Beschreiben von Bildern. Ein zweiter Fehlertyp äußert sich in Verschiebungen. Dies kann beim Zeichnen von Uhrenziffernblättern beobachtet werden, wobei die Zahlen sowohl alle zu einer Seite verschoben werden können, als auch nur diejenigen Ziffern gesetzt werden, die normalerweise auf einer Ziffernblatthälfte gefunden werden. Verschiebungen findet man auch beim Schreiben. Die Validität der Zeichentests für einen unilateralen Neglect ist niedrig. Eine Einschränkung beim Kopieren von Bildern und freies Zeichnen können ebenso generalisierte kognitive Defizite oder eine konstruktive Apraxie wie auch einen repräsentationalen Neglect widerspiegeln. Bei den sog. „Line bisection" und „Cancellation" Tests, die am häufigsten in der klinischen Routine eingesetzt werden, sollen der Mittelpunkt einer horizontalen Linie bestimmt und eingezeichnet werden bzw. bestimmte Symbole oder Buchstaben, die auf einer Seite angeordnet sind, mit der ipsiläsionalen Hand durchgestrichen werden. Trotz ihrer Validität, einen unilateralen Neglect zu erkennen, vermögen aber beide Tests nicht, zwischen sensorischem (visuell-räumlichem, „visuo-spatial") und motorischem Neglect zu unterscheiden (Plummer et al., 2003). Denn diese Tests bedürfen sowohl einer visuellen Suche als auch der Exploration der Papierseite. Eine Modifizierung der Testsituation durch sog. Anker oder „cues", die beispielsweise an beiden Enden der zu halbierenden Linie platziert werden, ermöglicht eine genauere Aussage über die hauptsächlich betroffene Modalität. Beide Tests sind so konzipiert, dass sie lediglich

den peripersonellen, jedoch nicht einen extrapersonellen oder personellen Neglect zu diagnostizieren vermögen.

Neben den dargestellten Papier-Bleistift Tests kann bei Patienten, die den contraläsionalen Stimulus wahrnehmen, durch die doppelt simultane Stimulation ein weiteres Phänomen offenkundig werden, das dem Neglect nah verwandt ist: die Extinktion. In einer randomisierten Reihenfolge werden einige simultane z.B. taktile Reize auf beiden Handrücken appliziert neben weiteren Reizen, die abwechselnd ipsi- und contraläsional dargeboten werden. Bei der simultanen Stimulation kommt es dabei zu Defiziten. Während einige Autoren die doppelt simultane Stimulation zur Neglect Testung aufführen (Manes et al., 1999), betrachten wiederum andere die Extinktion als ein eigenständiges Phänomen. Auf die direktionale Hypokinese nach Watson und Heilman (Watson et al., 1978), die als eine weitere Facette des motorischen Hemineglect angesehen wird, bei der die Bewegungen im contraläsionalen Raum gestört sind, wird weiter unten eingegangen.

4.4.1.1.3 Inzidenz von Neglect

Die Inzidenz des Neglect ist unterschiedlich bei rechts- und linkshemisphärischen Läsionen, wie Zoccolati et al. zeigen konnten. 72% der Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen und 47% der Patienten mit linkshemisphärischen Läsionen weisen bis zu drei Tage nach erlittenem Schlaganfall Neglect auf (Zoccolotti et al., 1989). Auch Stone et al. finden eine hohe Inzidenz des unilateralen Neglect innerhalb von 7 Tagen. Sie liegt bei über 50% der rechtshemisphärischen und bei 33% der linkshemisphärischen Läsionen (Stone et al., 1991). Nach zwei Monaten verringert sich der Prozentsatz auf 26% bis 52% in der Gruppe der rechtshemisphärisch betroffenen Neglect-Patienten (in Abhängigkeit von der eingesetzten Untersuchungsmethode) bzw. auf beinahe 0% in der Gruppe der linkshemisphärisch betroffenen Patienten (Zoccolotti et al., 1989). Nach 6 Monaten erholt sich das klinische Bild des unilateralen Neglect mehrheitlich, so dass lediglich 25% der ursprünglichen Neglect Patienten weiterhin klinische Symptome aufweisen. Die Erholung ist nach linkshemisphärischen Läsionen nicht nur schneller, sondern zudem auch vollständiger wie Stone und Mitarbeiter zeigen konnten (Stone et al., 1991). Katz et al. beschäftigten sich mit der Asymmetrie der Prävalenz von funktioneller Beeinträchtigung unter rechts- bzw. linkshemisphärisch betroffenen Patienten (Katz et al., 1999). Ihre Vermutung, dieser Unterschied sei durch das Vorkommen von Neglect bei Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen erklärbar, basierte auf altem Wissen darüber, dass Neglect in dieser Gruppe häufiger, langanhaltender und stärker ausgeprägt ist als bei Patienten mit

linkshemisphärischen Infarkten (Robertson, 1993;Stone et al., 1991). In der chronischen Phase muss man also von einer recht hohen Inzidenz des Neglect bei Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen ausgehen, da man inzwischen weiß, dass Neglect, der über einen Monat persistiert, die Tendenz hat, zu chronifizieren (Denes et al., 1982).

4.4.1.1.4 Läsionen bei Neglect

4.4.1.1.4.1 Läsionslokalisation

Seit den frühen 40-er Jahren ist das Neglect Syndrom mit rechts parietalen Läsionen assoziiert worden (Brain, 1941). Untersuchungen bei Patienten, bei denen präzise lokalisierte Corticotomien durchgeführt wurden (Hecaen et al., 1956), aber auch bei Patienten mit natürlichen Läsionen nach Schlaganfall oder nach Neoplasmen (Heilman and Valenstein, 1972;Vallar and Perani, 1986) haben zu der Erkenntnis geführt, dass der rechte inferiore Parietallappen bei dem Auftreten des Neglect Syndroms eine Schlüsselrolle spielt. Die häufigste Ursache des unilateralen Neglect beim Menschen sind Infarkte im Versorgungsgebiet der rechten, aber auch der linken A.cerebri media, mit Läsionen im Zentrum des inferioren parietalen Cortex mit Beteiligung der Brodmann Areale 40 und 7 sowie des superioren temporalen Cortex (Kerkhoff, 2003). Unilateraler Neglect ist nach frontalen (Heilman and Valenstein, 1972) sowie subcorticalen Läsionen beschrieben worden (Bisiach et al., 1986b;Bisiach et al., 1986a). Dabei sind vor allem der posteriore Thalamus (Pulvinar) und die Basalganglien zu nennen. Multimodaler Neglect kommt aber auch nach rechts- und linkshemisphärischen Infarkten der Inselrinde vor (Manes et al., 1999). Bisher sind lediglich rein occipitale Läsionen nicht mit dem klinischen Bild des unilateralen Neglect assoziiert worden.

Binder et al. konnten zeigen, dass die beiden häufig eingesetzten Papier-Bleistift Tests („Line bisection“ und „Letter cancellation“) bei unterschiedlichen Läsionen gefunden werden (Binder et al., 1992). Bei 11 von 34 Schlaganfall Patienten mit überwiegend pathologischem „Line bisection“ Test fanden sich hauptsächlich retro-Rolandische Läsionen im Bereich des inferioren Parietallappens (Gyrus angularis und supramarginalis), des posterioren mittleren Gyrus temporalis und des anterolateralen Occipitallappens. Dagegen wiesen 10 Patienten mit pathologischem „Letter cancellation“ Test prä-Rolandische Läsionen auf, die von Infarkten des Frontallappens oder Blutungen der Basalganglien herrührten. Die Kernläsion umfasste den Gyrus frontalis inferior, den Gyrus praecentralis, die weiße Substanz des Frontallappens, die Inselrinde sowie den Kopf des Nucl. caudatus. Die Autoren schlossen daraus, dass die

eingesetzten Tests unterschiedliche Dimensionen des Neglect untersuchen. Die dominierende Störung bei hauptsächlich pathologischem „Line bisection“ Test lässt auf vornehmlich perzeptive Defizite schließen, die nach Läsionen des posterioren Parietallappens resultieren, während einem pathologischen „Letter cancellation“ Test Defizite der motorischen Exploration zugrunde liegen.

Eine kürzlich publizierte Arbeit von Mort et al. (Mort et al., 2003) definiert in ähnlicher Weise die Knotenläsionen bei Patienten mit visuellem Neglect. Die Autoren haben 35 Patienten in ihre Studie eingeschlossen. Davon hatten 24 Patienten einen Infarkt der A.cerebri media und 11 Patienten einen Infarkt der A.cerebri posterior. Bei 14 der 24 Patienten mit Infarkten im ACM-Stromgebiet und 5 der 11 Patienten im ACP-Stromgebiet wurde anhand des „Letter cancellation“ und des „Line bisection“ Tests ein visueller Neglect diagnostiziert. Die Kernläsion aller Patienten mit Neglect nach ACM-Infarkten umfasste den Gyrus angularis im inferioren Parietallappen. Der Gyrus temporalis superior war lediglich in der Hälfte der Fälle betroffen. Bei Neglect Patienten nach ACP-Infarkten war die parahippocampale Region im ventromedialen Temporallappen stets betroffen.

4.4.1.1.4.2 Läsionsvolumen

Zusätzlich kann gesagt werden, dass schwerer und multimodaler Neglect durch große rechtshemisphärische Läsionen verursacht wird, die parietale, temporale und Regionen des occipitalen oder des frontalen Cortex sowie subcorticale Strukturen umfassen können (Kerkhoff, 2003). Bereits Levine et al. zeigten, dass die Schwere des Neglect mit der Infarktgröße und der Hirnatrophie wie sie mittels CT aus der Weite der Sulci bestimmt werden kann korreliert (Levine et al., 1986). Mort und Mitarbeiter fanden einen signifikanten Unterschied der Läsionsgröße bei Patienten mit und ohne Neglect (Mort et al., 2003). Sie schlossen sich der Einschätzung von Maguire und Ogden aus dem Jahr 2002 an, dass obwohl gewisse Knotenläsionen bei Patienten mit Neglect beobachtet werden, multiple kognitive Komponenten lädiert werden müssen, bevor das klinische Bild offensichtlich wird (Maguire and Ogden, 2002). Eine bestimmte Läsionslokalisation ist für die Schwere des Neglect nicht entscheidend. Für die Erholung des unilateralen Neglect ist die frontale Läsionslokalisation allerdings günstiger als die klassische parietale Lokalisation (Levine et al., 1986).

4.4.1.2 Der motorische Neglect

4.4.1.2.1 Die klinische Präsentation und Befundung

Der motorische Neglect ist von Castaigne und Laplane (Castaigne et al., 1970) als eine Halbseitenstörung der spontanen Bewegungen definiert, und betrifft nicht nur den contraläsionalen Raum, sondern beide Hälften des extrapersonalen Raumes. Zu den Kernsymptomen zählen ein Mangel an spontanen Bewegungen der contraläsionalen Extremität sowie eine Störung in der Ausführung willentlicher Gesten. An der oberen Extremität wird die Störung im Gebrauch beider Hände sichtbar, beispielsweise beim Klatschen, Auf- und Zuknöpfen eines Hemdes oder Anzünden eines Streichholzes (Castaigne et al., 1972). Es ist stets die contraläsionale Hand, die die Bewegung nicht vollständig oder ungenau ausführt. Bei Zielbewegungen können die Bewegungen hypometrisch sein und bereits einige Zentimeter vor Erreichen des Ziels aufhören (Laplane et al., 1982;Laplane, 1990). Die Besonderheit des Krankheitsbildes besteht darin, dass eine verstärkte verbale Aufforderung die Mitarbeit der betroffenen Hand bei uni- und bimanuellen Aufgaben beträchtlich verbessert. Diesem klinischen Kernbefund gesellen sich manchmal weitere motorische Defizite hinzu, die nicht konstant sind. Es wird oft ein Verlust von Stellungs- und Lagerungsreaktionen beobachtet, also ein Zurücklassen der Extremität in unbequemen Positionen sowie ein Vernachlässigen bei Lageänderungen (Laplane, 1990). Obwohl die Erstbeschreiber als eines der Charakteristika auch ein fehlendes Ansprechen auf nozizeptive Reize erwähnen, so wird von von Giesen et al. (von Giesen et al., 1994) die Schmerzreaktion nicht als ein Ausschlusskriterium betrachtet. Genaue Beobachtungen zeigen, dass es sich meist um eine reduzierte Schmerzantwort handelt, die meist verzögert und weniger umfassend als auf der contralateralen Seite stattfindet, obwohl jegliche Sensibilitätsstörungen auch mit Hilfe normaler SEPs ausgeschlossen werden können (Viader et al., 1982). Andere automatische Handlungen können auch erhalten sein: das beidseitige Putzen der Nase oder im Einzelfall sogar komplexe Handlungen wie das Gehen.

Der motorische Neglect wird in vielen Fällen verstärkt beim simultanen Einsatz der ipsiläsionalen Extremität, was der „motorischen Extinktion“ nach Valenstein und Heilman entspricht (Valenstein and Heilman, 1981). Alle genannten Befunde kennzeichnet, dass die Muskelkraft und Reflexe dabei unverändert normal sind (Laplane et al., 1982). Motorischer Neglect kann isoliert auftreten, ohne andere Modalitäten mitzuerfassen, was jedoch einer extremen Seltenheit entspricht (Laplane et al., 1986). Wesentlich häufiger ist er mit Läsionen

assoziiert, die auch einen sensorischen Neglect bedingen, was viele Autoren dazu bewegt, einen gemeinsamen Mechanismus für beide Störungen anzunehmen.

In ihrer Arbeit von 1978 beschreiben Watson und Mitarbeiter den „nicht sensorischen Neglect“ bei Affen nach gezielten iatrogenen Läsionen im Bereich des Gyrus arcuatus sowie nach subcorticalen Läsionen der intralaminären Thalamuskerne und der mesencephalen Formatio reticularis (Watson et al., 1978). Die zuvor motorisch trainierten Affen vermochten nach den Eingriffen auf contraläsionale Reize mit der ipsiläsionale Extremität zu reagieren, reagierten jedoch nicht mit der contraläsionalen Extremität auf ipsiläsionale Reize. Damit konnte gezeigt werden, dass nicht die Stimuluswahrnehmung, sondern die motorische Antwort trotz normaler Muskelkraft beeinträchtigt war. Die Autoren benannten die Störung als intentionalen Defekt bzw. als unilaterale Hypokinese.

Ein Jahr später berichteten Watson und Heilman über contraläsionale Aufmerksamkeitsstörung sowie Akinese der Extremitäten nach thalamischen Läsionen, die durch intracerebrale Blutungen bei drei ihrer Patienten entstanden waren (Watson and Heilman, 1979).

Es entstand das Konzept der unilateralen gerichteten Hypokinese („unilateral directional hypokinesia“), die zumindest durch eine dezidierte klinische Testung von dem motorischen Hemineglect differenziert werden kann. Während die unilaterale gerichtete Hypokinese eine Störung der gerichteten Bewegungen der ipsi- und contraläsionaler Extremitäten im contraläsionalen Raum ist, beschreibt der motorische Neglect einen Mindergebrauch der contraläsionalen Extremitäten in beiden Raumhälften (Bisiach et al., 1990). Im Jahre 1992 ergänzten Liu et al. die Nomenklatur des motorischen Hemineglect um einen weiteren klinischen Befund: den „exploratory-motor neglect“. Dieser wurde mittels Exploration kleiner Gegenstände, die auf einer Tafel vor dem Patienten lokalisiert waren, untersucht. Einer der beiden untersuchten Patienten mit ICB des rechten posterioren Frontallappens zeigte eine Störung der Exploration im linken Halbfeld (Liu et al., 1992).

4.4.1.2.2 Inzidenz

Bislang wurde angenommen, dass der rein motorische Neglect einer extremen Seltenheit entspricht (Laplane et al., 1986). In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit von Buxbaum und Mitarbeitern wird das Vorkommen des reinen motorischen Neglect mit einer Häufigkeit von 17% in der Akutphase nach rechtshemisphärischen Infarkten bei 71 untersuchten Patienten angegeben (Buxbaum et al., 2004). In weiteren 3% lagen motorischer und perzeptiver Neglect nebeneinander vor. Demgegenüber war die Häufigkeit in der chronischen Phase zwischen

dem reinen motorischen und dem gemischt sensomotorischen Neglect ausgeglichener mit je 11%. Die Untersuchung mittels des „Lateralized response test“ fokussierte allerdings lediglich auf den intentionalen Neglect bzw. auf die direktionale Hypokinesie, d.h. eine Initiierungsstörung bzw. eine Verlangsamung von Bewegungen im contraläsionalen Halbfeld. Die Untersuchungen wurden mit einem rechten Finger ausgeführt. Eine Untersuchung der contraläsionalen Extremität erfolgte nicht.

4.4.1.2.3 Läsionslokalisation bei motorischem Hemineglect

Dem Syndrom des motorischen Neglect liegen unterschiedliche Läsionslokalisationen zugrunde. Laplane et al. (Laplane and Degos, 1983) beurteilen die Lokalisationen, die beim motorischen Neglect lädiert sind als solche, die bei der Organisation und Planung motorischer Aufgaben beteiligt sind. Die anatomischen Korrelate umfassen frontale (sekundärmotorische Areale und den prämotorischen Cortex), temporale und parietale Assoziationsareale (Castaigne et al., 1970;Castaigne et al., 1972), sowie subcorticale Läsionen, vor allem den Thalamus (Laplane et al., 1982;Laplane et al., 1986;Schott et al., 1981) und die Basalganglien (Heilman, 1985;Mesulam, 1981;Viader et al., 1982). Alle diese Läsionen kennzeichnet ein starkes Überwiegen rechtshemisphärischer Lokalisationen.

Mit Hilfe von PET Untersuchungen kann bei Patienten mit motorischem Neglect das Netzwerk visualisiert werden, das in der betroffenen Hemisphäre eine funktionelle Veränderung aufweist. In einer Studie an 4 Patienten mit ischämisch bedingtem motorischen Neglect und umschriebenen Läsionen beobachteten von Giesen et al. eine Reduktion des regionalen cerebralen Glukosemetabolismus in ipsiläsionalen prämotorischen, präfrontalen, parietalen, cingulären und thalamischen Bereichen der geschädigten Hemisphäre (von Giesen et al., 1994). Sie interpretierten den motorischen Neglect damit als eine Netzwerk Störung von höheren corticalen Arealen, die den corticalen motorischen Output Systemen vorgeschaltet sind.

In tierexperimentellen Studien wird ebenso das reziproke Phänomen bei cortical gelegenen Läsionen beobachtet: nach frontalen Läsionen kommt es bei den untersuchten Affen zu metabolischen Veränderungen im Bereich des Striatums oder des Thalamus (Duel, 1987).

