

**Charakteristika kognitiver Defizite und deren Einfluss
auf die Rehabilitation nach links- und
rechtshemisphärischen Schlaganfällen**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Humanwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln
nach der Promotionsordnung 18.12.2018

vorgelegt von

Sylvia Latarnik

aus

Ruda Slaska

September 2022

Diese Dissertation wurde von der Humanwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln
im Februar 2023 angenommen.

Danksagung

An der Stelle möchte ich mich bei allen, die mich auf dem Weg begleitet und unterstützt haben, herzlich bedanken.

Dabei sind an erster Stelle Frau Prof. Jutta Stahl und Herr Prof. Peter Weiß-Blankenhorn zu nennen.

Frau Prof. Jutta Stahl danke ich für kompetente und inspirierende Hilfestellung bei vielen Fragen, das Aufzeigen der Machbarkeit in schwierigen Situationen, die stetige Ansprechbarkeit und kollegiale Art der Unterstützung.

Bei Herrn Prof. Weiß-Blankenhorn möchte ich mich für die engmaschige, aufmerksame Betreuung und Begleitung während der gesamten Zeit bedanken, für unzählige pragmatische Lösungsvorschläge bei arbeitstechnischen, organisatorischen und inhaltlichen Fragen sowie Ermutigung in zunächst unüberschaubaren dunklen Situationen.

Herzlichen Dank an die vielen Koautoren der Publikationen für ihre hilfreichen Beiträge, besonders auch Frau Prof. Simone Vossel mit dem Alleinstellungsmerkmal der kürzesten Antwortlatenz bei E-Mails mit sehr hilfreichen Antworten aus dem Stehgreif.

Danke an Prof. Christian Grefkes-Hermann und seine Arbeitsgruppe für die tollen fachlichen Beiträge, an Frau Dr. Anne Rehme, Janusz Laszlo Koob und Sebastian Krick und die Möglichkeit der Mitwirkung an ihrer beeindruckenden Arbeit.

Vielen Dank an Prof. Gereon Fink, unter anderem für die Möglichkeit der Mitarbeit an der Klinik und Poliklinik für Neurologie, die ich als dynamisch, ambitioniert und menschlich überzeugend erlebe.

Danke an die Arbeitsgruppe in INM-3 in Jülich für kollegialen Austausch und unkomplizierte Hilfe bei vielen Themen.

Danke an Chrystina Montuori Sorrentino für das Korrekturlesen in Englisch.

Den Therapeuten der Uni-Reha danke ich für ihr bewundernswertes Engagement und die gute Atmosphäre auf der Station.

Nicht zuletzt danke ich unseren tapferen Patienten für ihr Vertrauen.

Mein Dank gilt meinen Eltern Christine und Dr. Michael Latarnik, die mich in jeder Lebenslage unterstützt haben, mir meine Ausbildung ermöglicht und mich- an der Stelle denke ich besonders an meinen Vater- für akademische Arbeit begeistert haben.

Meinem Mann Anton Kornilevsky danke ich für seine persönliche Unterstützung, Hilfe bei vielen technischen Widrigkeiten und seinen einzigartigen Humor, der vieles relativiert.

Diese Arbeit widme ich allen Menschen, die in den letzten 2 Jahren ihre Wahrhaftigkeit, ihre humanistischen Werte und ihren Verstand beibehalten haben.

Inhaltsverzeichnis

Inhalt	Seite
Danksagung	
Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Zusammenfassung.....	VII
1. Einleitung.....	1
1.1. Schlaganfälle.....	1
1.1.1. Prävalenz, Inzidenz und gesellschaftliche Folgen der Schlaganfälle	1
1.1.2. Ätiologie und Behandlung der Schlaganfälle.....	1
1.1.3. Schlaganfallfolgen und ihre Rehabilitation.....	2
1.2. Apraxien.....	4
1.2.1. Das Störungsbild der Apraxien.....	4
1.2.2. Apraxiemodelle und funktionale Neuroanatomie.....	5
1.2.3. Diagnostik und Therapie der Apraxie.....	6
1.3. Neglect.....	7
1.3.1. Das Störungsbild des Neglects und seine Unterkategorien.....	7
1.3.2. Störungsmodelle des Neglects und funktionale Neuroanatomie.....	9
1.3.3. Diagnostik und Therapie des visuellen Neglects	10
2. Empirischer Teil	11
2.1. Studie I.....	11
2.2. Studie II.....	21
3. Diskussion.....	33
3.1. Diskussion der Studie I.....	33

3.1.1 Ergebnisse der Studie.....	33
3.1.2. Hemisphärenunabhängige Effekte.....	34
3.1.3. Hemisphären-abhängige Effekte.....	35
3.1.4. Implikationen für Forschung, Diagnostik und Therapie.....	37
3.1.5. Limitationen der Studie.....	38
3.2. Diskussion der Studie II.....	40
3.2.1. Ergebnisse der Studie.....	40
3.2.2. Prädiktive Effekte der kognitiven und funktionalen Skalen.....	40
3.2.3. Prädiktiver Effekt der Praxiskomponente.....	41
3.2.4. Prädiktiver Effekt des Neglects.....	42
3.2.5. Prädiktiver Effekt des Alters.....	44
3.2.6. Prädiktiver Effekt der Bildung.....	44
3.2.7. Implikationen für Forschung, Diagnostik und Therapie.....	45
3.2.8. Limitationen der Studie.....	46
4. Exkurs zu Post Stroke Depression.....	48
4.1. Post Stroke Depression.....	48
4.1.1. Krankheitsbild und Prävalenz.....	48
4.1.2. Risikofaktoren.....	49
4.1.3. Pathomechanismen.....	49
4.1.4. Diagnostik.....	50
4.1.5. Therapie.....	50
4.2. Diskussion der Studie: Structural mapping of different Symptoms in post stroke depression (PSD) using multivariate SVR-LSM.....	52
4.2.1. Fragestellung und Vorbefunde.....	52

4.2.2. Methoden.....	53
4.2.3. Ergebnisse.....	54
4.2.4. Diskussion.....	57
4.2.5. Weiterführende Aspekte der Diskussion.....	58
5. Ausblick.....	60
6. Literaturverzeichnis.....	62

Abkürzungsverzeichnis

ACL-K= Aphasie-Check-Liste (Kurzversion)

ADL= Activities of Daily Living

ANOVA= Analysis of Variance

AMWF= Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.

BDNF= Brain Derived Neurotrophic Factor

BI= Barthel Index

BIT= Behavioral Inattention Test

CVS= Kalorisch Vestibuläre Stimulation

dIPFC= dorsolateraler präfrontaler Kortex

DWI= Diffusion-Weighted Imaging

DSM- Diagnostical and Statistical Manual of Diseases

FAM= Functional Assessment Scale

FIM= Functional Independence Scale

FLAIR= Fluid-Attenuated Inversion Recovery

HAM-D= Hamilton Depression Rating Scale

ICD= International Catalog of Diseases

IFG= inferiorer frontaler Gyrus

IPL= inferiorer Parietallappen

KAS= Kölner Apraxie Screening

KöpSS= Kölner Neuropsychologisches Screening für Schlaganfallpatienten

LH= linke Hemisphäre

MADRS= Montgomery Asberg Depression Rating Scale

MFG= mittlerer frontaler Gyrus

MTG= mittlerer temporaler Gyrus

MRT= Magnetresonanztomographie

NIHSS= National Institute of Health Stroke Scale

NET= Neglecttest

NMV= Nackenmuskelvibration

OFC= orbitofrontaler Kortex

OKS= Optokinetische Stimulation

PCA= Principal Component Analysis

PHQ= Patient Health Questionnaire

PSD= Post Stroke Depression

RCT= Random Controlled Trial

rDCS= repetitive Direct Current Simulation

RH= rechte Hemisphäre

SFG= superiorer frontaler Gyrus

SPL= superiorer Parietallappen

STG= superiorer temporaler Gyrus

SSRI= Selective Serotonine Reuptake Inhibitors

SVR= Support Vector Regression for Lesion Symptom Mapping

TAP= Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung

TMS= Transkranielle Magnetstimulation

VLSM= Voxel-based Lesion Symptom Mapping

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Zwei-Routen-Modell nach Gonzales Rothi et al. (1991).

Abbildung 2: Schematische Darstellung unterschiedlicher Dimensionen des Neglect-Syndroms (Vessel et al., 2010)

Abbildung 3: SVR-LSM Ergebnisse zu Assoziationen der depressiven Symptome mit Läsionen entsprechend der konzeptuell-empirischen Klassifikation (Krick, Koob et al. 2022)

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit zu Folgen von Schlaganfällen werden zwei Studien vorgestellt, die jeweils Stichproben nach links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen untersucht haben. Insbesondere werden Daten zu kognitiven Beeinträchtigungen ausgewertet, die in der Literatur als hemisphärenabhängig dargestellt werden- Apraxie und visueller Neglect.

In Studie I, der Untersuchung einer Stichprobe von Patienten mit links- (n= 66) oder rechtshemisphärischem (n= 73) Schlaganfall, die nach sprachlichen Leistungen und Alter gematcht waren, ergab sich bei der Gesamtgruppe aller Patienten ein stärkerer Einfluss der Sprache auf die Domäne der Pantomime als auf die Imitation. Bei der Untergruppe der apraktischen Patienten fand sich der Effekt nicht. Das Alter wirkte sich vor allem auf die Testleistungen bei der Imitation von Fingerkonfigurationen aus. Interessanterweise fanden sich zwischen den beiden Gruppen mit links- oder rechtshemisphärischem Schlaganfall keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Leistung in den Pantomimeaufgaben und für die Aufgaben mit dem Effektor „Arm/Hand“. In der motorischen Domäne „Imitation“ zeigte sich ein differenzieller Einfluss der Hemisphären auf die Effektoren, wobei die Fingerimitation in stärkerem Maße bei rechtshemisphärisch betroffenen Patienten beeinträchtigt war. Die Imitation bukkofazialer Gesten fiel bei rechtshemisphärischen Schlaganfällen ebenfalls schlechter aus. Zudem waren rechtshemisphärisch betroffene Patienten bei den bukkofazialen Gesten der oberen Gesichtshälfte schlechter als bei den Gesten der unteren Gesichtshälfte. Beide Effekte waren sowohl in der Gesamtgruppe der rechtshemisphärischen Schlaganfallpatienten als auch in der Gruppe der apraktischen Patienten mit rechtshemisphärischem Schlaganfall nachweisbar.

Studie II hatte zum Ziel, die Effekte von Apraxie und visuellem Neglect auf die kognitiven und funktionalen Verbesserungen in der Frührehabilitation nach Schlaganfällen zu untersuchen. Daten von je 75 Patienten nach links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen in der akuten bis subakuten Phase, die in das 2 bis 3-wöchige Rehabilitationsprogramm eingeschlossen wurden, konnten ausgewertet werden. Zum Anfang und zum Ende der Rehabilitation wurde der kognitive Status mit dem KöpSS (Kölner neuropsychologisches Screening für Schlaganfallpatienten) (Kaesberg et al., 2013), der funktionale Status mit Hilfe des Früh-Reha-Barthel-Index (FRBI) (Schönle, 1995) und der Skala FIM&FAM (Functional Independence Measure & Functional Assessment Measure) (Granger et al., 1993) erhoben. Dazwischen fand eine Neglect- und Apraxie-Testung statt. Die Neglect- und Apraxie-Tests wurden einer PCA (Principal Component Analysis) unterzogen, woraus eine Praxis- und eine Neglect-Komponente resultierte. Als Auswertemethode wurde die multiple Regression angewendet.

Dabei fungierten der anfängliche funktionale und kognitive Status, die Neglect- und die Praxis-Komponente sowie zusätzlich das Alter und der Bildungsstatus als unabhängige Variablen, wohingegen der kognitive und funktionale Status am Ende des Früh-Reha-Behandlungsprogramms als abhängige Variablen dienten. Als Resultat ergaben sich signifikante prädiktive Effekte des kognitiven Anfangsstatus, der Praxiskomponente, des Alters und des Bildungsstatus auf den kognitiven Status bei Entlassung und neben dem signifikanten Einfluss des Anfangscores ein prädiktiver Effekt der Neglect-Komponente auf den funktionellen Status, aber letzterer nur für die FRBI Skala. Darüber hinaus zeigte sich ein differenzieller Effekt der betroffenen Hemisphären: Nur für rechtshemisphärisch betroffene Patienten sagte die Neglect-Komponente zusätzlich den kognitiven Status am Ende des Früh-Reha-Behandlungsprogramms vorher.

In einem zusätzlichen Exkurs über Post Stroke Depression wird eine Studie mit 200 Patienten der akuten bis subakuten Phase vorgestellt, die theoriegeleitete Subdomänen der Montgomery Asberg Depression Rating Scale MADRS (emotionale Symptome, innere Anspannung, psychovegetative Symptome, motivationale Symptome, kognitive Symptome) mit Hilfe der Principal Component Analysis (PCA) ausgewertet und unter Verwendung von SVR-LSM (Support Vector Regression for Lesion Symptom Mapping) Läsionsorte identifiziert, die mit ihnen assoziiert sind.

1. Einleitung

1.1. Schlaganfälle

1.1.1. Prävalenz, Inzidenz und gesellschaftliche Folgen der Schlaganfälle

In Deutschland erleiden jährlich 200.000 Menschen erstmalige Schlaganfälle und weitere 70.000 Personen Rezidive, das heißt, wiederholte Schlaganfälle. In Zukunft ist aufgrund der demographischen Entwicklung ein Anstieg der Schlaganfälle zu erwarten. In Deutschland lag die 12-Monats Prävalenz im Jahre 2017 für Schlaganfälle unter 1% bei Personen im Alter <55 und bei ca. 6% bei über 75-Jährigen. (Busch & Kuhnert, 2017). Schlaganfälle sind die Hauptursache für Behinderungen im Erwachsenenalter, 40% der Betroffenen bleiben chronisch behindert, 25% der Betroffenen bleiben pflegebedürftig (Düchs et al., 2012) Im Jahre 2017 waren in Europa Schlaganfälle für den Verlust von 7,06 Millionen gesunder Lebensjahre (disability-adjusted life years= DALYs) verantwortlich (Stahmeyer et al., 2019).

1.1.2. Ätiologie und Behandlung der Schlaganfälle

Im ICD-11 Diagnosenkatalog (World Health Organisation, 2019) werden Schlaganfälle nach ischämischen und hämorrhagischen Ursachen eingeteilt sowie nach den betroffenen Gefäßterritorien. Düchs et al. (2012) berichten einen Anteil von 84% ischämischen Schlaganfällen, und 16% hämorrhagischen Schlaganfällen in Deutschland, davon 3% Subarachnoidalblutungen und 13% intrazerebralen Blutungen.

Hämorrhagische Schlaganfälle sind auf Rupturen von Blutgefäßen zurückzuführen, ischämische auf einen Gefäßverschluss durch Blutgerinnsel. Sie führen zur Sauerstoffmangelversorgung und damit zur Schädigung des Hirngewebes. Dadurch entsteht eine lokale oder globale Funktionsstörung, mit unter anderem, schlagartig auftretenden sensomotorischen, kognitiven und perzeptiven Beeinträchtigungen je nach betroffenem Hirnareal.

Die Behandlung von Schlaganfällen und Schlaganfallfolgen ist im hohen Maße an themenspezifischen Leitlinien ausgerichtet, die durch medizinische, insbesondere neurologische, aber auch neuropsychologische Fachgesellschaften entwickelt wurden und ständiger Weiterentwicklung unterworfen sind. Die Leitlinien beinhalten wissenschaftlich fundierte Handlungsempfehlungen für Diagnostik und Therapie, die den jeweils gegenwärtigen Erkenntnisstand zusammenfassen und den Behandlern als Entscheidungshilfe bei beruflichen Fragestellungen zur Verfügung stehen, aber nicht

rechtsbindend sind (Platz, 2017). Ein Register der Leitlinien ist bei der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) zu finden (siehe <http://awmf.org/leitlinien.html>). Die Einstufung der Leitlinien erfolgt einerseits nach dem Grad der Evidenzbasierung, andererseits danach, ob sie durch eine Fachgesellschaft oder durch übergreifenden Konsens mehrerer Fachgesellschaften gebildet wurden.

Die Anwendung fortgeschrittener Akutbehandlungsmethoden zur Rekanalisierung der Blutgefäße nach ischämischen Schlaganfällen wie der intravenösen Thrombolyse oder einer interventionellen Thrombektomie kann das Risiko, bleibende Schäden davonzutragen, erheblich senken, aber nur ca. 14,5%-34% der Patienten erhalten eine Thrombolyse und ca. 5% eine Thrombektomie (Grefkes & Fink, 2020).

Der Einsatz optimaler Therapien kann bis zu 80% der Rezidive verhindern (Hankey, 2014). In diesem Zusammenhang spielt die Sekundärprophylaxe eine bedeutende Rolle, wobei es um die Reduktion von Risikofaktoren geht. Dazu zählen vor allem Bluthochdruck bei 82,1% der Betroffenen, Vorhofflimmern bei 27,3% der Betroffenen, und Diabetes Mellitus bei 26,8% der Betroffenen (Ärztekammer Berlin (2017), Berliner Schlaganfallregister, Auswertung 2017).

Die Arbeitsgruppe Stroke Round Table Consortium schlägt vor, die ersten 24h nach dem Schlaganfall als hyperakute Phase, die ersten 7 Tage nach dem Schlaganfall als akute Phase, die ersten 3 Monate als frühe subakute Phase, anschließende 4-6 Monate als späte subakute Phase und die Zeit nach 6 Monaten nach dem Schlaganfall als chronische Phase zu bezeichnen (Bernhardt et al., 2017) Spezifische Behandlungsbedürfnisse der Patienten und Ansprechbarkeit auf Therapiekonzepte können entlang dieser Phasen angeordnet werden (Chen & Shaw, 2014; Jorgensen et al., 1995).

1.1.3. Schlaganfallfolgen und ihre Rehabilitation

Durch Schlaganfälle bedingte Beeinträchtigungen werden entsprechend der International Classification of Functions nicht nur auf der Funktions- und Strukturebene, sondern auch auf der Ebene von Aktivität und Partizipation ausgewertet (Schuntermann, 2001). International breit anerkannte Skalen, die unterschiedliche Funktionsbereiche abdecken, wie z. B die National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) (Goldstein et al., 1989) und der Barthel-Index (BI) (Mahoney & Barthel, 1965) sind dabei hilfreiche Instrumente.

Für die Regenerationsfähigkeit nach Schlaganfällen spielen viele Faktoren wie Alter, Vorerkrankungen und Läsionsgröße (Giaquinto et al., 1999; Nys, Van Zandvoort, De Kort, Jansen, et al., 2005) eine Rolle.

In der neurologischen Rehabilitation kommen unterschiedliche therapeutische Disziplinen zum Einsatz (unter anderem Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie und Neuropsychologie), die mit störungsspezifischen Therapiekonzepten arbeiten. Diese werden ständig weiterentwickelt und sind zunehmend evidenzbasiert. Die Rehabilitation sensomotorischer Schlaganfallfolgen (zum Beispiel Paresen) ist ein Schwerpunkt der neurologischen Forschung. Konventionelle Rehabilitationsansätze nutzen spezielle physiotherapeutische Techniken (unter anderem Bobath). Zu fortgeschrittenen Techniken gehören unter anderem die nichtinvasive Hirnstimulation mit Gleichstrom (tDCS= transcranial Direct Current Stimulation) und die transkranielle Magnetstimulation (TMS) (Chen & Shaw, 2014; Grefkes & Fink, 2020).

Je nach Lokalisation der Hirnschädigung können auch kognitive Funktionen wie Orientierung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, räumlich-visuelle und exekutive Funktionen betroffen sein. Am häufigsten treten psychomotorische Verlangsamung, Einschränkungen der Aufmerksamkeit und der exekutiven, sprachlichen sowie räumlich-visuellen Funktionen auf (Middleton et al., 2014). Einige kognitive Beeinträchtigungen kommen häufiger nach einer Schädigung der linken Hemisphäre (z. B. Aphasien), andere nach einer Schädigung der rechten Hemisphäre vor (z. B. Neglect) (Poeck & Hartje, 1982).

Auch in der neuropsychologischen Rehabilitation kognitiver Funktionen kommen zunehmend standardisierte und evidenzbasierte Diagnostik- und Therapieprogramme zum Einsatz sowie auch apparativ gestützte Techniken und die nichtinvasive Hirnstimulation. In der chronischen Phase werden mehr kompensative, in früheren Phasen eher restaurative Ansätze angewendet. Domänenspezifische und alltagsnahe Therapien haben sich besonders bewährt (Prigatano, 2013).

Insgesamt geht es bei der Rehabilitation darum, neuronale Plastizität und Regeneration zur Verbesserung betroffener Funktionen bestmöglich zu fördern und zu nutzen.

Die sogenannte Post Stroke Depression zählt zu den häufigsten affektiven Pathologien nach Schlaganfällen (Medeiros et al., 2020). Die Interaktion zwischen sensomotorischen, perzeptiven, kognitiven und affektiven Beeinträchtigungen ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch unvollständig verstanden (Cumming et al., 2013).

Die vorliegende Dissertation hat zum Ziel, einen Beitrag zur Erkenntnis über Prävalenzen und die hemisphärische Lateralisierung von kognitiven Beeinträchtigungen (hier: Apraxie) und zu leisten. Es werden außer dem die Auswirkungen von Neglect und Apraxie auf kognitive und funktionale Rehabilitationsergebnisse untersucht und zusätzlich die Bedeutung von affektiven Schlaganfallfolgen (hier: Post Stroke Depression= PSD) diskutiert.

1.2. Apraxien

1.2.1. Das Störungsbild der Apraxie

Als Apraxien bezeichnet man Störungen der motorischen Funktionen, die nicht durch basale motorische oder sensorische Defizite bzw. Kommunikationsstörungen wie komorbide Aphasien in ausreichender Weise erklärt werden können (Cubelli, 2017). Die Defizite manifestieren sich ipsi- und kontralateral zum Läsionsareal. Typische Fehler sind unpassende Bewegungen, Sequenzfehler, Auslassen von Handlungsschritten, Bodypart-as-Object Handlungen (Ersetzen der zu benutzenden Objekte durch Körperteile), Ratlosigkeit, Fehler beim Greifen und Ausrichten der Objekte sowie räumlich-zeitliche Auffälligkeiten (Gonzalez Rothi et al., 1988). Zum ersten Mal beschrieb Liepmann (Liepmann, 1905) das Störungsbild systematisch und schlug eine Unterscheidung zwischen ideatorischen Apraxien, bei der der Bewegungsentwurf gestört ist, und ideo-motorischen Apraxien vor, bei denen die Bewegungsdurchführung gestört ist. Aufgrund der uneinheitlichen Benutzung der Begriffe setzt sich eine Einteilung der Apraxien bzw. von apraktischen Defiziten nach Domänen (Pantomime von Objektgebrauch, tatsächlicher Objektgebrauch, Imitation) und Effektoren (Hand, Gesicht, Finger) durch, die unabhängig voneinander betroffen sein können. Differentielle apraktische Defizite können sich auch bei bedeutungsfreien und bedeutungsvollen (Achilles et al., 2016) Gesten, bzw. transitiven (objektbezogenen) und nicht transitiven (nicht objektbezogenen) Gesten zeigen.

Die Prävalenz von Apraxien wird auf ca. 30%-50% nach linkshemisphärischen Schlaganfällen und auf 5%-30% nach rechtshemisphärischen Schlaganfällen geschätzt, wobei sich Abweichungen aus der Heterogenität der eingesetzten Tests und dem Zeitabstand zum Schlaganfall ergeben können (C. C. Schmidt & P. H. Weiss, 2021). Vereinzelt werden in der Literatur auch vergleichbare Prävalenzen nach links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen angegeben (Heath et al., 2001).

In der bisherigen Forschung gibt es uneinheitliche Ergebnisse zu der Frage, ob Apraxien bzw. apraktische Defizite zu relevanten Funktionseinschränkungen im Alltag führen. Beispielsweise haben Pedersen et al. (Pedersen et al., 2001) keine Hinweise dafür gefunden, während in anderen Studien von einem negativen Einfluss der Apraxie auf Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL= activities of daily living) (Donkervoort et al., 2002; Hanna-Pladdy et al., 2003) und ebenfalls von einer Einschränkung kommunikativer Funktionen durch Apraxien (Sunderland & Shinner, 2007) berichtet wird.

Die häufigste kognitive Komorbidität der Apraxie ist die Aphasie. Apraxie und Aphasie treten in ca. 50% der Fälle gemeinsam auf (Goldenberg & Randerath, 2015; Weiss et al., 2016). Dabei kommen apraktische Patienten mit Aphasie häufiger vor als aphasische Patienten mit Apraxien. Doppelte Dissoziationen sind möglich. Der linken Hemisphäre wird bei beiden Störungen eine Dominanz

zugesprochen, wobei beide Störungsbilder auf Läsionen in überlappenden Hirnarealen zurückgeführt werden können und unter anderem durch einen gestörten Zugang zu semantischen Inhalten erklärt werden können (Weiss et al., 2016; Goldenberg & Randerath, 2015).

1.2.2. Apraxiemodelle und funktionale Neuroanatomie

Das gängigste Funktionsmodell der Apraxie ist das Zwei-Routen Modell, das zum ersten Mal 1991 (Gonzalez Rothi et al., 1991) beschrieben wurde (Abbildung 1). Demnach gibt es eine direkte Route, die ohne relevante Beteiligung von semantischen Prozessen visuelle und räumlich-strukturelle Informationen vom visuellen ins motorische Verarbeitungssystem schickt.