Fiorelli und Mitarbeiter haben bei 6 Patienten mit multimodalem, jedoch vornehmlich motorischem Hemineglect, einen sehr interessanten Befund aus ihren PET-Daten erhoben (Fiorelli et al., 1991). Diese mit dem klinischen Syndrom des motorischen Hemineglect so vertraute Arbeitsgruppe definierte das Vorkommen des motorischen Neglect anhand weniger klinischer Merkmale. Zu diesen gehörten: minimierte oder mangelnde Beteiligung der

contraläsionalen Extremität bei bimanuellen Aufgaben wie dem Klatschen, Flaschenöffnen oder Auf- und Zuknöpfen eines Hemdes, des Weiteren fehlendes Mitschwingen der Arme beim Gehen, Verlust der spontanen Stellungsreaktion und Akinese der unteren Extremität bei normaler Muskelkraft und fast vollständige Reversibilität der pathologischen Befunde nach verbaler Aufforderung. Die Patienten wurden zwischen 7 und 25 Tagen nach dem Symptombeginn mit Hilfe von PET untersucht. In 3 Fällen handelte es sich um reine subcorticale Infarkte, in weiteren 2 Fällen um cortico-subcorticale Infarkte sowie um einen Patienten, der zuvor an einer fronto-parietalen Metastase operiert wurde. In 5 der 6 Fälle waren die Läsionen rechtshemisphärisch lokalisiert. Bei allen Patienten fand sich ein entfernter Hypometabolismus, der morphologisch intakte Hirnareale umfasste. Es handelte sich insbesondere um corticalen und thalamischen Hypometabolismus der ipsiläsionalen Hemisphäre, der, so die Ansicht der Autoren, durch Diaschisis entsteht. Dieser durch Diaschisis entstandenen Hypometabolismus des gesamten ipsiläsionalen Cortex suggeriert die Depression eines diffusen Netzwerkes.

4.4.1.3 Ergebnisse unserer Studie

4.4.1.3.1 Analyse der Patientendaten

Drei wichtige Befunde kristallisieren sich mit Hilfe unserer Untersuchungsmethoden zum motorischen Hemineglect heraus. Erstens weisen Patienten mit einem motorischen Hemineglect eine funktionelle Störung auf, die sich im Vorhandensein zusätzlicher funktioneller motorische Defizite äußert. Aus der Untersuchung von Binkofski und Mitarbeitern ist bekannt, dass die einzelnen Unterpunkte des Kunesch Score in starkem Maße miteinander korrelieren (Binkofski et al., 2001). Bei den von uns untersuchten Patienten besteht in den meisten Fällen eine Hemiparese, die von Tonus- und Reflexsteigerung sowie einer Vigorminderung begleitet ist. Letztere ist zwar klassisches Zeichen einer Pyramidenbahn Schädigung, doch sollte im Kontext des motorischen Hemineglect die Unfähigkeit, ein gleichbleibendes Kraftniveau aufrecht zu erhalten (motorische Impersistenz), stets berücksichtigt werden (Classen et al., 1997). Die Untersuchung und Beurteilung des Muskeltonus muss im Kontext des motorischen Hemineglect ebenso vorsichtig erfolgen. In einem Übersichtsartikel von Ghika und Mitarbeitern, die die klinischen Merkmale eines motorischen Parietallappen Syndroms untersuchten, wurde in der akuten Phase eines Schlaganfalls bei allen 32 untersuchten Patienten eine sog. „parietale Poikilotonie“ gefunden (Ghika et al., 1998). Diese kennzeichnet ein veränderliches Muster des Muskeltonus, der in

den ersten Tagen sogar wie schmerzhafter Rigor imponieren kann. Ein weiteres konsistentes Merkmal der von uns untersuchten Patienten ist die subjektive Einschätzung ihrer contraläsionalen Extremität. In den ersten Tagen beschreiben alle Neglect Patienten ihren contraläsionalen Arm als „nutzlos, hinderlich“. Dies steht im Gegensatz zu Patienten ohne Neglect, die trotz eines vergleichbaren Grades ihrer Hemiparese, die Funktion ihrer betroffenen Extremität wesentlich günstiger bewerten. Die pessimistische Einschätzung ist ein bekanntes Merkmal des motorischen Hemineglect. Sogar in Abwesenheit einer Hemiparese schildern viele Patienten diese Unzulänglichkeit (Castaigne et al., 1970;Castaigne et al., 1972;Laplane et al., 1982;Laplane et al., 1986;Laplane and Degos, 1983). Die angeführten klinischen Befunde sind für die hohen Punktwerte des Kunesch Score verantwortlich. Sie sind zwar keine ausgeprägten Charakteristika des motorischen Hemineglect, sind aber nicht von ihm unabhängig.

Das zweite wichtige Ergebnis ist die deutliche Hemiakinese, die bei Patienten mit Neglect mit Hilfe von Accelerometern diagnostiziert werden kann. Die amplitudenorientierte Auswertung verdeutlicht die klassische Abnahme contraläsional beobachteter spontaner Bewegungen, ein Hauptcharakteristikum des motorischen Hemineglect. Aus den zeitlichen Verläufen wird eine Parallelverschiebung zu den Aktivitätsverläufen von Patienten ohne Neglect erkennbar, die darauf hindeutet, dass der motorische Hemineglect in der akuten Phase ein starkes Erholungspotential aufweist. Dies ist in Einklang mit publizierten Studien (Buxbaum et al., 2004;Hier et al., 1983b).

Ein weiteres Ergebnis zur Erholung von Patienten mit und ohne Neglect ist durch die Berücksichtigung der Dominanz der contra- und der ipsiläsionalen Hand möglich. Mit dieser Differenzierung konnten wir zeigen, dass bei Patienten ohne Neglect die Gebrauchshand eine deutlich steilere Aktivitätszunahme erfährt als die nicht dominante Hand. Bei Patienten mit Neglect ist dies nicht der Fall. Vor allem im Verlauf der ipsiläsionalen Gebrauchshand fehlt die starke Aktivitätszunahme, die für Patienten ohne Neglect typisch ist.

Schließlich sind die signifikanten Unterschiede in allen gemessenen Volumina zwischen Patienten mit und ohne Neglect als ein wichtiges Ergebnis unserer Studie zu nennen. Dies wird im Punkt 4.4.1.3.6 erörtert.

4.4.1.3.2 Das klinische Syndrom

Die klinische Diagnose des motorischen Hemineglect wird durch verschiede Arbeitsgruppen unterschiedlich gestellt. Dies ist im Abschnitt 4.4.1.2 bereits diskutiert worden. Die klinische Abgrenzung des motorischen Hemineglect von einer Hemiparese ist bekanntlich nicht immer

eindeutig. Bei unseren Patienten waren im unterschiedlichen Ausmaß Pyramidenbahn Zeichen wie Schwäche, Spastik mit erhöhten Muskeltonus und gesteigerten Reflexen, sowie die Präsenz von Flexions-Reflexen und sensiblen Störungen, die von Castaigne et al. explizit zu den Ausschlusskriterien zählen, vorhanden (Castaigne et al., 1970;Castaigne et al., 1972). Bei einigen Patienten mit schwerer Hemiparese konnte die Diagnose des motorischen Hemineglect erst dann gestellt werden, wenn sich der Grad der Parese erholte. Darüber hinaus konnten wir bei vielen Patienten zusätzlich einen visuellen räumlichen oder sensiblen Neglect miterfassen, der durch gängige Papier-Bleistift-Tests quantifiziert werden konnte. An der Diagnose des motorischen Hemineglect waren erfahrene Neurologen, die mit der Primärversorgung der Patienten auf der Stroke Unit befasst waren, beteiligt. Die Bezeichnung der Untergruppe von Patienten mit Neglect orientierte sich an dem Befund aus dem Kunesch Score, der lediglich den motorischen Neglect erfasst.

Ein ähnliches Patientenkollektiv wie das unsere untersuchten in der akuten Phase nach Symptombeginn Classen et al. (Classen et al., 1997). Sie stellen folgende Befunde in den Mittelpunkt der klinischen Kernsymptomatik des motorischen Neglect: Unfähigkeit, eine Bewegung durchzuführen (Akinese), Verzögerung des Bewegungsbeginns (Hypokinese), Minderung der Bewegungsamplitude (Hypometrie), sowie Unfähigkeit, ein gleichbleibendes Kraftniveau aufrecht zu erhalten (motorische Impersistenz). Aufgrund normaler MEPs ihrer Patienten und der Beobachtung einer Steigerung der Muskelkraft nach Aufforderung im Vergleich zur spontanen Kraft diskutieren die Autoren sogar, dass die Parese zu der Liste der motorischen Störungen bei motorischen Hemineglect hinzugenommen werden könnte.

4.4.1.3.3 Inzidenz

In unserer Studie zeigen 19 von 52 Patienten (36%) klinische Zeichen eines motorischen Hemineglect. Das ist eine hohe Inzidenz. Diese weist bei unseren Patienten sogar in dem kurzen Beobachtungszeitraum von 7 Tagen eine starke Abnahme auf. Nach 7 Tagen verringert sich dieser Anteil auf 21%. In der meines Wissens einzigen Studie, welche die Häufigkeiten der verschiedenen Neglect Subtypen untersucht, beschrieben Buxbaum und Mitarbeiter das Vorkommen des motorischen Neglect in der akuten Phase mit 20% (Buxbaum et al., 2004). Dabei fielen die Untersuchungen in der akuten Phase im Mittel auf den 17. bzw. auf den 26. Tag nach Symptombeginn, wobei dieser zeitliche Unterschied aus dem Vergleich von zwei unterschiedlichen Populationen resultierte. Legt man die Daten zum sensorischen Neglect zugrunde, aus denen bekannt ist, dass innerhalb der ersten Wochen eine starke

Abnahme der Inzidenz des Neglect beobachtete wird (Stone et al., 1991;Zoccolotti et al., 1989), stehen unsere Erkenntnisse mit denen von Buxbaum im Einklang.

4.4.1.3.4 Differenzialdiagnose der klinischen Präsentation

Die differenzialdiagnostischen Überlegungen zum motorischen Hemineglect möchte ich in die von Freund vorgestellte Systematik zur Analyse von Bewegungsstörungen einbetten (Freund, 1987). Dabei werde ich zunächst auf einige wesentliche Störungen eingehen, die nach Läsionen des Frontallappens resultieren und damit den Prozess der Bewegungsinitiierung, -vorbereitung und –ausführung betreffen. Im Wesentlichen handelt es sich hierbei um die Differenzialdiagnose der Hemiakinese und der Hemiparese. Im zweiten Schritt werden die nach Parietallappen Läsionen beobachteten Defizite der sensomotorischen Integration, sowie der sensorischen Informationsverarbeitung, die wie ein motorischer Hemineglect imponieren können, diskutiert.

4.4.1.3.4.1 Motorische Defizite nach Läsionen des Frontallappens

Die Organisation der frontalen motorischen Felder in den primär-motorischen Cortex (MI, Area 4 nach Brodman), das supplementärmotorische Areal (SMA, MII), den prämotorischen Cortex (PMC) und das frontale Augenfeld (FEF) sei für die Systematik der Darstellung an dieser Stelle erwähnt.

Läsionen des *Gyrus praecentralis* führen typischerweise zu einem distalen Prädilektionstyp der Parese, die nach Foerster 3 Stadien der funktionellen Erholung beschreibt. Nach dem ersten Stadium, der kompletten Parese, kommt es zu komplexen Bewegungssynergien wie z.B der Abduktion der Schulter, Flexion des Unterarmes und der Pronation des Handgelenks. In diesem Stadium beginnt eine Substitution der Funktion ausgehend von der Area 6 (SMA und PMC). Durch Restitution aus ipsilateralen Projektionen des Gyrus praecentralis kommt es im dritten Stadium zum Wiederauftreten isolierter Bewegungen. Die *Hemiparese* vor allem ohne die begleitende Spastik stellte unsere wichtigste differenzialdiagnostische Abgrenzung zum motorischen Hemineglect dar. Bis zu einer mittelgradigen Parese (MRC ≥ 3) konnte in allen Fällen sicher ein motorischer Hemineglect diagnostiziert werden. In den übrigen Fällen mit einer hochgradigen Parese ist die Diagnose des motorischen Hemineglect gestellt worden, wenn sich im Verlauf der Grad der Parese erholte und eine Akinese, Hypokinese, Hypometrie der Bewegungen oder die Unfähigkeit, eine gleichbleibende Muskelkraft zu generieren, deutlich wurden und diese Befunde durch wechselnde Ausprägung gekennzeichnet waren.

Für zentrale Bewegungsstörungen ist eine *Ungeschicklichkeit* in der Ausführung von Bewegungen charakteristisch, die nach Läsionen der Pyramidenbahn oder des motorischen Cortex vorkommt (Sunderland et al., 1999). Diese ist eindeutig vom motorischen Hemineglect unterschiedlich.

Der *supplementärmotorische Cortex* ist an der Planung und Initiierung von Bewegung beteiligt (Freund, 1990). So zeigt sich nach unilateralen Läsionen des SMA eine Reduktion der spontanen motorischen Aktivität, die bei bilateralen Läsionen zum Bild der Akinese und des Mutismus führt. Begleitend werden Reduktion der Sprachproduktion sowie Störungen der bimanuellen Koordination beschrieben.

Der supplementärmotorische Cortex ist an der Integration des interhemisphärischen Zusammenspiels beteiligt, was von herausragender Bedeutung für die *bimanuelle Koordination* ist (Stephan et al., 1999). Bei gezielten SMA-Läsionen wird eine Asynchronizität von bimanuellen Bewegungen beobachtet. Gleichzeitig überrascht die Stabilität sowie die Präzision der bimanuellen Interaktion am Ziel, was zum Begriff einer „goal invariance“ geführt hat (Wiesendanger et al., 1996). Eine bibrachiale oder bimanuelle Koordinationsstörung wie sie mit Hilfe einfacher klinischer Tests (Bewegungen, die an das Auswringen nasser Kleidung, Klavierspielen oder uni- sowie bimanuelle Index-Daumen Opposition in und entgegen der Phase) untersucht werden kann, stand bei unseren Patienten nicht im Vordergrund und ließe sich eindeutig von einem motorischen Hemineglect abgrenzen. Auch die bei Läsionen des anterioren Cingulums beobachteten ipsiläsionalen „mirror movements“ sind bei unseren Patienten nicht festgestellt worden.

Der *prämotorische Cortex* ist für die zeitliche Organisation von Bewegungen wichtig. Läsionen können zu unspezifischen Symptomen führen. Die Beschreibungen reichen von einem Verlust der Bewegungsmelodie, über eine Bradykinese mit dem Fehlen der für eine Bewegung typischen Geschwindigkeit bis hin zur Ungeschicklichkeit und Entstellung einer Bewegung. Diese Befunde konstituieren das Bild der *Gliedkinetischen Apraxie*. Die gliedkinetische Apraxie kann eine Extremität isoliert betreffen. Sie stellt damit eine wichtige Differenzialdiagnose zum motorischen Hemineglect dar, mit dem sie das Symptom der Bradykinese teilt. Bei Freund und Hummelsheim fand sich die gliedkinetische Apraxie erst nach dezidierter klinischer Testung (Freund and Hummelsheim, 1985). Neben vornehmlich proximalen leichten Paresen wird die Störung nicht bei der Prüfung isolierter Muskeln, sondern bei einer Untersuchung komplexer Aufgaben des gesamten Armes offensichtlich. So führt beispielsweise eine Windmühlen-Bewegungen vor- und rückwärts mit beiden Armen zum Zerfall der angefangenen Bewegung. Ebenso stellt das Auffangen eines Balles durch eine

gestörte visuelle Steuerung der Armfunktion ein Problem dar. Eine koordinierte Bewegung distaler Muskelgruppen ist dabei unbeeinträchtigt. Damit ist diese Störung durch die Unfähigkeit gekennzeichnet, Bewegungen zu generieren, die eine zeitliche Anpassung zwischen der Aktivierung proximaler Muskelgruppen beider Körperhälften erfordern (Freund, 1987;Freund, 1990).

4.4.1.3.4.2 Motorische Defizite nach Läsionen des Parietallappens

Neben den aufgeführten Defiziten und Befunden bei zugrunde liegenden Läsionen des Frontallappens möchte ich in Analogie einige wesentliche differenzialdiagnostische Störungen nennen, die bei Läsionen der posterioren Lappen auftreten können. Der *Parietallappen* lässt sich in zwei funktionelle Zonen einteilen: eine anteriore Zone mit den Arealen 1, 2, 3 und 43, die dem somatosensorischen Cortex entspricht, und eine posteriore Zone, die den Lobulus parietalis superior mit den Feldern 5 und 7, den Gyrus supramarginalis (Area 40) und den Gyrus angularis (Area 39) umfasst. Die Gyri supramarginalis und angularis bezeichnet man oft als inferioren Parietallappen (Kolb and Whishaw, 1996).

Bei Läsionen der *anterioren Zone des Parietallappens* kommt es typischerweise zu einer Reihe sensorischer Störungen. Dazu gehören Lagesinnstörung, taktile Diskriminationsstörung, Störung der Stereognosie, bei lediglich milden Defiziten der Oberflächensensibilität, der Schmerz- und der Temperaturwahrnehmung. Diese Defizite können sekundären Auswirkungen für die motorische Kontrolle haben (Freund, 2003). Diese können zum Teil der Astereognosie zugeschrieben werden. Das Bild ist charakterisiert durch eine Störung der Handfunktion, bei der expressive und symbolische Bewegungen erhalten sind, die *Exploration und Manipulation von Objekten* jedoch gestört ist (Freund, 1987;Pause et al., 1989). Diese Defizite der komplexen motorischen Funktion, die auch nach *Läsionen des posterioren Parietallappens* beobachtet werden, sind von Delay auch als „taktile Apraxie“ bezeichnet worden. Weitere motorische Defizite nach Läsionen des Gyrus postcentralis sind von Foerster beschrieben worden (Freund, 1987). Neben einer Anästhesie, treten Areflexie, Hypotonie sowie eine Bewegungsstörung der contraläsionalen Extremität auf. Diese Bewegungsstörung ist durch Verlangsamung der Bewegung (Hemibradykinese), Bewegungsarmut, eine leichte Kraftminderung, sowie durch Aggravation bei fehlender visueller Kontrolle gekennzeichnet. Typisch ist die schnelle Erholung der milden initialen Parese, die die Hand- und Fingerextensoren sowie die Mm. interossei betrifft. Diese Form einer „Pseudoparese“ ist schwer von einem motorischen Hemineglect zu unterscheiden,

zumal sie auch durch Steigerung der Aufmerksamkeit und visuelle Zuwendung reversibel ist (Ghika et al., 1998). Neben weiteren Kennzeichen dieser Störung, zu denen auch Ataxie, das Auftreten von dystonen oder athetotischen Bewegungen gehören, kommt es im weiteren Erholungsstadium zu einer transienten *„Tastlähmung“* nach Foerster (Freund, 1987). Dabei sind die feinen Fingerbewegungen sowie das Erkennen kleiner Objekte schwer beeinträchtigt.

Der posteriore parietale Cortex kann in einen superioren, anterioren und inferioren Anteil eingeteilt werden. Der superiore Anteil spielt bei der visuomotorischen Integration von Greifbewegungen eine entscheidende Rolle. Der anteriore superiore Bereich ist für die aktive Exploration und Manipulation von Objekten essentiell. Die anteriore intraparietale Areale spielen dagegen eine wichtige Funktion bei feinen Fingerbewegungen wie dem Greifen (Binkofski et al., 1998). Bei *Läsionen der posterioren temporo-parietalen Areale* der sprachdominanten Hemisphäre treten *ideatorische sowie ideokinetische Apraxien* auf. Diese Störungen, die oftmals mit einer Aphasie vorkommen, kennzeichnet, dass bei der verbalen oder imitatorischen Aufforderung sowohl die Auswahl der motorischen Elemente, die eine Bewegung konstituieren als auch die korrekte sequenzielle Anordnung dieser Elemente beeinträchtigt sind. Diese Störung unterscheidet sich eindeutig sowohl von der oben erwähnten gliedkinetischen Apraxie als auch von einem Mindergebrauch einer Extremität wie sie bei einem motorischen Hemineglect beobachtet wird.

4.4.1.3.4.3 Unspezifische Beeinträchtigung der Motorik

Generell müssen zur Beurteilung der motorischen Funktion schwere Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit aber auch des Denkens bzw. der Stimmung differenzialdiagnostisch bedacht werden. Nach einem Schlaganfall wird die Prävalenz der *depressiven Episoden* mit 18 bis 61% angegeben (Herrmann et al., 1998). Einige Studien dokumentieren, dass das Vorkommen depressiver Episoden nach einem Schlaganfall eng mit dem Erholungsvorgang korreliert ist (Herrmann et al., 1998;Pohjasvaara et al., 2002). Im Verlauf einer depressiven Episode können so unspezifische Störungen der Motorik wie Müdigkeit, Energieverlust, *Antriebsarmut, Bewegungsverlangsamung und Bewegungsarmut* beobachtet werden, die in variabler Ausprägung bis hin zum Stupor oder Katalepsie das klinische Bild bestimmen können. Weitere typische Symptome einer Depression wie gedrückte Stimmungslage, Interessenverlust, Angstzustände, Affektlabilität, vegetative Symptome und weitere somatische Beschwerden können die Diagnose erhärten.

Ich möchte auf zwei Publikationen verweisen, die das Vorkommen von *Apathie* nach einem Schlaganfall untersuchten. Sowohl Starkstein et al. als auch Okada et al. fanden eine große Zahl apathischer Patienten zum einen in der akuten, zum anderen in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall (Okada et al., 1997;Starkstein et al., 1993). In dem von Starkstein untersuchten akuten Kollektiv waren über 20% der Patienten apathisch. Bei Okada fand sich eine noch wesentlich höhere Zahl, bei der zum Großteil zusätzlich eine Depression diagnostiziert wurde. Die Ergebnisse beider Untersuchungen unterstreichen, dass das höhere Lebensalter einen wichtigen Risikofaktor für das Auftreten von Apathie spielt. Gleichzeitig kommen schwere Beeinträchtigungen bei klinischen Tests der frontalen Funktion vor. Die morphologischen Ergebnisse stellen ähnlich dem Neglect ein Netzwerk fronto-subcorticaler Verbindungen als das pathoanatomische Korrelat der Störung heraus.

Abschließend seien noch einige kognitive und motorische Störungen diskutiert, die nach *subcorticalen Läsionen* resultieren können. Eine wichtige differenzialdiagnostische Abgrenzung zum motorischen Hemineglect stellen *Defizite von Vigilanz und Aufmerksamkeit* dar. Infratentorielle Läsionen des Hirnstamms oder des Cerebellums (Hoffmann and Schmitt, 2004), Läsionen des Frontallappens, aber auch Läsionen der Basalganglien und des Thalamus (Schmahmann, 2003;Troyer et al., 2004;Van der Werf et al., 2003) führen zu kognitiven Defiziten wie Aufmerksamkeits- oder Konzentrationsstörungen. Gleichzeitig kann es bei Läsionen der Basalganglien oder des Thalamus zum Auftreten motorischer Defizite kommen. Die subcorticalen Verbindungen zwischen den Basalganglien und dem Frontallappen stellen die pathoanatomische Grundlage für das Vorkommen der motorischen Defizite dar. Bereits Laplane et al. haben indirekte Effekte wie den Hypometabolismus des Frontallappens nach Läsionen der Basalganglien beobachten können (Laplane et al., 1989). Troyer und Mitarbeiter postulieren das Vorkommen ähnlicher kognitiver Defizite bei Läsionen der Basalganglien wie nach fokalen Läsionen des Frontallappens (Troyer et al., 2004). In einer Fallbeschreibung eines Patienten mit isolierter Läsion des linken Putamen beobachteten sie unter anderem Defizite der gerichteten selektiven Aufmerksamkeit neben einer kontext-abhängiggen Mikrographie (Troyer et al., 2004). Van der Werf et al. berichten über komplexe Störungen der Aufmerksamkeit nach Läsionen intralaminärer Thalamuskerne sowie unterschiedliche Defizite der exekutiven Funktion bei Läsionen des medialen dorsalen, der intralaminären oder der mesialen thalamischen Kerne (Van der Werf et al., 2003).

4.4.1.3.4.4 Abschließende Beurteilung der Differenzialdiagnosen

Die Berücksichtigung der erwähnten Differenzialdiagnosen und ihre Abgrenzung zum motorischen Hemineglect können in den meisten Fällen nur einen akademischen Charakter besitzen. Zum einen beruht dies auf der Tatsache, dass das klinische Bild unserer Patienten nicht auf isolierte Läsionen bestimmter definierter Hirnregionen zurückzuführen war. Bei den meisten Patienten sind eher ausgedehnte Läsionen beobachtet worden, die mit einer Reihe klinischer Befunde einhergingen. Zum anderen galt das Vorkommen sensorischer Defizite, der gliedkinetischen Apraxie oder der Störung von Objekterkennung und -manipulation nicht als Ausschlusskriterium. Unsere Patienten wiesen im unterschiedlichen Ausmaß ein Nebeneinander dieser klinischen Befunde auf. Angesichts der beobachteten Aktivitätsminderung der *ipsi*läsionalen Extremität, die bei Patienten mit Neglect stärker ist als bei Patienten ohne Neglect, muss jedoch eine Mitbeteiligung derjenigen Faktoren und Differenzialdiagnosen vermutet werden, die eine bilaterale Symptomatik erklären.

Folgte man der ursprünglichen Definition des motorischen Neglect, müßten - wegen des Vorkommens einiger der oben erwähnten Befunde, die Hemiparese voran - die meisten Patienten aus dieser Subgruppe ausgeschlossen werden. In unserer Subgruppe von 19 Patienten mit einem motorischen Hemineglect ist jedoch ein schweres motorisches Defizit beobachtet worden, das durch Hemiakinese (contraläsional beobachtete Abnahme spontaner und explorativer Bewegungen, verzögerte Bewegungsinitiierung und verzögerter maximaler Kraftaufbau), Hemihypokinese (Bewegungen mit reduzierter Amplitude) und Hemibradykinese (Bewegungsverlangsamung) der contraläsionalen Extremität bestimmt war. Dieses ließ sich im klinischen Alltag jedoch weder durch den Grad der Parese, noch durch die assoziierten sensorischen und verwandten Defizite erklären.

4.4.1.3.5 Hypothetischer Mechanismus

Das von uns diagnostizierte klinische Syndrom wurde bereits in ähnlicher Form von Classen und Mitarbeitern mit Hilfe von Transcranieller Magnet Stimulation (TMS) untersucht (Classen et al., 1997). In der akuten Phase nach einem Schlaganfall beobachteten die Autoren 16 Patienten mit vornehmlich subcorticalen Infarkten und einem motorischen Defizit, das wie folgt charakterisiert war: Vorhandensein einer brachiofacial betonten Hemiparese bzw. -

plegie, die von Reflex- und Tonusveränderungen begleitet war, ein schweres Defizit isolierter Fingereinzelbewegungen, sowie ein unterschiedliches Ausmaß an zusätzlichen einfachen und komplexen sensomotorischen Defiziten. Die Autoren beobachteten eine Verlängerung der „silent period“ bei TMS trotz intakter Pyramidenbahn, im Elektromyogramm normale zentrale motorische Latenz und motorisch evozierte Potentiale. Bei diesen Patienten fand sich eine Reduktion des excitatorischen Input aus afferenten thalamo-corticalen, striato-corticalen und cortico-corticalen Nervenfasern zu den Pyramidenzellen aber auch zu den intracorticalen inhibitorischen Interneuronen. Diese Disinhibition führte in Folge zu einer übermäßigen Aktivität GABA-erger inhibitorischer Interneurone. Eine spätere Arbeit der gleichen Arbeitsgruppe fand unter anderem das hämodynamische bzw. metabolische Äquivalent der übermäßigen Inhibition mittels PET-Untersuchungen (Seitz et al., 1998). Letztlich vermochte die Studie von Classen und Mitarbeitern zu zeigen, dass bei einer Reihe von Läsionslokalisationen, die zu einer Destruktion afferenter Bahnen zum primärmotorischen Cortex führen, eine motorische Störung resultiert, die einem motorischen Hemineglect stark ähnelt. Dies stütz die Netzwerk-Hypothese des motorischen Hemineglect.

4.4.1.3.6 Läsionsunterschiede von Patienten mit und ohne Neglect

Eines unserer wichtigsten Ergebnisse ist der deutliche Größenunterschied der Läsionen, der zwischen Patienten mit und ohne motorischen Neglect besteht. Dies gilt für alle gemessenen Volumina. Auch beim Neglect Syndrom konnte, in Anlehnung an Ergebnisse, die sich auf die gesamte motorische Funktion bezogen, dessen schnellere Erholung bei kleineren Läsionen gezeigt werden (Hier et al., 1983a;Hier et al., 1983b). Bisher unbeschrieben ist aber die Tatsache an sich, dass Patienten mit motorischen Neglect größere Läsionen aufweisen. In der jüngeren Literatur finden sich Hinweise für das Vorkommen größerer Läsionsvolumina beim perzeptiven Neglect (Buxbaum et al., 2004;Kerkhoff, 2003;Mort et al., 2003). Dieses Ergebnis mag eher folgendermaßen korrigiert werden: Patienten mit größeren Läsionen weisen häufiger Neglect auf als Patienten mit kleineren Läsionen. Dies wäre aus den Überlegungen zu den pathoanatomischen Korrelaten dieser Störung erklärbar, handelt es sich doch um ein ausgedehntes Netzwerk cortico-subcorticaler Bahnen, die miteinander in Beziehung stehen. Bei Betrachtung der einzelnen zugrunde liegenden Läsionen unserer Patienten fallen aber selbstverständlich Ausnahmen auf: so sind 4 Läsionen kleiner als 50 ml sichtbar.

Buxbaum und Mitarbeiter haben in einer Subanalyse untersucht, ob bestimmte Läsionslokalisation zu unterschiedlichen Subtypen des Neglect prädisponieren (Buxbaum et al., 2004). Während sie einen Trend für das Vorkommen des sensorischen Neglect bei Läsionen des Temporallappens erkannten, existierte keine klare Bindung des reinen motorischen Hemineglect zu einer definierten Läsionslokalisation. Vielmehr verteilten sich die Patienten mit motorischem Neglect auf die 10 definierten Läsionslokalisationen in ähnlicher Weise wie Patienten mit reinem sensorischen, gemischten sensomotorischem und Patienten ohne Neglect. Unsere Daten bestätigen diese Erkenntnisse.

4.4.1.3.7 Hemisphäreneinfluss oder Neglect?

Es gibt in der Literatur keine Einstimmigkeit über die Lateralisierung der Erholungsvorgänge. Einige Autoren beobachten eine schlechtere Erholung bei Patienten mit rechtshemisphärischen Infarkten. Sie führen die Störungen auf, die bevorzugt in der rechten Hemisphäre ihren Ursprung haben wie Neglect, Extinktion bei beidseitig simultaner Stimulation, Anosognosie, Prosopagnosie oder Apraxie (Denes et al., 1982;Hier et al., 1983a;Hier et al., 1983b;Jehkonen et al., 2000;Paolucci et al., 1996b;Paolucci et al., 1996a;Sundet et al., 1988). Das Auftreten von Anosognosie mit Neglect ist sehr häufig. Sie wird beispielsweise in 73% aller Patienten mit Neglect gefunden. Umgekehrt kommt sie unabhängig von Neglect nur in 6% aller Schlaganfall-Patienten vor (Pedersen et al., 1997).

Gialanella und Mattioli (Gialanella and Mattioli, 1992) finden bei einer Gruppe von 45 Patienten mit stabilem neurologischen Defizit einen Monat nach Symptombeginn eine sehr geringe Inzidenz des personellen Neglect. Als ein ungünstiges prognostisches Merkmal für die Erholung der linksseitigen Hemiplegie nach weiteren 5 Monaten charakterisieren sie jedoch das Vorkommen der Anosognosie. In der Untersuchung von Denes et al., bei der Patienten zum Aufnahmezeitpunkt auf das Vorhandensein neuropsychologischer Störungen hin untersucht wurden, stellte sich heraus, dass lediglich Neglect und nicht Anosognosie und andere Störungen für die langsamere und unvollständige Erholung der Patienten mit rechtshemisphärischen Infarkten nach 6 Monaten verantwortlich sind (Denes et al., 1982).
Anhand unserer Datenlage können wir sagen, dass die Differenzen, die sich zwischen der Neglect- und der Nicht-Neglect-Gruppe ergeben, zum Teil auch in der Gegenüberstellung der Patientengruppen mit Läsionen in der rechten oder linken Hemisphäre wiederfinden lassen. Dies hängt aber damit zusammen, dass die meisten Patienten mit Neglect rechtshemisphärische Läsionen aufweisen.

4.4.2 Relevanz der Erkenntnisse über Neglect

Da man weiß, dass Neglect-Patienten ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für eine schlechtere Funktionserholung zeigen (Paolucci et al., 1996a), und Kenntnis über effiziente rehabilitative Maßnahmen besitzt, ist es umso wichtiger, diese gezielt in der Gruppe der Patienten mit Neglect einzusetzen. Deswegen sollte ein neuropsychologisches Screening möglichst schnell in die klinische Untersuchung nach einem Schlaganfall integriert werden. Eine schnelle Intervention ist notwendig, damit es nicht zur Chronifizierung des Befundes kommt. Die Gefahr, die darin besteht, ist die Eigenschaft des chronischen Neglect, das Bewusstsein des Patienten für seine Einschränkung zu verändern und damit die Lernfähigkeit und Kooperation während der Rehabilitation zu limitieren (Paolucci et al., 1996a). Darüber hinaus bleibt das kompensatorische Potential des sensomotorischen Systems „maskiert“ und die klinische Erholung damit unnötig erschwert. Der Patient ist in den Aktivitäten des täglichen Lebens wie dem Ankleiden, Essen, Lesen u.a.m. eingeschränkt und eventuell auf Hilfe angewiesen.

4.4.2.1 Die Rolle des Neglect für die funktionelle Erholung

Neglect ist für die funktionelle Erholung besonders der oberen Extremität, die er stärker betrifft, ausschlaggebend.

Katz et al. fanden in ihrer Neglect-Gruppe eine stärkere Beeinträchtigung der Schlaganfall-Patienten bezüglich der motorischen und sensorischen Funktionen, die auch noch bei der Entlassung imponierte (Katz et al., 1999). Die motorische Funktion von Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen war dabei nicht nur stärker eingeschränkt, sondern zusätzlich auch verzögert. Auch in den Funktionen des täglichen Lebens erwiesen sich Patienten mit Neglect zu allen Untersuchungszeitpunkten (zu Beginn der Rehabilitationsmaßnahmen, bei Entlassung und 6 Monate nach Entlassung aus der Rehabilitationsklinik) als stärker kompromittiert. Ihre Aufenthaltsdauer in der klinischen Einrichtung war länger als bei Patienten ohne Neglect. Dafür profitierten sie deutlicher von den Rehabilitationsmaßnahmen und zeigten größere Gewinne im Functional Independence Measure (FIM) als Patienten ohne Neglect. Dieses Ergebnis wurde auch von Ring et al. beobachtet (Ring et al., 1997), die daraus schlussfolgerten, dass Patienten mit funktionellen Einschränkungen, wie sie durch Neglect erklärt werden könnten, von Rehabilitationsmaßnahmen besonders stark profitieren können.

In einer Untersuchung, die sich mit der Erholung von rechtshemisphärisch geschädigten Patienten mit und ohne Neglect befasst, beobachteten Cherney et al. signifikant niedrigere Punktwerte im gesamten FIM-Score im Akutstadium und bei Entlassung bei Patienten mit Neglect als bei Patienten ohne Neglect (Cherney et al., 2001). Zusätzlich wurde dort untersucht, ob die Schwere des Neglect, wie sie anhand des Behavioural Inattention Test (BIT) ermittelt wurde, eine Rolle bei der Erholung der Patientengruppe mit Neglect hat. Letztere Fragestellung konnte bejaht werden. Es wurde auch beobachtet, dass Neglect-Patienten eine längere Aufenthaltsdauer (im Mittel um eine Woche) in der Rehabilitationseinrichtung verbrachten. Weitere Studien, die den Einfluss von Neglect auf die Erholung nach Schlaganfall untersuchten, sind weitgehend im Einklang mit den oben dargestellten Ergebnissen: (Cassidy et al., 1998;Denes et al., 1982;Kinsella and Ford, 1980;Paolucci et al., 1996b;Paolucci et al., 1996a;Paolucci et al., 1998;Sundet et al., 1988).

4.5 Bewertung der Funktion der Accelerometer

4.5.1 Der bisherige Einsatz der Accelerometer

Die Anwendung der Accelerometer findet sich in den unterschiedlichsten Gebieten der Medizin wieder. Sie reicht von der Aufzeichnung von Bewegungen bei Patientinnen 6 Monate nach einer arterio-coronaren-Bypass-Operation (Redeker et al., 1995), über die Ermittlung schmerzbedingten Verhaltens bei Patienten nach gescheiterten Rückenoperationen (Bussmann et al., 1998), über einige unterschiedliche Studien und Untersuchungen der Schlafrhythmen bei Gesunden (Shirota et al., 1999;van Someren et al., 1996;van Someren et al., 1997;Violani et al., 1998) wie bei Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen (Taphoorn et al., 1993;van Someren, 1997;van Someren et al., 1998a;van Someren et al., 1999). Verschiedene Bewegungsstörungen, vor allem der Tremor, sind ebenfalls mit Hilfe von Accelerometern untersucht worden (van Someren et al., 1993;van Someren et al., 1998b), wobei dabei die Überwachung und Steuerung der spezifischen Medikation oder eine Evaluierung der erfolgten Operation im ambulanten Umfeld im Vordergrund standen.

Accelerometer sind aber auch bereits im Rahmen rehabilitativer Maßnahmen und Untersuchungen verwendet worden. In einer Untersuchung von Bussmann et al. sind 4 Kategorien mit zahlreichen Kriterien beschrieben worden, die 8 unterschiedliche Techniken – unter anderem die Acclerometer –, derer man sich in der Beurteilung der Mobilität während der Rehabilitation bedient, verglichen worden (Bussmann and Stam, 1998). Es ist aus diesen theoretischen Überlegungen wichtig festzuhalten, dass die Accelerometer entsprechend der

WHO Definition von Beeinträchtigung, Funktionsstörung und sozialer Beeinträchtigung bei den Möglichkeiten zur Lebensgestaltung durch Messung der einfachen Aktivität lediglich die Funktionsstörung widerspiegeln können. Aus der Vielzahl der relevanten Kategorien und Kriterien zur Auswahl einer Meßmethode muss aber immer berücksichtigt werden, dass eine optimale allumfassende Technik nicht existiert. Die Wahl basiert auf der Art des klinischen Problems, das es zu untersuchen gilt, dem Bewegungsaspekt, der erfasst werden soll, auf der methodologischen Qualität wie der Sensitivität, der Reliabilität und der Validität der Methode sowie auf praktischen Einflussgrößen wie der Bequemlichkeit, der Verfügbarkeit oder den Kosten des Gerätes und der Untersuchung insgesamt.