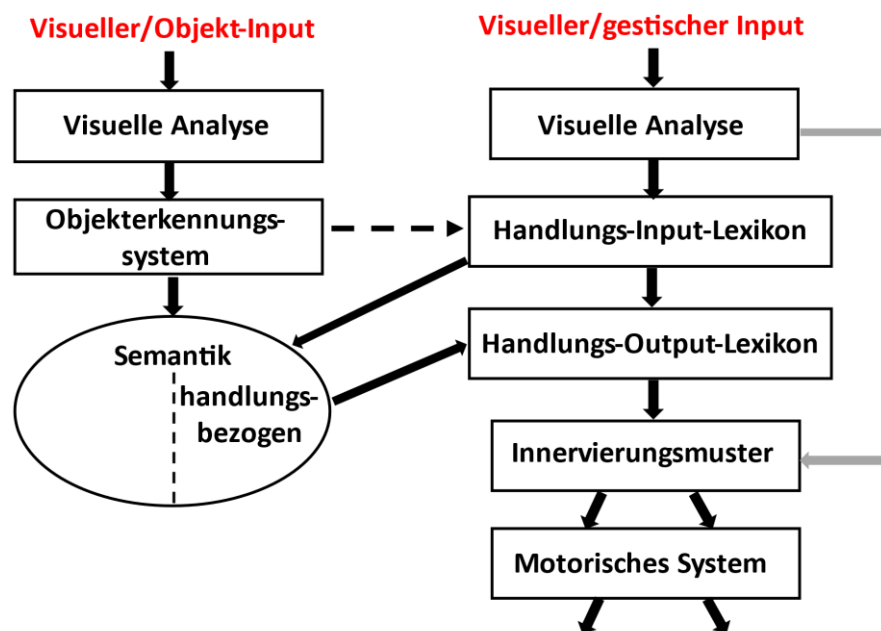


Abbildung 1: Das Zwei-Routen-Modell nach Gonzales Rothi et al., (1991). Der graue Pfeil rechts stellt die direkte Route unter Umgehung des semantischen/lexikalischen Systems dar. Die Autoren betonen, dass die Repräsentationen im semantischen System nicht im Einzelnen geklärt sind (gestrichelte Linie), genau wie dessen Interaktion mit dem Handlungs-Input- und Output-Lexikon. Die Innervierungsmuster und das motorische System leiten Informationen zu mehreren Effektoren und motorischen Domänen, symbolisiert durch zwei Pfeile.

Bei selektiver Schädigung der direkten Route ist insbesondere die Produktion bedeutungsfreier Gesten beeinträchtigt. Die indirekte Route führt von visuellen Arealen über semantische Strukturen zum motorischen System. Durch das semantische System können gespeicherte Bewegungsprogramme oder Informationen über Objekte abgerufen werden. Bei selektiver Schädigung der indirekten Route

sind insbesondere die Ausführung bedeutungsvoller Gesten, der Pantomime des Objektgebrauchs und der Objektgebrauch gestört.

Eine anatomische Entsprechung der direkten Route ist der dorso-dorsale Strom, der von visuellen okzipitalen Arealen über den intraparietalen Sulcus und den superiores Parietallappen verläuft. Der ventro-dorsale Strom und der ventrale Strom sind mit der indirekten Route assoziiert. Der ventro-dorsale Strom verläuft von visuellen Gebieten über den inferioren Parietallappen (Gyrus angularis und Gyrus supramarginalis) und ist während der Objektbenutzung aktiv. Der ventrale Strom wird mit dem Abruf von semantischem Wissen über Objekte und Objektauswahl in Verbindung gebracht (Binkofski & Buxbaum, 2013; Goodale et al., 2005). Neuroanatomisch wird der ventrale Strom mit einer Verbindung vom okzipito-temporalen Kortex über den anterioren Tempotallappen zum inferioren frontalen Gyrus assoziiert (C. Schmidt & P. H. Weiss, 2021). Gegenwärtig werden mehrere Modelle von der semantischen Repräsentation von objektrelevantem Wissen diskutiert. Als mögliche Modelle werden Manipulations- und Funktionswissen sowie technisches Problemlösen erwogen (Osieurak & Badets, 2016). Während das Praxisnetzwerk im Gehirn weitgehend linkshemisphärisch lokalisiert wird, gibt es auch Beeinträchtigungen der Praxis, die gleich viel oder mehr nach rechtshemisphärischen Schlaganfällen beobachtet werden. Dazu zählen apraktische Defizite bei der Ausführung von bukkofazialen und Fingergesten (Bizzozero et al., 2000; Goldenberg, 1999).

1.2.3. Diagnostik und Therapie der Apraxie

Die diagnostischen Instrumente zur Untersuchung der Apraxie sollten die relevanten Praxis-Domänen abdecken, nach Effektoren differenzieren und mögliche Leistungsunterschiede zwischen transitiven versus nicht transitiven sowie bedeutungsvollen versus bedeutungsfreien Gesten erfassen können (Dovern et al., 2012). Zu den anerkannten Tests zählt das Kölner Apraxie Screening (KAS), welches die Domänen Pantomime und Imitation beinhaltet und dessen Testitems die Effektoren bukkofazial und Arm/Hand abbilden bzw. untersuchen (Weiss et al., 2013). Ein weiterer geläufiger Test ist der TULIA (Test of Upper Limb Apraxia), der explizit nach transitiven und nicht transitiven sowie bedeutungsvollen und bedeutungsfreien Gesten unterscheidet (Vanbellingen et al., 2011). Mit dem Goldenberg Imitationstest können Hand- und Fingergesten geprüft werden (Goldenberg, 2008). Für die Untersuchung des tatsächlichen Objektgebrauchs eignet sich unter anderem der De Renzi Objektgebrauchstest (De Renzi et al., 1968).

Die Regeneration von Praxisfunktionen nach einem Schlaganfall ist vor allem in den ersten Monaten möglich. Basso et al. (1987) fanden die bedeutendsten Veränderungen während der ersten 8 Monate.

Die Regenerationsraten liegen bei 10-50% innerhalb einiger Monate (Bickerton et al., 2012; Donkervoort et al., 2006). Unterschiedliche Domänen und Effektoren können sich unabhängig voneinander erholen. Eine Regeneration von Praxisfunktionen kann nach einem Schlaganfall unabhängig von anderen Funktionen wie der Sprache erfolgen (Kusch et al., 2018).

Zu den auf Wirksamkeit untersuchten Therapien gehören zunächst auf das Lernen von Verhalten ausgerichtete Konzepte. Dazu gehört das Therapieprogramm von Smania et al. (2006) mit graduell abnehmender therapeutischer Unterstützung bei Alltagsgesten, direktes und Explorationstraining mit fehlerminimierendem Schwerpunkt (Hagmann, 1998), ein kompensativ ausgerichtetes Strategietraining (Donkervoort et al., 2001) und ein komplexes Therapieprogramm naturalistischer Handlungen mit Berücksichtigung möglicher Agnosien (Randerath et al., 2019).

Die Effektivität der Therapieprogramme ist nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar, Techniken mit repetitivem Training erzielen bessere Ergebnisse bei den geübten Gesten, kompensative Trainings dagegen beim Transfer auf andere Gesten (Cantagallo et al., 2012). Es gibt darüber hinaus aktuelle Ansätze, die Methoden der nicht-invasiven Hirnstimulation wie z. B. tDCS bei der Apraxietherapie einzusetzen (Ant et al., 2019).

Diese Arbeit bezieht sich lediglich auf Apraxien nach Schlaganfällen, obwohl das Störungsbild auch im Rahmen neurodegenerativer und psychiatrischer Krankheiten oder Entwicklungsstörungen auftritt. Zudem werden hier diverse andere in der Literatur diskutierte Apraxiearten (z. B. Sprechapraxie, Gangapraxie, Ankleideapraxie) nicht behandelt.

1.3. Neglect

1.3.1. Das Störungsbild des Neglects und seine Unterkategorien

Unter Neglect versteht man eine durch eine Hirnschädigung bedingte halbseitige Beeinträchtigung der räumlichen Wahrnehmung, die nicht auf primäre Störungen der Sensorik zurückzuführen ist (Heilman et al., 2000). Dabei handelt es sich konkret um eine mangelnde räumliche Aufmerksamkeitszuwendung zum kontraläsionalen Raum und zur kontraläsionalen Körperhälfte, die gravierende und vielschichtige Auswirkungen auf die Rehabilitationsfähigkeit und Unabhängigkeit im Alltag hat (Buxbaum et al., 2004; Katz et al., 1999).

Neglect kann in verschiedenen sensorischen Modalitäten auftreten. Berichtet werden visuelle, akustische, taktile, olfaktorische Neglect-Formen und ein motorisch-intentionaler Neglect, bei dem die Bewegungen zur kontralateralen Seite trotz erhaltener motorischer Funktionen vermindert initiiert werden (Kerkhoff & Schmidt, 2004). Ein multimodaler Neglect (ein Neglect-Syndrom, dass gleichzeitig

mehrere sensorische Modalitäten betrifft) ist möglich, es wurden aber auch doppelte Dissoziationen der modalitätsabhängigen Neglectformen beschrieben (Vossel et al., 2010). Das bedeutet, dass betroffene Patienten jeweils unterschiedliche oder gegensätzliche Muster an sensorischen Neglectformen haben können. Am besten untersucht ist der visuelle Neglect, unter anderem, weil die Testverfahren für diese Neglectform am besten entwickelt sind. Daher fokussiert die vorliegende Arbeit auf den visuellen Neglect.

Auf der Basis von Forschungsergebnissen hat sich eine Einteilung nach Subkategorien des visuellen Neglects etabliert. Sie beruhen auf der Beobachtung von doppelten Dissoziationen, unterschiedlichen Prävalenzen, unterschiedlichen zugrundeliegenden Läsionsgebieten und differenzieller Auswirkung auf Alltagskompetenzen. Eine Unterscheidung verschiedener Formen des visuell(-räumlichen) Neglects betrifft den räumlichen Referenzrahmen (Halligan et al., 2003). Personal Neglect betrifft die räumliche Lokalisation am Körper, peripersonaler Neglect den Raum in Reichweite des Armes und extrapersonaler Neglect den Raum außerhalb der Reichweite des Armes (Abbildung 2). Es gibt Hinweise dafür, dass Patienten mit personalem und peripersonalem Neglect unter stärkeren Beeinträchtigungen der ADLs leiden, während Patienten mit extrapersonalem Neglect eine schlechtere räumliche Orientierung haben (T. C. Nijboer et al., 2013). Betroffene Läsionsgebiete liegen bei personalem Neglect mehr parietal, bei extrapersonalem mehr frontal (Committeri et al., 2007).

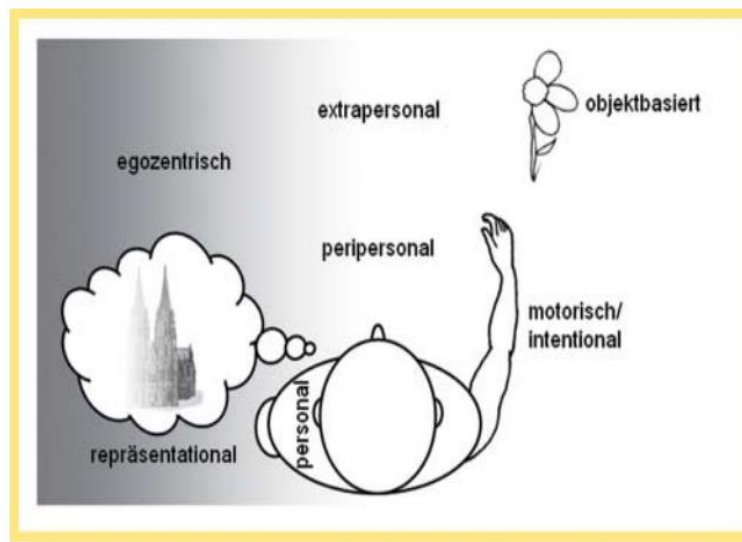


Abbildung 2: Schematische Darstellung unterschiedlicher Dimensionen des Neglect-Syndroms (hier nach rechtshemisphärischer Hirnschädigung, d. h. für Neglect nach links) nach Vossel et al (2010).

Eine weitere Kategorisierung stellen die Dimensionen egozentrisch/allozentrisch dar. Während die egozentrische Wahrnehmung das räumliche Verhältnis zwischen dem Betrachter und dem Objekt als Grundlage hat, ist die allozentrische Wahrnehmung unabhängig von der Position des Betrachters und fokussiert stattdessen die räumliche Wahrnehmung auf das Objekt (Chechlacz et al., 2010). Es liegen

Erkenntnisse über unterschiedliche Läsionsgebiete bei egozentrischen versus allozentrischen Neglect vor (Chen et al., 2012; Verdon et al., 2010). Zudem scheinen diese beiden Neglect-Dimensionen in Hinblick auf die Assoziation mit anderen kognitiven Störungsbildern, z. B. Apraxie (Ubben et al., 2020) zu dissoziieren.

Neglect tritt oft in Kombination mit anderen kognitiven, perzeptiven und sensomotorischen Störungen auf. Häufig manifestiert sich Neglect mit Anosognosie, einer nicht vorhandenen Störungseinsicht, die sich auf Beeinträchtigungen bei Alltagshandlungen verheerender als der Neglect selbst auswirken kann (Vossel et al., 2013). Weitere häufige Komorbiditäten sind kontralaterale Gesichtsfeldbeeinträchtigungen und Extinktion (Kerkhoff & Schmidt, 2004). Bei der Extinktion handelt es sich um eine spezifische Störung der Wahrnehmung von kontraläsionalen Reizen, die dann auftritt, wenn simultan ipsi- und kontraläsional Reize präsentiert werden, bei serieller Präsentation von Reizen aber nicht auftritt. Bislang konnte nicht ausreichend geklärt werden, inwieweit es sich um eine residuale Neglectform oder ein abgrenzbares Störungsbild handelt (Vossel et al., 2010).

Prinzipiell kann visueller Neglect nach links- oder rechtshemisphärischen Schlaganfällen auftreten, wird aber nach rechtshemisphärischen Schlaganfällen (43%-26,2% der Patienten) häufiger als nach linkshemisphärischen (20-2,4%) diagnostiziert. Die Varianz der Prävalenzangaben geht darauf zurück, ob die Patienten in der akuten oder chronischen Phase (Ringman et al., 2004) untersucht wurden und mit welchen Testverfahren (Halligan et al., 1991; Pedersen et al., 1997).

1.3.2. Störungsmodelle des Neglects und funktionale Neuroanatomie

Lässt man die Einteilung in Subkategorien außer Acht, so tritt Neglect am häufigsten nach parietalen, inferior-frontalen und präfrontalen Läsionen sowie auch nach Läsionen des superioren temporalen Gyrus auf. Bei Läsionen im rechten Medialstromgebiet ist am häufigsten der Gyrus angularis im inferioren parietalen Kortex betroffen (Übersicht bei Vossel et al., 2010).

Zur Erklärung der Pathomechanismen des Neglects gehören in erster Linie Aufmerksamkeits- und Transformationsmodelle. Transformationsmodelle (Karnath, 1997) gehen davon aus, dass aus der Verarbeitung bilateraler sensorischer afferenter Information eine subjektive Mitte entsteht, die durch einseitig gestörte Weiterleitung und Verarbeitung nach ipsiläsional verschoben oder rotiert wird. Es existieren mehrere Aufmerksamkeitsmodelle, die etwas voneinander abweichen. Eines davon postuliert, dass beide Hemisphären Vektoren zur kontralateralen Aufmerksamkeitsausrichtung besitzen, wobei der Vektor der linken Hemisphäre stärker ist. Bei einer Schädigung der rechten Hemisphäre kommt es zu einer Dysbalance, so dass durch eine Dominanz linkshemisphärischer Aktivität die Aufmerksamkeit nach rechts verschoben wird (Kinsbourne, 1987).

1.3.3. Diagnostik und Therapie des visuellen Neglects

Visueller peripersonaler Neglect wird zumeist mit Papier- und Bleistifttests untersucht, die typischerweise Durchstreichtests, Linienhalbierungstests, visuo-konstruktive Aufgaben sowie Text- und Uhrlesetests beinhalten (Halligan et al., 1991). Im deutschen Sprachraum wird häufig die Testbatterie NET (Neglecttest) (Fels & Geissner, 1997) verwendet, die deutsche Version des von Halligan et al. (1991) entwickelten BIT (Behavioral Inattention Test). Für die Untersuchung von residualen Neglect-Formen, wie zum Beispiel verlangsamten Reaktionen auf kontraläsional präsentierte Reize, existieren computergestützte Verfahren wie die TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) (Zimmermann & Fimm, 2002). Personaler Neglect wird durch alltagsnahe Aufgaben wie Platzierung von Gegenständen am Körper zum Rasieren oder Schminken (Zoccolotti & Judica, 1991) bzw. Entfernen von Stoffflusen (Cocchini et al., 2001) von der Kleidung erfasst.

Innerhalb der ersten 2 Monate erfolgt eine spontane Erholung vom Neglect bei 65-75% der Patienten (Fink & Heide, 2004). Therapieansätze bei Neglect lassen sich in neuropsychologische Trainingsprogramme, sensorische Stimulation und Neurostimulationstechniken unterteilen. Bei neuropsychologischen Therapien wie großflächigem therapeutisch angeleitetem Explorationstraining und optokinetischer Stimulation (OKS) soll die räumliche Ausrichtung zur kontraläsionalen Seite trainiert werden (Kerkhoff & Schenk, 2012). Im Fall von OKS werden Patienten aufgefordert, auf spezifische Reize auf einem zur kontraläsionalen Seite bewegtem Hintergrund zu reagieren, der sakkadische Blickbewegungen zu dieser Seite auslöst.

Bei den Techniken der sensorischen Stimulation, wie Nackenmuskelvibration (NMV) und Kalorisch Vestibulärer Stimulation (CVS) unter Verwendung von kaltem Wasser, geht es um eine sensorische Aktivierung der betroffenen Seite. Neben einer Modulation der räumlich gerichteten Wahrnehmung steht hier die Stimulation der Aufmerksamkeitsnetzwerke im Vordergrund (Kerkhoff & Schmidt, 2004).

Alle genannten Ansätze haben vor allem kurzfristige positive Effekte, es gibt noch Entwicklungsbedarf bezüglich Therapien mit Langzeiteffekten. Kombinationen von neuropsychologischem Training und Stimulationstechniken scheinen aktuell die besten Ergebnisse zu erzielen (Kerkhoff & Schenk, 2012).

Bei Neurostimulationstechniken zeigen tDCS Studien bessere längerfristige Effekte als TMS (Sparing & Mottaghy, 2008). Pharmakotherapeutische Ansätze haben zum Ziel, die allgemeine Aktivierung des zentralen Nervensystems (Arousal) und somit die Reaktionsfähigkeit und Aufmerksamkeit zu verbessern. Zur Förderung eines ausreichenden Arousals werden zumeist Stimulantien verwendet (Übersicht bei Vossel et al., 2010).

2. Empirischer Teil

2.1. Studie I

Latarnik, S., Wirth, K., Held, A., Kalbe, E., Kessler, J., Saliger, J., Karbe, H.; Fink, G. R. & Weiss, P. H. (2020).

Prävalenz und Charakteristika apraktischer Defizite bei links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen.

Fortschritte der Neurologie Psychiatrie, 88(04), 232-240.

DOI:10.1055/a-1082-6501

Prävalenz und Charakteristika apraktischer Defizite bei links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen

Prevalence and characteristics of apraxic deficits after left and right hemisphere stroke

Autoren

S. Latarnik^{1,2*}, K. Wirth^{1*}, A. Held¹, E. Kalbe³, J. Kessler¹, J. Saliger⁴, H. Karbe⁴, G. R. Fink^{1,2} und P. H. Weiss^{1,2}

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln
- 2 Kognitive Neurowissenschaften, Institut für Neurowissenschaft und Medizin (INM-3), Forschungszentrum Jülich
- 3 Medizinische Psychologie | Neuropsychologie & Gender Studies, Center für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln
- 4 Neurologisches Rehabilitationszentrum Godeshöhe, Bonn

Schlüsselwörter

Apraxie, Aphasie, Schlaganfall, Kölner Apraxie Screening

Key words

Apraxia, aphasia, stroke, Cologne Apraxia Screening

eingereicht 4.12.2018

akzeptiert 4.10.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1082-6501>

Fortschr Neurol Psychiatr 2020; 88: 232–240

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Peter H. Weiss-Blankenhorn
Kognitive Neurologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie,
Uniklinik Köln
50924 Köln
Deutschland
Tel.: +49-221-478-98812
Fax: +49-221-478-7005
E-Mail: Peter.Weiss-Blankenhorn@uk-koeln.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die überwiegende Anzahl bisheriger Studien zu Apraxien fokussiert die Rolle der linken Hemisphäre (LH), obwohl im klinischen Alltag apraktische Defizite auch bei Patienten mit

rechtshemisphärischen Schlaganfällen (RH) beobachtet werden. Daher wurden in der aktuellen Untersuchung die Prävalenz und Ausprägung apraktischer Defizite bei Patienten mit linkshemisphärischen (n = 66) und rechtshemisphärischen (n = 73) Schlaganfällen verglichen, nachdem für Alter und sprachliche Leistung kontrolliert worden war.

Unter Anwendung dieser Kontrollvariablen ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den linkshemisphärisch und rechtshemisphärisch betroffenen Patienten bei der Imitation von Handpositionen. Übereinstimmend mit früheren Berichten schnitten die Patienten mit rechtshemisphärischen Schlaganfällen aber bei der Imitation der Fingerkonstellationen schlechter ab. Interessanterweise zeigten die rechtshemisphärisch betroffenen Patienten auch geringere Leistungen bei den bucco-fazialen Items des Kölner Apraxie Screenings (KAS), vornehmlich bei Gesten der oberen Gesichtshälfte. Für beide Patientengruppen wirkten sich sprachliche Auffälligkeiten mehr auf die Pantomime- als auf die Imitationsleistungen beeinträchtigend aus.

Die Ergebnisse legen nahe, dass nach der Kontrolle für Alter und sprachliche Leistungen die Prävalenz und Ausprägung apraktischer Defizite bei Patienten mit rechts- und linkshemisphärischen Schlaganfällen nicht signifikant unterschiedlich sind und in den jeweiligen Rehabilitationsprogrammen entsprechend berücksichtigt werden sollten.

ABSTRACT

Investigations of apraxia typically focus on the role of the left hemisphere (LH), although apraxic deficits can also be observed after a right hemispheric (RH) stroke. We directly compared the prevalence and severity of apraxic deficits in patients with LH (n = 66) and RH (n = 73) stroke, after controlling for the effects of age and language performance. Apraxic deficits were assessed using the KAS (Cologne Apraxia Screening, including subscales for pantomiming and the imitation of bucco-facial and hand/arm gestures) as well as the Goldenberg Hand and Finger Imitation Test. Subsequently, we evaluated the effect of age, language performance, and hemisphere on the prevalence and characteristics of apraxic deficits by regression analyses and mixed design ANOVAS. For the imitation of hand positions, no significant difference was found between LH and RH stroke

*Beide Autorinnen trugen gleichermaßen zum Manuskript bei und teilen sich somit die Erst-Autorenschaft.

patients, when controlling for age and language performance. Consistent with the literature, RH stroke patients showed a poorer performance when imitating finger configurations. RH stroke patients also performed worse in the bucco-facial items of the KAS, particularly due to lower scores in upper-face gestures. For both patient groups, the language performance was related more to the pantomime than to the imitation subscales

of the KAS. Data suggest that a comparable prevalence and severity of apraxic deficits can be found after LH and RH stroke when controlling for age and language abilities. As a consequence, an apraxic work-up should be included in the assessment of both LH and RH stroke patients prior to neurorehabilitation.

Einleitung

Als Apraxie bezeichnet man Störungen der motorischen Kognition, die nicht durch basale motorische oder sensorische Defizite bzw. Kommunikationsstörungen wie eine komorbide Aphasie in ausreichender Weise erklärt werden können [1]. Typischerweise manifestieren sich apraktische Defizite nach Schlaganfällen sowohl ipsi- als auch kontraläsional [2] und stellen ein beträchtliches Hindernis für den Rehabilitationserfolg und die Selbstversorgung der Betroffenen dar [3]. Charakteristische apraktische Symptome sind der gestörte Werkzeuggebrauch (sowohl tatsächlicher Gebrauch als auch Pantomime) und eine Beeinträchtigung der Gestik. Die im Folgenden dargestellte Untersuchung stützt sich auf die häufig genutzte Unterteilung apraktischer Defizite nach motorischen Domänen, konkret den Werkzeuggebrauch, die Pantomime des Objektgebrauchs und die Imitation von Gesten [4].

In der Literatur werden apraktische Defizite vornehmlich in Zusammenhang mit linkshemisphärischen Läsionen geschildert, wobei je nach betroffener Domäne bzw. je nach Effektor auch eine Beteiligung der RH diskutiert wird. Die Imitation von Handstellungen wird vorwiegend mit der LH assoziiert, die Imitation von Fingerstellungen hingegen mit beiden Hemisphären [5]. Des Weiteren wird eine überwiegende Repräsentation des Werkzeuggebrauchs, der Pantomime des Objektgebrauchs und der kommunikativen Gesten in der linken, oftmals sprachdominanten Hemisphäre postuliert [5].

Unterschiedliche hemisphärische Fehler-Muster bei effektor-spezifischen Aufgaben schilderten auch Bizzozero et al. [6] für die bukkofaziale Apraxie, wobei Patienten nach Schlaganfällen der LH mehr zu fehlerhaften Gesten der unteren Gesichtspartie und Patienten nach Schlaganfällen der RH zur Apraxie der oberen Gesichtshälfte tendierten. Insgesamt sind apraktische Symptome laut einer zunehmenden Anzahl von Studien bei Schlaganfällen der RH in vielfältiger Erscheinungsform vorhanden sowie auch in einer nicht zu unterschätzenden Häufigkeit. Zum Beispiel identifizierten Wirth, Held et al. [7] 34 apraktische Patienten in einer Stichprobe von 100 Patienten mit einem Schlaganfall der RH. Die dargestellten Gegebenheiten legen nahe, die Rolle beider Hemisphären bei der Prävalenz und Klassifikation der Apraxien genauer zu beleuchten.

Bei Studien zu Schlaganfallfolgen werden vornehmlich Kohorten älterer Patienten untersucht. Häufig wird das Alter kontrolliert, um konfundierende Gruppenunterschiede zu minimieren. Die Auswirkung des Alters auf die jeweils untersuchte abhängige Variable wird hingegen nicht immer systematisch ausgewertet. Dadurch sind pathologische und (altersentsprechende) normale Prozesse oftmals nicht voneinander abgrenzbar [8]. Es gibt aber Indizien dafür, dass das Alter – unabhängig von anderen Faktoren

– bei der Entwicklung kognitiver Beeinträchtigungen speziell nach Schlaganfällen eine ungünstige Rolle spielt [9]. Bezogen auf die Apraxien bietet sich ein uneinheitliches Bild [10, 11]. Hier sollte ein potenzieller Alterseffekt durch Bildung von für diesen Aspekt kontrollierten Gruppen eliminiert werden.

Oft treten Apraxien gemeinsam mit Aphasien auf. Dissoziationen sind möglich, wobei aphasische Patienten ohne Apraxie häufiger als apraktische Patienten ohne Aphasie berichtet werden. Beispielsweise beschrieben Weiss et al. [12] eine Stichprobe (n = 50), bei der 50 % der Patienten eine Kombination beider Störungen aufwiesen. Dabei waren 93 % der apraktischen Patienten auch aphasisch, aber nur 67 % der aphasischen Patienten auch apraktisch. Ähnliche Zahlenverhältnisse werden in der Literatur berichtet [13, 14]. Aktuell ist nicht vollständig geklärt, inwiefern es sich bei der Überschneidung der Störungsbilder Aphasie und Apraxie um eine funktionelle oder eine neuroanatomische Assoziation handelt. Hierbei legen Untersuchungen bei Rechtshändern eine Dominanz der linken Hemisphäre für Sprache und Praxis nahe [12, 15, 16]. Zudem zeigen andere Untersuchungen eine enge Verbindung von Aphasie und Pantomime-Defiziten [14].

In vorherigen Studien wurde oftmals der Einfluss sprachlicher Auffälligkeiten auf die Schwere und Charakteristika der apraktischen Defizite nicht gut kontrolliert. Zumeist wurden sprachliche Defizite nur bei Patienten mit Schlaganfällen der LH berücksichtigt. In manchen Studien zur Apraxie war Aphasie sogar ein Einschlusskriterium, sodass nichtaphasische Patienten mit linkshemisphärischem Schlaganfall gar nicht untersucht wurden [15, 16]. In anderen Studien wurde der Einfluss der Aphasie-Schwere prinzipiell erfasst, aber nur bei linkshemisphärischen Schlaganfällen einer weiteren Auswertung unterzogen [6, 14, 17]. Um mögliche sprachliche Defizite zu berücksichtigen, verwendeten wir in der aktuellen Untersuchung möglichst sprachfreie Materialien für die Apraxie-Testung. Des Weiteren untersuchten wir zwei Gruppen von Patienten mit Schlaganfällen der linken Hemisphäre (LH: n = 66) bzw. der rechten Hemisphäre (RH: n = 73), die im Hinblick auf sprachliche Performanz und Alter vergleichbar waren, um den Einfluss dieser beiden Variablen auf die hemisphärenspezifischen apraktischen Defizite bzw. Apraxie-Muster zu minimieren.

Methoden

Stichprobe

Die retrospektiv untersuchte Gesamtstichprobe umfasste insgesamt 286 Schlaganfall-Patienten, davon 186 Patienten mit linkshemisphärischem Schlaganfall und 100 Patienten mit rechtshemisphärischem

Schlaganfall. Die Einschlusskriterien waren: das Vorliegen eines Schlaganfalls der LH oder RH, keine (älteren) Infarkte der kontralateralen Hemisphäre, Rechtshändigkeit, ein Alter zwischen 18 und 90, Einwilligungsfähigkeit sowie der Ausschluss einer Demenz, Suchterkrankung und Depression. Beim Vorliegen einer entsprechenden Diagnose oder vorbestehender diagnosespezifischer Medikation wurden Patienten von der Untersuchung ausgeschlossen. Die Diagnosen stützten sich auf Eigen- und Fremdanamnesen, medizinische Vorberichte und Informationen behandelnder Ärzte. Zudem wurden keine gesetzlich betreuten Patienten eingeschlossen.

Die Testungen fanden im Zeitraum vom 15.10.2008 bis zum 01.06.2016 statt, die Daten wurden zum Zweck mehrerer Studien im Rahmen der Apraxieforschung erhoben [7, 18, 19].

Prozedur

Zunächst wurden in der Gesamtstichprobe (n = 286) korrelative Zusammenhänge zwischen Alter, sprachlichen Leistungen und den Apraxie-Indikatoren erstellt. Hierbei waren hohes Alter und zunehmende sprachliche Defizite (operationalisiert mit den ACL-K-Scores, siehe unten) positiv mit der Apraxie-Schwere korreliert. Daraufhin wurden aus der Gesamtstichprobe zwei Stichproben mit Schlaganfällen der LH (n = 66) und RH (n = 73) erstellt, die bezüglich Alter und sprachlicher Leistung vergleichbar waren (siehe ▶Tab. 1). Das Vorgehen verfolgte die Absicht, den Einfluss der Variablen Alter und Sprachleistung zu kontrollieren, um andere Gruppenunterschiede, bereinigt um den Effekt dieser beiden Einflussfaktoren, herausarbeiten zu können. Bei 25 der links-hemisphärischen und 38 der rechtshemisphärischen Patienten wurde die Diagnose Apraxie gestellt. Als Kriterium wurde dabei ein auffälliger Wert bei mindestens einem der drei unten aufgeführten Apraxie-Tests festgelegt. Alle Patienten, die im KAS den Gesamtwert von 77 von 80 oder im Imitationstest nach Goldenberg den Cut-Off von 18 beim Untertest Handpositionen bzw. 17 beim Untertest Fingerkonfigurationen unterschritten, wurden als apraktisch eingeordnet. In den beiden kontrollierten Gruppen (LH: n = 66, RH: n = 73) wurden 47 Patienten (LH: 16, RH: 31) durch den KAS, 25 Patienten (LH: 13, RH: 12) durch den Handimitationstest und 37 Patienten (LH: 10, RH: 27) durch den Fingerimitationstest nach Goldenberg als apraktisch identifiziert. Zudem waren 31 Patienten (LH: 8, RH: 23) in allen drei Apraxie-Tests auffällig.

▶Tab. 1 fasst die soziodemographischen Angaben sowie relevante klinische Merkmale der Stichproben zusammen. Die Patienten wurden in der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln sowie im Neurologischen Rehabilitationszentrum Godeshöhe in Bonn rekrutiert. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den ethischen Prinzipien der World Medical Association (Declaration of Helsinki) durchgeführt und von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln genehmigt.

Klinische Merkmale der beiden Patientengruppen mit Schlaganfällen der rechten bzw. linken Hemisphäre

Ein Großteil der untersuchten Patienten erlitt einen Schlaganfall ischämischer Ursache (LH: 60 Patienten [90,9%], RH: 63 Patienten [86,3%]), wobei am häufigsten das Versorgungsgebiet der

Arteria cerebri media (LH: 54 Patienten [81,8%], RH: 58 Patienten [79,4%]) betroffen war. Keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich (▶Tab. 2) konnten zwischen Patienten nach Schlaganfällen der LH und der RH festgestellt werden. ▶Tab. 2 führt eine Typisierung der links- und rechtshemisphärischen Schlaganfälle in Bezug auf Ätiologie und das arterielle Versorgungsgebiet auf.

Neuropsychologische Testinstrumente

Die Händigkeit wurde mithilfe des Edinburgh Händigkeits-Inventars [20] bestimmt. In den Testsitzungen wurden mögliche sprachliche Auffälligkeiten mit der Kurzversion der Aphasie-Check-Liste (ACL-K) [21] erfasst. Die ACL-K trifft eine Aussage darüber, ob und in welchem Ausmaß eine Aphasie vorliegt. Der Untertest „Lauter Lesen“ erfordert das Vorlesen von Wörtern, Sätzen und Pseudowörtern. Im „Farb-Figur-Test“ wird das Sprachverständnis untersucht, indem die Versuchsperson gebeten wird, nach Anweisung auf verschiedenfarbige Formen zu zeigen. Der Untertest „Supermarkt“ ist ein Indikator für Wortflüssigkeit. Bei der Aufgabe soll eine maximale Anzahl von normalerweise im Supermarkt erhältlichen Artikeln in einer Minute genannt werden. Die ACL-K beinhaltet weiterhin eine generelle Einschätzung der verbalen Kommunikationsfähigkeit seitens des Untersuchers. Unterschreitet der transformierte Gesamtwert 33 von 40 Punkten, gilt der Patient als aphasisch.

Apraktische Symptome wurden mit dem Imitationstest nach Goldenberg sowie dem Kölner Apraxie Screening (KAS) evaluiert. Der Imitationstest nach Goldenberg [15] setzt sich aus zwei Untertests mit jeweils zehn Handpositionen und zehn Fingerkonfigurationen zusammen, die vom Patienten imitiert werden sollen. Die Patienten werden angewiesen, die zur Läsion ipsilaterale Hand zu benutzen, die Gesten werden vom Untersucher spiegelverkehrt demonstriert. Patienten mit weniger als 18 von 20 Punkten bei den Handpositionen oder weniger als 17 bei den Fingerkonfigurationen werden als apraktisch eingestuft.

Das Kölner Apraxie Screening (KAS) [19] besteht aus insgesamt vier Untertests, die dadurch gebildet werden, dass die Pantomime des Objektgebrauchs und die Imitation von Gesten nochmals nach den Effektoren Bukkofazial und Arm/Hand unterschieden werden. Jeder der vier Untertests beinhaltet fünf Abbildungen, die mit der Bitte um pantomimische Vorführung des Gebrauchs des dargestellten Objekts oder der Imitation der abgebildeten Geste präsentiert werden. Laut Instruktion setzen linkshemisphärisch betroffene Patienten bei den Arm/Hand-Untertests die linke Hand ein. Bei Patienten mit rechtshemisphärischen Schlaganfällen wurde eine eigens für diese Patientengruppe entwickelte Form des Tests verwendet [7]. Zur Erleichterung der Durchführung ist das Bildmaterial gespiegelt dargestellt (z. B. ist der Tassenhenkel nach rechts ausgerichtet). Zur Ausführung der Gesten soll bei Patienten mit einem Schlaganfall in der RH die rechte Hand bei den Arm/Hand-Untertests eingesetzt werden. Laut dem KAS werden alle Probanden als apraktisch klassifiziert, die weniger als 77 von 80 möglichen Punkten im Test erreichen.

Die klinisch-neuropsychologischen Untersuchungen dauerten ca. 45 Min. und wurden von Ärzten und Psychologen durchgeführt.

► Tab. 1 Soziodemographische und klinische Charakteristika der Stichproben.

Merkmal	Statistischer Kennwert	Patienten		
		LH n = 66	RH n = 73	
Alter in Jahren [#]	MW (SD) Median (Bandbreite)	65,1 (12,78) 68 (38–86)	64,3 (13,65) 13,56 (29–89)	t = 0,319 (p = 0,750)
Geschlecht (m:w)	Anzahl	44:22	36:37	$\chi^2 = 4,272$ (p = 0,029)*
Erkrankungsdauer in Tagen	MW (SD) Median (Bandbreite)	41,2 (128,47) 4 (0–732)	50,31 (106,19) 16 (1–651)	t = -0,453 (p = 0,655)
ACL-K [#]	MW (SD) Median (Bandbreite)	33,13 (6,78) 35 (7,5–40)	33,33 (6,62) 36 (8–40)	t = -0,174 (p = 0,862)
Imitation von Handpositionen nach Goldberg	MW (SD) Median (Bandbreite)	18,33 (2,16) 19 (10–20)	18,64 (2,94) 19 (8–20)	t = -0,827 (p = 0,408)
Imitation von Fingerstellungen nach Goldberg	MW (SD) Median (Bandbreite)	18,32 (2,3) 19 (7–20)	16,58 (4,06) 18 (3–20)	t = 3,058** (p = 0,003)
KAS-Gesamtwert	MW (SD) Median (Bandbreite)	76,56 (9,17) 80 (20–80)	74,93 (7,2) 77 (38–80)	t = 1,171 (p = 0,244)
KAS-Subtests Imitation	MW (SD) Median (Bandbreite)	38,55 (3,58) 40 (20–40)	37,96 (3,75) 40 (18–40)	t = 0,940 (p = 0,349)
KAS-Subtests Pantomime	MW (SD) Median (Bandbreite)	38,02 (5,97) 40 (0–40)	37,96 (5,16) 38 (2–40)	t = 1,109 (p = 0,270)
KAS-Subtests bukkofazial	MW (SD) Median (Bandbreite)	38,67 (4,27) 40 (12–40)	36,97 (3,95) 38 (20–40)	t = 2,413* (p = 0,017)
KAS-Subtests Hand/Arm	MW (SD) Median (Bandbreite)	37,9 (5,17) 40 (8–40)	37,95 (4,2) 40 (16–40)	t = -0,064 (p = 0,949)

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung;

* p ≤ 0,05;

** p ≤ 0,01;

= Diese beiden Variablen wurden für die Einteilung in die beiden vergleichbaren Gruppen genutzt.

ACL-K = Kurze Aphasie-Check-Liste: Cut-Off < 33

Imitationstest nach Goldberg – Handpositionen: Cut-Off < 18

Imitationstest nach Goldberg – Fingerkonfigurationen: Cut-Off < 17

KAS = Kölner Apraxie Screening: Cut-Off < 77

Soziodemographisch zeigt sich in der aktuellen Stichprobe eine signifikant höhere Anzahl an Männern gegenüber Frauen bei linkshemisphärisch betroffenen Patienten.

Statistische Analysen

Die Auswertung fand unter Verwendung von IBM SPSS Version 25.0 statt. Bei fehlender Normalverteilung wurden die Ergebnisse jeweils mit nichtparametrischen Verfahren überprüft.

Der Einfluss der betroffenen Hemisphäre, der intakten oder gestörten Sprachfunktion und des Alters auf 1) den Imitationstest nach Goldberg (Untertests Handpositionen und Fingerkonfigurationen) sowie 2) den Gesamtwert im KAS wurde regressionsanalytisch ermittelt, wobei die erstgenannten drei Merkmale als unabhängige Variablen festgelegt wurden. Korrelationen zwischen Alter und sprachlichen Leistungen einerseits und den Resultaten der Apraxietests andererseits wurden durch Erstellung von Korrelationskoeffizienten nach Pearson (zweiseitige Hypothese) vorgenommen. Zur Beleuchtung des Zusammenhangs zwischen

Hemisphäre, Alter und Sprachfunktionen auf der einen Seite und den KAS-Untertests auf der anderen Seite wurde ein gemischtes Design für Varianzanalysen mit Messwiederholungen gewählt. Dabei fungierten die Untertests gruppiert zu Domänen (Pantomime versus Imitation) und Effektoren (Bukkofazial versus Arm/Hand) als Innersubjektfaktoren, die Hemisphäre als Zwischensubjektfaktor und Alter sowie sprachliche Leistungen als Kovariaten. Zur Detailbetrachtung wurden zusätzlich die Stimuli des KAS-Untertests „Imitation Bukkofazial“, dem Schema des Upper and Lower Face Apraxia Test [6] folgend, in Gesten der oberen und unteren Gesichtspartie aufgeteilt. Regressionsanalytisch wurde untersucht, wie sich Alter, Sprachfunktionen und die betroffene Hemisphäre auf die Imitationsleistung bei Gesten der oberen und unteren Gesichtspartie auswirken.

► **Tab. 2** Typisierung der links- und rechtshemisphärischen Schlaganfälle in Bezug auf Ätiologie und das arterielle Versorgungsgebiet.

Ätiologie	Patienten		
	LH n = 66	RH n = 73	
Ischämisch	60 (90,9 %)	63 (86,3 %)	1. $\chi^2 = 0,722$ p = 0,395
Hämorrhagisch	6 (9,1 %)	10 (13,7 %)	
Arteriell Versorgungsgebiet*	LH n = 66	RH n = 73	2. $\chi^2 = 0,006$ p = 0,938
Schlaganfälle unter Beteiligung der Arteria cerebri media	54 (81,8 %)	58 (79,4 %)	
Schlaganfälle unter Beteiligung der Arteria cerebri anterior	7 (10,6 %)	4 (5,5 %)	
Schlaganfälle unter Beteiligung der Arteria cerebri posterior	8 (12,1 %)	13 (17,8 %)	

In der Tabelle werden ätiologische Merkmale und die betroffenen arteriellen Versorgungsgebiete der links- und rechtshemisphärischen Schlaganfälle aufgelistet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der links- und rechtshemisphärisch betroffenen Gruppe.

*Da kombinierte Schlaganfälle der Arteria cerebri media/Arteria cerebri anterior und der Arteria cerebri media/Arteria cerebri posterior in getrennter Form aufgeführt werden, addieren sich die Spalten nicht zu 100%.

1. Im χ^2 -Test wurden kontrastiert: Ischämische Schlaganfälle gegen hämorrhagische Schlaganfälle.

2. Im χ^2 -Test wurden kontrastiert: Isolierte Schlaganfälle der Arteria cerebri media gegen kombinierte Schlaganfälle der Arteria cerebri media mit der Arteria cerebri anterior oder posterior und isolierte Schlaganfälle der Arteria cerebri anterior oder posterior.

Ergebnisse

Entsprechend dem Verfahren zur Bildung der beiden gleich großen Untergruppen zeigte sich bezüglich Alter und sprachlichen Leistungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit Schädigung der LH oder der RH (► **Tab. 1**). Patienten beider Gruppen erwiesen sich als sprachlich wenig beeinträchtigt. Je 28,8 % der Patienten nach Schlaganfällen der LH und der RH waren aber laut ACL-K zumindest leicht aphasisch.

25 Patienten (37,9 %) mit Schlaganfällen der LH und 38 Patienten (52,1 %) mit Schlaganfällen der RH wurden von mindestens einem der Testverfahren als apraktisch identifiziert. Acht (12,1 %) Personen aus der Stichprobe der linkshemisphärisch und 23 (31,5 %) aus der Stichprobe rechtshemisphärisch betroffenen Patienten waren sowohl gemäß dem Imitationstest nach Goldenberg für Handpositionen oder Fingerkonfigurationen als auch gemäß dem KAS apraktisch. Dieser Unterschied war signifikant ($\chi^2 = 7,517$, p = 0,006). Laut Imitationstest für Handpositionen oder Fingerkonfigurationen (nach Goldenberg) wurden 17 (25,8 %) Patienten mit einem Schlaganfall der LH und 30 (40,5 %) Patienten mit einem Schlaganfall der RH als apraktisch eingestuft. Die Anzahl der Apraxiediagnosen nach rechtshemisphärischen Schlaganfällen durch den Goldenberg-Imitationstest lag damit tendenziell höher als bei

Patienten mit einem Schlaganfall der LH ($\chi^2 = 3,644$, p = 0,056). Aufgeteilt auf die Untertests Hand- und Fingerimitation ergab sich bei der Imitation der Handpositionen kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Läsionen der LH (13 auffällige Patienten, 19,7 %) und der RH (12 auffällige Patienten, 16,4 %; $\chi^2 = 0,250$, p = 0,617). Dagegen waren bei der Imitation der Fingerkonfigurationen mit 27 Patienten (37,0 %) signifikant mehr Patienten infolge von rechtshemisphärischen Schlaganfällen als linkshemisphärischen Schlaganfällen (10 auffällige Patienten, 15,2 %) beeinträchtigt ($\chi^2 = 8,460$, p = 0,004). Ein ähnliches Muster, nämlich mehr apraktische Patienten in der Gruppe mit einem Schlaganfall der RH (31 Patienten, 42,5,9 %) als in der linkshemisphärischen Gruppe (16 Patienten, 24,2 %), wurde auch für den KAS beobachtet ($\chi^2 = 5,143$, p = 0,023).

Unter Einbezug aller Patienten (n = 139) fanden sich signifikant niedrigere Testergebnisse für die Pantomime des Objektgebrauchs als für die Imitation (F(1,135) = 8,854, p = 0,003; ► **Abb. 1**). Die apraktischen Patienten (n = 63) zeigten dieses Muster aber nicht.

Effekte der Hemisphären

Im Einklang mit bisherigen Befunden in der Literatur zeigte sich auch nach der Kontrolle für sprachliche Auffälligkeiten und Alter eine signifikant stärkere Beeinträchtigung bei der Imitation von Fingerkonfigurationen nach Schlaganfällen der RH, sowohl für die Gesamtgruppe (n = 139; $\beta = -0,268$, t = -3,928, p < 0,001) als auch für die Untergruppe der apraktischen Patienten (n = 63; $\beta = -0,355$, t = -3,292, p = 0,002). Hingegen manifestieren sich keine Hemisphären-Effekte bei der Imitation der Handpositionen, weder bei der Gesamtstichprobe ($\beta = 0,055$, t = 0,866, p = 0,388)

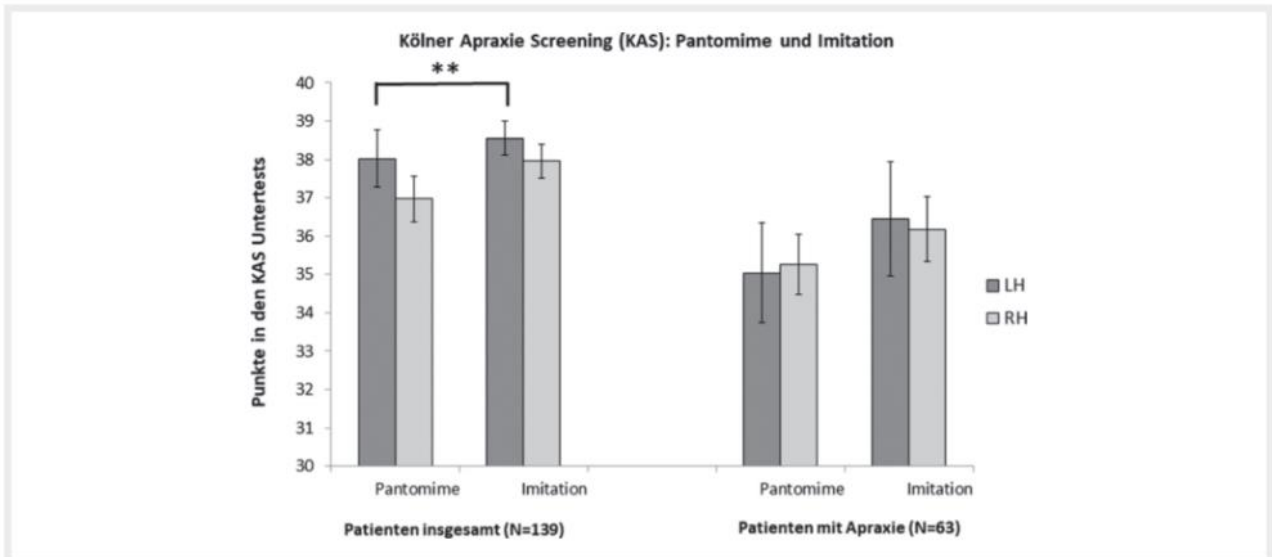
= Diese beiden Variablen wurden für die Einteilung in die beiden vergleichbaren Gruppen genutzt.

* p ≤ 0,05;

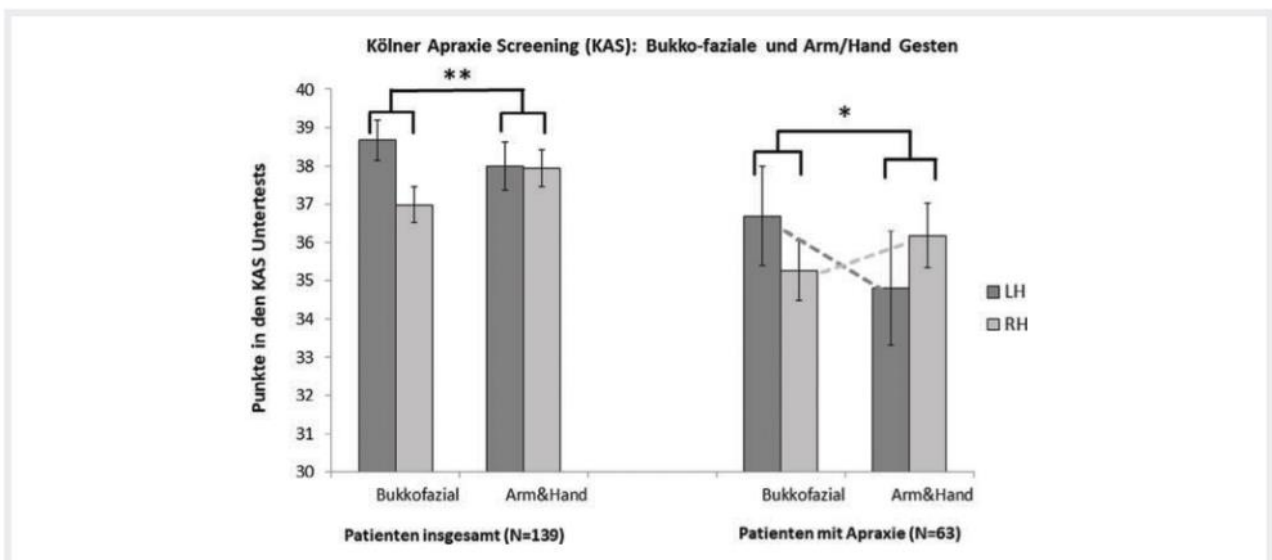
= Diese beiden Variablen wurden für die Einteilung in die beiden vergleichbaren Gruppen genutzt.