4.5.2 Einsatz der Accelerometer beim Schlaganfall

Es ist bisher nur eine Veröffentlichung publiziert worden, die sich mit dem Einsatz von Accelerometern bei Patienten nach Schlaganfall beschäftigt. Das Ziel der Studie von Uswatte et al. bestand in der Validierung der Accelerometer, die mit einem Schwellenfilter ausgestattet bei 9 Patienten (im Mittel 3,7 Jahre nach erlittenem Schlaganfall) eingesetzt wurden (Uswatte et al., 2000). Als Objektivierungsmethode dienten 15 Minuten Videoaufzeichnungen. Im Gegensatz zu vorherigen Studien, bei denen Accelerometer zum Einsatz kamen (4.5.1) und bei denen eine nicht akzeptable Variabilität der Daten aufgrund von Bewegungsartefakten resultierte, konnte in der Studie eine hohe Validität bezüglich der gemessenen Bewegungsdauer erzielt werden. Diese hohe Validität bestand bei Betrachtung von Bewegungen mit vornehmlich größerer Bewegungsamplitude (> 7,6 cm oder > 45 °Pro- / Supination). Die Erfassung der Dauer von Armbewegungen hatte für die Arbeitsgruppe von Uswatte und Mitarbeitern zum Ziel, die Methode als objektives Instrument zur Erfassung des Behandlungserfolges während der „Constrained-Induced Movement Therapy“ in der ambulanten Umgebung des Patienten zu integrieren.

4.5.3 Ergebnisse unserer Studie

Im Unterschied zu der Studie von Uswatte et al. untersuchte unsere Studie die Funktion der contra- und der ipsiläsionalen Hand nach einem Schlaganfall in der *akuten* Phase. Unser Interesse galt der Beurteilung von Aktivitätsänderungen über einen Zeitintervall von 7 Tagen. Unsere Auswertung basierte nicht nur auf der von Uswatte et al. verwendeten Sequenzlängenanalyse, sondern primär auf einer amplitudenbasierten Analyse. Mit der Kalibrierung der verwendeten Actiwatches konnten wir eine Vergleichbarkeit der aufgezeichneten und absoluten Beschleunigungen gewährleisten.

4.5.3.1 Amplitudenbasierte Auswertung

Wir wissen aus anderen Studien, dass wie zu erwarten Händigkeit (Nagels et al., 1996), aber auch Tagesrhythmik (Violani et al., 1998) einen wesentlichen Einfluss auf die Accelerometerdaten haben. Die Differenzierung in die dominante bzw. in die nicht dominante Hand haben wir am gesamten Patientenkollektiv, sowie an bedeutenden Untergruppierungen (Neglect versus Patienten ohne Neglect) vorgenommen, jedoch an davon unbeeinflussten Gegenüberstellungen verzichtet, um das Kollektiv größtmöglich zu halten. Die Analyse der zirkadianen Rhythmik war an jeder Stelle der Auswertung durch das von uns entwickelte Programm möglich und wurde auch hinsichtlich der Fragestellung nach Erholungsunterschieden zwischen Tag und Nacht aufgeschlüsselt. Die Hauptaussagen unserer Studie beziehen sich auf die im Tagesverlauf erhobenen Daten.

Zu den wesentlichen neuen Ergebnissen aus unserer Studie gehören die nachfolgenden Punkte:

Wir konnten zeigen, dass in der Akutphase nach Schlaganfall ein signifikanter Aktivitätsunterschied zwischen der ipsi- und der contraläsionalen Hand besteht. Dieser absolute Aktivitätsunterschied bleibt für eine Beobachtungsdauer von 7 Tagen zwischen beiden Extremitäten unverändert. Sehr deutlich zeigt unsere Analyse die stetige Aktivitätszunahme beider Hände im Beobachtungszeitraum. Die Betrachtung der relativen Aktivitätszunahme veranschaulicht sogar, dass in den ersten Tagen nach erlittenem Schlaganfall beide Hände einen nahezu gleich steilen Aktivitätszuwachs erfahren. Im Gegensatz dazu bleibt die Aktivität der contraläsionalen Hand während der Nachtphase deutlich unter der Aktivität der ipsiläsionalen Hand.

Eine zweite differenzierte Aussage erlaubt die Berücksichtigung der Händigkeit. Unsere Ergebnisse für das gesamte Patientenkollektiv zeigen eindrucksvoll, dass die absolute Aktivitätszunahme der Gebrauchshand – unabhängig davon, ob diese paretisch ist oder nicht – stärker ist als die Aktivität der nicht dominanten Hand. Die Aktivität der ipsiläsionalen Gebrauchshand erreicht nach 7 Tagen sogar die mittlere AWD-Aktivität der neurologisch gesunden Referenzprobanden. Umgekehrt bleibt die Aktivität der contraläsionalen nicht dominanten Hand nach 7 Tagen ohne eine signifikante Veränderung. Diesen Ergebnissen müssen in Zukunft rehabilitative Maßnahmen Rechnung tragen und die nicht dominante Hand in besonderer Weise unterstützen. Ein funktionell wichtiges Ergebnis ist auch die hohe Korrelation der Accelerometer Daten mit anderen Größen. Die mittlere Aktivität zeigt für den gesamten Beobachtungszeitraum eine hohe Korrelation mit den Mittelwerten aus Kunesch Score und dem EEG Parameter HI_{ipsi}.

Aufbauend auf diesen Ergebnissen könnten die Accelerometer in Zukunft dazu beitragen, die bislang ungelöste Frage zu beantworten, welchen Anteil der contra- und der ipsilaterale motorische Cortex an der Erholung nach Schlaganfall spielen. Dies könnte beispielsweise durch die stärkere Berücksichtigung der Parameter HI_{contra} und ipsiläsionaler Accelerometrie geschehen. Es sprechen einige Ergebnisse dafür, dass der Beitrag der ipsilateralen motorischen Faserbahnen an der funktionellen Reorganisation nach Schlaganfall einen akuten Mechanismus der Erholung darstellt (Chollet, 2000), während in der chronischen Phase die betroffene Hemisphäre weitere Erholungsprozesse mediiert (Werhahn et al., 2003).

Neben diesen Ergebnissen, die sich auf das gesamte Patientenkollektiv bezogen, erbrachten die Accelerometer wichtige Erkenntnisse in der Subgruppenanalyse. Erstens gab es signifikante Unterschiede in den Aktivitätsverläufen der contraläsionalen Hand zwischen den drei Gruppen, die aus einer Beurteilung des Kunesch Anfangs- und Endwertes resultierten. Diese Unterschiede spiegeln die vorgenommene klinische Einteilung exakt wider. Die stärkste AWD-Aktivitätszunahme der contraläsionalen Hand wird in der Patientengruppe mit dem mildesten motorischen Defizit wieder gefunden. Interessant ist, dass die deutlichste Aktivitätszunahme der ipsiläsionalen Hand bei Patienten mit einem persistierend hohen contraläsionalen Armdefizit nach einer Woche beobachtet wird. Dieses Ergebnis kann in dieser frühen Nachbeobachtungsphase auf zweierlei Weise interpretiert werden. Zum einen ist es denkbar, dass dieser gesteigerten Aktivität der ipsiläsionalen Hand eine Aktivitätszunahme der contraläsionalen Hand folgen kann. Zum anderen ist aber bekannt, dass ausgerechnet diejenigen Patienten, die keine oder allenfalls sehr geringe Funktionserholung erfahren, die deutlichsten ipsiläsionalen Veränderungen aufweisen wie Untersuchungen mit TMS (Netz et al., 1997;Turton et al., 1996) oder PET gezeigt haben (Weder et al., 1994). Eine längere Nachbeobachtungsperiode mit Hilfe der Accelerometer wird helfen, diese Frage zukünftig klären zu können.

Die Accelerometer konnten auch interessante Erkenntnisse zum Verständnis des motorischen Hemineglect beitragen. Erstmals konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass eine Differenzierung von Neglect Patienten aufgrund ihrer Armbeweglichkeit möglich ist. Bei der differenzierten Betrachtung der Dominanz der contra- und der ipsiläsionalen Hand von Patienten mit und ohne Neglect zeigt sich, dass sich die Gebrauchshand bei Patienten ohne Neglect schneller erholt. Dies gilt sowohl für die contra- als auch für die ipsiläsionale Extremität. Bei Patienten mit Neglect sind die Verläufe der dominanten und der nicht dominanten Hände beinahe deckungsgleich, unabhängig davon, ob die contra- oder die ipsiläsionale Hand beurteilt wird.

Mit der Meßmethode der Accelerometrie erhalten wir zusätzlich die Information über den kontinuierlichen Erholungsverlauf der paretischen Hand. Im relativen Verlauf zeigt sich nur eine geringfügig schwächere Erholung der Patienten mit Neglect. Hingegen sehen wir im Vergleich der absoluten Aktivitäten deutliche niedrigere Amplituden bei Patienten mit Neglect über den gesamten Zeitraum. Somit unterstreichen die Accelerometer Daten im absoluten Verlauf das Ergebnis der Volumetrie Daten, die ihrerseits für den akuten und subakuten Messzeitpunkt größere Läsionsvolumina in der Neglect Gruppe offenbarten. Diese großen Läsionen sind verantwortlich für die niedrigeren Amplituden der Patienten in dieser Patientengruppe.

4.5.3.2 Sequenzlängenanalyse

Die Sequenzlängenanalyse gibt Aufschluss über Bewegungsdauern. Wir haben sie zunächst bei unseren Referenzprobanden evaluiert, um die physiologischen Charakteristika der Bewegung beider Arme kennen zu lernen. Im Gegensatz zu den Daten der Referenzprobanden zeigt die Patientenanalyse, dass die contraläsionale Hand vor allem am ersten Untersuchungstag mehr kurz- als langandauernde Bewegungen durchführt. Mit Zunahme der langandauernden Bewegungen verändert sich auch das Verhältnis zwischen den unter- und überschwelligen Sequenzen, normalisiert sich jedoch nicht völlig bis zum letzten Untersuchungstag. Unsere Analyse zeigt, dass die Häufigkeit der langen überschwelligen Sequenzen zunimmt während die Häufigkeit der langen unterschwelligen Sequenzen abnimmt. Dieses scherenartige Verhalten bedeutet, dass funktionelle Erholung als die Zunahme harmonischer, gleichmäßiger und ruhiger Bewegungen interpretiert werden kann. Im Gegensatz zu der Aktivitätssteigerung, die wir mit Hilfe der amplitudenbasierten Analyse beobachten konnten, resultieren aus der Sequenzlängenanalyse keine Hinweise für ein verändertes Bewegungsmuster der ipsiläsionalen Hand.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Amplituden- und Sequenzlängenanalyse komplementäre Informationen bezüglich des Bewegungsverhaltens herausstellen. Die eine in der Darstellung der Bewegungsstärke, die andere in der Erfassung der Bewegungsart. Die Rhythmik der Bewegungen wie sie durch die Sequenzlängenanalyse widergespiegelt wird, ist besonders geeignet, die Koordination und Harmonie von Bewegungen herauszustellen. Für den detaillierten Verlauf von Erholungsvorgängen hat sich die Amplitudenanalyse als hervorragend sensibel erwiesen, weswegen ihr die größere Bedeutung in unserer Studie zukam.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Erholung nach Schlaganfall ist ein mehrdimensionaler Prozess. Eine Vielzahl von Studien hat einzelne Parameter untersucht, ohne dass die erwünschte vollständige Information zur optimalen klinischen Beurteilung daraus resultiert hätte. Das Ziel unserer Studie lag in der Charakterisierung von klinischen Einflussgrößen, welche die akute Phase der Rekonvaleszenz best möglich widerspiegeln.

In dieser Studie haben wir 52 Schlaganfall Patienten in einem Zeitraum von 7 Tagen hinsichtlich der Erholung ihrer Arm- und Handfunktion untersucht. Bei der Wahl der Untersuchungsmethoden orientierten wir uns stark an funktionellen Faktoren wie dem klinisch neurologischen Befund, der mit Hilfe des Kunesch Score täglich erhoben wurde, sowie dem tatsächlichen Gebrauch der contra- und der ipsiläsionalen Extremität über einen kontinuierlichen Zeitraum von 7 Tagen gemessen mit Hilfe von Accelerometern. Elektroencephalographische Untersuchungen sowie diffusions- und perfusionsgewichtete Kernspinuntersuchungen, die zu Beginn und am Ende des Beobachtungszeitraumes zur Vermessung des Läsionsvolumen eingesetzt wurden, stellten das morphologische und funktionelle Korrelat auf der Ebene von Gehirnprozessen dar.

Zu den wesentlichen Ergebnissen gehört die Beobachtung einer stetigen Aktivitätszunahme der contra- und der ipsiläsionalen Hand, insbesondere der Gebrauchshand für das gesamte Patientenkollektiv unter Berücksichtigung der während des Tages erhobenen Daten. Weiterhin stellt die von uns getroffene Einteilung der Patienten nach der Höhe ihres Anfangs- und Verlaufsscores eine relevante Größe dar, die nicht nur sehr treffend von den Accelerometer Daten sondern auch von den absoluten und relativen Volumetrieparametern widergespiegelt wird. Und schließlich hat sich eine klinische Einflussvariable, nämlich der motorische Hemineglect, für die Akutphase der Erholung als bedeutend erwiesen. Der motorische Hemineglect stellt einen neuropsychologischen Befund dar, der in der Anfangsphase die klinische Erholung retardiert und sich in signifikant niedrigerer Aktivität der betroffenen Extremität niederschlägt. Er ist mit wesentlich größeren Läsionsvolumina assoziiert.

6 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die zum Entstehen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein herzlicher Dank gilt **Herrn Professor Dr. med. H.-J. Freund** für die Überlassung eines spannenden und anspruchsvollen Dissertationsthemas, für die allzeit hervorragende Unterstützung und vor allem für die vielen interessanten Gespräche und Diskussionen, die für meine weitere Ausbildung und berufliche Laufbahn eine inspirierende Erfahrung sein werden.

Ein besonderer Dank gilt **Herrn Professor Dr. med. R. Seitz**, der mich bei vielen Detailaspekten der Arbeit beraten und durch konstruktive und freundschaftliche Gespräche sehr unterstützt hat.

Weiterer besonderer Dank gilt **meinem Mann, Dr. rer. nat. R. Kleiser** für seine Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei der Realisation dieser Arbeit und für seine Unterstützung bei meinem bisherigen beruflichen Werdegang.

Ein grosser Dank gilt **meiner Familie**, insbesondere **meinen Eltern** – für alles.

7 CURRICULUM VITAE

Ewa Siekierka-Kleiser
Adresse: Zeltweg 16
8032 Zürich
e-mail Ewa.Siekierka@usz.ch
Ewa_Siekierka@gmx.de
Geburtsdatum: 01.02.1973
Geburtsort: Kraków
Familienstand: verheiratet

Schulausbildung:

1980-1983	Grundschule in Kraków, Polen
1983-1984	Grundschule in Düsseldorf
1984-1993	St. Ursula-Gymnasium in Düsseldorf
1993	Abitur

Hochschulausbildung:

WS 93/94	Studium der Zahnmedizin an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
WS 94/95	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
09/96	Physikum
03/97	Famulatur: Innere Medizin, Kraków
09/97	I Staatsexamen
WS 97/98	Wechsel an die Ruprecht-Karls Universität in Heidelberg
03/98	Famulatur: Neurologie / Psychiatrie, Düsseldorf
08/98	Famulatur: Intensive Care Unit & Pulmonology, Chicago
03/99	Famulatur: Neurochirurgie, Kopf-Hals-Klinik, Heidelberg
09/99	II Staatsexamen
WS 01/02	Beginn des Praktischen Jahres
05/02	Wahlfach Neurologie, Queen Square London
11/02	III Staatsexamen

Berufliche Laufbahn:

15/05/03 – 14/11/04	Deutsches Diabetes Forschungsinstitut Düsseldorf
01/10/04	Erteilung der Approbation
seit 01/04/05	Assistenzärztin Neurologie Universitätsspital Zürich

Zürich, den

8 ANHANG

8.1 Patientendaten

Patient	Alter	Geschl.	Händig-keit	Pathogenese	KS	MHN	Klinische Präsentation	AWD	KS	EEG	MRT akut	MRT Verlauf
								Messdauer (Tage)				
1	58	m	R	Cardiogen-embolischer ACM-Teilinfarkt R	16	0	Hemiplegie L, Fazialisparese L, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv, keine Aphasie	7	11	/	+	/
2	70	m	R	Frontotemporale ICB R	24	4	Hemiplegie L, Mundastschwäche L, multimodaler Hemineglect L, Deviation conjugée nach R, herabgesetzter Tonus u. erloschene Reflexe L, Babinski positiv	7	7	4	/	/
3	44	w	R	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt R	23	4	brachiofaziale Hemiparese R, Dysarthrie, Ptose, gesteigerte Reflexe R, Babinski negativ, motorischer Hemineglect, räumlicher Neglect	7	10	/	+	+
4	62	m	R	ACM-Infarkt R unklarer Genese	13	0	milde Hemiparese L, Ataxie, gesteigerte Reflexe L	6	12	/	+	+
5	48	w	R	ACM-Infarkt R nach ACI-Dissektion	24	4	schwere brachiofaziale Hemiparese L, räumlicher Neglect, Anosognosie, Deviation conjugée nach R, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv, Hemihypästhesie L, Dysarthrophonie	7	28	7	+	+
6	67	w	R	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt R	17	4	moderate Hemiparese L, gesteigerte Reflexe, Babinski positiv, Feinmotorikstörung L, Dysdiadochokinese L, motorischer Hemineglect	3	4	/	+	/
7	62	m	R	ACA-Infarkt R bei emboligenem T-Gabel-Verschluss	25	4	Hemiparese L, gesteigerte Reflexe, Babinski positiv, Hemihypästhesie L, taktile Extinktion, motorischer Hemineglect	4	9	4	+	+
8	58	m	L	Lakunärer ACM-Infarkt R	13	0	moderate brachiofaziale Hemiplegie L, keine Reflex- oder Tonusveränderungen, Feinmotorikstörung, Dysdiadochokinese, kein sensibles Defizit	6	9	/	+	+
9	66	m	R	Hirnstamm Ischämie R bei cerebraler Mikroangiopathie	11	0	moderate Hemiparese und Hemiataxie L, „clumpsy hand“ (mit möglicher Fingerbeugung und Streckung)	8	16	7	+	+
10	57	w	R	ACM-Infarkt R bei ACI-Stenose	8	0	milde Hemiparese L, gesteigerte Reflexe, Babinski negativ, Feinmotorikstörung, Dysdiadochokinese, kein sensibles Defizit	4	4	/	+	/
11	59	m	R	ACM-Infarkt L bei ACI -Verschluss	8	0	moderate Hemiparese R, keine Reflexveränderungen, R Hemihypästhesie und –algesie, Hemipallhypästhesie	10	20	4	+	+
12	64	m	R	Basilarisverschluss mit Hirnstamm Ischämie	7	0	milde Hemiparese R, Dysdiadochokinese, Feinmotorikstörung, L und R gesteigerte Reflexe, Babinski positiv L und R, Horner, Singultus	7	8	4	/	+
13	66	m	R	ACM-Infarkt L bei ACI-Stenose	12	0	moderate brachiofaziale Hemiparese R, normaler Muskeltonus und Reflexe	5	7	3	+	+
14	63	w	R	ACM-Infarkt L bei ACM -Aneurysma	13	0	milde brachiofaziale Hemiparese R und Apraxie, motorische Aphasie, normaler Muskeltonus und Reflexe	7	8	4	+	+

15	60	w	R	Lakunärer pontiner Infarkt R	18	0	schwere brachiofaziale Hemiparese L, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv	7	9	8	+	+
16	74	m	R	Lakunärer Infarkt der inneren Kapsel R bei cerebraler Microangiopathie	4	0	moderate Hemiparese L, Feinmotorikstörung, normaler Muskeltonus und Reflexe	7	9	1	+	/
17	82	m	R	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt R	20	0	schwere Hemiparese L, Aphasie, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv	6	7	5	+	/
18	70	m	R	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt R	22	4	schwere brachiofaziale Hemiparese L, räumlicher Neglect, Anosognosie, Deviation conjugée nach R, gesteigerte Reflexe L, Babinski negativ	3	16	2	+	+
19	44	m	R	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt R	26	3	moderate brachiofaziale Hemiparese L, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv, Hemihypästhesie und –algesie des Armes L, räumlicher Neglect, Anosognosie	7	9	4	+	+
20	80	m	R	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt L	18	0	Schwere proximale Hemiparese R mit distal reduzierter Feinmotorik, gesteigerte Reflexe R, Babinski positiv, Hemihypästhesie und –algesie des Armes R, Dysarthrie, motorische Aphasie	7	11	5	+	+
21	76	m	R	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt R bei ACI-Verschluss	24	4	schwere Hemiparese L, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv, räumlicher Neglect, motorischer Hemineglect	7	8	1	+	/
22	59	m	R	Basalganglien Infarkt L bei ACI-Verschluss	16	0	schwere Hemiparese R, gesteigerte Reflexe R, Babinski positiv, Hemihypästhesie und –algesie R, Dysarthrie	4	6	2	+	+
23	28	m	L	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt L	11	2	milde Hemiparese R, gesteigerte Reflexe R, Babinski positiv, motorischer Hemineglect	7	9	4	/	/
24	35	m	R	Emboligener ACA-Infarkt L bei ACI-Aneurysma und spontaner Dissektion	15	0	schwere Hemiparese R, gliedkinetisch Apraxie, verplumpte Feinmotorik R, Bradydysdiadochokinese, Muskeltonus und Reflexe normal	7	10	8	+	+
25	56	w	R	ACA- und ACM-Infarkt L nach paradoxer Embolie	24	4	schwere brachiofaziale Hemiparese R, Deviation conjugée nach L, multimodaler Hemineglect, gesteigerte Reflexe R, Babinski positiv	8	17	7	+	/
26	62	w	R	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt R	12	0	moderate brachiofaziale Hemiparese L, räumlicher Neglect, Anosognosie, Dysarthrie, gesteigerte Reflexe R, Babinski positiv	7	5	7	+	+
27	69	m	R	ACM-Infarkt R bei ACI-Stenose	5	0	L milde Hemiparese mit leicht gesteigerte Reflexen L, Babinski negativ, Feinmotorikstörung und Bradydysdiadochokinese, kein sensibles Defizit	6	8	3	+	/
28	27	m	L	Emboligener vorderer ACM-Teilinfarkt L	17	0	moderate Hemiparese R, schwache Reflexe R, Babinski negativ, Ataxie und Dysmetrie, Dysarthrophonie	7	12	4	+	+
29	76	w	R	ICB der Basalganglien L	22	4	moderate Hemiparese R, multimodaler Hemineglect, Deviation conjugée nach L, gesteigerte Reflexe R, Babinski positiv, Dysarthrie	7	8	/	/	+
30	74	m	L	Emboligener ACM-Infarkt R präzentral und prämotorisch	9	0	moderate Hemiparese L, Bradydysdiadochokinese, Fingerzeigeversuche dysmetrisch L, keine Reflex- oder Tonus-Veränderungen	7	9	7	+	+
31	28	w	R	Cardiogen-embolischer	20	0	Initial Hemiplegie L mit gesteigerten Reflexen, Babinski positiv	7	14	4	+	+

				Basalganglien Infarkt R								
32	70	m	R	Cerebrale Microangiopathie mit Basalganglien Infarkt R	20	0	brachiofaziale Hemiplegie L, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv, Dysarthrie	7	8	7	+	+
33	43	m	R	ICB der Basalganglien R	20	0	Hemiplegie L, Hemihypästhesie und Hemihypalgesie, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv, Dysarthrie und Dysphagie	7	9	3	/	+
34	72	w	L	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt R	18	4	brachiofaziale Hemiparese L, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv, motorischer Hemineglect	7	10	/	+	/
35	68	m	R	Cardiogen-embolischer ACA-Teilinfarkt L	9	0	milde Hemiparese R, Gliedkinetische Apraxie, Reflexe symmetrisch mittellebhaft, Babinski negativ, Sensibilität unauffällig	7	8	6	+	+
36	64	m	R	TIA im ACM-Stromgebiet L	0	0	Kein motorisches oder sensibles Defizit; vor Eintreffen in der Klinik bestand eine brachiofaziale Hemiparese R mit Spracharrest, keine Reflex- oder Tonus-Veränderungen	7	9	9	+	+
37	52	m	R	Paraventrikulärer Marklagerinfarkt L unklarer Genese	6	0	milde brachiofaziale Hemiparese R bei normalem Reflexniveau, Babinski R positiv, Feinmotorikstörung R und Dysdiadochokinese, kein sensibles Defizit, Dysarthrie	7	8	/	+	/
38	58	w	R	ACM-Infarkt L bei ACI-Dissektion	19	0	schwere Hemiparese R, gesteigerte Reflexe R, Babinski negativ, Aphasie	7	10	8	+	+
39	70	w	R	Lakunärer Infarkt im subkortikalem Marklager der Zentralregion L	13	0	milde Hemiparese R mit seitengleichen Reflexen, Babinski negativ, Feinmotorikstörung und gliedkinetische Apraxie, leichtes sensibles Defizit	4	10	4	+	+
40	80	m	R	ACM-Infarkt R bei ACI-Verschluss	24	4	schwere brachiofaziale Hemiparese L, Deviation conjugée nach R, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv, räumlicher Neglect	7	9	3	+	+
41	60	m	R	Lakunärer Grenzzoneninfarkt im ACM-Stromgebiet L bei subtotaler ACI-Stenose	18	0	schwere brachiofaziale Hemiparese R, symmetrisch schwache Reflexe, Babinski negativ	5	6	/	/	/
42	62	w	R	Cardiogen-embolischer ACM-Infarkt R	13	0	schwere Hemiparese L, gesteigerte Reflexe L, Babinski negativ	7	15	/	+	+
43	75	w	R	ACM-Infarkt R bei embolischem Teilverschluss der ACM	26	4	moderate bis schwere Hemiparese L, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv, räumlicher Neglect, motorischer Hemineglect, Dysarthrophonie, sensibles Armdefizit	16	16	7	+	+
44	66	m	R	ACM-Infarkt L unklarer Genese	10	0	schwere Hemiparese R, gesteigerte Reflexe R, Babinski negativ	5	6	/	+	+
45	68	m	R	ACM-Infarkt R bei embolischem ACI-Verschluss	22	2	schwere brachiofaziale Hemiparese L, Deviation conjugée nach R, räumlicher Neglect, gesteigerte Reflexe L, Babinski positiv, Dysarthrie	7	8	6	+	+
46	73	w	R	ICB R	24	4	schwere brachiofaziale Hemiparese L, Deviation conjugée nach R, räumlicher Neglect, herabgesetzte Reflexe L, Babinski positiv	7	8	3	/	/
47	81	m	R	Cardiogen-embolischer distaler ACM-Hauptstamm-Verschluss L	17	4	milde sensomotorische Hemiparese R, Fazialisparese R, Deviation conjugée nach L, Multimodaler Hemineglect nach R	7	7	7	+	+
48	75	w	R	Cardiogen-embolischer ACM-Verschluss L	9	0	sensomotorische Hemiplegie R, Reflexe seitengleich mittellebhaft, Babinski-Tendenz R, globale	7	9	8	+	+

							Aphasie, sensible Hypästhesie und Hypalgesie					
49	70	m	R	Cardiogen-embolischer ACM-Verschluss L	25	4	Hemiparese R, abgeschwächte Reflexe, stumme Sohle R, Fazialisparese R, Deviation conjugée nach L, Hemihypästhesie R	7	8	5	+	+
50	58	m	R	ACM-Infarkt R bei subtotaler ACI-Stenose	16	0	hochgradige brachiofaziale Hemiparese L, Fazialisparese L, Reflexe seitengleich mittellebhaft, diskrete Hemihypästhesie L	7	17	/	+	+
51	31	m	R	ACM-Infarkt L bei embolischem Teilverschluss der ACM	10	0	hochgradige brachiofaziale Hemiparese R, Fazialisparese R, gesteigerte Reflexe R, Babinski positiv, globale Aphasie, bukkofaziale Apraxie, Dysarthrie	7	8	/	+	+
52	79	m	R	Cardiogen-embolischer ACM Teilinfarkt R	22	2	sensomotorische Hemiplegie L, schlaffer Tonus L, geminderte Reflexe L, Babinski positiv, Deviation conjugée nach R, motorischer Hemineglect,	5	6	5	+	+

Tabelle 8-1 Patientenangaben mit Alter (Jahre), Geschlecht (m:männlich; w:weiblich), Händigkeit (R:Rechtshänder; L:Linkshänder), Pathogenes des Schlaganfalls, Punktwert im Kunesch Score (KS) des ersten Tages, Punktwert des motorischen Hemineglect (MHN), klinische Präsentation; Anzahl der Tage, an denen Aktivität mit Hilfe von Accelerometern (AWD) erfasst wurde, an denen der Kunesch Score (KS) erhoben wurde und an denen EEGs aufgezeichnet wurden; Verfügbarkeit von akuten bzw. im Verlauf von ca. 7 Tagen durchgeführten MRT-Untersuchungen.

8.2 ESS (European Stroke Scale)

(Stroke. 1994; 25: 2215-2219)

8.2.1 Bewusstseinsgrad

Wach, prompte Reaktion auf Ansprache 10

Schläfrig, kann aber durch geringe Stimulation soweit erweckt werden, dass eine Antwort oder Reaktion erhältlich ist. 8

Benötigt wiederholte Stimulation zum Erwecken , oder ist lethargisch oder benötigt starke oder schmerzhafte Stimuli, um sich zu bewegen. 6

Kann durch keine Stimulation erweckt werden, reagiert zielgerichtet auf schmerzhafte Stimuli. 4

Kann durch keine Stimulation erweckt werden, reagiert dezerebriert auf schmerzhafte Stimuli. 2

Kann durch keine Stimulation erweckt werden, reagiert nicht auf schmerzhafte Stimuli. 1

8.2.2 Verständnis

Geben Sie dem Patienten (nur verbal) folgende Kommandos:

1.Strecken Sie bitte die Zunge heraus.

2.Zeigen Sie bitte mit Ihrem Finger (nicht betroffene Seite) auf Ihre Nase.

3.Schließen Sie die Augen.

Der Patient befolgt alle Kommandos. 8

Der Patient befolgt 1 oder 2 Kommandos. 4

Der Patient befolgt kein Kommando.	0

8.2.3 Sprache

Unterhalten Sie sich mit dem Patienten (Wie hat er/sie geschlafen, wie fühlt er/sie sich, wie lange ist er/sie im Krankenhaus etc.)

Normale Sprache	8
Leichte Wortfindungsstörungen, Konversation ist möglich	6
Schwere Wortfindungsstörungen, Konversation ist schwierig	4
Nur Ja und Nein.	2
Stumm.	0

8.2.4 Gesichtsfeld

Der Untersucher steht auf Armeslänge entfernt und untersucht das Gesichtsfeld des Patienten, indem er einen sich bewegenden Finger von der Peripherie nach innen bewegt. Der Patient fixiert dabei die Pupille des Untersuchers. Beide Augen getrennt untersuchen.

Normal	8
Defizit	0

8.2.5 Blickrichtung

Der Untersucher hält den Kopf des Patienten gerade und bittet ihn/sie, mit den Augen auf seinem Zeigefinger zu folgen. Der Untersucher beobachtet dabei die Ruheposition der Augen und nachfolgend ihre volle Beweglichkeit, indem er den Zeigefinger von links nach rechts und dann umgekehrt bewegt.

Normal	8
Mediane Augenposition, Blickbewegung zu einer Seite unmöglich	4
Laterale Augenposition, Rückkehr zur Mittellinie möglich	2
Laterale Augenposition, Rückkehr zur Mittellinie unmöglich	0

8.2.6 Gesichtsbewegung

Der Untersucher beobachtet das Gesicht des Patienten beim Sprechen und Lächeln und achtet dabei auf jede asymmetrische Hebung der Mundwinkel oder Verflachung der Nasolabialfalte. Nur die Muskeln in der unteren Gesichtshälfte werden dabei beobachtet.

Normal	8
Parese	4
Paralyse	0

8.2.7 Armhalteversuch

Der Untersucher bittet den Patienten,, seine Augen zu schließen, und bringt dann die Arme des (liegenden) Patienten in eine ausgestreckte Position , in einem Winkel von 45° zur Horizontalen . Dabei sind die

Handflächen einander zugewandt. Der Patient wird gebeten, diese Position 5 Sekunden auch ohne Unterstützung des Untersuchers zu halten. Nur die betroffene Hand wird erfasst.

Der Patient hält den Arm in Position für 5 Sekunden.	4
Der Arm wird 5 Sekunden gehalten, aber die betroffene Hand proniert.	3
Der Arm nimmt vor Ende der 5 Sekunden eine tiefere Position ein.	2
Die Position kann überhaupt nicht gehalten werden, der Patient versucht aber, sich der Schwerkraft zu widersetzen.	1
Der Arm fällt.	0

8.2.8 Heben des Arms

Der Arm wird - mit der hand in Mittelposition – ausgestreckt neben das Bein des Patienten gelegt. Der Patient wird gebeten, den Arm ausgestreckt bis 90° anzuheben.

Normal	4
Gestreckter Arm, Bewegung nicht voll	3
Gebeugter Arm	2
Keine Bewegung	0

8.2.9 Handextension

Der Untersucher unterstützt den unterarm, die Hand des Patienten ist entspannt in Pronationsposition. Der Patient wird gebeten, seine/ihre Hand im Handgelenk nach oben zu bewegen.

Normal (volle und isolierte Bewegung, keine Kraftreduktion)	8
Volle isolierte Bewegung, reduzierte Kraft.	6
Bewegung nicht voll oder isoliert.	4
Muskelkontraktionen ohne wesentlichen Bewegungseffekt.	2
Keine Bewegung	0

8.2.10 Finger (Zangengriff)

Der Patient wird gebeten, mit Zeigefinger und Daumen einen Zangengriff durchzuführen und einem schwachen Ziehen an dieser Zange zu widerstehen. Der Untersucher testet die Stärke durch Ziehen an einem Finger.

Seitengleiche Kraft	8
Reduzierte Kraft auf der betroffenen Seite	4
Zangengriff auf der betroffenen Seite unmöglich	0

8.2.11 Beinhalteversuch

Der Untersucher hebt das betroffene Bein in eine Position, in der der Oberschenkel mit der Bettoberfläche einen Winkel von 90° bildet, der Unterschenkel dagegen parallel zur Bettoberfläche ist. Der Patient wird gebeten, seine/ihre Augen zu schließen und das Bein ohne Hilfe des Untersuchers für 5 Sekunden so zu halten.

Der Patient hält das Bein für 5 Sekunden in der Position.	4
Das Bein driftet vor Ende der 5 Sekunden in eine niedrigere Position.	2

Das Bein driftet zurück auf das Bett, fällt aber nicht sofort.	1
Das Bein fällt sofort.	0

8.2.12 Bein Beugen

Der Patient liegt mit ausgestreckten Beinen auf dem Rücken. Der Untersucher bittet den Patienten, sein/ihr Bein in Hüfte und Knie zu beugen.

Normal	4
Bewegung gegen Widerstand, reduzierte Kraft.	3
Bewegung gegen die Schwerkraft	2
Muskelkontraktionen ohne wesentlichen Bewegungseffekt.	1
Keine Bewegung.	0

8.2.13 Dorsalflexion des Fußes

Das Bein des Patienten ist gestreckt. Der Untersucher bittet den Patienten, seinen/ihren Fuß nach oben zu ziehen.

Normal (gestrecktes Bein, volle Bewegung, volle Kraft)	8
Bein gestreckt, volle Bewegung, reduzierte Kraft	6
Gestrecktes Bein ohne volle Bewegung oder Beugung im Knie oder Fuß in Supination .	4
Muskelkontraktionen ohne wesentlichen Bewegungseffekt	2
Keine Bewegung	0

8.2.14 Gangbild

Normal	10
Der gang hat abnorme Aspekte und/oder Entfernung oder Schnelligkeit sind limitiert.	8
Der Patient kann mit jeder Hilfe laufen.	6
Der Patient kann mit der physischen Unterstützung von einer oder mehreren Personen laufen	4
Der Patient kann nicht laufen, aber mit Unterstützung stehen.	2
Der Patient kann weder laufen noch stehen.	0

Gesamt-Punktwert (normal: 100)

8.3 Barthel Index

(Md State Med J. 1965; 14: 61-65)

8.3.1 Nahrungsaufnahme

Unabhängig	10
Nahrung muss geschnitten werden	5
Abhängig	0

8.3.2 Bewegung vom Rollstuhl zum Bett und zurück (inklusive Aufsetzen im Bett)

Unabhängig	15
Mit minimaler Hilfe	10
Fähig zu sitzen; maximale Transfer-Hilfe	5
Unfähig	0

8.3.3 Persönliche Toilette*:* Gesicht waschen, Haare kämmen, rasieren, Zähne putzen.

Unabhängig	5
Abhängig	0

8.3.4 Auf die Toilette gehen und wieder herunter, Umgang mit Kleidung, Papier und Spülung

Unabhängig	10
Braucht etwas Hilfe	5
Abhängig	0

8.3.5 Sich Baden

Unabhängig	5
Abhängig	0

8.3.6 Auf ebenem Grund gehen (oder Rollstuhl bewegen, falls gehunfähig).

Unabhängig über 50 m	15
Mit Hilfe über 50 m	10
Rollstuhl über 50 m	5
Unfähig	0

8.3.7 Treppen hinauf- und hinabsteigen

Unabhängig	10
Mit Hilfe	5
Unfähig	0

8.3.8 Anziehen: (Inklusive Schuhe binden, mit Riemen umgehen)

Unabhängig	10
Mit Hilfe	5

Abhängig 0

8.3.9 Stuhlkontrolle

Kontinent 10

Gelegentlich unwillkürlicher Stuhlabgang 5

Inkontinent 0

8.3.10 Blasenkontrolle

Kontinent 10

Gelegentlich unwillkürlicher Urinabgang 5

Inkontinent

Gesamtwert (Norm: 100Punkte)

8.4 Modifizierte Rankin-Skala

(Van Swieten JC et al., Stroke 1988)

Keine Symptome 0

Keine wesentliche Einschränkung trotz Symptomen. Fähig zur Wahrnehmung aller üblichen Pflichten und Aktivitäten 1

Leichte Einschränkung. Unfähig zur Ausführung aller vorheriger Aktivitäten, aber fähig, sich ohne Unterstützung um sich selber zu kümmern 2

Mäßiggradige Einschränkung. Benötigt einige Hilfe, kann aber ohne Unterstützung alleine laufen. 3

Mäßig schwere Einschränkung. Unfähig sich ohne Unterstützung um die körpereigenen Bedürfnisse zu kümmern und unfähig, alleine und ohne Unterstützung zu laufen. 4

Schwere Einschränkung. Bettlägerig, inkontinent und bedarf permanenter Pflege und Aufmerksamkeit. 5

8.5 Kunesch Score

(Eur Neurol. 1995, 35 :20-6 ; Kunesch, E., Binkofski, F., Steinmetz, H., Freund, H.-J.)