** p ≤ 0,01;

* p ≤ 0,05;



► **Abb. 1** Punktwerte aller Patienten mit linkshemiphrischen und rechtshemiphrischen Schlaganfällen (n = 139) in den KAS- Untertests Imitation und Pantomime (links) und die entsprechenden Punktwerte der Untergruppe der apraktischen Patienten (n = 63, rechts). Der Fehlerindikator entspricht dem Standardfehler.

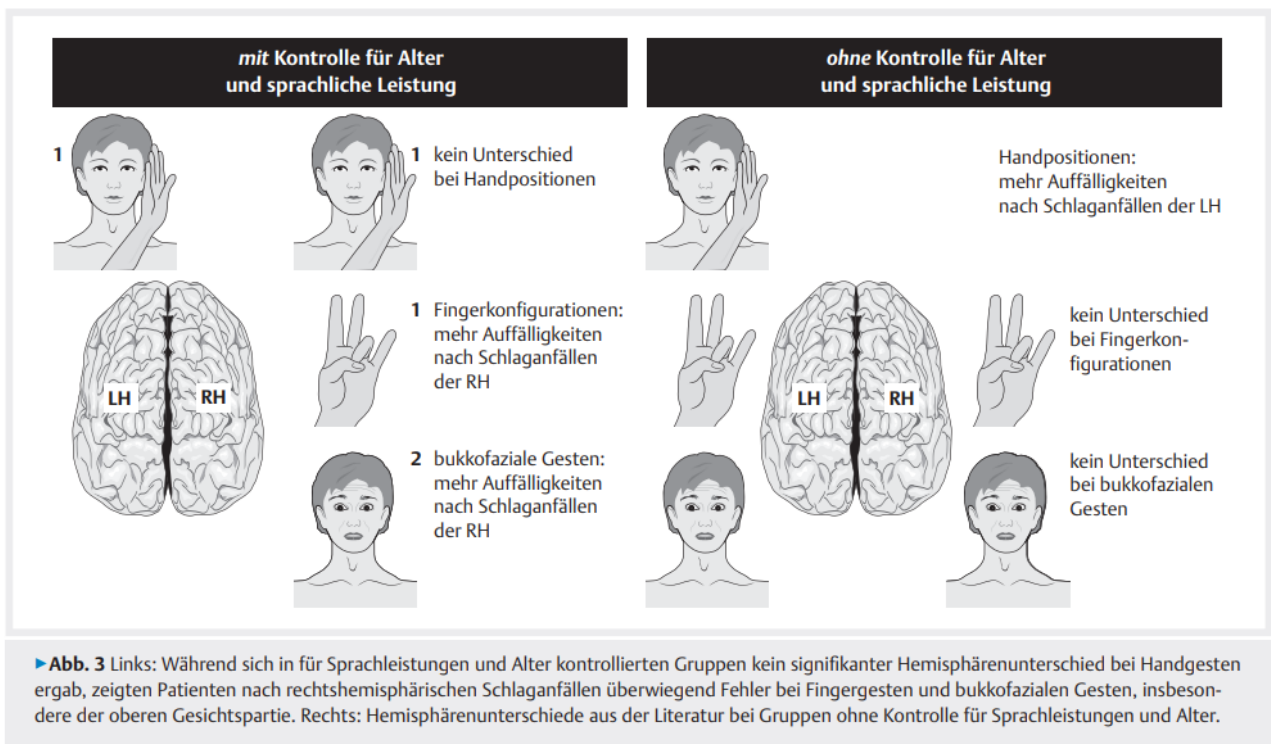


► **Abb. 2** Punktwerte aller Patienten mit linkshemiphrischen und rechtshemiphrischen Schlaganfällen (n = 139) in den KAS- Untertests Bukkofazial und Arm/Hand (links) und die entsprechenden Punktwerte der Untergruppe der apraktischen Patienten (n = 63, rechts). Der Fehlerindikator entspricht dem Standardfehler.

noch bei der apraktischen Subgruppe ($\beta = 0,131$, $t = 1,363$, $p = 0,178$).

Bei der Gesamtstichprobe resultierte der Hemisphären-Effekt beim KAS ($\beta = -0,115$, $t = -1,990$, $p = 0,049$) daher, dass Patienten mit Schlaganfällen der RH bei bukkofazialen Aufgaben geringere Punktzahlen als bei Aufgaben mit Einsatz von Arm und Hand erzielten – im Gegensatz zu Patienten mit Schlaganfällen der LH (► **Abb. 2**, ► **Abb. 3**). Dieses signifikante Muster fand sich für alle Patienten ($n = 139$; $F[1,135] = 9,859$, $p = 0,002$) und auch für die apraktischen Patienten ($n = 63$; F

$[1, 59] = 5,160$, $p = 0,027$). Weitere Auswertungen brachten ebenfalls zutage, dass die Imitation bukkofazialer Gesten der oberen Gesichtshälfte bei der Gruppe Patienten mit rechtshemiphrischen Schlaganfällen ($\beta = -0,186$, $t = -2,402$, $p = 0,018$) schlechter ausfiel, wohingegen Gesten unter Gebrauch der unteren Gesichtshälfte keine Hemisphären-Unterschiede aufwiesen. Ebenso verhielt es sich in der Gruppe der apraktischen Patienten: der Unterschied der Hemisphären fand sich nur für die Gesten der oberen Gesichtshälfte ($\beta = -0,241$, $t = -2,005$, $p = 0,05$).



Effekte der sprachlichen Leistungen

Erwartungsgemäß erwies sich die sprachliche Leistung in der Gruppe aller Patienten als Prädiktor für apraktische Defizite. Am prägnantesten war der Einfluss auf den KAS-Gesamtscore ($\beta = 0,691$, $t = 11,889$, $p < 0,001$), gefolgt von der Imitation der Handpositionen ($\beta = 0,5977$, $t = 9,247$, $p < 0,001$) und der Imitation von Fingerkonfigurationen ($\beta = 0,411$, $t = 5,977$, $p < 0,001$). Dieses Muster der Prädiktion durch die sprachlichen Auffälligkeiten konnte so für die Gruppe der apraktischen Patienten repliziert werden: Einfluss der Sprachleistung auf die Ergebnisse im KAS ($\beta = 0,725$, $t = 8,518$, $p < 0,001$), bei der Imitation der Handpositionen ($\beta = 0,529$, $t = 6,143$, $p < 0,001$) und bei der Imitation von Fingerkonfigurationen ($\beta = 0,341$, $t = 3,157$, $p < 0,001$).

Ein differenzieller Effekt zeigte sich bei den motorischen Domänen. In der Gesamtgruppe ($F[1, 135] = 22,753$, $p < 0,01$) und in der Gruppe der apraktischen Patienten ($F[1, 59] = 14,535$, $p < 0,01$) wirkten sich sprachliche Auffälligkeiten auf die Pantomime gravierender aus als auf die Imitationsleistungen.

Effekte des Alters

Wenn auch in geringerem Ausmaß als verringerte sprachliche Leistungen reduzierte hohes Alter in der Gruppe aller Schlaganfall-Patienten die Leistungen in allen drei Apraxietests. Am stärksten trat der Effekt bei den Fingerkonfigurationen ($\beta = -0,324$, $t = -4,715$, $p < 0,001$) auf, nur leicht abgeschwächt bei den Handpositionen ($\beta = -0,232$, $t = -3,606$, $p < 0,001$) und beim KAS-Gesamtscore ($\beta = -0,179$, $t = -3,078$, $p = 0,003$). Bei den apraktischen Patienten fand sich ebenfalls eine signifikante altersbedingte Leistungsabnahme bei den Fingerkonfigurationen ($\beta = -0,305$, $t = -2,839$, $p = 0,006$), den Handpositionen ($\beta = -0,256$, $t = -2,678$, $p = 0,010$) und dem KAS ($\beta = -0,213$,

$t = -2,52$, $p = 0,014$). Alter hatte keinen (differenziellen) Einfluss auf die motorischen Domänen oder die Effektoren.

Diskussion

Da hinreichend anerkannt ist (und in der aktuellen Untersuchung wieder bestätigt wurde), dass sich Alter und sprachliche Leistungen auf apraktische Defizite auswirken, standen im Fokus dieser Untersuchung zur Prävalenz und den Charakteristika apraktischer Defizite bei links- und rechtshemisphärischen Schlaganfall-Patienten zwei Gruppen (LH $n = 66$, RH $n = 73$) mit ähnlichem Alter und einer vergleichbaren sprachlichen Leistungsfähigkeit (► **Tab. 1**). Nach Kontrolle der Variablen Alter und Sprachleistung fand sich eine bemerkenswert hohe Anzahl rechtshemisphärischer Patienten mit Apraxie. Hierzu trug wesentlich bei, dass Patienten mit Schädigung der RH bei der Imitation von Fingergesten mehr Fehler zeigten als Patienten mit Schädigung der LH. Außerdem produzierten Patienten mit Läsionen der RH verglichen mit Patienten mit Läsionen der LH bei den bukkofazialen Items im KAS mehr Fehler, was zu einem niedrigeren Gesamtergebnis beim KAS führte (► **Abb. 3**). Dabei waren die Gesten, die den Einsatz der oberen Gesichtspartie erforderten, signifikant stärker betroffen. Neben diesen aufgaben- und effektorspezifischen Effekten hatte wahrscheinlich auch die Kontrolle für den Einflussfaktor Sprachleistung einen Effekt auf die Prävalenz apraktischer Defizite bei der aktuellen Stichprobe von Patienten mit Schlaganfällen der RH ($n = 73$). Durch die Auswahl von Schlaganfall-Patienten mit ähnlicher sprachlicher Beeinträchtigung gemäß der ACL-K kam es für die Patienten mit Schlaganfällen der RH zu einer Selektion der stärker betroffenen Patienten. Die aus der ursprünglichen Stichprobe ($n = 100$) ausgewählten 73 Patienten mit einem Schlaganfall der RH hatten einen

durchschnittlichen ACL-K-Punktwert von 33,3 (►Tab. 1). Dieser Punktwert entspricht dem Median der rechtshemisphärischen Patienten mit Apraxie nach dem Goldenberg-Imitationstest (n = 34, siehe ►Tab. 1 in 7). Hingegen liegt der abgeglichene durchschnittliche ACL-K-Punktwert von 33,1 (►Tab. 1) bei den 66 Patienten mit einem Schlaganfall in der LH näher an dem Median der Patienten ohne Apraxie (31,7) aus der ursprünglichen Stichprobe von 186 Patienten mit linkshemisphärischem Schlaganfall. Dies bedeutet aber auch, dass beim Vergleich zu Patienten mit Schlaganfällen in der LH das Ausmaß apraktischer Defizite bei Patienten mit rechtshemisphärischen Schlaganfällen unterschätzt wird, wenn nicht – wie in der vorliegenden Untersuchung – für das Ausmaß sprachlicher Auffälligkeiten kontrolliert wird. Umgekehrt müssen weitere Studien zeigen, ob die allgemein bekannten, relevanten apraktischen Defizite bei Patienten mit Schlaganfällen der LH nur eine Konsequenz der häufigen aphasischen Störungen dieser Patientengruppe sind oder auch unabhängig von Sprachbeeinträchtigungen auftreten [12].

Der Hauptbefund der aktuellen Untersuchung ist die vergleichbare Prävalenz von apraktischen Defiziten (sowohl im Bereich der Pantomime als auch der Imitation) bei Schlaganfällen der LH und der RH, wenn für den Einfluss des Alters und des sprachlichen Funktionsniveaus kontrolliert wird. Hierbei konnte die in der Literatur beschriebene Bedeutung der rechten Hemisphäre für die Imitation von Fingergesten [16, 17, 22] durch die aktuellen Ergebnisse bestätigt werden.

Während bei den vorliegenden Daten ein relativ homogener Einfluss des Alters auf alle Apraxietests evident ist, berichtet eine Studie mit 776 Schlaganfall-Patienten eine höhere Prävalenz von Apraxien mit steigendem Alter bei manuellen, aber nicht bei oralen Gesten [11]. In einer anderen groß angelegten Vorarbeit wurden mit zunehmendem Alter nicht mehr Patienten mit Apraxie beobachtet [10].

Unabhängig von der geschädigten Hemisphäre war in der untersuchten Patientenpopulation die Pantomime schwerer betroffen als die Imitation. Mit zunehmenden sprachlichen Auffälligkeiten reduzierte sich die Imitations-, aber vor allem die Pantomime-Leistung beider Patientengruppen.

Die aktuellen Befunde, dass Pantomimedefizite stärker als Imitationsdefizite ausgeprägt und enger mit sprachlichen Auffälligkeiten assoziiert sind, sind kongruent mit vielen Vorarbeiten [12, 14, 23–25]. Eine intensivere Beteiligung des semantischen Systems an der Pantomime als Repertoire bedeutungsvoller Gesten kommt für den zweiten Punkt als eine der Ursachen infrage [5].

Im Hinblick auf die Effektoren fielen spezifische Beeinträchtigungen der Patienten mit Schlaganfällen der RH bei den bukkofazialen Gesten auf. Das Ergebnis steht im Einklang mit den Untersuchungen zur bukkofazialen Imitation von Bizzozero et al. [6]. Dort wiesen Patienten nach einem Schlaganfall der LH mehr Apraxien der unteren (68 %) als der oberen (46 %) Gesichtshälfte auf, wohingegen bei Patienten nach Schlaganfällen der RH Apraxien der oberen (44 %) gegenüber der unteren (38 %) Gesichtshälfte überwogen. Bei der detaillierten Analyse der in unserer Studie verwendeten KAS-Items im Untertest „Imitation Bukkofazial“ waren Patienten nach Schlaganfällen der RH ebenfalls bei Gesten der oberen Gesichtspartie signifikant schlechter bei Gesten der unteren Gesichtspartie. In einer Folgestudie [28]

postulierten die Autoren ein theoretisches Modell der bukkofazialen Apraxie, das auf der Annahme beruht, dass bukkofaziale Gesten bihemisphärisch in einem verzweigten Netzwerk repräsentiert sind (im Gegensatz zu Arm/Hand-Gesten, die asymmetrisch in der motor-dominanten linken Hemisphäre repräsentiert sind). Bei einer fokalen hemisphärischen Schlaganfallläsion können somit andere links- und rechtshemisphärische Regionen zumindest zum Teil die Verarbeitung bukkofazialer Gesten im Sinne eines Ausgleichsmechanismus aufrechterhalten. Hierbei ist die bihemisphärische Innervation der oberen Gesichtsmuskulatur besonders ausgeprägt. Entsprechend finden sich für Patienten mit links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen in der Literatur ähnliche Prävalenzen für die Apraxie der oberen Gesichtshälfte (LH: 46 %, RH: 44 %, Bizzozero et al. [6]). Durch die hier vorgenommene Kontrolle für Alter und sprachliche Leistungen verschiebt sich aber die Häufigkeit von bukkofazialen Defiziten, sodass nun Patienten mit rechtshemisphärischem Schlaganfall – gerade auch für die obere Gesichtspartie – auffälliger sind.

Die Befunde, dass Patienten mit rechtshemisphärischem Schlaganfall insbesondere bei der Imitation von Fingerkonfigurationen und von bukkofazialen Gesten der oberen Gesichtspartie beeinträchtigt sind, replizieren Vorbefunde [6, 17] und unterstreichen somit die Validität der aktuellen Ergebnisse. Die ausgeprägten Defizite bei der Imitation von Fingerkonfigurationen bei Patienten mit Schlaganfällen der rechten Hemisphäre sprechen für eine relevante Beteiligung räumlich-visueller Verarbeitungsprozesse und des visuellen Arbeitsgedächtnisses bei diesem Gestentyp [15, 16] und der vermehrten Beeinträchtigung der genannten Funktionen nach rechtshemisphärischen Schlaganfällen [27]. Auch wenn dem visuellen Neglect nach rechtshemisphärischen Läsionen eine Bedeutung zugeschrieben wird [30], ist dies zumindest nicht die ausschließliche Ursache [28]. Nach Kontrolle des Einflusses von Alter und sprachlicher Leistung ist von einer relevanten Anzahl apraktischer Patienten mit einem Schlaganfall der RH auszugehen, sodass zum einen diese Einflussfaktoren bei zukünftigen Apraxie-Studien dokumentiert und berücksichtigt werden sollten, zum anderen in der Rehabilitation nach rechtshemisphärischem Schlaganfall auch eine Diagnostik (und ggf. Behandlung) apraktischer Defizite erfolgen sollte.

Des Weiteren wird durch die hier nochmals bestätigte enge Verknüpfung von Praxis und Sprache eine Notwendigkeit zum Einsatz nonverbaler Materialien und Instruktionen bei Apraxie-Testungen betont. Eine ausreichende Expositionszeit und Anzahl von Beispieltitems erscheint zur Sicherung der Validität vielversprechend. Bei der Testung auf Störungen der Pantomime des Objektgebrauchs ist es aber besonders schwierig, den Einfluss von sprachlicher Leistung bzw. sprachlicher Defizite auf die Pantomime-Leistung zu reduzieren. Im Hinblick auf die Test-Stimuli ist eine Präsentation der tatsächlichen Objekte bei der Pantomime des Objektgebrauchs vorstellbar. Dadurch erhöht sich der Aufforderungscharakter, jedoch ist sicherzustellen, dass der Patient den Objektgebrauch nur pantomimisch darstellt und nicht tatsächlich durchführt, indem er die Objekte in die Hand nimmt. Als alternative Antwortoption ist statt einer aktiven Pantomime-Bewegung eine Zuordnung der Objekt-Stimuli zu Bildmaterial, das entweder die zum Objekt passende Handlung (z.B. hämmern) oder den zum Objekt passenden Gegenstand (z.B. Nagel)

zeigt, denkbar [29], wobei hier, genau genommen, die Gestenerkennung, jedoch nicht die Durchführung geprüft wird.

Die Aussagekraft der aktuellen Untersuchung wird durch einige Punkte eingeschränkt. Leider ist es nicht gelungen, vergleichbare Neglect-Testungen für alle Patienten zu erhalten. Hierbei ist anzumerken, dass Zusammenhänge zwischen Neglect (-schwere) und Fingerimitation bei rechtshemisphärischen Schlaganfällen bereits beschrieben wurden [15,16]. Ebenso wurde in der aktuellen Studie die qualitative und quantitative Ausprägung von weiteren kognitiven Defiziten und damit deren mögliche Auswirkungen auf apraktische Symptome nicht systematisch erfasst [vgl. 11]. Dabei spielten unterschiedliche klinische Standards der beteiligten Institutionen eine Rolle. Schließlich lagen nur unzureichende Bildgebungsdaten bzw. Daten zur Schlaganfallschwere vor, sodass diese in der aktuellen Untersuchung nicht ausreichend berücksichtigt werden konnten. Dies wird aber für künftige Studien als notwendig erachtet.

Take home message

1. Nach Kontrolle der Einflussfaktoren Alter und Sprachleistung findet sich eine relevante Anzahl apraktischer Patienten nach rechtshemisphärischen Schlaganfällen.
2. Patienten mit Schlaganfällen der rechten Hemisphäre machen vor allem bei der Imitation von Fingerkonfigurationen und bukkofazialen Gesten, insbesondere bei Gesten der oberen Gesichtspartie, apraktische Fehler.
3. Unabhängig von der geschädigten Hemisphäre wirken sich hohes Alter und vor allem sprachliche Auffälligkeiten auf alle Praxis-Tests negativ aus, wobei die Beeinträchtigung sprachlicher Funktionen die Pantomime des Objektgebrauchs stärker als die Imitation beeinflusst.

Interessenkonflikt

Gereon Fink, Elke Kalbe, Josef Kessler und Peter Weiss-Blankenhorn erhalten Autorenhonorare vom Hogrefe-Verlag für den KAS, der als Screening-Instrument für Patienten mit linkshemisphärischer Ischämie entwickelt wurde.

Literatur

- [1] Dovern A, Fink GR, Weiss PH. Diagnostik und Therapie der Gliedmaßenapraxie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011; 79 (6): 345–357
- [2] Poeck K. The clinical examination for motor apraxia. *Neuropsychologia* 1986; 24 (1): 129–134
- [3] Bieńkiewicz MMN, Brandi M-L, Goldenberg G et al. The tool in the brain: Apraxia in ADL. Behavioral and neurological correlates of apraxia in daily living. *Front Psychol* 2014; 5 (353): 1–13
- [4] Goldenberg G. Apraxien. *Aktuelle Neurologie* 2008; 35 (01): 43–48
- [5] Goldenberg GA. Fortschritte der Neuropsychologie. Apraxien. (Vol. 10, 1. Aufl.). Thöne-Otto A, Flor H, Gauggel S, Lautenbacher S, Niemann H, Hrsg. Göttingen: Hogrefe; 2011 : 11–15
- [6] Bizzozero I, Costato D, Della Sala S et al. Upper and lower face apraxia: Role of the right hemisphere. *Brain* 2000; 123: 2213–2230
- [7] Wirth K, Held A, Kalbe E et al. A new diagnostic tool for apraxia in patients with right-hemisphere stroke: The revised cologne apraxia screening (KAS-R). *Fortschr Neurol Psychiatr* 2016; 84 (10): 634–640
- [8] Hedden T, Gabrieli JDE. Insights into the ageing mind: A view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5 (2): 87–96
- [9] Patel MD, Coshall C, Rudd AG et al. Cognitive impairment after stroke: Clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatrics Soc* 2002; 50 (4): 700–706
- [10] Donkervoort M, Dekker J, van den Ende E et al. Prevalence of apraxia among patients with a first left hemisphere stroke in rehabilitation centres and nursing homes. *Clin Rehabil* 2000; 14 (2): 130–136
- [11] Pedersen PM, Jorgensen HS, Kammersgaard LP et al. Manual and oral apraxia in acute stroke, frequency and influence on functional outcome: The Copenhagen Stroke Study. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80 (9): 685–692
- [12] Weiss PH, Ubben SD, Kaesberg S et al. Where language meets meaningful action: A combined behavior and lesion analysis of aphasia and apraxia. *Brain Struct Funct* 2016; 221 (1): 563–576
- [13] De Renzi E, Motti F, Nichelli P. Imitating gestures. A quantitative approach to ideomotor apraxia. *Arch Neurol* 1980; 37 (1): 6–10
- [14] Goldenberg G, Randerath J. Shared neural substrates of apraxia and aphasia. *Neuropsychologia* 2015; 75: 40–49
- [15] Goldenberg G. Defective imitation of gestures in patients with damage in the left or right hemispheres. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61 (2): 176–180
- [16] Goldenberg G. Matching and imitation of hand and finger postures in patients with damage in the left or right hemispheres. *Neuropsychologia* 1999; 37 (5): 559–566
- [17] Goldenberg G, Strauss S. Hemisphere asymmetries for imitation of novel gestures. *Neurology* 2002; 59 (6): 893–897
- [18] Timpert DC, Weiss PH, Vossel S et al. Apraxia and spatial inattention dissociate in left hemisphere stroke. *Cortex* 2015; 71: 349–358
- [19] Weiss PH, Kalbe E, Kessler J et al. KAS: Kölner Apraxie Screening. Göttingen: Hogrefe; 2013
- [20] Infield RC. The assessment and analysis of handedness. *The Edinburgh Inventory. Neuropsychologia* 1971; 9 (1): 97–113
- [21] Kalbe E, Reinhold N, Kessler J. Kurze Aphasie-Check-Liste (ACL-K). Kerpen: UCB-Pharma GmbH; 2002
- [22] Achilles EIS, Fink GR, Fischer MH et al. Effect of meaning on apraxic finger imitation deficits. *Neuropsychologia* 2016; 82: 74–83
- [23] Goldenberg G. Pantomime of object use: A challenge to cerebral localization of cognitive function. *Neuroimage* 2003; 20 (Suppl 1): 101–106
- [24] Goldenberg G, Hermsdorfer J, Glindemann R et al. Pantomime of tool use depends on integrity of left inferior frontal cortex. *Cereb Cortex* 2007; 17 (12): 2769–2776
- [25] Heath M, Roy EA, Westwood D et al. Patterns of apraxia associated with the production of intransitive limb gestures following left and right hemisphere stroke. *Brain Cogn* 2001; 46 (1–2): 165–169
- [26] Della Sala S, Maistrello B, Motto C et al. A new account of face apraxia based on a longitudinal study. *Neuropsychologia* 2006; 44 (7): 1159–1165
- [27] Halligan PW, Fink GR, Marshall JC et al. Spatial cognition: Evidence from visual neglect. *Trends in Cognitive Sciences* 2003; 7 (3): 125–133
- [28] Ubben SD, Fink GR, Kaesberg S et al. Deficient allo-centric visuo-spatial processing contributes to apraxic deficits in sub-acute right hemisphere stroke. *J Neuropsychol*; 221 (1): 563–576 2020, im Druck: doi: 10.1111/jnp.12191.
- [29] Rothi LJG, Heilman KM, Watson. Pantomime comprehension and ideomotor apraxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48 (3): 207–210
- [30] Goldenberg G, Münsinger U, Karnath H-O. Severity of neglect predicts accuracy of imitation in patients with right hemisphere lesions *Neuropsychologia* 2009; 47 (13): 2948–2952

2.2 Studie II

Latarnik, S., Stahl, J., Vossel, S., Grefkes, C., Fink, G. R. & Weiss, P. H. (2022).