8.5.1 Parese des Arms:

Plegie 4

Hochgradige Parese (MRC<3); nur grobe Massenbewegungen möglich; deutliche Bewegungssynergien 3

Mittelgradige Hemiparese (MRC 3-4), hauptsächlich proximale Bewegungen willkürlich durchführbar; distal nur grobe Bewegungen wie z.B. Faustschluss möglich; keine Fingereinzelbewegungen 2

Leichtgradige Parese (MRC 4-5) mit deutlicher Absinktendenz im AHV; distale Willkürbewegungen, auch z.B. singuläre Fingerbewegungen -wenn auch eingeschränkt- möglich. 1

Normalbefund 0

8.5.2 Vigorminderung:

kein Ausschlag	4
<50% von Gegenseite	3
ca. 50% von Gegenseite	2
50-90% von Gegenseite	1
90-110% von Gegenseite	0

8.5.3 Koordinationsstörung:

Schwere Defizite mit deutlicher Zeigedysmetrie	3
Leichte Dysmetrie	2
Normalbefund	0

8.5.4 Feinmotorikstörung:

(1.schnelle einzelne Fingerbewegungen, Fingeropponieren, 2.Stiftgreifen und Schreiben, 3.Schnüren von Schnürsenkeln und 4.Fingerbewegungen wie beim Zudrehen eines Füllers)

kann alle 4 Funktionen nicht ausführen	4
kann 3 Funktionen nicht ausführen	3
kann 2 Funktionen nicht ausführen	2
kann 1Funktion nicht ausführen	1
kann alle Funktionen ausführen	0

8.5.5 Apraxie:

(FAST; Alternierendes Rotieren mit den Armen (Windmühle), Fahrradfahrbewegungen mit den Beinen)

Deutlich	4
V.a. bzw. gering	2
Normal	0

8.5.6 Motorischer Hemineglect:

(Beobachten der Spontanmotorik, sowie der Bewegungen beider Arme nach der Aufforderung, die gesunde bzw. die betroffne Hand in das ipsi- bzw. das contraläsionale Halbfeld zu bewegen. Vergleich zwischen leichter und stärkerer Aufforderung.

Beobachten des Zeitverlaufes der Bewegungsinitiierung, der Bewegungsgeschwindigkeit, der Bewegungsamplitude und der Fähigkeit, das Kraftniveau zu erhalten;

- Aufforderung, die Finger des Untersuchers, die sich in den Handflächen des Patienten befinden, zu drücken
- Aufforderung, sich am Bettgalgen hochzuziehen, nachdem die Hände des Patienten dort platziert wurden.
- Aufforderung, die linke Hand mit der rechten zu berühren.
- Setzen eines Schmerzreizes am Unterarm)

Deutlich	4
V.a. bzw. Gering	2
Normal	0

8.5.7 Subjektive Einschätzung:

nutzlos, hinderlich	4
ungeschickt	2
normal	0

8.5.8 Muskeltonus- und Reflexsteigerung:

Deutlich	4
Leicht	2
Normal	0

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 2-1 Accelerometer Raumachsen 17
Abbildung 2-2 Roboterbewegung 17
Abbildung 2-3 Bedingungen des Experimentes Ia 18
Abbildung 2-4 Kalibrierungsergebnisse für die Actiwatches für die 3 Accelerometerachsen 22
Abbildung 2-5 Kalibrierungskurve (ausgefüllte Kreise) mit Umkehrfunktion zur Umrechnung der Actiwatch-Daten in Beschleunigungen (leere Kreise) 23
Abbildung 2-6 Häufigkeitsverteilung der AW-Messwerte 24
Abbildung 2-7 Accelerometer-Daten eines Patienten über einen Tag; grün und rot gestrichelte Linien grenzen die Zeitperioden ein; grün: Beginn der Nacht-Phase, rot: Ende der Nacht-Phase 25
Abbildung 2-8 Bestimmung der Läsionsvolumina anhand der TTP-, DWI- und T_2-Karten. Rot: Läsionsrand, weiß: Kontroll-ROI (Wittsack et al., Radiology 2002) 32
Abbildung 3-1 Kunesch Score der 52 Patienten im Verlauf 38
Abbildung 3-2 Defizitreduktion des Kunesch Anfangs- minus Endscores (A-E) aufgetragen gegen den Anfangsscore (A) 39
Abbildung 3-3 Korrelationen des individuellen Anfangs (A)- bzw. End (E)-Kunesch Score zu den zeitgleich erhobenen ESS, BI und RS 40
Abbildung 3-4 Pearson Korrelationskoeffizient des Kunesch Score mit dem ESS, BI und RS für den ersten und den letzten Tag 41
Abbildung 3-5 Mittlere Tagesaktivitäten der rechten und der linken Hand von 9 neurologisch gesunden Kontrollen sortiert nach der Aktivität der linken Hand 43
Abbildung 3-6 AWD Tagesaktivitäten der 52 Patienten im Verlauf 44
Abbildung 3-7 Darstellung der absoluten Aktivitätsverläufe eines Patienten. In schwarz sind die Verläufe der ipsi- und in rot diejenigen der contraläsionalen Hand dargestellt unter Berücksichtigung der zwei zeitlichen Epochen 45
Abbildung 3-8 Mittelwert der relativen AWD-Aktivität aller Patienten in den beiden Zeitabschnitten: Tag- und Nacht-Periode für (A) die contra- und (B) die ipsiläsionale Hand 46
Abbildung 3-9 (A) Absolute und (B) relative Verlaufsdarstellung der AWD Tages- und Nachtaktivitäten für die ipsi- und die contraläsionale Hand 47
Abbildung 3-10 Einfluss der Dominanz der ipsi- und der contraläsionalen Hand für die Erholung im Vergleich zu den Kontrollpatienten 48
Abbildung 3-11 Betrachtung der contra- und der ipsiläsionalen Hand in Abhängigkeit voneinander 49
Abbildung 3-12 Sequenzlängenanalyse der 9 neurologisch gesunden Patienten. Häufigkeit der Sequenzlängen (A) der linken und (B) der rechten Hand. (C) Relation der rechten zur linken Hand gegen die Sequenzlänge (D) Relation der unter- und überschwelligen Werte gegen die Sequenzlänge. 50
Abbildung 3-13 Sequenzlängenanalyse der 52 Patienten der contraläsionalen Hand (A) am ersten Tag und (B) am letzten Tag bzw. der ipsiläsionalen Hand (C) am ersten und (D) am letzten Tag 51
Abbildung 3-14 Veränderungen der unter- und überschwelligen Werte der ipsi- bzw. der contraläsionalen Hand zwischen dem ersten und dem letzten Tag gegen die Sequenzlänge 52
Abbildung 3-15 Darstellung (A) der absoluten und (B) relativen DWI- bzw. TTP(4 sec)-Anfangs-Volumina gegen das T_2-Verlaufs-Volumen bei 32 Patienten;

Latenz Akutvolumetrie zum Symptombeginn, Größe des T_2 Volumens, Latenz Verlaufsvolumetrie zum Symptombeginn, Lysetherapie 55
Abbildung 3-16 (A) TTP-Akutvolumen, (B) DWI-Akutvolumen und (C) T_2-Verlaufsvolumina gegen den Anfangs-Kunesch Score 57
Abbildung 3-17 Pearson-Korrelationskoeffizient der Scores ESS, BI, RS und Kunesch gegen die gemessenen Volumina DWI, TTP(4 sec) und T_2 58
Abbildung 3-18 Korrelation des Anfangs -EEG-Parameter HI_{ipsi} (A) aufgetragen gegen den Anfangs -Kunesch Score (A) 59
Abbildung 3-19 Mittelwerte von 38 Patienten des Kunesch Score, der Accelerometer-Daten, sowie des ipsiläsionalen Hemisphärenindices für den Verlauf von 7 Tagen60
Abbildung 3-20 (A) Sortierung des gesamten Patientenkollektivs in 3 Gruppen nach dem Anfangs- und dem End-Kunesch Score; 18 Patienten mit A>13, E>13, 15 Patienten mit A>13, E<13 und 19 Patienten mit A<13 und E<7 Punkten im Kunesch Score; (B) Darstellung der Mittelwerte für die 3 Kunesch Gruppen 61
Abbildung 3-21 Für die Patienten Gruppe mit einem Kunesch Score < 13 am ersten und <7 am letzten Tag (N=19): (A) Darstellung der Verläufe im Kunesch Score, (B) der sukzessiven Quotienten der AWD-Tagesaktivitäten aus jedem Messtag zum ersten Tag, (C) der absoluten DWI-Anfangsvolumina (N=15/19) sowie (D) der Quotienten aus dem DWI- bzw. dem TTP(4sec)-Anfangs-Volumen zu dem T_2-End-Volumen (N=11/19) 62
Abbildung 3-22 Für die Patienten- Gruppe mit einem Kunesch Score > 13 am ersten und <13 am letzten Tag (N=15): Darstellung (A) der Verläufe im Kunesch Score, (B) der sukzessiven Quotienten der AWD-Tagesaktivitäten aus jedem Messtag zum ersten Tag, (C) der absoluten DWI-Anfangsvolumina (N=14/15) sowie (D) der Quotienten aus dem DWI- bzw. dem TTP(4sec)-Anfangs-Volumen zu dem T_2-End-Volumen (N=10/15) 63
Abbildung 3-23 Für die Patienten- Gruppe mit einem Kunesch Score > 13 am ersten und am letzten Tag (N=18): Darstellung (A) der Verläufe im Kunesch Score, (B) der sukzessiven Quotienten der AWD-Tagesaktivitäten aus jedem Messtag zum ersten Tag, (C) der absoluten DWI-Anfangsvolumina (N=13/18) sowie (D) der Quotienten aus dem DWI- bzw. dem TTP(4sec)-Anfangs-Volumen zu dem T_2-End-Volumen (N=10/18) 64
Abbildung 3-24 Quotienten aus AWD-Anfangs- zu AWD-Endaktivitäten in logarithmischer Auftragung gegen AWD-Anfangsaktivitäten für die 3 Kunesch-Subgruppen 65
Abbildung 3-25 Median der absoluten Volumina [DWI, TTP(4 und 6 sec), T_2] für die 3 Kunesch Gruppen 67
Abbildung 3-26 Relative AWD-Aktivität (A) der contra- und (B) der ipsiläsionalen Hand als sukzessiver Quotient aus jedem Messtag zum ersten Tag für die 3 Kunesch Gruppen 68
Abbildung 3-27 51 Patienten sortiert nach ihrem Anfangs-Kunesch Score. Rot hervorgehoben sind Patienten mit Neglect, schwarz Patienten mit intracerebralen Blutungen 69
Abbildung 3-28 Abhängigkeit des DWI-Läsionsvolumens vom Kunesch Score des ersten Tages (A) für die Subgruppen Patienten mit bzw. ohne Neglect 70
Abbildung 3-29 AWD Tagesaktivitäten der 52 Patienten im Verlauf. Rot hervorgehoben sind Patienten mit Neglect, schwarz Patienten mit intracerebralen Blutungen, D: dominante, N: nicht dominante Hemisphäre; Trennlinie zwischen hoher (a > 0,45 m/s^2) und niedriger (a < 0,45 m/s^2) Ausgangsaktivität 71

Abbildung 3-30 Mittelwert der gemessenen Beschleunigungen der paretischen Hand bei Patienten (A) mit Neglect und (B) ohne Neglect im Verlauf über 7 Tage und unter Berücksichtigung der beiden zeitlichen Epochen Tag und Nacht 72
Abbildung 3-31 Mittelwert der Beschleunigung der Tages-Aktivität der contraläsionalen und der ipsiläsionalen Hand bei Patienten mit und ohne Neglect..... 73
Abbildung 3-32 Abhängigkeit der absoluten Tages-Aktivitäten im zeitlichen Verlauf gegen den Kunesch Score von Patienten mit und ohne Neglect sowie für neurologisch gesunde Referenzprobanden..... 74
Abbildung 3-33 Mittelwert der absoluten Tages-Aktivitäten der contraläsionalen sowie der ipsiläsionalen Hand unter Berücksichtigung deren Dominanz bei Patienten (A) mit und (B) ohne Neglect. 75
Abbildung 3-34 Einzeldarstellungen der Patienten-Volumina. Ansicht der Schichten in radiologischer Konvention von unten (linke Seite entspricht rechter Hemisphäre und vice versa) 78
Abbildung 3-35 Median der absoluten Anfangs- und End-Volumina bei Patienten mit und ohne Neglect..... 79

10 LITERATURVERZEICHNIS

1. Albert,M.L. (1973). A simple test of visual neglect. Neurology *23*, 658-664.

2. Baird,A.E., Benfield,A., Schlaug,G., Siewert,B., Lovblad,K.O., Edelman,R.R., and Warach,S. (1997). Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Ann.Neurol. *41*, 581-589.

3. Barest,G.D., Sorensen,A.G., and Gonzalez,R.G. (1998). Magnetic resonance imaging of cerebral infarction. Top.Magn Reson.Imaging *9*, 199-207.

4. Benecke,R., Meyer,B.U., and Freund,H.J. (1991). Reorganisation of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation. Exp.Brain Res. *83*, 419-426.

5. Binder,J., Marshall,R., Lazar,R., Benjamin,J., and Mohr,J.P. (1992). Distinct syndromes of hemineglect. Arch Neurol. *49*, 1187-1194.

6. Binkofski,F., Dohle,C., Posse,S., Stephan,K.M., Hefter,H., Seitz,R.J., and Freund,H.J. (1998). Human anterior intraparietal area subserves prehension: a combined lesion and functional MRI activation study. Neurology *50*, 1253-1259.

7. Binkofski,F., Seitz,R.J., Arnold,S., Classen,J., Benecke,R., and Freund,H.J. (1996). Thalamic metbolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. Ann.Neurol. *39*, 460-470.

8. Binkofski,F., Seitz,R.J., Hacklander,T., Pawelec,D., Mau,J., and Freund,H.J. (2001). Recovery of motor functions following hemiparetic stroke: a clinical and magnetic resonance-morphometric study. Cerebrovasc.Dis. *11*, 273-281.

9. Bisiach,E., Geminiani,G., Berti,A., and Rusconi,M.L. (1990). Perceptual and premotor factors of unilateral neglect. Neurology *40*, 1278-1281.

10. Bisiach,E. and Luzziatti,C. (1978). Cortex *14*, 129-133.

11. Bisiach,E., Perani,D., Vallar,G., and Berti,A. (1986a). Unilateral neglect: personal and extra-personal. Neuropsychologia *24*, 759-767.

12. Bisiach,E. and Vallar,G. (1988). Hemineglect in humans. In Handbook of Neuropsychology, F. Boller and J. Grafman, eds. Elsevier Science Publishers B.V (Biomedical Devision)), pp. 195-222.

13. Bisiach,E., Vallar,G., Perani,D., Papagno,C., and Berti,A. (1986b). Unawareness of disease following lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. Neuropsychologia *24*, 471-482.

14. Bourestom,N.C. (1967). Predictors of long-term recovery in cerebrovascular disease. Arch Phys Med Rehabil. *48*, 415-419.

15. Brain,W.R. (1941). Visual disorientation with special reference to lesions of the right cerebral hemisphere. Brain *64*, 244-272.

16. Brodal,A. (1973). Self-observations and neuro-anatomical considerations after a stroke. Brain *96*, 675-694.

17. Brott,T., Marler,J.R., Olinger,C.P., Adams,H.P., Jr., Tomsick,T., Barsan,W.G., Biller,J., Eberle,R., Hertzberg,V., and Walker,M. (1989). Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. Stroke *20*, 871-875.

18. Bucy,P.C., Ladpli,R., and Ehrlich,A. (1966). Destruction of the pyramidal tract in the monkey. The effects of bilateral section of the cerebral peduncles. J.Neurosurg. *25*, 1-23.

19. Bussmann,J.B. and Stam,H.J. (1998). Techniques for measurement and assessment of mobility in rehabilitation: a theoretical approach. Clin.Rehabil. *12*, 455-464.

20. Bussmann,J.B., van de Laar,Y.M., Neeleman,M.P., and Stam,H.J. (1998). Ambulatory accelerometry to quantify motor behaviour in patients after failed back surgery: a validation study. Pain *74*, 153-161.

21. Buxbaum,L.J., Ferraro,M.K., Veramonti,T., Farne,A., Whyte,J., Ladavas,E., Frassinetti,F., and Coslett,H.B. (2004). Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. Neurology *62*, 749-756.

22. Cassidy,T.P., Lewis,S., and Gray,C.S. (1998). Recovery from visuospatial neglect in stroke patients. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry *64*, 555-557.

23. Castaigne,P., Laplane,D., and Degos,J.D. (1970). [Three cases of motor-disorder due to retro-rolandic lesions]. Rev.Neurol.(Paris) *122*, 233-242.

24. Castaigne,P., Laplane,D., and Degos,J.D. (1972). [3 cases of motor neglect due to prerolandic frontal lesion]. Rev.Neurol.(Paris) *126*, 5-15.

25. Chen,C.L., Tang,F.T., Chen,H.C., Chung,C.Y., and Wong,M.K. (2000). Brain lesion size and location: effects on motor recovery and functional outcome in stroke patients. Arch.Phys.Med.Rehabil. *81*, 447-452.

26. Cherney,L.R., Halper,A.S., Kwasnica,C.M., Harvey,R.L., and Zhang,M. (2001). Recovery of functional status after right hemisphere stroke: relationship with unilateral neglect. Arch.Phys.Med.Rehabil. *82*, 322-328.

27. Chien,D., Kwong,K.K., Gress,D.R., Buonanno,F.S., Buxton,R.B., and Rosen,B.R. (1992). MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. AJNR Am.J.Neuroradiol. *13*, 1097-1102.

28. Chollet,F. (2000). Plasticity of the adult human brain. In Brain Mapping The Systems, A. W. Toga and J. C. Mazziotta, eds. (London: Academic Press), pp. 621-638.

29. Chollet,F., DiPiero,V., Wise,R.J., Brooks,D.J., Dolan,R.J., and Frackowiak,R.S. (1991). The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. Ann.Neurol. *29*, 63-71.

30. Cillessen,J.P., van Huffelen,A.C., Kappelle,L.J., Algra,A., and van Gijn,J. (1994). Electroencephalography improves the prediction of functional outcome in the acute stage of cerebral ischemia. Stroke *25*, 1968-1972.

31. Classen,J., Schnitzler,A., Binkofski,F., Werhahn,K.J., Kim,Y.S., Kessler,K.R., and Benecke,R. (1997). The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic. Brain *120 (Pt 4)*, 605-619.

32. Colebatch,J.G. and Gandevia,S.C. (1989). The distribution of muscular weakness in upper motor neuron lesions affecting the arm. Brain *112 (Pt 3)*, 749-763.

33. Cote,R., Hachinski,V.C., Shurvell,B.L., Norris,J.W., and Wolfson,C. (1986). The Canadian Neurological Scale: a preliminary study in acute stroke. Stroke *17*, 731-737.

34. Cuadrado,M.L., Egido,J.A., Gonzalez-Gutierrez,J.L., and Varela-De-Seijas,E. (1999). Bihemispheric contribution to motor recovery after stroke: A longitudinal study with transcranial doppler ultrasonography. Cerebrovasc.Dis. *9*, 337-344.

35. Denes,G., Semenza,C., Stoppa,E., and Lis,A. (1982). Unilateral spatial neglect and recovery from hemiplegia: a follow-up study. Brain *105 (Pt 3)*, 543-552.

36. Desrosiers,J., Bourbonnais,D., Bravo,G., Roy,P.M., and Guay,M. (1996). Performance of the 'unaffected' upper extremity of elderly stroke patients. Stroke *27*, 1564-1570.

37. Dromerick,A.W., Edwards,D.F., and Hahn,M. (2000). Does the application of constraint-induced movement therapy during acute rehabilitation reduce arm impairment after ischemic stroke? Stroke *31*, 2984-2988.

38. Dromerick,A.W. and Reding,M.J. (1995). Functional outcome for patients with hemiparesis, hemihypesthesia, and hemianopsia. Does lesion location matter? Stroke *26*, 2023-2026.

39. Duel,R.K. (1987). Neural dysfunction during hemineglect after cortical damage in two monkey models. In Neurophysiological and Neuropsychological Aspects of Spatial Neglect, M. Jeannerod, ed. (Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (North-Holland)), pp. 315-334.

40. Duncan,P.W., Goldstein,L.B., Matchar,D., Divine,G.W., and Feussner,J. (1992). Measurement of motor recovery after stroke. Outcome assessment and sample size requirements. Stroke *23*, 1084-1089.

41. Feys,H.M., De Weerdt,W.J., Selz,B.E., Cox Steck,G.A., Spichiger,R., Vereeck,L.E., Putman,K.D., and Van Hoydonck,G.A. (1998). Effect of a therapeutic intervention for the hemiplegic upper limb in the acute phase after stroke: a single-blind, randomized, controlled multicenter trial. Stroke *29*, 785-792.

42. Fiorelli,M., Blin,J., Bakchine,S., Laplane,D., and Baron,J.C. (1991). PET studies of cortical diaschisis in patients with motor hemi-neglect. J.Neurol.Sci. *104*, 135-142.

43. Fisher,C.M. (1992). Concerning the mechanism of recovery in stroke hemiplegia. Can.J.Neurol.Sci. *19*, 57-63.

44. Frankel,M.R., Morgenstern,L.B., Kwiatkowski,T., Lu,M., Tilley,B.C., Broderick,J.P., Libman,R., Levine,S.R., and Brott,T. (2000). Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. Neurology *55*, 952-959.

45. Freund,H.J. (1987). Abnormalities of motor behavior after cortical lesions in humans. In Handbook of physiology ~ The nervous system V, F. Plum, ed. pp. 763-810.

46. Freund,H.J. (1990). Premotor area and preparation of movement. Rev.Neurol (Paris) *146*, 543-547.

47. Freund,H.J. (2003). Somatosensory and motor disturbances in patients with parietal lobe lesions. Adv.Neurol *93*, 179-193.

48. Freund,H.J. and Hummelsheim,H. (1985). Lesions of premotor cortex in man. Brain *108 (Pt 3)*, 697-733.

49. Fries,W., Danek,A., Scheidtmann,K., and Hamburger,C. (1993). Motor recovery following capsular stroke. Role of descending pathways from multiple motor areas. Brain *116 (Pt 2)*, 369-382.

50. Furlan,M., Marchal,G., Viader,F., Derlon,J.M., and Baron,J.C. (1996). Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. Ann.Neurol. *40*, 216-226.

51. Gardner,W.J., Karnosh,L.J., McClure,C.C.J., and Gardner,A.K. (1955). Residual function following hemispherectomy for tumour and for infantile hemiplegia. Brain *78*, 487-502.

52. Gazzaniga,M.S., Bogen,J.E., and Sperry,R.W. (1967). Dyspraxia following division of the cerebral commissures. Arch.Neurol. *16*, 606-612.

53. Geschwind,N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. II. Brain *88*, 585-644.

54. Ghika,J., Ghika-Schmid,F., and Bogousslasvky,J. (1998). Parietal motor syndrome: a clinical description in 32 patients in the acute phase of pure parietal strokes studied prospectively. Clin.Neurol Neurosurg *100*, 271-282.

55. Gialanella,B. and Mattioli,F. (1992). Anosognosia and extrapersonal neglect as predictors of functional recovery following right hemisphere stroke. Neuropsychological Rehabilitation *2*, 169-178.

56. Giaquinto,S., Buzzelli,S., Di Francesco,L., Lottarini,A., Montenero,P., Tonin,P., and Nolfe,G. (1999). On the prognosis of outcome after stroke. Acta Neurol.Scand. *100*, 202-208.

57. Giaquinto,S., Cobianchi,A., Macera,F., and Nolfe,G. (1994). EEG recordings in the course of recovery from stroke. Stroke *25*, 2204-2209.

58. Gordon,W.A. (1984). Evaluation of deficits associated with right brain damage: normative data on the Institute of Rehabilitation Medicine Battery. Institute of Rehabilitation Medicine, ed. (New York University Medical Center.

59. Haaland,K.Y. and Delaney,H.D. (1981). Motor deficits after left or right hemisphere damage due to stroke or tumor. Neuropsychologia *19*, 17-27.

60. Haaland,K.Y. and Harrington,D.L. (1994). Limb-sequencing deficits after left but not right hemisphere damage. Brain Cogn *24*, 104-122.

61. Hantson,L., De Weerdt,W., De Keyser,J., Diener,H.C., Franke,C., Palm,R., Van Orshoven,M., Schoonderwalt,H., De Klippel,N., Herroelen,L., and . (1994). The European Stroke Scale. Stroke *25*, 2215-2219.

62. Hecaen,H., Penfield,W., Bertrand,C., and Malmo,R. (1956). The syndrome of apractognosia due to lesions of the minor cerebral hemisphere. AMA Arch Neurol Psychiatry. *75*, 400-434.

63. Heilman,K.M. (1985). Neglect and related disorders. In Clinical Neuropsychology, K. M. Heilman and E. Valenstein, eds. (New York: Oxford University Press), pp. 243-293.

64. Heilman,K.M. and Valenstein,E. (1972). Auditory neglect in man. Arch.Neurol. *26*, 32-35.

65. Heinemann,L.A., Barth,W., Garbe,E., Willich,S.N., and Kunze,K. (1998). [Epidemiologic data of stroke. Data of the WHO-MONICA Project in Germany]. Nervenarzt *69*, 1091-1099.

66. Herrmann,N., Black,S.E., Lawrence,J., Szekely,C., and Szalai,J.P. (1998). The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. Stroke *29*, 618-624.

67. Hier,D.B., Mondlock,J., and Caplan,L.R. (1983a). Behavioral abnormalities after right hemisphere stroke. Neurology *33*, 337-344.

68. Hier,D.B., Mondlock,J., and Caplan,L.R. (1983b). Recovery of behavioral abnormalities after right hemisphere stroke. Neurology *33*, 345-350.

69. Hoffmann,M. and Schmitt,F. (2004). Cognitive impairment in isolated subtentorial stroke. Acta Neurol Scand. *109*, 14-24.

70. Hossmann,K.A. (1994). Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. Ann.Neurol. *36*, 557-565.

71. Hossmann,K.A. and Hoehn-Berlage,M. (1995). Diffusion and perfusion MR imaging of cerebral ischemia. Cerebrovasc.Brain Metab Rev. *7*, 187-217.

72. Hossmann,K.A., Sakaki,S., and Zimmerman,V. (1977). Cation activities in reversible ischemia of the cat brain. Stroke *8*, 77-81.

73. Jane,J.A., Evans,J.P., and Fisher,L.E. (1964). An investigation concerning the restitution of motor function following injury to the spinal cord. J Neurosurgery *21*, 167-171.

74. Jebsen,R.H., Griffith,E.R., Long,E.W., and Fowler,R. (1971). Function of "normal" hand in stroke patients. Arch.Phys.Med.Rehabil. *52*, 170-174.

75. Jehkonen,M., Ahonen,J.P., Dastidar,P., Koivisto,A.M., Laippala,P., Vilkki,J., and Molnar,G. (2000). Visual neglect as a predictor of functional outcome one year after stroke. Acta Neurol.Scand. *101*, 195-201.

76. Johnston,K.C., Connors,A.F., Jr., Wagner,D.P., Knaus,W.A., Wang,X., and Haley,E.C., Jr. (2000). A predictive risk model for outcomes of ischemic stroke. Stroke *31*, 448-455.

77. Jones,R.D., Donaldson,I.M., and Parkin,P.J. (1989). Impairment and recovery of ipsilateral sensory-motor function following unilateral cerebral infarction. Brain *112 (Pt 1)*, 113-132.

78. Jongbloed,L. (1986). Prediction of function after stroke: a critical review. Stroke *17*, 765-776.

79. Jorgensen,H.S., Nakayama,H., Raaschou,H.O., Vive-Larsen,J., Stoier,M., and Olsen,T.S. (1995). Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study. Arch.Phys.Med.Rehabil. *76*, 399-405.

80. Jorgensen,H.S., Reith,J., Nakayama,H., Kammersgaard,L.P., Raaschou,H.O., and Olsen,T.S. (1999). What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. Stroke *30*, 2008-2012.

81. Jovanovic,V. „Auswirkungen der akuten fokalen Hirnischämie auf die interhemisphärische Synchronisation des EEG beim Menschen". Dissertation . 2004. Thesis/Dissertation

82. Karonen,J.O., Vanninen,R.L., Liu,Y., Ostergaard,L., Kuikka,J.T., Nuutinen,J., Vanninen,E.J., Partanen,P.L., Vainio,P.A., Korhonen,K., Perkio,J., Roivainen,R., Sivenius,J., and Aronen,H.J. (1999). Combined diffusion and perfusion MRI with correlation to single-photon emission CT in acute ischemic stroke. Ischemic penumbra predicts infarct growth. Stroke *30*, 1583-1590.

83. Katz,N., Hartman-Maeir,A., Ring,H., and Soroker,N. (1999). Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. Arch.Phys.Med.Rehabil. *80*, 379-384.

84. Katz,S., Ford,A.B., Moskowitz,R.W., Jackson,A.J., and Jaffe,M.W. (1963). Studies of Illness in the Aged: The Idex of ADL: A standarized measure of biological and psychosocial function. JAMA *185*, 914-919.

85. Kerkhoff,G. (2003). Modulation and rehabilitation of spatial neglect by sensory stimulation. Prog.Brain Res. *142*, 257-271.

86. Kinsella,G. and Ford,B. (1980). Acute recovery from patterns in stroke patients: neuropsychological factors. Med.J.Aust. *2*, 663-666.

87. Kolb,B. and Whishaw,I.Q. (1996). Der Parietallappen. In Neuropsychologie, B. Kolb and I. Q. whishaw, eds. (Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag), pp. 223-240.

88. Kolominsky-Rabas,P.L., Sarti,C., Heuschmann,P.U., Graf,C., Siemonsen,S., Neundoerfer,B., Katalinic,A., Lang,E., Gassmann,K.G., and von Stockert,T.R. (1998). A prospective community-based study of stroke in Germany--the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. Stroke *29*, 2501-2506.

89. Kunesch,E., Binkofski,F., Steinmetz,H., and Freund,H.J. (1995). The pattern of motor deficits in relation to the site of stroke lesions. Eur.Neurol. *35*, 20-26.

90. Laloux,P., Richelle,F., Jamart,J., De Coster,P., and Laterre,C. (1995). Comparative correlations of HMPAO SPECT indices, neurological score, and stroke subtypes with clinical outcome in acute carotid infarcts. Stroke *26*, 816-821.

91. Laplane,D. (1990). [Is there a correlation between motor neglect and unilateral sensory neglect]. Rev.Neurol.(Paris) *146*, 635-638.

92. Laplane,D., Baulac,M., and Carydakis,C. (1986). [Motor neglect of thalamic origin]. Rev.Neurol.(Paris) *142*, 375-379.

93. Laplane,D. and Degos,J.D. (1983). Motor neglect. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry *46*, 152-158.

94. Laplane,D., Escourolle,R., Degos,J.D., Sauron,B., and Massiou,H. (1982). [Motor neglect of thalamic origin: report on two cases (author's transl)]. Rev.Neurol.(Paris) *138*, 201-211.

95. Laplane,D., Levasseur,M., Pillon,B., Dubois,B., Baulac,M., Mazoyer,B., Tran,D.S., Sette,G., Danze,F., and Baron,J.C. (1989). Obsessive-compulsive and other behavioural changes with bilateral basal ganglia lesions. A neuropsychological, magnetic resonance imaging and positron tomography study. Brain *112 (Pt 3)*, 699-725.

96. Lashley,K.S. (1938). Factors limiting recovery after central nervous lesions. J Nerv Ment Dis *88*, 733-755.

97. Lee,R.G. and van Donkelaar,P. (1995). Mechanisms underlying functional recovery following stroke. Can.J.Neurol.Sci. *22*, 257-263.

98. Levine,D.N., Warach,J.D., Benowitz,L., and Calvanio,R. (1986). Left spatial neglect: effects of lesion size and premorbid brain atrophy on severity and recovery following right cerebral infarction. Neurology *36*, 362-366.

99. Liepmann,H. (1920). Apraxie. (Berlin: Urban&Schwarzenberg), pp. 518-543.

100. Liu,G.T., Bolton,A.K., Price,B.H., and Weintraub,S. (1992). Dissociated perceptual-sensory and exploratory-motor neglect. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry *55*, 701-706.

101. Lovblad,K.O., Baird,A.E., Schlaug,G., Benfield,A., Siewert,B., Voetsch,B., Connor,A., Burzynski,C., Edelman,R.R., and Warach,S. (1997). Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. Ann.Neurol. *42*, 164-170.

102. Maguire,A.M. and Ogden,J.A. (2002). MRI brain scan analyses and neuropsychological profiles of nine patients with persisting unilateral neglect. Neuropsychologia *40*, 879-887.

103. Mahoney,F.I. and Barthel,D.W. (1965). Functional evaluation: The Barthel index. Md State Med J. *14*, 61-65.

104. Manes,F., Paradiso,S., Springer,J.A., Lamberty,G., and Robinson,R.G. (1999). Neglect after right insular cortex infarction. Stroke *30*, 946-948.

105. Marque,P., Felez,A., Puel,M., Demonet,J.F., Guiraud-Chaumeil,B., Roques,C.F., and Chollet,F. (1997). Impairment and recovery of left motor function in patients with right hemiplegia. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry *62*, 77-81.

106. Maspes,P.E. and Pagni,C.A. (1964). Surgical treatment of dystonia and choreo-athetosis in infantile cerebral palsy by pedunculotomy. Pathophysiological observations and therapeutic results. J Neurosurg *21*, 1076-1086.

107. Mesulam,M.M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. Ann.Neurol. *10*, 309-325.

108. Minematsu,K., Li,L., Sotak,C.H., Davis,M.A., and Fisher,M. (1992). Reversible focal ischemic injury demonstrated by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in rats. Stroke *23*, 1304-1310.

109. Mintorovitch,J., Moseley,M.E., Chileuitt,L., Shimizu,H., Cohen,Y., and Weinstein,P.R. (1991). Comparison of diffusion- and T2-weighted MRI for the early detection of cerebral ischemia and reperfusion in rats. Magn Reson.Med *18*, 39-50.

110. Miyai,I., Suzuki,T., Kang,J., Kubota,K., and Volpe,B.T. (1999). Middle cerebral artery stroke that includes the premotor cortex reduces mobility outcome. Stroke *30*, 1380-1383.

111. Mort,D.J., Malhotra,P., Mannan,S.K., Rorden,C., Pambakian,A., Kennard,C., and Husain,M. (2003). The anatomy of visual neglect. Brain *126*, 1986-1997.

112. Moseley,M.E., Cohen,Y., Mintorovitch,J., Chileuitt,L., Shimizu,H., Kucharczyk,J., Wendland,M.F., and Weinstein,P.R. (1990). Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. Magn Reson.Med. *14*, 330-346.

113. Muir,K.W., Weir,C.J., Murray,G.D., Povey,C., and Lees,K.R. (1996). Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. Stroke *27*, 1817-1820.

114. Muller,F., Kunesch,E., Binkofski,F., and Freund,H.J. (1991). Residual sensorimotor functions in a patient after right-sided hemispherectomy. Neuropsychologia *29*, 125-145.

115. Nagels,G., Marion,P., Pickut,B.A., Timmermans,L., and De Deyn,P.P. (1996). Actigraphic evaluation of handedness. Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol. *101*, 226-232.

116. Nakayama,H., Jorgensen,H.S., Raaschou,H.O., and Olsen,T.S. (1994). Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. Arch.Phys.Med.Rehabil. *75*, 394-398.

117. Nathan,P.W. and Smith,M.C. (1973). Effects of two unilateral cordotomies on the motility of the lower limbs. Brain *96*, 471-494.

118. Netz,J., Lammers,T., and Homberg,V. (1997). Reorganization of motor output in the non-affected hemisphere after stroke. Brain *120 (Pt 9)*, 1579-1586.

119. Neumann-Haefelin,T., Kastrup,A., de Crespigny,A., Yenari,M.A., Ringer,T., Sun,G.H., and Moseley,M.E. (2000a). Serial MRI after transient focal cerebral ischemia in rats: dynamics of tissue injury, blood-brain barrier damage, and edema formation. Stroke *31*, 1965-1972.

120. Neumann-Haefelin,T., Wittsack,H.J., Fink,G.R., Wenserski,F., Li,T.Q., Seitz,R.J., Siebler,M., Modder,U., and Freund,H.J. (2000b). Diffusion- and perfusion-weighted MRI: influence of severe carotid artery stenosis on the DWI/PWI mismatch in acute stroke. Stroke *31*, 1311-1317.

121. Neumann-Haefelin,T., Wittsack,H.J., Wenserski,F., Siebler,M., Seitz,R.J., Modder,U., and Freund,H.J. (1999). Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke. Stroke *30*, 1591-1597.

122. Nudo,R.J. and Milliken,G.W. (1996). Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. J.Neurophysiol. *75*, 2144-2149.

123. Nudo,R.J., Wise,B.M., SiFuentes,F., and Milliken,G.W. (1996). Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science *272*, 1791-1794.

124. Okada,K., Kobayashi,S., Yamagata,S., Takahashi,K., and Yamaguchi,S. (1997). Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. Stroke *28*, 2437-2441.

125. Oldfield,R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia *9*, 97-113.

126. Olsen,T.S. (1990). Arm and leg paresis as outcome predictors in stroke rehabilitation. Stroke *21*, 247-251.

127. Paolucci,S., Antonucci,G., Gialloreti,L.E., Traballesi,M., Lubich,S., Pratesi,L., and Palombi,L. (1996a). Predicting stroke inpatient rehabilitation outcome: the prominent role of neuropsychological disorders. Eur.Neurol. *36*, 385-390.

128. Paolucci,S., Antonucci,G., Guariglia,C., Magnotti,L., Pizzamiglio,L., and Zoccolotti,P. (1996b). Facilitatory effect of neglect rehabilitation on the recovery of left hemiplegic stroke patients: a cross-over study. J.Neurol. *243*, 308-314.

129. Paolucci,S., Antonucci,G., Pratesi,L., Traballesi,M., Lubich,S., and Grasso,M.G. (1998). Functional outcome in stroke inpatient rehabilitation: predicting no, low and high response patients. Cerebrovasc.Dis. *8*, 228-234.

130. Pause,M., Kunesch,E., Binkofski,F., and Freund,H.J. (1989). Sensorimotor disturbances in patients with lesions of the parietal cortex. Brain *112 (Pt 6)*, 1599-1625.

131. Pedersen,P.M., Jorgensen,H.S., Nakayama,H., Raaschou,H.O., and Olsen,T.S. (1997). Hemineglect in acute stroke--incidence and prognostic implications. The Copenhagen Stroke Study. Am.J.Phys.Med.Rehabil. *76*, 122-127.