The impact of apraxia and neglect on early rehabilitation outcome after stroke

Journal of Neurological Research and Practice, 4(1), 46

DOI: 10.1186/s42466-022-00211-x

RESEARCH ARTICLE

Open Access



The impact of apraxia and neglect on early rehabilitation outcome after stroke

S. Latarnik^{1,2*} , J. Stahl³, S. Vossel^{2,3}, C. Grefkes^{1,2}, G. R. Fink^{1,2} and P. H. Weiss^{1,2}

Abstract

Background: This study aims to characterize the impact of apraxia and visuospatial neglect on stroke patients' cognitive and functional outcomes during early rehabilitation. Prior work implies an unfavorable effect of visuospatial neglect on rehabilitation; however, previous findings remain ambiguous and primarily considered long-term effects. Even less is known about the impact of apraxia on rehabilitation outcomes. Although clinicians agree on the significance of the first few weeks after stroke for the course of rehabilitation, studies exploring the impact of neglect and apraxia in this early rehabilitation period remain scarce.

Methods: Based on a screening of 515 hospitalized stroke patients from an early rehabilitation ward, 150 stroke patients (75 left-hemispheric strokes, 75 right hemispheric strokes) fulfilled the inclusion criteria and were enrolled in this observational, longitudinal study. The patients' cognitive and functional statuses were documented at admission to the early rehabilitation ward and discharge. Also, detailed apraxia and neglect assessments were performed at mid-term. The predictive values of age and apraxia and neglect severity (as reflected in two components from a principal component analysis of the neglect and apraxia assessments) for cognitive and functional outcomes at discharge were evaluated by multiple regression analyses.

Results: Besides the expected influence of the respective variables at admission, we observed a significant effect of apraxia severity on the cognitive outcome at discharge. Moreover, neglect severity predicted the Early Rehabilitation Barthel Index (Frühreha-Barthel-Index) at discharge. Supplementary moderator analysis revealed a differential effect of neglect severity on the cognitive outcome depending on the affected hemisphere.

Conclusion: Data indicate a strong association between apraxia and visuospatial neglect and early rehabilitation outcomes after stroke.

Keywords: Apraxia, Neglect, Stroke, Outcome, Rehabilitation

Introduction

Given the increasing prevalence of stroke, its debilitating effects, and the following socioeconomic burden, improving the effects of rehabilitation on functional and cognitive outcomes remains a challenge. To this end, previous studies intended to identify predictors of stroke outcome.

Typical factors related to recovery after stroke are lesion size and location, age, sex, education, and depression [3, 45]. Furthermore, the stroke patients' cognitive status may influence the functional outcome: While some studies found that general cognitive functioning impacted rehabilitation outcomes [26], others showed that the prevalence and recovery of cognitive deficits after stroke depended on the cognitive domain affected [10], which include orientation, speech, praxis, attention, visuospatial abilities, processing speed, and executive functions. Specifically, executive functions and problem-solving are predictive of motor outcome [17], while verbal memory

*Correspondence: Sylvia.Latarnik@uk-koeln.de

¹ Department of Neurology, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne, University of Cologne, 50924 Cologne, Germany
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

and fluency predict future independence in ambulation, and visuo-constructive abilities predict community ambulation [37].

Among the neuropsychological stroke sequelae, visuospatial neglect is relatively well examined. Neglect is defined as a failure to report, respond, or orient to contralesional stimuli that is not caused by primary perceptual or sensorimotor deficits [25]. The reported prevalence of neglect is approximately 30% in acute left hemisphere (LH) stroke and 50% in acute right hemisphere (RH) stroke patients [7]. Notably, most studies on neglect exclusively investigated patients suffering from RH stroke. The majority of these studies documented relevant effects of neglect on the functional outcomes after stroke, e.g., slower recovery and prolonged rehabilitation [8], more significant caregiver burden [6], more severely impaired activities of daily living (ADL, [14]), and poorer functional outcome [29]. Importantly, most previous studies on neglect and stroke recovery focused on long-term effects [2].

Apraxia is the inability to perform specific and pre-defined actions or learned and purposeful movements. These impairments cannot be (fully) explained by sensory, motor, and other cognitive deficits, affecting task comprehension, stimulus recognition, or response implementation [9]. While most apraxia studies focused on patients with LH lesions, increasing evidence suggests that lesions to both hemispheres can result in apraxia [32]. The prevalence of apraxia is approx. 30–50% after LH and 8–20% after RH stroke [39]. Although some previous studies suggested an impact of apraxia on functional outcomes, the results remain ambiguous: According to some studies, apraxia led to more pronounced ADL impairments [11], a more significant caregiver burden [16], and a poorer functional outcome [46]. In contrast, other studies failed to show a relevant effect of bucco-facial or limb apraxia on functional outcomes after stroke [39]. It is noteworthy that the apraxia studies markedly varied about the sample size, the definition of apraxia, and the apraxia assessments. In this study, we operationalized apraxia by the affected motor domains (pantomime, imitation) and effectors (finger, arm/hand, bucco-facial) and assessed the apraxic deficits accordingly [13].

The objective of this study was to investigate the impact of apraxia and neglect on the cognitive and functional outcomes after LH and RH stroke [5] within the short period of the early rehabilitation programs (2 or 3 weeks, see below). Moreover, since most previous studies focused on one or only a few variables [35, 43] and stroke rehabilitation is a complex and multi-faceted process, we aimed to assess the effects of multiple variables on the cognitive and functional outcome after stroke.

Therefore, relatively large left and right hemisphere stroke patient samples (75 LH stroke patients and 75 RH stroke patients) were tested, permitting the examination of potentially differential effects of neglect and apraxia on rehabilitation outcomes.

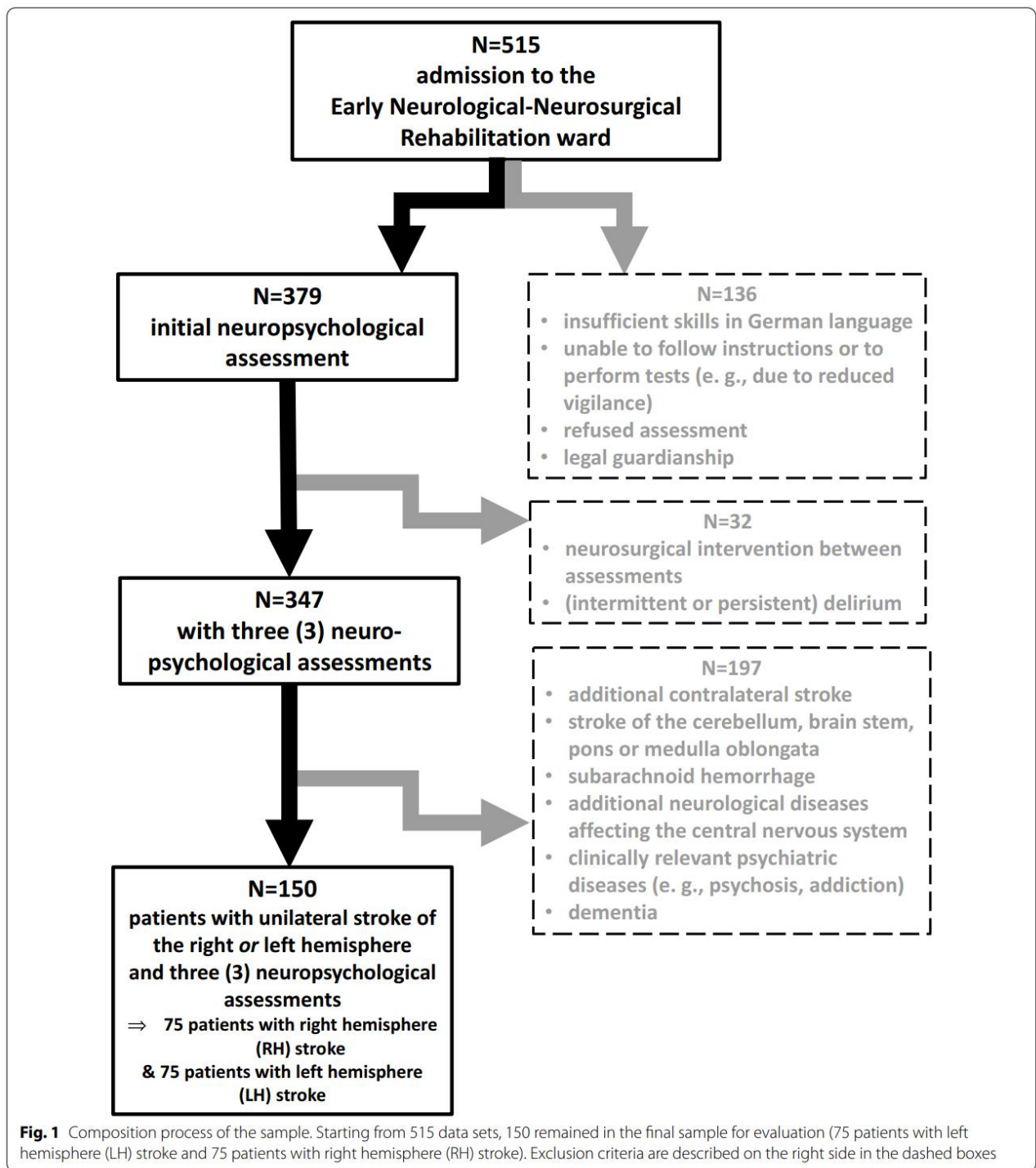
Methods

Setting and sample

This study followed the principles of the Declaration of Helsinki in its current version from October 2013 (Fortaleza, Brasilia). Data were analyzed retrospectively from the medical records compiled between November 2017 and October 2020 at the Department of Neurology of the University Hospital Cologne. All patients were enrolled in the Neurological-Neurosurgical Early Rehabilitation program for acute to early subacute stroke patients established in Germany [42]. Only patients with an Early Rehabilitation Barthel Index [41] of less than 30 are eligible for this program. The patients receive at least 300 min of therapy per day, including specialized nursing, physical, occupational, and speech therapy. On average, patients are included in the early rehabilitation program for 2–3 weeks before being transferred to standard in-patient or out-patient rehabilitation centers, their nursing homes, or their home. The usual duration of the early rehabilitation in our department is two weeks for patients without invasive interventions and three weeks for patients after invasive interventions (e.g., thrombectomy). There was some variation regarding the duration of the early rehabilitation program due to holidays, weekends, and extra days compensating for medically necessary pauses. In our sample of 150 acute to sub-acute stroke patients, 110 patients were enrolled in the 2-week program and 40 patients were enrolled into the 3-week program. Thus, most patients stayed in the program for 14 days only, where the behavioural and neuropsychological assessments were usually performed on day 2 and the last 2–3 days of the program.

In total, the medical records of 515 patients were screened. An initial neuropsychological assessment was available for 379 patients since these patients had sufficient command of German, could follow instructions, did not refuse the assessment, and were not under legal guardianship (see Fig. 1).

A further 32 patients were excluded because a neurosurgical intervention or an (intermittent or persistent) delirium interfered with the neuropsychological follow-up assessments. Of the remaining 347 patients who underwent (at least in part) the three neuropsychological assessments at admission, at mid-term, and at discharge, 150 patients suffered from a hemispheric ischemic or hemorrhagic stroke and did not present with any of the following exclusion criteria: age >90 years, additional



contralateral stroke, a clinically relevant stroke of the cerebellum, brain stem, pons, or medulla oblongata, subarachnoid hemorrhage, other neurological diseases affecting the central nervous system, clinically relevant psychiatric diseases (e.g., psychosis, addiction, major

depression), and dementia. Data of patients with previous strokes of the same hemisphere or an ipsilateral cerebellar stroke without motor symptoms (ataxia and intentional tremor) of the hand involved in the testing were not excluded, as well as patients suffering post-stroke

depression. Table 1 shows the demographic and clinical features of the final sample (n = 150).

Assessments

Handedness was assessed by the Edinburgh Handedness Questionnaire [38].

Three different parameters for functional outcome after stroke were employed: The National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS), the German Early Rehabilitation Barthel Index (Frühreha-Barthel-Index, FRBI), and the composite score of the Functional Independence Measure (FIM) and Functional Assessment Measure (FAM). The NIHSS is a standard evaluator-based score to describe the severity of stroke symptoms [19]. It contains 11 items (each 0–max. 4 points); higher scores represent more severe impairments (total score 0–max. 42). The FRBI is based on the Barthel Index (BI) comprising 10 items (total score 0–max. 100, [34]) plus seven additional items with possible negative scores 0 to – 325 [41]. The FIM estimates disability in terms of caregivers' burden considering motor and cognitive functions/deficits [20]. It covers 18 items (total score 0–max. 126). Commonly, the FIM is used together with the FAM [21], contributing

additional information about psychosocial functions. The FAM consists of 13 items (total score 0–max. 42).

The cognitive status of the stroke patients was tested using the Cologne Neuropsychological Screening for Stroke Patients (KöpSS) [28], specifically with the KöpSS versions A and B at admission and discharge, respectively. The KöpSS can be performed even by severely impaired patients and examines the general cognitive performance level and seven relevant cognitive domains. Multiple subtasks assess each domain. Cut-off values exist for each domain and subtask. Overall, the cut-off value indicating cognitive impairment is set at ≤ 98 (of max. 108). In the current study, we applied a modified version of the KöpSS to avoid duplicate testing of cognitive functions by the KöpSS and the below-described apraxia and neglect assessments. Furthermore, KöpSS-items that required writing with the right hand or bimanual movements could not be performed by the right-handed stroke patients with motor impairments. The modified KöpSS (total score 0–max. 70) still encompassed 5 domains (orientation, language without the writing subtask, calculation, memory, attention and executive functions).

Table 1 Demographic and clinical information of the current stroke patients sample (n = 150)

Gender	Male	71 (47.3%)
	Female	79 (52.7%)
Age	Mean \pm standard deviation	68.9 \pm 13.9
	range	30–90
	Percentile 25	59
	Median	72
	Percentile 75	79
Education in years	Mean \pm standard deviation	12.7 \pm 3.5
	range	5–21
	Percentile 25	11
	Median	13
	Percentile 75	16
Affected hemisphere	Left	75 (50%)
	Right	75 (50%)
Stroke type	Ischemic	118 (78.7%)
	Hemorrhagic	32 (21.3%)
Stroke territory	Anterior cerebral artery (ACA)	5 (3.3%)
	Middle cerebral artery (MCA)	134 (89.3%)
	Posterior cerebral artery (PCA)	1 (0.7%)
	ACA and MCA combined	6 (4%)
	MCA and PCA combined	4 (2.7%)
Time post-stroke (days) [at admission to the early rehabilitation program]	Mean \pm standard deviation	5 \pm 3.1
	Range	1–21
	Percentile 25	3
	Median	5
	Percentile 75	6

Apraxic deficits were assessed with the Cologne Apraxia Screening (KAS) [48] and the finger imitation test by Goldenberg [18]. The KAS (20 items, total score 0–max. 80, cut-off ≤ 76) comprises tasks that assess pantomiming the use of objects and imitation and include bucco-facial and arm/hand gestures resulting in four subtests (bucco-facial pantomime, arm/hand pantomime, bucco-facial imitation, arm/hand imitation). Patients are instructed to perform the pantomime corresponding to an object or imitate the presented gesture. All stimuli (objects, gestures to be imitated) are presented using photos. Patients with RH stroke were assessed with the KAS-R, a shorter version of the KAS (12 items, total score 0–max. 48, cut-off ≤ 46) with mirror-inverted stimuli that facilitate the spatial perception of the presented material [52]. For reasons of comparability, the raw scores of both KAS versions were transformed to a relative score for analysis (relative score = raw score * 100/maximally possible score). The Goldenberg Finger Imitation Test consists

of 10 finger configurations that the patient should imitate with the ipsilesional hand in a mirror-like fashion after a demonstration by the examiner. For each item, 2 points are allocated for an immediate correct response, 1 point if the second attempt is successful, and 0 points if the patient fails on both attempts (total score 0–max. 20, cut-off-score ≤ 16).

The neglect assessment was based on two subtests of the Neglect-Test (NET) [15]—the German version of the Behavioral Inattention Assessment (BIT) [51]. The line bisection test (0–max. 9 points, cut-off ≤ 7) was used to assess a putative spatial perception bias, while the star cancellation test provided a score for visual exploration and allowed calculating a laterality quotient (LQ). Here, the absolute value of the LQ was considered to reflect spatial biases in either direction ($LQ = |(\text{hits contralesional} - \text{hits ipsilesional}) / (\text{hits contralesional} + \text{hits ipsilesional})|$, range LQ: 0–1, cut-off $\geq |0.2|$; [14]). Figure 2 shows a conceptual schema of the dependent and independent variables.

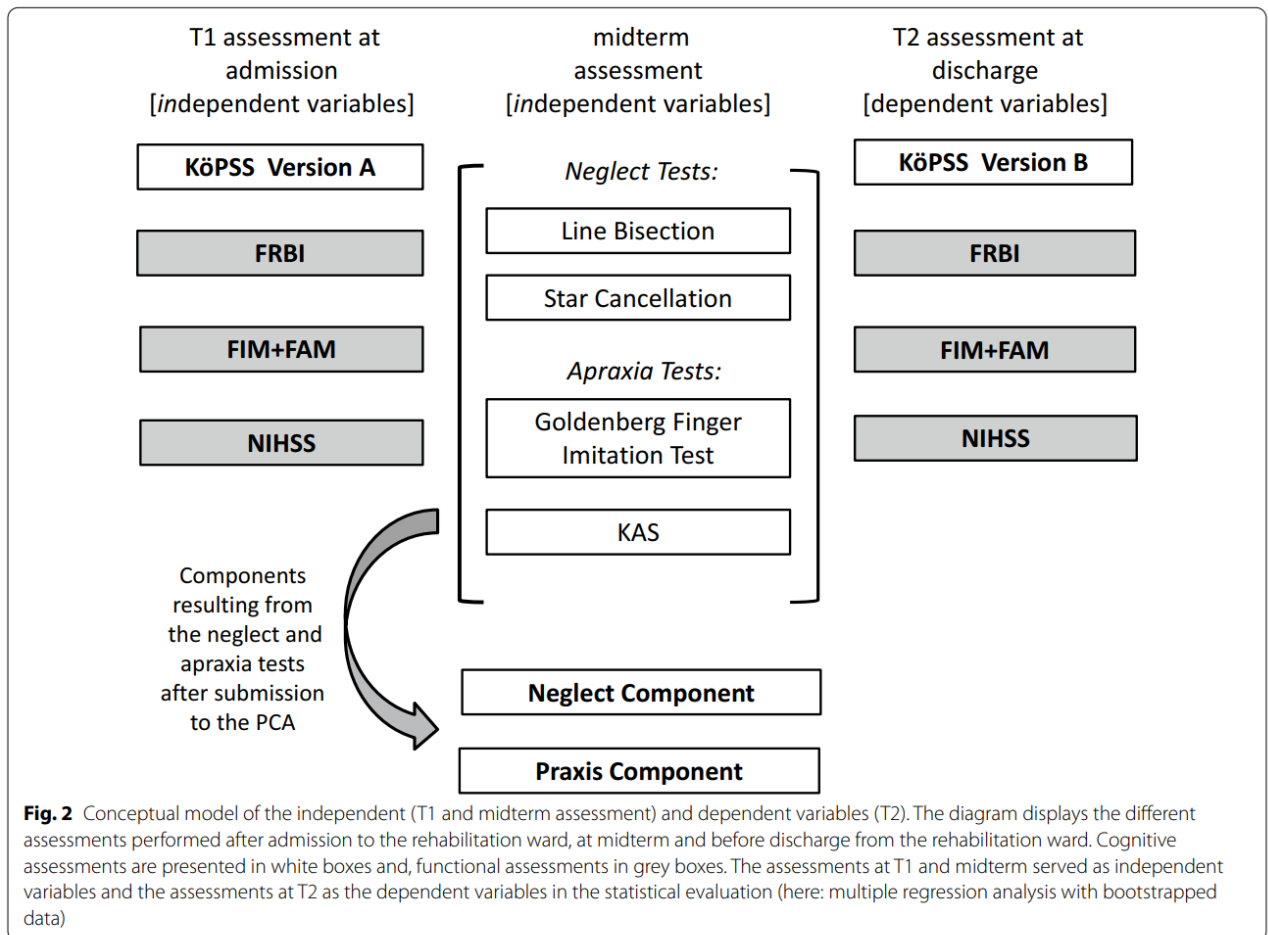


Fig. 2 Conceptual model of the independent (T1 and midterm assessment) and dependent variables (T2). The diagram displays the different assessments performed after admission to the rehabilitation ward, at midterm and before discharge from the rehabilitation ward. Cognitive assessments are presented in white boxes and, functional assessments in grey boxes. The assessments at T1 and midterm served as independent variables and the assessments at T2 as the dependent variables in the statistical evaluation (here: multiple regression analysis with bootstrapped data)

Design

Based on a screening of 515 hospitalized stroke patients from the University Hospital Cologne's early rehabilitation ward, 150 stroke patients (75 left-hemispheric strokes, 75 right hemispheric strokes) fulfilled the inclusion criteria and were enrolled in this observational, longitudinal study. The cognitive status was documented at admission using the KöpSS Parallel-Version A and at discharge using the KöpSS Parallel-Version B. We also used the scores of the functional outcome scales at admission to and discharge from the Neurological-Neurosurgical Early Rehabilitation program (FRBI, NIHSS, and FIM/FAM). The assessments of apraxia (KAS, Goldenberg Imitation Test) and neglect (NET-line bisection, NET-star cancellation) took place at midterm.

Statistical analysis

To allow for the maximal exploitation of the current data set by using more accurate methods we treated the data (e.g., FIM/FAM scores) like interval-scaled data in the current statistical evaluation. Furthermore, since we used the same method for all statistical evaluations, the current approach ensures comparability both within the study and with previous studies [8, 31, 36, 46].

To delineate the inherent structure of apraxia and neglect tests and reduce the number of independent variables, the two apraxia tests and the two neglect tests were evaluated using a principal component analysis (PCA). Two components reaching the Kaiser's Criterion (eigenvalue > 1) were obtained and underwent a varimax rotation. Individual component scores were calculated by the regression method based on the two components.

Furthermore, we applied the wild bootstrap method, which is applicable if normality assumptions are not fulfilled (i.e., in case of exceeding skewness and heteroscedasticity). Moreover, based on 2000 samples, bias corrected and accelerated (BCa) confidence intervals were applied.

We applied four multiple regression analyses to identify relevant predictors of the cognitive and functional outcome scores at discharge. The dependent variables were the KöpSS score, the FRBI, NIHSS, and the FIM/FAM Composite Score at discharge (T2). Age, the Neglect and the Apraxia Component, and the score of the respective scales at admission (T1) were used as independent variables. All analyses were carried out using SPSS Version 27 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Finally, to control potential influences of the affected hemisphere, four supplementary moderator analyses were performed using the PROCESS macro for SPSS (Version 3.5) [24]. The variables were used in analogy to the multiple regression analyses. In detail, the Neglect and the Apraxia Components were entered as

independent variables, the remaining independent variables were classified as covariates, and the affected hemisphere (RH or LH) was added as a moderator.

Due to missing values, the number of cases entering the respective analyses differed and will be mentioned separately for each analysis. Note that the minimal number of cases was 106.

Results

Demographic and clinical characteristics of the patient sample

Out of the 139 patients who could be assessed with the Edinburgh Handedness Questionnaire, 133 (95.7%) were right-handed. The average time post-stroke at admission to the Neurological-Neurosurgical Early Rehabilitation program was 5.0 days (SD=3.7). The interval between the assessments at admission and discharge was, on average, 12.2 days (SD=3.9, range 5–23). The interval between the midterm and discharge assessments was 7.9 days (SD=4.4, range 1–19). Visuospatial neglect was revealed in 45 (33.8%) of 133 patients by the line bisection test (mean=7.14, SD=2.82, range 0–9) and in 26 (19.1%) of 136 patients by the star cancellation test (mean=0.16, SD=0.33, range 0–1). Twenty-four (18.9%) of 127 patients who performed both the line bisection test and the star cancellation test showed impaired performance in one test and 20 patients (15.8%) in both neglect tests. Apraxia was diagnosed in 79 (54.1%) of 146 patients by the Goldenberg Finger imitation test (mean=14.25, SD=5.54, range 0–20) and for 100 (70.9%) of 141 patients by the KAS (mean=81.12, SD=21.6, range 0–100). Forty-two patients of 136 patients (30.9%) who performed both the Goldenberg Finger imitation test and the KAS scored below the cut-off in one of the apraxia tests, 63 (46.3%) patients were impaired in both apraxia tests.

Following previous studies [30, 50], we diagnosed apraxia and neglect when patients scored below the cut-off in at least one test. Accordingly, 105 (of 134 patients, 77.2%) patients were apraxic, and 44 (of 127 patients, 34.6%) suffered from neglect.

A significant improvement was observed for the cognitive and all functional scales during the rehabilitation period (Table 2).

Entering the scores of the two apraxia tests and the two neglect tests into a Principal Component Analysis (PCA) revealed two components that fulfilled the Kaiser criterion (eigenvalue > 1), explaining 79.8% of the variance (Table 3). A subsequent varimax rotation revealed that the first component (hereafter: Neglect Component) primarily represented the scores of the neglect tests, while the second component reflected the apraxia test scores (hereafter: Apraxia

Table 2 Improvement in the cognitive and functional outcome scales during the early rehabilitation and distribution characteristics

	KöpSS n = 120	FRBI n = 149	FIM + FAM n = 137	NIHSS n = 146
<i>Score at admission (T1)</i>				
Mean	49.42	0.77	66.07	14.15
SD	13.05	28.60	24.96	4.51
Median	45	10	59	14
Range	17.5–66.5	– 75 to 30	30–162	3–31
Percentile 25	35.5	0	49	6
Percentile 50	45	10	59	10
Percentile 75	55	15	75,5	13
<i>Score at discharge (T2)</i>				
Mean	66.07	25.00	89.65	9.73
SD	13.79	28.39	35.52	4.30
Median	51.75	25	84	10
Range	13.5–70	– 75 to 100	45–210	0–22
Percentile 25	40.75	15	65	6
Percentile 50	51.75	25	84	10
Percentile 75	60	40	104	13
<i>Comparison (T1 and T2) of mean values</i>				
t	7.487	11.062	14.482	– 16.067
df	119	148	136	145
p	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Mean values, standard deviations, median values, range and quartile scores of the cognitive and functional outcome scores in the assessments at admission (T1) and discharge (T2). The improvements between T1 and T2 were examined with t-tests for dependent samples. Significant results are presented in bold. The significance of all four comparisons were confirmed by nonparametric testing

Table 3 Results of the principal component analysis (PCA) of the neglect and apraxia assessments

	Neglect component	Apraxia component
Line bisection	0.829	0.339
Star cancellation	– 0.932	0.05
Goldenberg finger imitation	0.343	0.759
KAS (percentage)	– 0.009	0.904
<i>Eigenvalue</i>	2.137	1.053
<i>Explained variance</i>	53.4%	26.3%

The component matrix shows the loading patterns of the neglect and apraxia test scores on the two components extracted from PCA after varimax rotation. Relevant loading scores are highlighted in bold. Eigenvalues and explained variance are listed below

Component). Individual component scores for further calculations were obtained using the regression method. Higher scores indicate better performance (i.e., less severe apraxia or neglect).

Multiple regression analysis

For all scales at discharge, the multiple regression analysis yielded a strong predictive value of the respective scale at admission. The KöpSS score at admission predicted the KöpSS score at discharge ($b = 0.425$, $t = 6.714$, $p < 0.001$, $n = 100$, Table 4). The initial assessment of FIM/FAM predicted the final variance of the FIM/FAM compound score ($b = 1.187$, 16.324 , $p < 0.001$, $n = 113$). Likewise, the initial NIHSS score predicted the final NIHSS score ($b = 0.699$, $t = 9.075$, $p < 0.001$, $n = 106$). Finally, the initial FRBI score predicted the final FRBI measure ($b = 0.55$, $t = 5.858$, $p < 0.001$, $n = 121$).

Besides the dominant effects of the initial behavioral scores, we found significant effects on cognitive and rehabilitation outcomes for the components reflecting apraxia and neglect severity. In particular, the Apraxia Component accounted for the KöpSS score variability ($b = 5.084$, $t = 5.378$, $p < 0.001$; see Fig. 3A). In contrast, the Neglect Component showed an effect ($b = 5.668$, $t = 2.34$, $p < 0.05$; see Fig. 3B) on the discharge FRBI, with the latter effect being independent of the affected hemisphere. A significant negative impact of age ($b = -0.166$, $t = -3.398$, $p < 0.01$) and education ($b = 0.373$, $t = 2.011$, $p < 0.05$) was found only for the KöpSS score at discharge.

Moderator analysis of putative effects of the hemisphere affected by the stroke

Supplementary moderator analysis revealed a significant differential effect of the affected hemisphere on the Neglect Component when predicting the KöpSS score at discharge. As illustrated in Fig. 3C, more severe neglect (as indicated by a lower Neglect Component score) predicted 2.9% of the variance of the final KöpSS score ($F(1,93) = 9.45$, $p < 0.01$, $n = 100$) for the patients suffering from a RH but not LH stroke. No difference between the affected hemispheres was found for the Apraxia Component (or any other scale/ score).

Discussion

Beyond the expected effects of the baseline (T1) values on a given scale at admission, cognitive deficits of praxis (apraxia) and attention (neglect) affected the cognitive and functional outcomes at discharge. Apraxia severity predicted the final KöpSS. Neglect had a significant effect on the FRBI. Moreover, higher age and lower education negatively affected the cognitive outcome in the early rehabilitation after stroke. The current study replicates previous results of multifactorial models, where neglect explained functional outcome independently or in addition to other variables [27]. The only study that revealed no effect of neglect on (functional) outcome after stroke [40] was based on a neglect assessment with a single item.

Table 4 Explained variance and regression model characteristics of the multiple regression results

Predictors	Score at T1	Apraxia component	Neglect component	Age	Education
<i>KöpSS (n = 100)</i>					
Regression model	b=0.425 t=6.714	b=5.084 t=5.378	–	b=– 0.166 t=– 3.398	b=0.373 t=2.011
Explained variance 68.2%	p<0.001 [0.307,0.555]	p<0.001 [2.954,6.99]		p<0.01 [– 2.65,– 0.075]	p<0.05 [0.057,0.68]
<i>FRBI (n = 121)</i>					
Regression model	b=0.55 t=5.858	–	b=5.668 t=2.34	–	–
Explained variance 34.5%	p<0.001 [0.256,0.859]		p<0.05 [0.719,11.334]		
<i>FIM/FAM (n = 113)</i>					
Regression model	b=1.187 t=16.324	–	–	–	–
Explained variance 73.8%	p<0.001 [1.014,1.484]				
<i>NIHSS (n = 106)</i>					
Regression model	b=0.699 t=9.075	–	–	–	–
Explained variance 51.6%	p<0.001 [0.548,0.853]				

The table displays variance explained by the multiple regression analysis and the regression model characteristics (unstandardized regression coefficient, t-statistic, level of significance, and bias-corrected and accelerated (BCa) confidence intervals 95% CI)

The table shows only significant results

Thus, cognitive deficits after stroke should be assessed with multiple tests, preferably covering different cognitive domains, as in the current study.

The amount of variance explained by the Neglect Component (3.7%) was smaller than in other studies [31].

Eight items of the Barthel Index, a part of the FRBI, require spatial navigation of directional movements. Since spatial navigation is hampered by neglect, neglect was shown to have an unfavorable effect on transfer and locomotion [4, 36].

We selected the star cancellation and line bisection tests for neglect assessment since previous studies revealed that these neglect tests predicted long-term functional independence after stroke [1, 33], with more pronounced effects for the cancellation tests [31]. Note that both tests mainly assess peripersonal neglect, the space within reach [22]. In previous work [2], peripersonal neglect correlated more with long-term functional outcomes after stroke than personal or extrapersonal neglect.

Notably, the factor “affected” hemisphere moderated the effect of neglect severity on cognitive outcome in that a significant negative impact of the neglect component could be found only after RH stroke.

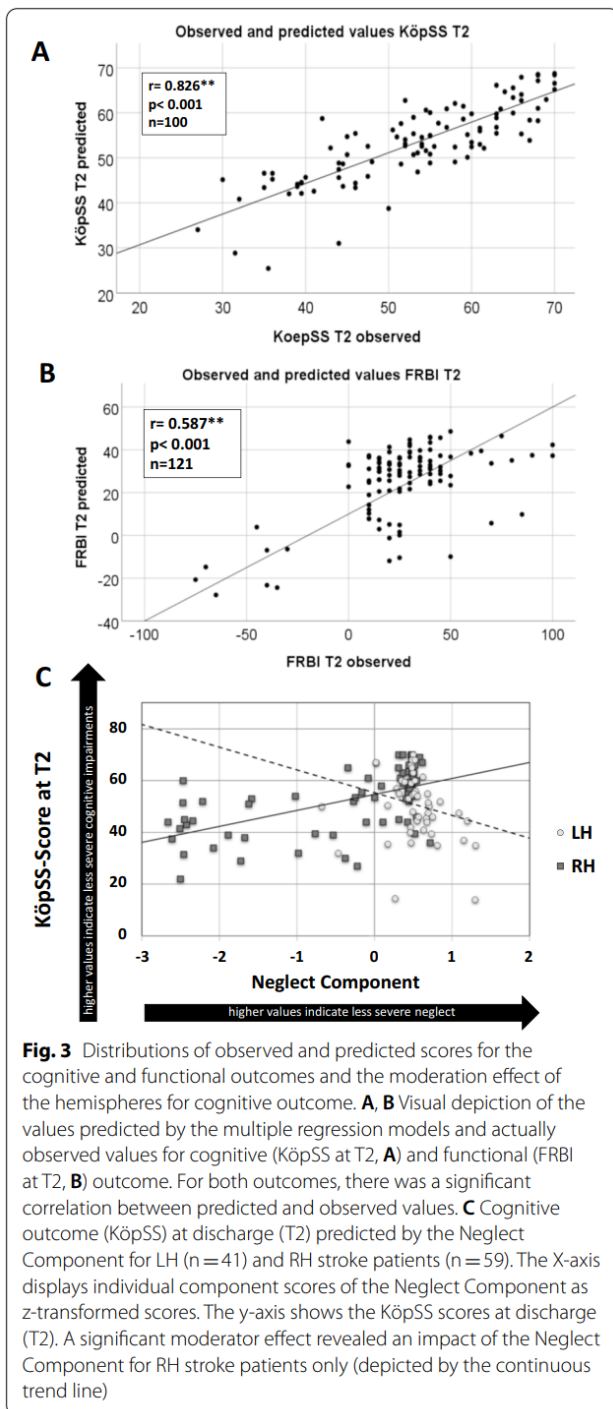
In contrast, apraxic deficits had no impact on functional outcome at discharge of the Neurological-Neurosurgical

Early Rehabilitation program. The result is consistent with previous studies conducted in the acute phase after stroke [39]. However, evidence for predictive effects of apraxia severity on functional outcome and simple activities of daily living can be found in previous studies of patients in sub-acute or chronic phases after stroke [12, 23]. In our sample, consisting of patients in an acute to sub-acute phase after stroke, a predictive role of apraxia severity was confirmed for cognitive, but not for functional outcome.

The observed negative effect of age on cognitive stroke recovery has repeatedly been mentioned in the literature. Recently, these effects were also observed for acute stroke patients [45]. A positive impact of education on stroke outcome is known and widely discussed as an indicator of “cognitive reserve” [44], a term comprising acquired mental capacities that have a moderating, protective influence in case of brain damage due to a stroke.

Limitations

Apraxia and neglect are multi-faceted syndromes. Because of limited statistical power, this study could not account for potential differences between the different facets of apraxia, e.g., bucco-facial versus limb apraxia [32], or neglect, e.g., peripersonal versus extra-personal neglect [49]. The current statistical power also precluded



an analysis of subscales of the cognitive and functional outcome scores. Finally, further studies are warranted to investigate other common cognitive sequelae of LH stroke like aphasia [50] or RH stroke like anosognosia [47]. A further limitation of our study is that data about the long-term outcome of the current stroke patient

sample are not available. Future studies are warranted that investigate the important relationship between improvements in the early rehabilitation after stroke (and their predictors) and the functional and cognitive long-term outcome after stroke. Concerning the statistical methods applied, we know that the FIM/FAM is an instrument with an ordinal Likert scale like many clinical questionnaires. However, to maximally exploit the current data set and to ensure the comparability with previous studies, we treated the FIM/FAM data like interval-scaled data in the current statistical evaluation.

Conclusions

This study's results underline the importance of assessing apraxia and visuospatial neglect in the early subacute post-stroke phase. The current findings also emphasize the need for developing appropriate therapeutic approaches for the cognitive sequelae of a hemispheric stroke to ameliorate the harmful effects of apraxia and neglect on early stroke rehabilitation.

Acknowledgements

The work was funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation)—Project-ID 431549029—SFB 1451.

Authors' contributions

Data collection, evaluation and interpretation was performed by SL, the co-authors contributed to method selection and manuscript editing, PHW and GRF additionally contributed to the study concept. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Not applicable.

Availability of data and materials

Data are available from the authors on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne, University of Cologne, 50924 Cologne, Germany. ²Cognitive Neuroscience, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Forschungszentrum Jülich, Jülich, Germany. ³Department of Psychology, Faculty of Human Sciences, University of Cologne, Cologne, Germany.

Received: 11 January 2022 Accepted: 3 August 2022

Published online: 26 September 2022

References

- Agrell, B. M., Dehlin, O. I., & Dahlgren, C. J. (1997). Neglect in elderly stroke patients: A comparison of five tests. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 51(5), 295–300. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1997.tb03201.x>
- Appelros, P., Nydevik, I., Karlsson, G. M., Thorwalls, A., & Seiger, A. (2004). Recovery from unilateral neglect after right-hemisphere stroke. *Disability and Rehabilitation*, 26(8), 471–477. <https://doi.org/10.1080/09638280410001663058>
- Becker, G., Kruse, A., Tronnier, J., Roepke-Brandt, B., Natus, A., Theissen, H., & Wetzel, A. (2006). Rehabilitationsverlauf und Nachhaltigkeit. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 39(5), 365–370.
- Bosma, M. S., Nijboer, T. C. W., Caljouw, M. A. A., & Achterberg, W. P. (2020). Impact of visuospatial neglect post-stroke on daily activities, participation and informal caregiver burden: A systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 63(4), 344–358. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.05.006>
- Bowden, M. G., Woodbury, M. L., & Duncan, P. W. (2013). Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: Future directions for rehabilitation clinical trials. *Current Opinion in Neurology*, 26(1), 37–42.
- Buxbaum, L. J., Ferraro, M. K., Veramonti, T., Farne, A., Whyte, J., Ladavas, E., Frassinetti, F., & Coslett, H. B. (2004). Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology*, 62(5), 749–756. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113730.73031.f4>
- Chen, P., Chen, C. C., Hreha, K., Goedert, K. M., & Barrett, A. M. (2015). Kessler Foundation Neglect Assessment Process uniquely measures spatial neglect during activities of daily living. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(3), 869–876. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.10.023>
- Cherney, L. R., Halper, A. S., Kwasnica, C. M., Harvey, R. L., & Zhang, M. (2001). Recovery of functional status after right hemisphere stroke: Relationship with unilateral neglect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(3), 322–328. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.21511>
- Cubelli, R. (2017). Definition: Apraxia. *Cortex*, 93, 227. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.03.012>
- Cumming, T. B., Marshall, R. S., & Lazar, R. M. (2013). Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: Still an incomplete picture. *International Journal of Stroke*, 8(1), 38–45. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x>
- Donkervoort, M., Dekker, J., & Deelman, B. (2006). The course of apraxia and ADL functioning in left hemisphere stroke patients treated in rehabilitation centres and nursing homes. *Clinical Rehabilitation*, 20(12), 1085–1093. <https://doi.org/10.1177/0269215506071257>
- Donkervoort, M., Dekker, J., & Deelman, B. G. (2002). Sensitivity of different ADL measures to apraxia and motor impairments. *Clinical Rehabilitation*, 16(3), 299–305. <https://doi.org/10.1191/0269215502cr492oa>
- Dovern, A., Fink, G. R., & Weiss, P. H. (2012). Diagnosis and treatment of upper limb apraxia. *Journal of Neurology*, 259(7), 1269–1283. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6336-y>
- Eschenbeck, P., Vossel, S., Weiss, P. H., Saliger, J., Karbe, H., & Fink, G. R. (2010). Testing for neglect in right-hemispheric stroke patients using a new assessment battery based upon standardized activities of daily living (ADL). *Neuropsychologia*, 48(12), 3488–3496. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.034>
- Fels, M., & Geissner, E. (1996). *Neglect-test (NET)*. Hogrefe.
- Foundas, A. L., & Duncan, E. S. (2019). Limb apraxia: A disorder of learned skilled movement. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(10), 82. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0989-9>
- Froß, M., Sailer, M., & Lamprecht, J. (2020). The impact of cognitive dysfunctions post stroke on the mobility during the neurorehabilitation process. *Neurologie & Rehabilitation*, 26(4), 207–213. <https://doi.org/10.14624/NR2010001>
- Goldenberg, G. (1996). Defective imitation of gestures in patients with damage in the left or right hemispheres. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 61(2), 176–180. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.2.176>
- Goldstein, L. B., Bertels, C., & Davis, J. N. (1989). Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Archives of Neurology*, 46(6), 660–662.
- Granger, C. V., Hamilton, B. B., Linacre, J. M., Heinemann, A. W., & Wright, B. D. (1993). Performance profiles of the functional independence measure. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 72(2), 84–89.
- Hall, K. (1997). The functional assessment measure (FAM). *Journal of Rehabilitation Outcomes*, 1(3), 63–65.
- Halligan, P. W., Fink, G. R., Marshall, J. C., & Vallar, G. (2003). Spatial cognition: Evidence from visual neglect. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(3), 125–133. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(03\)00032-9](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(03)00032-9)
- Hanna-Pladdy, B., Heilman, K. M., & Foundas, A. L. (2003). Ecological implications of ideomotor apraxia: Evidence from physical activities of daily living. *Neurology*, 60(3), 487–490. <https://doi.org/10.1212/wnl.60.3.487>
- Hayes, A. F. (2017). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. Guilford publications.
- Heilman, K. M., Valenstein, E., & Watson, R. T. (2000). Neglect and related disorders. *Seminars in Neurology*, 20(4), 463–470. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13179>
- Heruti, R. J., Lusky, A., Dankner, R., Ring, H., Dolgopiat, M., Barell, V., Levenkrohn, S., & Adunsky, A. (2002). Rehabilitation outcome of elderly patients after a first stroke: Effect of cognitive status at admission on the functional outcome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 83(6), 742–749. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.32739>
- Jehkonen, M., Laihosalo, M., & Kettunen, J. E. (2006). Impact of neglect on functional outcome after stroke: A review of methodological issues and recent research findings. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 24(4–6), 209–215.
- Kaesberg, S., Kalbe, E., Finis, J., Kessler, J., & Fink, G. R. (2013). *Kölner neuropsychologisches screening für Schlaganfall-Patienten (KöPSS)*. Göttingen: Hogrefe.
- Kalra, L., Perez, I., Gupta, S., & Wittink, M. (1997). The influence of visual neglect on stroke rehabilitation. *Stroke*, 28(7), 1386–1391.
- Karnath, H. O., Rennig, J., Johannsen, L., & Rorden, C. (2011). The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: A longitudinal study. *Brain*, 134(Pt 3), 903–912. <https://doi.org/10.1093/brain/awq355>
- Katz, N., Hartman-Maeir, A., Ring, H., & Soroker, N. (1999). Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80(4), 379–384. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(99\)90273-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90273-3)
- Latarnik, S., Wirth, K., Held, A., Kalbe, E., Kessler, J., Saliger, J., Karbe, H., Fink, G. R., & Weiss, P. H. (2020). Prevalence and characteristics of apraxic deficits after left and right hemisphere stroke. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 88(4), 232–240. <https://doi.org/10.1055/a-1082-6501>
- Luvizutto, G. J., Moliga, A. F., Rizzatti, G. R. S., Fogaroli, M. O., Moura Neto, E., Nunes, H. R. C., et al. (2018). Unilateral spatial neglect in the acute phase of ischemic stroke can predict long-term disability and functional capacity. *Clinics (São Paulo, Brazil)*, 73, e131. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e131>
- Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Medical Journal*, 14, 61–65.
- Morone, G., Paolucci, S., & Iosa, M. (2015). In what daily activities do patients achieve independence after stroke? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 24(8), 1931–1937. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.006>
- Nijboer, T., van de Port, I., Schepers, V., Post, M., & Visser-Meily, A. (2013). Predicting functional outcome after stroke: The influence of neglect on basic activities in daily living. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 182. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00182>
- Oh-Park, M., Hung, C., Chen, P., & Barrett, A. M. (2014). Severity of spatial neglect during acute inpatient rehabilitation predicts community mobility after stroke. *PM & R: The Journal of Injury, Function, and Rehabilitation*, 6(8), 716–722. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2014.01.002>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113.
- Pedersen, P. M., Jorgensen, H. S., Kammersgaard, L. P., Nakayama, H., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (2001). Manual and oral apraxia in acute stroke, frequency and influence on functional outcome: The Copenhagen Stroke Study. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80(9), 685–692. <https://doi.org/10.1097/00002060-200109000-00008>
- Pedersen, P. M., Jorgensen, H. S., Nakayama, H., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1997). Hemineglect in acute stroke-incidence and prognostic implications. The Copenhagen Stroke Study. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 76(2), 122–127. <https://doi.org/10.1097/00002060-199703000-00007>
- Schönlé, P. (1995). Der Frühreha-Barthel-Index (FRB) – eine frührehabilitationsorientierte Erweiterung des Barthel-Index. *Rehabilitation*, 34(2), 69–73.

42. Schönle, P., Busch, E., Ebke, M., Knecht, S., Riecker, A., Brand, T., Schäfer, D., & Petershofer, A. (2015). Qualitätsstandards in der Neurologisch-Neurochirurgischen Frührehabilitation. *Neurologie & Rehabilitation*, *21*, 185–194.
43. Smania, N., Aglioti, S. M., Girardi, F., Tinazzi, M., Fiaschi, A., Cosentino, A., & Corato, E. (2006). Rehabilitation of limb apraxia improves daily life activities in patients with stroke. *Neurology*, *67*(11), 2050–2052. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247279.63483.1f>
44. Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, *47*(10), 2015–2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
45. Umarova, R. M., Schumacher, L. V., Schmidt, C. S. M., Martin, M., Egger, K., Urbach, H., Hennig, J., Klöppel, S., & Kaller, C. P. (2021). Interaction between cognitive reserve and age moderates effect of lesion load on stroke outcome. *Scientific Reports*, *11*(1), 4478. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83927-1>
46. Unsal-Delialioglu, S., Kurt, M., Kaya, K., Culha, C., & Ozel, S. (2008). Effects of ideomotor apraxia on functional outcomes in patients with right hemiplegia. *International Journal of Rehabilitation Research*, *31*(2), 177–180. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e3282fc0fb9>
47. Vossel, S., Weiss, P. H., Eschenbeck, P., & Fink, G. R. (2013). Anosognosia, neglect, extinction and lesion site predict impairment of daily living after right-hemispheric stroke. *Cortex*, *49*(7), 1782–1789. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.12.011>
48. Weiss, P. H., Kalbe, E., Kessler, J., Fink, G. R., Binder, E., Hesse, M. D., & Scherer, A. (2013). *Kölner apraxie screening*. Göttingen: Hogrefe.
49. Weiss, P. H., Marshall, J. C., Wunderlich, G., Tellmann, L., Halligan, P. W., Freund, H. J., et al. (2000). Neural consequences of acting in near versus far space: A physiological basis for clinical dissociations. *Brain*, *123*(Pt 12), 2531–2541. <https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2531>
50. Weiss, P. H., Ubben, S. D., Kaesberg, S., Kalbe, E., Kessler, J., Liebig, T., & Fink, G. R. (2016). Where language meets meaningful action: A combined behavior and lesion analysis of aphasia and apraxia. *Brain Structure & Function*, *221*(1), 563–576. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0925-3>
51. Wilson, B., Cockburn, J., & Halligan, P. (1987). Development of a behavioral test of visuospatial neglect. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, *68*(2), 98–102.
52. Wirth, K., Held, A., Kalbe, E., Kessler, J., Saliger, J., Karbe, H., Fink, G. R., & Weiss, P. H. (2016). A new diagnostic tool for apraxia in patients with right-hemisphere stroke: The revised cologne apraxia screening (KAS-R). *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie*, *84*(10), 634–640. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115843>

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3. Diskussion

3.1. Diskussion der Studie I

3.1.1. Ergebnisse der Studie

Bei der Untersuchung einer Stichprobe von Patienten mit links- (n= 66) oder rechtshemisphärischem (n=73) Schlaganfall, die nach sprachlichen Leistungen und Alter gematcht waren, ergab sich bei der Gesamtgruppe aller Patienten ein stärkerer Einfluss der Sprache auf die Domäne der Pantomime als auf die Imitation. Bei der Untergruppe der apraktischen Patienten fand sich der Effekt nicht. Das Alter wirkte sich vor allem auf die Testleistungen bei der Imitation von Fingerkonfigurationen aus. Interessanterweise fanden sich zwischen den beiden Gruppen mit links- oder rechtshemisphärischem Schlaganfall keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Leistung in den Pantomimeaufgaben und für die Aufgaben mit dem Effektor „Arm/Hand“. In der motorischen Domäne „Imitation“ zeigte sich ein differenzieller Einfluss der Hemisphären auf die Effektoren, wobei die Fingerimitation in stärkerem Maße bei rechtshemisphärisch betroffenen Patienten beeinträchtigt war. Die Imitation bukkofazialer Gesten fiel bei rechtshemisphärischen Schlaganfällen ebenfalls schlechter aus. Zudem waren rechtshemisphärisch betroffene Patienten bei den bukkofazialen Gesten der oberen Gesichtshälfte schlechter als bei den Gesten der unteren Gesichtshälfte. Beide Effekte waren sowohl in der Gesamtgruppe der rechtshemisphärischen Schlaganfallpatienten als auch in der Gruppe der apraktischen Patienten mit rechtshemisphärischem Schlaganfall nachweisbar.

Der besondere Beitrag der Studie besteht vor allem durch eine systematische Auswertung von Apraxie-Daten der links- und rechtshemisphärischen Schlaganfälle bei statistischer Kontrolle der Alterseffekte und vor allem der sprachlichen Leistungen, die in vorangegangenen Untersuchungen oft fehlen. In der Vergangenheit wurden bei Studien zur Apraxie vornehmlich Stichproben mit linkshemisphärischen Schlaganfällen untersucht (Goldenberg & Randerath, 2015), die Aphasie-Schwere wurde trotz der bekannten Komorbidität nicht erfasst (Della Sala et al., 2006), oder nur bei linkshemisphärischen Patienten ausgewertet (Goldenberg, 1999; Goldenberg et al., 2009). Untersuchungen zu Apraxien nach rechtshemisphärischen Schlaganfällen sind grundsätzlich unterrepräsentiert (Wirth et al., 2016).

In der untersuchten Stichprobe waren 37,9% Patienten nach linkshemisphärischen Schlaganfällen und 52,1% nach rechtshemisphärischen Schlaganfällen zumindest leicht apraktisch. Im Vergleich zur Literatur sind diese Prävalenzen hoch, insbesondere bei der rechtshemisphärischen Gruppe. In bisherigen Studien wurde auf die heterogene und unzureichende Testpraxis bei Apraxie verwiesen (Dovern et al., 2012). Daher ist wahrscheinlich von einer generellen Unterschätzung von Prävalenzen

gerade bei leichten Ausprägungen auszugehen. Einer der Gründe ist, dass bei klinischer Verhaltensbeobachtung Patienten durch die Dissoziation von willkürlichen Bewegungen versus automatisiert ablaufenden Bewegungen unauffällig erscheinen. Bei diesem Phänomen der willkürlich-automatisierten Dissoziation werden Gesten in Routinesituationen automatisch richtig ausgeführt, aber nicht bei expliziter Aufforderung (Cantagallo et al., 2012).