132. Pendlebury,S.T., Blamire,A.M., Styles,P., Lee,M.A., and Matthews,P.M. (1999). Axonal injury in the internal capsule correlates with motor impairment after stroke. Stroke *30*, 956-962.

133. Petty,G.W., Brown,R.D., Jr., Whisnant,J.P., Sicks,J.D., O'Fallon,W.M., and Wiebers,D.O. (2000). Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. Stroke *31*, 1062-1068.

134. Plummer,P., Morris,M.E., and Dunai,J. (2003). Assessment of unilateral neglect. Phys Ther. *83*, 732-740.

135. Poeck,K. (1997). Klinische Neuropsychologie. K. Poeck and W. Hartje, eds. Thieme).

136. Pohjasvaara,T., Vataja,R., Leppavuori,A., Kaste,M., and Erkinjuntti,T. (2002). Cognitive functions and depression as predictors of poor outcome 15 months after stroke. Cerebrovasc.Dis *14*, 228-233.

137. Redeker,N.S., Mason,D.J., Wykpisz,E., and Glica,B. (1995). Women's patterns of activity over 6 months after coronary artery bypass surgery. Heart Lung *24*, 502-511.

138. Reith,J., Jorgensen,H.S., Pedersen,P.M., Nakayama,H., Raaschou,H.O., Jeppesen,L.L., and Olsen,T.S. (1996). Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. Lancet *347*, 422-425.

139. Ring,H., Feder,M., Schwartz,J., and Samuels,G. (1997). Functional measures of first-stroke rehabilitation inpatients: usefulness of the Functional Independence Measure total score with a clinical rationale. Arch.Phys.Med.Rehabil. *78*, 630-635.

140. Robertson,I.H. (1993). The relationship between lateralized nad nonlateralized attentional deficits in unilateral neglect. In Unilateral neglect: clinical and experimental studies, I. H. Robertson and J. C. Marshall, eds. Hillsdale (NJ): Lawrence Erlbaum Publishers), pp. 63-86.

141. Ropper,A.H., Fisher,C.M., and Kleinman,G.M. (1979). Pyramidal infarction in the medulla: a cause of pure motor hemiplegia sparing the face. Neurology *29*, 91-95.

142. Rordorf,G., Koroshetz,W.J., Copen,W.A., Cramer,S.C., Schaefer,P.W., Budzik,R.F., Jr., Schwamm,L.H., Buonanno,F., Sorensen,A.G., and Gonzalez,G. (1998). Regional ischemia and ischemic injury in patients with acute middle cerebral artery stroke as defined by early diffusion-weighted and perfusion-weighted MRI. Stroke *29*, 939-943.

143. Rothi,L.J. and Heilman,K.M. (1984). Acquisition and retention of gestures by apraxic patients. Brain Cogn *3*, 426-437.

144. Saunders,D.E., Clifton,A.G., and Brown,M.M. (1995). Measurement of infarct size using MRI predicts prognosis in middle cerebral artery infarction. Stroke *26*, 2272-2276.

145. Schaefer,P.W. (1997). Comparison of diffusion MR imaging, routine MR imaging, and CT in hyperacute stroke. 35th Annual Meeting of the American Society of Neuroradiology.Toronto, Ontario.Canada.

146. Schellinger,P.D., Fiebach,J.B., Jansen,O., Ringleb,P.A., Mohr,A., Steiner,T., Heiland,S., Schwab,S., Pohlers,O., Ryssel,H., Orakcioglu,B., Sartor,K., and Hacke,W. (2001). Stroke magnetic resonance imaging within 6 hours after onset of hyperacute cerebral ischemia. Ann.Neurol. *49*, 460-469.

147. Schlaug,G., Benfield,A., Baird,A.E., Siewert,B., Lovblad,K.O., Parker,R.A., Edelman,R.R., and Warach,S. (1999). The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. Neurology *53*, 1528-1537.

148. Schlaug,G., Siewert,B., Benfield,A., Edelman,R.R., and Warach,S. (1997). Time course of the apparent diffusion coefficient (ADC) abnormality in human stroke. Neurology *49*, 113-119.

149. Schmahmann,J.D. (2003). Vascular syndromes of the thalamus. Stroke *34*, 2264-2278.

150. Schott,B., Laurent,B., Mauguiere,F., and Chazot,G. (1981). [Motor negligence in a case of right thalamic hematoma (author's transl)]. Rev.Neurol.(Paris) *137*, 447-455.

151. Schwamm,L.H., Koroshetz,W.J., Sorensen,A.G., Wang,B., Copen,W.A., Budzik,R., Rordorf,G., Buonanno,F.S., Schaefer,P.W., and Gonzalez,R.G. (1998). Time course of lesion development in patients with acute stroke: serial diffusion- and hemodynamic-weighted magnetic resonance imaging. Stroke *29*, 2268-2276.

152. Seitz,R.J., Azari,N.P., Knorr,U., Binkofski,F., Herzog,H., and Freund,H.J. (1999a). The role of diaschisis in stroke recovery. Stroke *30*, 1844-1850.

153. Seitz,R.J., Hoflich,P., Binkofski,F., Tellmann,L., Herzog,H., and Freund,H.J. (1998). Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. Arch.Neurol. *55*, 1081-1088.

154. Seitz,R.J., Knorr,U., Azari,N.P., Herzog,H., and Freund,H.J. (1999b). Visual network activation in recovery from sensorimotor stroke. Restor.Neurol Neurosci. *14*, 25-33.

155. Seitz,R.-J. and Freund,H.-J. (1997). Plasticity of the Human Motor Cortex. In Brain Plasticity, H.-J. Freund, B. A. Sabel, and O. W. :Witte, eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia), pp. 321-333.

156. Shelton,F.N. and Reding,M.J. (2001). Effect of lesion location on upper limb motor recovery after stroke. Stroke *32*, 107-112.

157. Shirota,A., Tamaki,M., Tanaka,H., Hayashi,M., Shirakawa,S., and Hori,T. (1999). Effects of volitional lifestyle on rest-activity cycle in the aged. Psychiatry Clin.Neurosci. *53*, 271-272.

158. Shulman,K.I. and Gold,D.P. (1993). Clock-Drawing and dementia in the community: a longitudinal study. Int J Geriatr Psychiatry *8*, 487-496.

159. Skilbeck,C.E., Wade,D.T., Hewer,R.L., and Wood,V.A. (1983). Recovery after stroke. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry *46*, 5-8.

160. Smutok,M.A., Grafman,J., Salazar,A.M., Sweeney,J.K., Jonas,B.S., and DiRocco,P.J. (1989). Effects of unilateral brain damage on contralateral and ipsilateral upper extremity function in hemiplegia. Phys.Ther. *69*, 195-203.

161. Sorensen,A.G., Buonanno,F.S., Gonzalez,R.G., Schwamm,L.H., Lev,M.H., Huang-Hellinger,F.R., Reese,T.G., Weisskoff,R.M., Davis,T.L., Suwanwela,N., Can,U., Moreira,J.A., Copen,W.A., Look,R.B., Finklestein,S.P., Rosen,B.R., and Koroshetz,W.J. (1996). Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. Radiology *199*, 391-401.

162. Spaulding,S.J., McPherson,J.J., Strachota,E., Kuphal,M., and Ramponi,M. (1988). Jebsen Hand Function Test: performance of the uninvolved hand in hemiplegia and of right-handed, right and left hemiplegic persons. Arch.Phys.Med.Rehabil. *69*, 419-422.

163. Starkstein,S.E., Fedoroff,J.P., Price,T.R., Leiguarda,R., and Robinson,R.G. (1993). Apathy following cerebrovascular lesions. Stroke *24*, 1625-1630.

164. Stephan,K.M., Binkofski,F., Halsband,U., Dohle,C., Wunderlich,G., Schnitzler,A., Tass,P., Posse,S., Herzog,H., Sturm,V., Zilles,K., Seitz,R.J., and Freund,H.J. (1999). The role of ventral medial wall motor areas in bimanual co-ordination. A combined lesion and activation study. Brain *122 (Pt 2)*, 351-368.

165. Stone,S.P., Wilson,B., Wroot,A., Halligan,P.W., Lange,L.S., Marshall,J.C., and Greenwood,R.J. (1991). The assessment of visuo-spatial neglect after acute stroke. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry *54*, 345-350.

166. Stroemer,R.P., Kent,T.A., and Hulsebosch,C.E. (1995). Neocortical neural sprouting, synaptogenesis, and behavioral recovery after neocortical infarction in rats. Stroke *26*, 2135-2144.

167. Sunderland,A. (2000). Recovery of ipsilateral dexterity after stroke. Stroke *31*, 430-433.

168. Sunderland,A., Bowers,M.P., Sluman,S.M., Wilcock,D.J., and Ardron,M.E. (1999). Impaired dexterity of the ipsilateral hand after stroke and the relationship to cognitive deficit. Stroke *30*, 949-955.

169. Sundet,K., Finset,A., and Reinvang,I. (1988). Neuropsychological predictors in stroke rehabilitation. J.Clin.Exp.Neuropsychol. *10*, 363-379.

170. Tanji,J., Okano,K., and Sato,K.C. (1988). Neuronal activity in cortical motor areas related to ipsilateral, contralateral, and bilateral digit movements of the monkey. J.Neurophysiol. *60*, 325-343.

171. Taphoorn,M.J., van Someren,E., Snoek,F.J., Strijers,R.L., Swaab,D.F., Visscher,F., de Waal,L.P., and Polman,C.H. (1993). Fatigue, sleep disturbances and circadian rhythm in multiple sclerosis. J.Neurol. *240*, 446-448.

172. Tatemichi,T.K., Desmond,D.W., Stern,Y., Paik,M., Sano,M., and Bagiella,E. (1994). Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry *57*, 202-207.

173. Taub,E. (2000). A new approach to treatment and measurement in physical rehabilitation: constrained-induced (CI) movement therapy. In Handbook of Rehabilitation Psychology, R. Frank and T. Elliot, eds. (Washington DC: American Psychological Association).

174. Taub,E., Miller,N.E., Novack,T.A., Cook,E.W., III, Fleming,W.C., Nepomuceno,C.S., Connell,J.S., and Crago,J.E. (1993). Technique to improve chronic motor deficit after stroke. Arch.Phys.Med.Rehabil. *74*, 347-354.

175. Thomas,C.W., Spangler,D.P., Izutsu,S., and Peszczynski,M. (1961). An analysis of psychomotor responses of adult hemiplegic patients. Arch Phys Med Rehabil. *42*, 185-188.

176. Tong,D.C., Yenari,M.A., Albers,G.W., O'Brien,M., Marks,M.P., and Moseley,M.E. (1998). Correlation of perfusion- and diffusion-weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. Neurology *50*, 864-870.

177. Toni,D., Fiorelli,M., Bastianello,S., Falcou,A., Sette,G., Ceschin,V., Sacchetti,M.L., and Argentino,C. (1997). Acute ischemic strokes improving during the first 48 hours of onset: predictability, outcome, and possible mechanisms. A comparison with early deteriorating strokes. Stroke *28*, 10-14.

178. Toni,D., Fiorelli,M., Zanette,E.M., Sacchetti,M.L., Salerno,A., Argentino,C., Solaro,M., and Fieschi,C. (1998). Early spontaneous improvement and deterioration of ischemic stroke patients. A serial study with transcranial Doppler ultrasonography. Stroke *29*, 1144-1148.

179. Troyer,A.K., Black,S.E., Armilio,M.L., and Moscovitch,M. (2004). [In Process Citation]. Neuropsychologia *42*, 902-911.

180. Tsai,L.J. and Lien,I.N. (1982). The performance of the unaffected hand of stroke patients. Taiwan.Yi.Xue.Hui.Za Zhi. *81*, 705-711.

181. Turton,A., Wroe,S., Trepte,N., Fraser,C., and Lemon,R.N. (1996). Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke. Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol. *101*, 316-328.

182. Uswatte,G., Miltner,W.H., Foo,B., Varma,M., Moran,S., and Taub,E. (2000). Objective measurement of functional upper-extremity movement using accelerometer recordings transformed with a threshold filter. Stroke *31*, 662-667.

183. Valenstein,E. and Heilman,K.M. (1981). Unilateral hypokinesia and motor extinction. Neurology *31*, 445-448.

184. Vallar,G. and Perani,D. (1986). The anatomy of unilateral neglect after right-hemisphere stroke lesions. A clinical/CT-scan correlation study in man. Neuropsychologia *24*, 609-622.

185. van der Lee,J.H., Wagenaar,R.C., Lankhorst,G.J., Vogelaar,T.W., Deville,W.L., and Bouter,L.M. (1999). Forced use of the upper extremity in chronic stroke patients: results from a single-blind randomized clinical trial. Stroke *30*, 2369-2375.

186. Van der Werf,Y.D., Scheltens,P., Lindeboom,J., Witter,M.P., Uylings,H.B., and Jolles,J. (2003). Deficits of memory, executive functioning and attention following infarction in the thalamus; a study of 22 cases with localised lesions. Neuropsychologia *41*, 1330-1344.

187. van Everdingen,K.J., van der,G.J., Kappelle,L.J., Ramos,L.M., and Mali,W.P. (1998). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in acute stroke. Stroke *29*, 1783-1790.

188. van Someren,E.J. (1997). Actigraphic monitoring of movement and rest-activity rhythms in aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. IEEE Trans.Rehabil.Eng *5*, 394-398.

189. van Someren,E.J., Lazeron,R.H., Vonk,B.F., Mirmiran,M., and Swaab,D.F. (1996). Gravitational artefact in frequency spectra of movement acceleration: implications for actigraphy in young and elderly subjects. J.Neurosci.Methods *65*, 55-62.

190. van Someren,E.J., Lijzenga,C., Mirmiran,M., and Swaab,D.F. (1997). Long-term fitness training improves the circadian rest-activity rhythm in healthy elderly males. J.Biol.Rhythms *12*, 146-156.

191. van Someren,E.J., Scherder,E.J., and Swaab,D.F. (1998a). Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) improves circadian rhythm disturbances in Alzheimer disease. Alzheimer Dis.Assoc.Disord. *12*, 114-118.

192. van Someren,E.J., Swaab,D.F., Colenda,C.C., Cohen,W., McCall,W.V., and Rosenquist,P.B. (1999). Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. Chronobiol.Int. *16*, 505-518.

193. van Someren,E.J., van Gool,W.A., Vonk,B.F., Mirmiran,M., Speelman,J.D., Bosch,D.A., and Swaab,D.F. (1993). Ambulatory monitoring of tremor and other movements before and after thalamotomy: a new quantitative technique. J.Neurol.Sci. *117*, 16-23.

194. van Someren,E.J., Vonk,B.F., Thijssen,W.A., Speelman,J.D., Schuurman,P.R., Mirmiran,M., and Swaab,D.F. (1998b). A new actigraph for long-term registration of

the duration and intensity of tremor and movement. IEEE Trans.Biomed.Eng *45*, 386-395.

195. van Swieten,J.C., Koudstaal,P.J., Visser,M.C., Schouten,H.J., and van Gijn,J. (1988). Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke *19*, 604-607.

196. Vaughan,H.G.Jr. and Costa,L.D. (1962). Performance of patients with lateralized cerebral lesions. II. Sensory and motor tests. J Nerv Ment Dis. *134*, 237-243.

197. Viader,F., Cambier,J., and Pariser,P. (1982). [Left motor extinction due to an ischemic lesion of the anterior limb of the internal capsule (author's transl)]. Rev.Neurol.(Paris) *138*, 213-217.

198. Violani,C., Testa,P., and Casagrande,M. (1998). Actigraphic motor asymmetries during sleep. Sleep *21*, 472-476.

199. Volpe,B.T., Krebs,H.I., Hogan,N., Edelstein,O.L., Diels,C., and Aisen,M. (2000). A novel approach to stroke rehabilitation: robot-aided sensorimotor stimulation. Neurology *54*, 1938-1944.

200. von Giesen,H.J., Schlaug,G., Steinmetz,H., Benecke,R., Freund,H.J., and Seitz,R.J. (1994). Cerebral network underlying unilateral motor neglect: evidence from positron emission tomography. J.Neurol.Sci. *125*, 29-38.

201. von Monakow,C. (1914). Die Lokalisation im Großhirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde. J. F. Bergmann, ed. (Wiesbaden: Bergmann), pp. 1033.

202. Wade,D.T., Langton-Hewer,R., Wood,V.A., Skilbeck,C.E., and Ismail,H.M. (1983). The hemiplegic arm after stroke: measurement and recovery. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry *46*, 521-524.

203. Warach,S., Chien,D., Li,W., Ronthal,M., and Edelman,R.R. (1992). Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. Neurology *42*, 1717-1723.

204. Watson,R.T. and Heilman,K.M. (1979). Thalamic neglect. Neurology *29*, 690-694.

205. Watson,R.T., Miller,B.D., and Heilman,K.M. (1978). Nonsensory neglect. Ann.Neurol. *3*, 505-508.

206. Weder,B., Knorr,U., Herzog,H., Nebeling,B., Kleinschmidt,A., Huang,Y., Steinmetz,H., Freund,H.J., and Seitz,R.J. (1994). Tactile exploration of shape after subcortical ischaemic infarction studied with PET. Brain *117 (Pt 3)*, 593-605.

207. Weiller,C., Chollet,F., Friston,K.J., Wise,R.J., and Frackowiak,R.S. (1992). Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man. Ann.Neurol. *31*, 463-472.

208. Werhahn,K.J., Conforto,A.B., Kadom,N., Hallett,M., and Cohen,L.G. (2003). Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. Ann.Neurol *54*, 464-472.

209. WHO. International Classification of Impairments, Disabilities, and Handicaps: A manual of classification relating to the consequences of disease. 1980. Geneva, Switzerland, WHO: World Health Organization.
Report

210. Wiesendanger,M., Rouiller,E.M., Kazennikov,O., and Perrig,S. (1996). Is the supplementary motor area a bilaterally organized system? Adv.Neurol *70*, 85-93.

211. Wiesner,G., Grimm,J., and Bittner,E. (1999). [Stroke: prevalence, incidence, trends, East-West comparison. Initial results of the 1998 Federal Health Survey]. Gesundheitswesen *61 Spec No*, S79-S84.

212. Wilson,B., Cockburn,J., and Halligan,P. (1987). Development of a behavioral test of visuospatial neglect. Arch.Phys.Med.Rehabil. *68*, 98-102.

213. Winstein,C.J. and Pohl,P.S. (1995). Effects of unilateral brain damage on the control of goal-directed hand movements. Exp.Brain Res. *105*, 163-174.

214. Wittsack,H.J., Ritzl,A., Fink,G.R., Wenserski,F., Siebler,M., Seitz,R.J., Modder,U., and Freund,H.J. (2002). MR imaging in acute stroke: diffusion-weighted and perfusion imaging parameters for predicting infarct size. Radiology *222*, 397-403.

215. Wolf,S.L., Lecraw,D.E., Barton,L.A., and Jann,B.B. (1989). Forced use of hemiplegic upper extremities to reverse the effect of learned nonuse among chronic stroke and head-injured patients. Exp.Neurol. *104*, 125-132.

216. Wyke,M. (1971). The effects of brain lesions on the performance of bilateral arm movements. Neuropsychologia *9*, 33-42.

217. Zoccolotti,P., Antonucci,G., Judica,A., Montenero,P., Pizzamiglio,L., and Razzano,C. (1989). Incidence and evolution of the hemineglect disorder in chronic patients with unilateral right brain damage. Int.J.Neurosci. *47*, 209-216.