3.1.2. Hemisphärenunabhängige Effekte

Funktionale Assoziationen zwischen Sprache und Pantomime werden wiederholt berichtet (Goldenberg, 2003; Goldenberg & Randerath, 2015). Die Ergebnisse stimmen mit den hier dargestellten Resultaten überein, wobei der stärkste Prädiktor der Pantomime-Leistung der Score in den sprachlichen Tests ist, und zwar unabhängig von der Hemisphäre. Die dahinterliegenden Mechanismen sind noch nicht vollständig geklärt. Sprachliche und pantomimische Leistungen teilen sich semantische Prozesse, die mit dem ventro-dorsalen Strom (Hoeren et al., 2014), aber auch mit der linken Hirnhälfte assoziiert werden (Goldenberg et al., 2003). Zur Ausführung von Pantomime wird der Abruf von semantischem Wissen benötigt, wobei nicht genau geklärt ist, welchen Anteil eine sprachliche Repräsentation dieses Wissens hat (Goldenberg, 2003). Die Bedeutung der linken Hemisphäre wird im Abschnitt 3.1.3 weiter diskutiert.

In dieser Studie wurden nur Patienten ohne klinisch-relevante bzw. vorbekannte neurodegenerative Erkrankungen, insbesondere keine dementen Patienten, eingeschlossen. Nicht alle Studien bestätigen einen Einfluss des Alters auf Apraxie-Prävalenzen (Donkervoort et al., 2000). Einige Arbeiten verweisen auf eine differenzielle Rolle der motorischen Domänen bei Schlaganfall-, aber auch bei Demenzpatienten (Johnen et al., 2015; Pedersen et al., 2001).

Mit steigendem Alter waren Patienten in der untersuchten Stichprobe, wenn auch nicht signifikant unterschiedlich, in erster Linie bei der Fingerimitation betroffen, gefolgt von der Handimitation und der Pantomime. Die Reihenfolge ist plausibel, wenn berücksichtigt wird, dass die Leistungen der Pantomime von stark überlernten semantischen Inhalten abhängig sind, die Imitation aber von Leistungen des kurzfristigen Arbeitsgedächtnisses abhängt. Auch im Rahmen von nicht pathologischen Alterungsprozessen ist neben der Reizverarbeitungsgeschwindigkeit besonders das Arbeitsgedächtnis betroffen, das die Verarbeitung simultan präsentierter Reize erlaubt (Hedden & Gabrieli, 2005). Die visuelle Verarbeitung von Fingerstellungen beinhaltet eine Anforderung an die Verarbeitung von mehreren simultan präsentierten Reizen stärker als die zwei anderen Aufgabenformen. Es finden sich Hinweise dafür, dass mit steigendem Alter weniger Informationen durch das visuelle Arbeitsgedächtnis verarbeitet werden können und daher als Kompensation weitere und vor allem bilaterale Hirnareale rekrutiert werden, um die gleiche Leistung zu erbringen (Kirova et al., 2015). Das zugrundeliegende

weiterhin aktuelle Model des Arbeitsgedächtnisses postuliert voneinander getrennt nutzbare und damit untersuchbare visuelle und verbale Merkspannen (Baddeley et al., 2021). Zusammengenommen ergibt sich, dass die Rolle des visuellen Arbeitsgedächtnisses insbesondere bei Fingerimitationsleistungen besser untersucht werden sollte. Andererseits legen aktuelle Untersuchungen nahe, dass bei Patienten mit linkshemisphärischem Schlaganfall und Apraxie darüber hinaus ein Defizit des motorischen Arbeitsgedächtnisses besteht (Bardakan et al., 2022).

3.1.3. Hemisphären-abhängige Effekte

Die Assoziation von Sprache, Pantomime und der linken Hemisphäre ist bis heute nicht ausreichend geklärt. Es gibt Indizien für eine funktionale Assoziation der Pantomime-Leistungen mit Sprache (Goldenberg, 2003). Eine Studie mit Patienten nach linkshemisphärischen Schlaganfällen in der subakuten bis chronischen Phase ergab Hinweise dafür, dass Praxis genau wie das Sprachverständnis und die Schriftsprache von der Funktion des linken inferioren Parietallappens abhängt und dass der anteriore Temporallappen mit allen sprachlichen Funktionen assoziiert ist (Goldenberg & Randerath, 2015). Bei einer Stichprobe von Patienten mit eher akutem linkshemisphärischen Schlaganfall (n= 50, mittlere Zeit zwischen Schlaganfall und neuropsychologischem Assessment: 6,5 Tage) haben Weiss et al. (2016) übereinstimmende Läsionen im Broca-Areal festgestellt, die sowohl Praxis- als auch Sprach-Defizite verursachten. Dahingegen zeigte eine VLSM-Studie in einem größeren Kollektiv von Patienten mit sub-akutem linkshemisphärischem Schlaganfall (n= 91, mittlere Zeit zwischen Schlaganfall und neuropsychologischem Assessment: 21,3 Tage) einen von Praxisleistungen unabhängigen Sprachfaktor (Schmidt et al., 2021). Die funktionale Verbindung von Sprache und zugrundeliegender Anatomie bedarf also noch weiterer Klärung, wobei der Zeitpunkt des Assessments in Bezug auf den Zeitpunkt des Schlaganfalls einen wichtigen Kofaktor darstellt, der gut kontrolliert werden sollte.

Ein Großteil der Forschungsarbeiten berichtet, dass Pantomimeleistungen von der Funktion der linken Hemisphäre abhängen (Goldenberg, 2003; Goldenberg et al., 2007). Vereinzelt finden sich auch Arbeiten, die auf eine bihemisphärische Repräsentation der Pantomime hinweisen (Heath et al., 2001).

Des Weiteren zeichnet sich in mehreren Vorarbeiten ein Muster zur hemisphärischen Dominanz von Imitation der Hand- und Fingergesten ab. Patienten mit linkshemisphärischen Läsionen neigen mehr zu Fehlern bei der Imitation von Handgesten, Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen zu Fehlern der Imitation von Fingergesten (Goldenberg, 1996b, 1999; Goldenberg & Strauss, 2002). Erklärt wird der Effekorenunterschied damit, dass die linke Hemisphäre die Kompetenz hat, ein Körperschema zu kodieren, dass die Verhältnisse der Körperteile zueinander (bei der Imitation der Handgesten: Hand und Gesicht) abbildet und die rechte Hemisphäre mit der mit visuell-räumlicher Analyse assoziiert ist, die die Imitation von Fingergesten erlaubt (Goldenberg et al., 2009).

Im Fall der hier dargestellten Studie verschiebt sich das Gesamtbild durch die Kontrolle für linkshemisphärisch dominierten Sprachfunktionen (Croquelois & Bogouslavsky, 2011) insofern, als dass die Pantomime und die Imitation der Handgesten nach Schädigung der LH und der RH gleich und die Fingerimitation nach Schädigung der RH stärker betroffen ist. Bei den genannten Vorarbeiten wurde nicht für die Schwere einer Sprachbeeinträchtigung kontrolliert, lediglich konnte ein Effekt des Aphasietyps ausgeschlossen werden. (Goldenberg & Strauss, 2002). Die Stichprobe linkshemisphärischer Patienten bei Goldenberg (1996) bestand nur aus Aphasikern.

Zu berücksichtigen ist in diesem Zusammenhang, dass in der hier diskutierten Studie durch das Matching des Niveaus der sprachlichen (also aphasischen Defizite) systematisch rechtshemisphärische Fälle mit schwerer ausgeprägter Aphasie und linkshemisphärische Fälle mit leichter ausgeprägter Aphasie aufgenommen wurden. Weitere Indikatoren der Schwere kognitiver Beeinträchtigungen wurden nicht erfasst.

Bezüglich bukkofazialer Apraxie zeigte sich ein ähnliches Muster wie bei der Fingerimitation. Frühere Studien, bei denen eine Kontrolle für sprachliche Leistungen nicht angewandt wurde, ergaben eine vergleichbare Anzahl von bukkofazialen Apraxien nach links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen (Bizzozero et al., 2000; Della Sala et al., 2006). Basierend auf ihren Daten postulierten diese Autoren ein hypothetisches funktionales Ausgleichsmodell für die bihemisphärische Abhängigkeit von bukkofazialen Gesten. Demnach werden nicht näher bestimmbare funktionale Beträge der rechten und linken Hemisphäre zu einer Gesamtaktivität verrechnet, die nur dann zu einer korrekten Reaktion führt (sprich zu einer korrekten Imitation einer bukkofazialen Geste), wenn die Gesamtaktivität einen kritischen Wert überschritten hat. Das Modell ist bislang nicht weiter untersucht worden. Unter Kontrolle von stark linkshemisphärisch assoziierten Sprachleistungen präsentierte sich in der vorliegenden Studie eine Verschiebung zu einer ausgeprägteren Abhängigkeit von einer Schädigung der rechten Hemisphäre. Zu berücksichtigen ist ebenfalls, dass in den beiden erwähnten Studien Alterseffekte, aber keine Spracheffekte kontrolliert wurden. Die sprachlichen Leistungen waren bei der Gruppe der rechtshemisphärischen Patienten signifikant besser als bei der linkshemisphärischen Gruppe. Somit ergeben sich Indizien, dass die höhere Anzahl rechtshemisphärisch Betroffener auf einen Effekt der Sprache zurückzuführen ist. Bei einer Untersuchung einer Gruppe von linkshemisphärischen Patienten waren alle Patienten mit bukkofazialer Apraxie auch apraktisch (Maeshima et al., 1997).

In der Studie von Bizzozero et al. (2000) und der Folgestudie von Della Sala et al. (2006) führte vor allem die Präsenz der Beeinträchtigung von Gesten des oberen Gesichts zu der hohen Anzahl rechtshemisphärischer Patienten mit bukkofazialer Apraxie, während nach linkshemisphärischen Schlaganfällen mehr Patienten mit Defiziten bei der Imitation von Gesten der unteren Gesichtspartie

gefunden werden konnten. Das Muster konnte in der vorliegenden Studie insofern bestätigt werden, als dass sich bei Kontrolle nach sprachlichen Leistungen Gesten der oberen Gesichtshälfte signifikant von der rechten Hemisphäre abhängig erwiesen haben, der Hemisphäreneffekt für Gesten der unteren Gesichtspartie fehlte hingegen.

Als mögliche Erklärung für unterschiedliche Verteilungen von Gesten nach links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen werden von den Autoren unterschiedliche Innervierungsmuster der Gesten der unteren und oberen Gesichtshälfte angeführt. Funktional gibt es Indizien für eine unterschiedliche Rolle der unteren und oberen Gesichtshälften. Während die linke Hemisphäre mit sprachassoziierten Leistungen verbunden ist, spielt nach Darstellung einiger Autoren die rechte Hemisphäre eine Rolle bei willentlichem nichtsprachlichem Ausdruck von Emotionen (Gainotti, 2019).

3.1.4. Implikationen für Forschung, Diagnostik und Therapie

In der Praxis ergibt sich für die Diagnostik und Therapie von Pantomime-Defiziten durch die starke Assoziation zur Sprache, dass sowohl diagnostische Instrumente als auch therapeutische Programme möglichst sprachfrei sein sollten, um für die Betroffenen gut umsetzbar zu sein. Die vorrangige Nutzung von Bildmaterial wird bei neueren Diagnostikverfahren bereits berücksichtigt (Dovern et al., 2012; Wirth et al., 2016), auch standardisierte Therapieprogramme bedienen sich visueller Hilfen in Form von Bildern von Objekten (Buchmann et al., 2020; Smania et al., 2006). Die Strategie findet man vor allem bei der Therapie von Defiziten des Objekt- bzw. Werkzeuggebrauchs. Wenn die Pantomime des Objektgebrauchs als eine kommunikative und abstrakt symbolische Form von Objektgebrauch definiert wird, so erscheint visuelle Unterstützung als Therapiemaßnahme vielversprechend. Denkbar wäre auch eine visuelle Präsentation realer Objekte zur Aktivierung semantischer Netzwerke zur Unterstützung der Pantomime-Leistung. Auch die Präsentation visueller Kontextinformation für die abzurufenden Gesten ist eine Option, die zumindest im diagnostischen Bereich bereits benutzt wird (Hoeren et al., 2013). Insgesamt bleiben aber diagnostische und systematische therapeutische Ansätze weiterzuentwickeln.

Zudem wurde besonders bei der Imitation von Fingergesten, bukkofazialen Gesten - dort besonderes der Gesten der oberen Gesichtshälfte - die Bedeutung der rechten Hemisphäre bei Apraxien deutlich, die den Bedarf einer systematischen Implementierung der entsprechenden klinischen Diagnostik auch bei Patienten mit rechtshemisphärischem Schlaganfall impliziert.

3.1.5. Limitationen der Studie

Die Aussagekraft der Studie wird durch das Fehlen einer systematischen Neglect-Testung geschmälert, die insbesondere bei rechtshemisphärischen Patienten laut einiger Studien zur schlechteren Leistung bei der Imitation führt. Für künftige Studien sollte dieser Punkt berücksichtigt werden. Goldenberg et al. (2009) konnten eine Abhängigkeit der Imitation, insbesondere der Fingerimitation, von Neglect bei rechtshemisphärischen Schlaganfällen aufzeigen und anschaulich demonstrieren, dass die Fehler vor allem bei links positionierten Fingern vorkommen. Es gibt aber auch Neglect-unabhängige Effekte der Hemisphäre. Bei der bukkofazialen Imitation konnten Bizzozero et al. (2000) keinen Effekt des Neglects nachweisen. Objektgebrauchsstudien (Hartmann et al., 2005) führten zu der Erkenntnis, Patienten nach rechtshemisphärischen Schlaganfällen in stärkerem Ausmaß bei komplexen Aufgaben mit multiplen Objekten Fehler machten, was auf eine globale Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsleistungen und des Arousal zurückzuführen sein könnte.

Es wurde in der vorgelegten Studie leider keine separate Auswertung von bedeutungsvollen und bedeutungsfreien Gesten vorgenommen. Dieser Schritt wäre vor allem für die Fragestellung von Bedeutung, ob die sprachlichen Defizite in unterschiedlicher Weise die Leistung bei bedeutungsvollen und bedeutungsfreien Gesten vorhersagen, insbesondere wenn die Sprachleistungen der beiden Gruppen von links- und rechtshemisphärischen Schlaganfall-Patienten gematcht sind. Achilles et al. (2019) konnten darstellen, dass nach Schlaganfällen der LH die Aphasie-Schwere die Leistung bei bedeutungsvollen, jedoch nicht bei bedeutungsfreien Gesten beeinträchtigt. Zudem konnten neuroanatomische Studien aufzeigen, dass bedeutungsvolle Gesten vom ventro-dorsalen Strom und bedeutungsfreie vom dorso-dorsalen Strom/ Verarbeitungsweg abhängen, wobei bei der linken und rechten Hemisphäre unterschiedliche Strukturen beteiligt sind (Achilles et al., 2019; Tessari et al., 2007). Es wurde auch nicht nach transitiven und intransitiven Gesten unterschieden, obwohl hemisphärenabhängige Defizite in der Literatur erwähnt werden. Mehr Defizite bei der Ausführung transitiver Gesten wurden nach Schlaganfällen der RH festgestellt (Stamenova et al., 2010).

Ebenso wurden der aktuellen Studie neben der Sprache keine weiteren kognitiven Funktionen oder aber die Schwere von eventuellen globalen kognitiven Beeinträchtigungen erfasst. Wie im Abschnitt 3.1.2. dargelegt, gibt es in der Literatur Indizien dafür, dass bei Apraxie auch andere kognitive Funktionen wie räumlich-visuelle Funktionen, Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis eine Rolle spielen können. Zur Rolle der exekutiven Funktionen bei Apraxie liegen wenige Untersuchungen vor, es gibt aber Hinweise dafür, dass zum diese zum Beispiel an der selektiven Aktivierung adäquater und Inhibition konkurrierender inadäquater Handlungsschemata beteiligt sind (Watson & Buxbaum, 2015).

Sprachliche Leistungen wurden in der vorliegenden Studie nicht weiter unterteilt, wobei die ACL-K keine konkreten Aussagen zu unterschiedlichen Aphasietypen erlaubt. Die Datenlage zu der Frage nach Aphasieformen und ihren Effekten auf Apraxie ist nicht eindeutig (Goldenberg & Randerath, 2015; Goldenberg & Strauss, 2002). Goldenberg und Randerath (2015) fanden aber heraus, dass Imitation mehr mit dem Sprachverständnis und der Schreibleistung zusammenhängt, Pantomime aber mit allen Komponenten der Sprache assoziiert zu sein scheint.

Nicht zuletzt bleibt zu erwähnen, dass bis auf die Unterscheidung nach Hemisphären keine weitere Differenzierung der Läsionsgebiete in dieser Verhaltensstudie vorgenommen wurde. In künftigen Untersuchungen wären diese Auswertungen, z. B. mit VLSM (Voxelbased Lesion Symptom Mapping), von Interesse.

3.2. Diskussion der Studie II

3.2.1. Ergebnisse der Studie

Die hier dargestellte Studie hatte zum Ziel, die Effekte von Apraxie und visuellem Neglect auf die kognitiven und funktionalen Verbesserungen in der Frührehabilitation nach Schlaganfällen zu untersuchen. Daten von je 75 Patienten nach links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen in der akuten bis subakuten Phase, die in das 2 bis 3-wöchige Rehabilitationsprogramm eingeschlossen wurden, konnten ausgewertet werden. Zum Anfang und zum Ende der Rehabilitation wurde der kognitive Status mit dem KöpSS (Kölner neuropsychologisches Screening für Schlaganfallpatienten) (Kaesberg et al., 2013) und der funktionale Status mit Hilfe des Früh-Reha-Barthel-Index (FRBI) (Schönle, 1995) und der Skala FIM&FAM (Funktional Independence Measure & Funktional Assessment Measure) (Granger et al., 1993) erhoben. Dazwischen fand eine Neglect- und Apraxie-Testung statt. Die Neglect- und Apraxie-Tests wurden einer PCA (Principal Component Analysis) unterzogen, woraus eine Praxis- und eine Neglect-Komponente resultierte. Als Auswertemethode wurde die multiple Regression angewendet. Dabei fungierten der anfängliche funktionale und kognitive Status, die Neglect- und die Praxis-Komponente sowie zusätzlich das Alter und der Bildungsstatus als unabhängige Variablen, wohingegen der kognitive und funktionale Status am Ende des Früh-Reha-Behandlungsprogramms als abhängige Variablen dienten. Als Resultat ergaben sich signifikante prädiktive Effekte des kognitiven Anfangsstatus, der Praxiskomponente, dem Alter und des Bildungsstatus auf den kognitiven Status bei Entlassung und ein prädiktiver Effekt der Neglect-Komponente auf den funktionellen Status, aber letzterer nur für die FRBI Skala. Darüber hinaus zeigte sich ein differenzieller Effekt der betroffenen Hemisphären: Nur für rechtshemisphärisch betroffene Patienten sagte die Neglect-Komponente zusätzlich den kognitiven Status am Ende des Früh-Reha-Behandlungsprogramms vorher.

3.2.2. Prädiktive Effekte der kognitiven und funktionalen Skalen

Den jeweils stärksten Vorhersageeffekt auf den Skalenwert der kognitiven oder funktionalen Testung zum Ende des Früh-Reha-Behandlungsprogramms hatte der Wert der jeweiligen Skala zum Anfang des Rehabilitationsprogramms. Zwischen beiden Testungen lagen durchschnittlich 12,2 (\pm 3,9) Tage, die Patienten wurden im Schnitt 5 (\pm 3,1) Tage nach dem Schlaganfall zum ersten Mal getestet. Der Anfangswert wurde als Prädiktor eingeschlossen, um statistisch die Schwere der Beeinträchtigung am Anfang der Behandlung zu berücksichtigen. Autoren, die ein ähnliches Design verwendeten, berichteten vergleichbare Ergebnisse, wie z. B. Jorgensen et al., (1995) bei wiederholten

Untersuchungen von Schlaganfallpatienten über 20 Wochen mit dem Barthel-Index (BI)(Mahoney & Barthel, 1965) und Luvizutto et al. (2017) unter Verwendung der FIM-Skala.

3.2.3. Prädiktiver Effekt der Praxiskomponente

In der berichteten Studie resultierte ein von der geschädigten Hemisphäre unabhängiger prädiktiver Effekt der Praxis-Komponente auf den kognitiven Status am Ende der Rehabilitation. Die Praxis-Komponente hatte aber keinen Effekt auf die funktionalen Skalen. Der Mittelwert zwischen der Apraxie- und der Abschlusstestung betrug $7,9 \pm 4,4$ Tage. In der Literatur finden sich vereinzelt Hinweise auf negative Effekte von Apraxie auf kognitive Funktionen (Unsal-Delialioglu et al., 2008), aber auch Studien, die den Zusammenhang nicht bestätigen (Nys, van Zandvoort, de Kort, van der Worp, et al., 2005). Es gibt eine Reihe Studien zum prädiktiven Effekt der Apraxie auf funktionale Verbesserungen, aber nicht alle Studien weisen in die gleiche Richtung. Die Resultate der hier vorgestellten Studie replizieren Ergebnisse anderer Autoren, die keinen Zusammenhang von Apraxie zum funktionalen Outcome fanden. Pedersen et al. (2001) fanden bei einer großen Stichprobe von Schlaganfallpatienten in der Akutphase ($n= 618$) keinen Effekt der Apraxie auf funktionalen Outcome. Bei einer kleineren Stichprobe ($n= 47$) aus der subakuten Phase wurde bei apraktischen Patienten dahingegen ein signifikant schlechterer FIM-Score als bei nicht apraktischen Patienten gemessen (Unsal-Delialioglu et al., 2008). In unserer Studie mit Patienten aus der akuten und subakuten Phase resultierte keine Vorhersage der Apraxie-Schwere auf die FIM&FAM Messung am Ende der Rehabilitation, obwohl bei der hier verwendeten kombinierten FIM&FAM-Skala, die FAM-Skala das ursprüngliche Instrument (FIM) um kognitive und kommunikative Funktionsaspekte ergänzt.

Eine zu diskutierende Unterscheidung ist die zwischen den funktionalen Outcome-Skalen, die vorwiegend, wenn auch in unterschiedlichem Maße, Defizite auf Funktionsebene erfassen (wie NIHSS, FRBI, FIM+FAM) und ADLs, die Alltagskompetenzen auf der partizipativen Ebene abbilden. Möglicherweise sind in der frühen Phase der Rehabilitation die grundlegenden funktionalen Aspekte besonders bedeutend und weniger praxisabhängig, was den geringen Einfluss der Praxiskomponente in unserer Studie erklärt. Bezüglich der ADLs ergibt sich ein anderes Bild. Nach 2-monatiger Behandlung von Apraxie wurden signifikante Verbesserungen im ADL-Bereich berichtet (Smania et al., 2006). Apraxie war in weiteren Arbeiten deutlich mit der Leistung der ADLs assoziiert, wogegen funktionale Skalen (BI) nur die motorischen Leistungen erklärten (Donkervoort et al., 2002). In der longitudinalen Studie von Donkervoort und Kollegen war Apraxie der beste Prädiktor für ADL-Leistungen nach 8 Wochen Therapie.

Hinsichtlich der ADLs fanden Hanna-Pladdy et al. (2000) differenzielle Effekte der Praxis auf einzelne ADLs. Während apraktische Patienten beim Waschen und der Körperpflege schlechter waren, gab es keine Auswirkung der Apraxie auf Essen, Anziehen und Fortbewegung.

Zu hinterfragen wäre auch eine mögliche Unterschätzung des Einflusses der Apraxie auf funktionale Variablen durch die Wahl der Testinstrumente, deren Ergebnisse in der Praxis-Komponente zusammengefasst waren: KAS, das Pantomime und Imitation von Hand/Arm Gesten testet, und dem Goldenberg Finger Imitationstest (Goldenberg, 1996b). Nicht enthalten war dagegen der tatsächliche Objektgebrauch. Studienergebnisse haben gezeigt, dass anders als Pantomime und Imitation (Bickerton et al., 2012) tatsächlicher Objektgebrauch (hier mit mehreren Objekten in einer zielorientierten, komplexen Handlung- dem Zusammenbauen einer Taschenlampe) funktionalen Outcome vorhersagen kann.

Auch wäre ein Einfluss der automatiko-volontären Dissoziation auf die berichteten Ergebnisse zu erwägen. Bei apraktischen Patienten wird eine selektive Verschlechterung der Praxis-Leistung nach Aufforderung, aber nicht im spontanen Verhalten vermutet und somit eine Verringerung der Effekte von Apraxie-Scores auf funktionale Leistungen (Basso et al., 1987). Apraxie-Testungen und kognitive Assessments beruhen auf einer intentionalen Umsetzung von Instruktionen, während in der klinischen Routine Scores von funktionalen Skalen mehr auf der Beobachtung spontanen Verhaltens basieren.

3.2.4. Prädiktiver Effekt des Neglects

In der präsentierten Studie mit Schlaganfall-Patienten aus der akuten bis subakuten Phase erklärte die Neglect-Komponente nur den FRBI-Wert unabhängig von der betroffenen Hemisphäre in signifikanter Ausprägung, nicht aber die Werte der Skalen NIHSS und FIM&FAM. Darüber hinaus konnte ein differenzieller Effekt der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphären dahingehend festgestellt werden, als dass nur für Patienten nach rechtshemisphärischen Schlaganfällen die kognitiven Leistungen am Ende der Rehabilitation schlechter waren. In unserer Stichprobe wurden Patienten nach Schlaganfällen der LH und der RH untersucht, wobei visueller Neglect vornehmlich bei rechtshemisphärischen Schlaganfällen untersucht wird (Kerckhoff & Schenk, 2012).

Zur prädiktiven Wirkung des Neglects auf kognitive Leistungen existieren wenig differenzierte Vorarbeiten. Mit Hilfe von Wiederholungsmessungen bei 184 Patienten mit links- bzw. rechtshemisphärischen Schlaganfällen konnten Nijboer et al. (2013) einen negativen Effekt der Neglect-Stärke auf den globalen kognitiven Status messen. Die gängigen Neglect-Modelle gehen von unterschiedlichen Rollen der LH und der RH bei Neglect aus (Kerckhoff & Schenk, 2012). Timpert et al. (2015) konnten bei Patienten mit linkshemisphärischen Schlaganfällen in der chronischen Phase

zeigen, dass in der LH praktische und visuell-räumliche Leistungen auf verschiedene Komponenten laden.

Visueller Neglect wird in dem Großteil der Literatur als negativer Faktor für funktionale Regeneration dargestellt, sowohl als einzelner Faktor oder in Kombination mit anderen Prädiktoren (Jehkonen et al., 2006). Unter anderem kann sich Neglects schwere auf die funktionalen Beeinträchtigungen (gemessen mit FIM, nur Schlaganfälle der RH) und die Belastung der Familienmitglieder der Betroffenen stärker auswirken als das Ausmaß der Hirnsubstanzschädigung an sich (Buxbaum et al., 2004). Vorarbeiten mit Schlaganfällen der RH konnten aufzeigen, dass Patienten mit Neglect sowohl in der subakuten als auch der chronischen Phase in bei funktionalen, kognitiven und ADL-Assessments schlechter abschneiden als Patienten ohne Neglect (Katz et al., 1999). Nicht alle Arbeiten stimmen dem zu, Pedersen et al (1997) fanden keinen signifikanten Zusammenhang des Neglects zu funktionalen Scores (BI) in der Akutphase.

Weitere Studien, die den Barthel-Index (BI) als Maß benutzten, bestätigten den Einfluss des visuellen Neglects auf das funktionelle Outcome (Katz et al, 1999; Buxbaum et al 2004). In der hier vorgestellten Studie wurde die an die spezifischen Symptome der Frührehabilitationspatienten angepasste Version FRBI (Schönle, 1995) verwendet, wobei sich ein hemisphären-unabhängiger Effekt des Neglects ergab. Einige der Items des FRBI erfordern direktionale Leistungen, zum Beispiel Navigation im Raum, und legen einen Zusammenhang mit Beeinträchtigungen durch Neglect nahe.

Viele Studien verwenden die FIM-Skala als Maß für funktionale Einschränkungen. Zumeist wird in den Arbeiten ein negativer Einfluss des visuellen Neglects auf die akuten und chronischen Folgen eines Schlaganfalls berichtet (Buxbaum et al., 2004; Gialanella & Ferlucci, 2010; Luvizutto et al., 2018; Spaccavento et al., 2017). Die Items der FIM-Skala können auf eine motorische und eine kognitive Unterskala aufgeteilt werden. Cherney et al. (2001) fanden keinen Unterschied für die Auswirkung des Neglects auf kognitive Unterskalen im Vergleich mit motorischen FIM-Unterskalen. Eine ausgeprägtere prädiktive Wirkung des Neglects für motorische Skalen fanden Tsujimoto et al (2019). In unserer Studie verwendeten wir FIM mit der Ergänzung FAM (Hall, 1997), die mehr kognitive und kommunikative Items enthält, und fanden keine Vorhersageeffekte des Neglects. Auch für die NIHSS-Skala, die die globale Schwere des Schlaganfalls abbildet, fand sich kein signifikanter Zusammenhang.

Alle funktionalen Skalen beinhalten in unterschiedlichem Maß motorische, perzeptive, kognitive, kommunikative und grundlegende Alltagsfunktionen. Studien berichten von differenziellen Effekten der Neglectunterkategorien auf einzelne Funktionsbereiche, wobei nicht alle Studien übereinstimmende Ergebnisse liefern (T. Nijboer et al., 2013; Spaccavento et al., 2017). Der peripersonale Neglect wird in mehreren Vorarbeiten als ein besonders wichtiger Faktor für die

Prädiktion von Alltagsfunktionen genannt. Beispielsweise kann der peripersonale Neglect bei Schlaganfallpatienten zu mehr Kollisionen bei Fortbewegung im Raum und Nichtbeachtung der kontraläsionalen Körperteile (T. Nijboer et al., 2013). In unserer Studie verwendeten wir als Basis für die Neglectkomponente den Star Cancellation Test und den Linienhalbierungstest aus dem NET, die laut der Literatur, die unterschiedliche Aspekte des Neglects messen. Für Durchsteichtests ist eine systematische Exploration des Raums notwendig, während der Linienhalbierungstest räumliche Symmetriewahrnehmung misst (Eschenbeck et al., 2010). Beide gelten als sensible Testinstrumente (Agrell et al., 1997) und wurden im Zusammenhang mit funktionalem Outcome untersucht. Beide Testinstrumente beziehen sich auf den peripersonalen Raum.

3.2.5. Prädiktiver Effekt des Alters

Der Effekt des Alters wird in den meisten Arbeiten zur Rehabilitation nach Schlaganfällen als Prädiktor oder Kontrollvariable berücksichtigt. Der negative Einfluss des Alters auf funktionale und kognitive Regeneration wurde für die chronische Phase (Giaquinto et al., 1999; Nys et al., 2006) und für die Akutphase (Umarova et al., 2021) nachgewiesen. In der hier diskutierten Studie wirkte sich Alter bei Patienten in der akuten bis subakuten Phase auf die Verbesserung der kognitiven Funktionen, aber anders als in Vorarbeiten, nicht auf den funktionalen Status bei der Entlassung aus. Das durchschnittliche Alter in der Stichprobe betrug $68,9 \pm 13,9$ Jahre.

In der untersuchten Stichprobe wurden Patienten mit pathologischen Alterungsprozessen, also dementieller Entwicklung ausgeschlossen. Daher kann der gefundene Alterseffekt eher auf die normale physiologische Alterung zurückgeführt werden. Auf kognitiver Ebene werden zu dem Thema vor allem Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen sowie Leistungen des episodischen Gedächtnisses genannt (Hedden & Gabrieli, 2005), die auch mit dem KöpSS getestet werden. Auf hirnfunktionaler Ebene werden mit steigendem Alter weniger differenzierte Netzwerke aktiviert (Ren et al., 2013). Nicht zuletzt findet ein globaler Abbau von Hirnsubstanz statt, welche mit dem Begriff „brain reserve“ bezeichnet wird. Bei Alterungsprozessen findet in erster Linie ein Abbau präfrontaler Regionen und der anterioren weißen Substanz statt (Hedden & Gabrieli, 2005; Ren et al., 2013). Zur Erläuterung des Fehlens einer prädiktiven Wirkung des Alterns auf funktionale Skalen könnte herangezogen werden, dass sich im Rahmen von Alterungsprozessen explizites Lernen verschlechtert, motorisches Lernen dagegen relativ erhalten bleibt (Ren et al., 2013).

3.2.6. Prädiktiver Effekt der Bildung

Die meisten Untersuchungen zum Einfluss der Bildungsjahre und des Bildungsstatus auf die Regeneration von Schlaganfallfolgen liegen zur chronischen und subakuten Phase vor und zeigen mit

steigendem Bildungsstatus bzw. Bildungsjahren durchweg einen positiven Effekt auf die Regeneration diverser kognitiver Funktionen. In einer Studie mit Patienten in der Akutphase eines rechtshemisphärischen Schlaganfalls (n=36) konnte festgestellt werden, dass sich die Anzahl der Bildungsjahre auf die Leistung in den Bereichen globale kognitive Leistung, Arbeitsgedächtnis und exekutive Funktionen positiv auswirkt, aber keinen Einfluss auf Alertness- eine Aufmerksamkeitskomponente, die mit Reaktionsbereitschaft assoziiert ist- hat (Umarova et al., 2021). Die Anzahl der Bildungsjahre sagte die Verbesserung von schlaganfallbedingten Beeinträchtigungen vorher, gemessen unter anderem mit NIHSS innerhalb eines Zeitraumes von $8,5 \pm 3,8$ Tagen nach dem Schlaganfall. Zur Erklärung dieser Ergebnisse wird das Konzept der „kognitiven Reserve“ (Stern & Barulli, 2019) herangezogen, für das die Anzahl der Bildungsjahre als Indikator verwendet wird. Darunter ist eine Ansammlung von Faktoren wie genetische Disposition, Bildung, im Beruf und anderen Lebensbereichen erworbenen Kenntnissen und Fertigkeiten zu verstehen, die sich auch in neuronalen Strukturen niederschlägt („Brain Reserve“) (Stern & Barulli, 2019). Die kognitive Reserve kann den Verlust von Hirnsubstanz erheblich kompensieren und durch Faktoren wie bessere kognitive Flexibilität sowie Entwicklung effizienterer Kompensationsstrategien zu einer besseren kognitiven und funktionalen Regeneration führen. Das Konzept gewinnt auch zunehmend bei der Erholung von Schlaganfallfolgen an Bedeutung (Rosenich et al., 2020). In der hier diskutierten Studie manifestierte sich ein Einfluss der Bildungsjahre auf den kognitiven, aber nicht auf den funktionalen Status.

3.2.7. Implikationen für Forschung, Diagnostik und Therapie

Die vorliegenden Resultate unterstreichen die Wichtigkeit der Untersuchung und Therapie von Praxis und Neglect auch in der Frührehabilitation. In der Literatur fand sich eine große Heterogenität an Prävalenzen und Aussagen zur Bedeutung der Apraxie und des Neglects nach Schlaganfällen. Diese Varianz ist unter anderem der Tatsache geschuldet, dass sehr unterschiedliche Assessments verwendet werden (Dovern, 2012; Halligan et al., 1991). Wünschenswert wäre eine bessere Standardisierung der kognitiven Assessments, vergleichbar mit der recht weit fortgeschrittenen Standardisierung im Bereich der funktionalen Skalen. Zudem unterstreichen unsere Ergebnisse die Notwendigkeit, Neglect und Apraxie nach Schlaganfällen der LH *und* der RH zu untersuchen bzw. zu therapieren, da in der Studie hauptsächlich hemisphären-unabhängige Effekte gefunden wurden.

In der hier besprochenen Studie wurde ein globaler Wert der kognitiven Leistung verwendet (KöpSS), obwohl mehrere kognitive Domänen (Orientierung, Sprache, Praxis, visuo-konstruktive Leistungen, Konzentration und exekutive Funktionen) getrennt untersucht wurden. Es gibt hinsichtlich der Prävalenz der schlaganfallbedingten Beeinträchtigungen der Domänen und Ihrer Auswirkung auf

kognitive und funktionale Rehabilitation Unterschiede (Cumming et al., 2013; Nys, Van Zandvoort, De Kort, Jansen, et al., 2005). Mehrere Arbeiten legen nahe, dass insbesondere Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen sich auf kognitive (Nys, Van Zandvoort, De Kort, Jansen, et al., 2005) und motorische Regeneration auswirken (Froß et al., 2020). Es erscheint daher von Bedeutung, die Rolle der einzelnen kognitiven Domänen genauer zu beleuchten. Auch funktionale Skalen bestehen aus heterogenen Unterkategorien. Das bedeutet, dass auch auf der Ebene der Unterkategorien die Auswirkung von Apraxie und Neglect untersucht werden kann und sollte, zumal einzelne Studien differenzielle Effekte auf einzelne Bereiche der ADLs berichten (Appelros et al., 2002; Hanna-Pladdy et al., 2003). Globale Scores heterogener Konstrukte bergen die Gefahr, dass differenzielle Effekte der Unterkategorien im globalen Wert nicht zur Geltung kommen. Auf sprachliche Funktionen, Neglect und Apraxie trifft es auch zu, dass die Untersuchung der relevanten Unterkategorien ihren Platz in der Standarddiagnostik finden sollte, da diese mit unterschiedlichen neuroanatomischen Läsionslokalisationen verbunden sind und sich differenziell auf kognitive und funktionale Bereiche auswirken (T. C. Nijboer et al., 2013)

Im Allgemeinen sollten zum weiteren Erkenntnisgewinn und zur Entwicklung optimierter Therapien weitere gezielte Studien, die in der akuten und subakuten Phase wirkenden Regenerationsmechanismen erforschen, durchgeführt werden. Die beste Regenerationsfähigkeit für ADL fanden Jorgensen et al. (1995) in einer großen Studie (n= 1197) innerhalb der ersten 13 Wochen nach Schlaganfall.

3.2.8. Limitationen der Studie

Die Studie beinhaltete keine Weiterverfolgung der Patienten nach Abschluss der neurochirurgisch-neurologischen Rehabilitation und liefert somit keine Informationen über Langzeiteffekte.

Zudem ist es nicht gelungen, die Stichprobe systematisch auf Post Stroke Depression zu testen. Die Prävalenz von Post Stroke Depression wird auf 18-33% geschätzt (siehe auch Kapitel 4.1). Über die Pathologie ist bekannt, dass sie negative Auswirkungen auf kognitive und funktionale Regeneration hat (Medeiros et al., 2020).

Nicht alle Domänen der Apraxie wurden in der Studie berücksichtigt. Objektgebrauch, der inhaltlich eine starke Verbindung zu den ADLs hat, wurde bei der Praxiskomponente nicht berücksichtigt. Ebenfalls wurde für die häufig mit visuellem Neglect assoziierten Störungen wie Anosognosie, Extinktion und Gesichtsfeldbeeinträchtigungen nicht kontrolliert (Bienkiewicz et al., 2015; Vossel et al., 2013), obwohl diese assoziierten Störungen laut einiger Vorarbeiten negative Auswirkungen auf kognitive Langzeitregeneration (Patel et al., 2002) und ADLs haben.

4. Exkurs zu Post Stroke Depression

4.1. Post Stroke Depression

4.1.1. Krankheitsbild und Prävalenz

Laut einer Untersuchung der WHO (2019) ist Depression die wichtigste Ursache für Behinderung weltweit.

Die Prävalenz der Post Stroke Depression (PSD) wird auf 18-33% bei Schlaganfallpatienten geschätzt. Die Varianz hängt mit der Heterogenität der Messinstrumente zusammen und den unterschiedlichen Settings, in denen die Daten erfasst wurden. Nur 5% der Patienten erhalten sowohl eine Diagnose wie auch eine Behandlung (Medeiros et al., 2020). Somit ist das Störungsbild der PSD weitgehend unterdiagnostiziert und vor allem auch unterbehandelt.

In einer Langzeitstudie konnte aufgezeigt werden, dass PSD zu schlechterem Outcome nach 10 Jahren nach dem Schlaganfall führt, funktional wie auch kognitiv (Robinson & Jorge, 2016).

Die PSD (ICD-11 Code 6A7Y) wird laut der Kriterien der DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) wie folgt definiert:

- a) depressive Stimmung oder Anhedonie
- b) die Symptome sind pathophysiologisch auf einen Schlaganfall zurückzuführen
- c) die Symptome können nicht durch eine andere Psychopathologie erklärt werden
- d) die Symptome sind nicht nur auf ein Delir zurückzuführen
- e) die Symptome führen zu einer signifikanten Beeinträchtigung oder Belastung

Zusätzlich sollten für eine Diagnose der PSD 5 von 9 Symptomen einer Major Depression (aus den Bereichen Kognition, Emotion, Angst, Motivation und psychovegetative Symptome) für mindestens 2 Wochen vorhanden sein. Manie oder Hypomanie sollten nicht im Vordergrund stehen. Die Symptome der PSD sind heterogener als die der Major Depression. Kognitive Beeinträchtigungen sind stärker, Anhedonie und Schlafstörungen schwächer ausgeprägt (Medeiros et al., 2020). In einer Gruppe von n= 106 Schlaganfallpatienten erfüllten nach 3 Monaten 11% der Patienten klinische Kriterien für Depression und 33% nach 12 Monaten. Bei der Untergruppe aphasischer Patienten waren es 70% nach 3 Monaten und 62% nach 12 Monaten. Zudem waren die aphasischen Patienten auch in weiteren neuropsychologischen Domänen stärker betroffen (Kauhanen et al., 2000).

4.1.2. Risikofaktoren

Die Risikofaktoren werden grob nach prämorbidem, Schlaganfallassoziierten und post-stroke Faktoren unterschieden (Übersicht bei Medeiros et al., 2020). Frauen haben ein höheres Risiko für PSD. Auch Personen mit affektiven Störungen in der Anamnese, traumatischen Erlebnissen in der Biographie oder psychiatrischen Erkrankungen in der Familie leiden häufiger an einer PSD. Eine hohe Ausprägung an Neurotizismus als Vulnerabilitätsfaktor für Stress stellt ebenfalls einen Risikofaktor dar. Als Schlaganfallassoziierte Faktoren gelten das Ausmaß des Gewebeverlustes (Schlaganfallläsion), aber auch die Läsionslokalisation. In der postakuten Phase konnten, verglichen mit Patienten mit Läsionen in anderen Hirnregionen, signifikant mehr Patienten mit PSD gefunden werden, die Läsionen der Basalganglien hatten (Robinson & Jorge, 2016). Die Erkenntnisse zur Hemisphärendominanz sind hingegen inkonsistent. Mehrere Arbeiten zeigen eine höhere Prävalenz bei linkshemisphärischen Schlaganfällen (Robinson & Jorge, 2016). Bei den post-stroke Faktoren spielt die Zeit nach dem Schlaganfall eine Rolle, die meisten Fälle von PSD wurden im ersten Jahr und insbesondere in den ersten drei Monaten verzeichnet (Jorgensen et al., 2016). Auch eine geringe soziale Unterstützung und ein hoher Grad der Schlaganfall-bedingten Beeinträchtigung wirken sich negativ aus. PSD ist darüber hinaus mit einem geringeren Vorkommen des neurotrophen Faktors im Gehirn (BDNF= Brain-Derived Neurotrophic Factor) und des c-reaktiven Proteins, das bei Entzündungsprozessen eine Rolle spielt (Medeiros et al., 2020), verbunden

4.1.3. Pathomechanismen

Einige der Pathomechanismen der PSD sind bekannt, aber noch nicht vollständig erforscht. Vor allem sind die Interaktionen zwischen den verschiedenen Faktoren unklar. Die Pathomechanismen der PSD sind denen der Major Depression ähnlich und überlappen zum Teil.

Bei Patienten mit Major Depression und PSD wurden niedrigere Mengen des neurotrophen Faktors (BDNF) des Gehirns gefunden. Niedrige Konzentration von BDNF wurden insbesondere im Bereich des Hippocampus und im dorsolateralen frontalen Kortex gemessen. Die Patienten mit niedrigem BDNF sprechen unter anderem schlechter auf Behandlungsversuche an (Yang et al., 2011).

Sowohl bei Major Depression als auch bei PSD wurden niedrigere Spiegel an Monoaminen (Serotonin, Noradrenalin und Dopamin) gemessen. Die Monoamine produzierenden Kerne sind im Hirnstamm lokalisiert. Ihre Projektionen sind im Hirn weitläufig verteilt und verlaufen zu frontalen Gebieten, dem Belohnungszentrum (Nucleus accumbens) und den Basalganglien. Diese Gebiete regulieren unter anderem Kognition, Stimmung und Antrieb (Robinson & Jorge, 2016).

Erhöhte Level an entzündungsfördernden Zytokinen und die Ausschüttung von Glukokortikoiden führen bei der PSD zu einer Dysregulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, die eine negative Wirkung auf die Neuroplastizität hat (Robinson & Jorge, 2016).

Ein ebenfalls erhöhtes Vorkommen des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat führt zu Kalziumüberschuss in den Zellen und kann zum Zelltod führen, was besonders im frontalen Kortex nachgewiesen werden konnte (Sanacora et al., 2012).

4.1.4. Diagnostik

Die Diagnostik und speziell Differenzialdiagnostik der PSD birgt einige Herausforderungen. Zunächst sind viele der Patienten aufgrund ihrer schlaganfall-bedingten Beeinträchtigungen zum Beispiel aufgrund ihrer kognitiven oder sprachlichen Defizite zu einer Selbstauskunft über ihren Zustand nicht in der Lage. Für Patienten mit Aphasie gibt es eine spezielle sprechunabhängige Skala namens Aphasic Depressive Rating Scale (Benaim et al., 2004). Darüber hinaus haben sich Fremdbeurteilungsfragebögen wie die HAM-D (Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton, 1960) oder als kurzer Selbstbeurteilungsfragebogen das Depressionsmodul des Gesundheitsfragebogens PHQ-9 (Kroenke et al., 2001) bewährt.

Differenzialdiagnosen von PSD zu anderen Pathologien sind zu beachten. Nach Schlaganfällen treten oft Fatigue, kognitive Beeinträchtigungen und Schlafstörungen auch ohne PSD auf. Dahingegen manifestieren sich Schuldgefühle, depressive Stimmung, Hoffnungslosigkeit und subjektive Wertlosigkeit häufiger im Rahmen der PSD (Esparrago Llorca et al., 2015). Die Abgrenzung der PSD von Affektlabilität, die nicht subjektiv empfundene (egodystone) emotionale Reaktionen beschreibt und häufig nach Schlaganfällen auftritt, wie auch von Apathie, die bei anterior-cingulären Schädigungen oft vorkommt (Medeiros et al., 2020), ist notwendig. Schließlich ist die PSD von der akuten Belastungsreaktion (ICD-11 Code QE84) abzugrenzen, die bei zuvor psychisch gesunden Menschen reaktiv auf ein Stressereignis auftreten kann und oft nach Schlaganfällen vorkommt.

4.1.5. Therapie

Es gibt Ansätze, Schlaganfallpatienten prophylaktisch pharmakotherapeutisch mit Antidepressiva zu behandeln. Dabei kommen hauptsächlich SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) zum Einsatz. Bei insgesamt 703 Patienten konnte beispielsweise das Auftreten von PSD auf 13% gesenkt werden, gegenüber 29% bei der Kontrollgruppe (Chen et al., 2007). Allerdings ist die Methode nicht unumstritten, da es Hinweise auf ein vermehrtes Blutungsrisiko und eine erhöhte Anzahl an

Todesfällen unter SSRI gibt. Generell ist die Pharmakotherapie bei ischämischen Schlaganfällen besser untersucht als bei hämorrhagischen Schlaganfällen (Medeiros et al., 2020). Auch die Wirksamkeit von Trizyklika gegenüber Placebo konnte für PSD nachgewiesen werden (Robinson & Jorge, 2016). Diese Substanzgruppe hat aber auch kardiotoxische Eigenschaften. Deshalb betonen die Autoren, dass Pharmakotherapie für den Einzelfall erwogen und auf das individuelle Risikoprofil abgestimmt werden sollte.

Psychosoziale Therapien mit Elementen der Verhaltenstherapie und psychoedukativen Anteilen zeigten Vorteile gegenüber reiner Pharmakotherapie nach der Intervention und bei einer Verlaufsuntersuchung 12 Monate später (Mitchell et al., 2009). Diese psychosozialen Therapien beinhalten verhaltenstherapeutisch orientierte Interventionen, Unterstützung bei emotionaler Regulation und die Entwicklung von Coping-Strategien. Für Patienten mit Aphasien haben sich aktivierende handlungsorientierte Programme als besonders günstig erwiesen (Thomas et al., 2013).

Erfahrungen mit neuromodulatorischen Verfahren werden in den letzten Jahren immer häufiger beschrieben. Einzelne Studien konnten zeigen, dass tDCS mehr Erfolge als die Nichtbehandlung (sham-Bedingung) erzielt (Valiengo et al., 2017). In einer Metaanalyse von 22 klinischen Studien (RCT, random controlled trials) konnten Wirkungsnachweise von TMS belegt werden, die mittlere Behandlungsdauer betrug vier Wochen, meistens wurde der dorsolaterale präfrontale Cortex mit TMS stimuliert (Shen et al., 2017).

4.2. Diskussion der Studie: Neurobiology of post stroke depression- phenotypes matter

An dieser Stelle soll eine noch nicht veröffentlichte Studie (Krick, Koob et al., 2022) zur Post Stroke Depression beschrieben und diskutiert werden. Diese Studie hatte zum Ziel, die strukturellen Korrelate einzelner Symptomdomänen der PSD entsprechend des Fragebogens MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale, Montgomery & Asberg, 1979) mit Hilfe einer multivariaten Läsions-Symptom-Auswertungsmethode (SVR-LSM= Support Vector Regression for Lesion Symptom Mapping) zu charakterisieren.

4.2.1. Fragestellung und Vorbefunde

Als Hintergrund zu der unveröffentlichten Studie führen die Autoren an, dass Vorarbeiten mit ähnlicher Zielsetzung bisher inkonsistente Ergebnisse erbrachten (Nickel & Thomalla, 2017). Mehrere Gründe für die Heterogenität dieser Ergebnisse werden genannt. Zunächst ist Depression laut ICD-10 und DSM-V ein heterogenes Syndrom, in vielen Studien werden aber globale Scores verwendet, die die individuellen Ausprägungen der unterschiedlichen Symptomdomänen nicht widerspiegeln. Die MADRS umfasst fünf Domänen, die kognitive, emotionale, psychovegetative, ängstliche und motivationale Symptome erfassen. Des Weiteren wurden vorangegangene Studien mit relativ kleinen Stichproben (maximal 55 Schlaganfallpatienten) durchgeführt. Unterschiedliche Depressionsassessments kamen zum Einsatz und die Zeitspanne vom Schlaganfall bis zur Untersuchung variierte stark (Nickel & Thomalla, 2017). Schließlich verweisen die Autoren der unveröffentlichten Studie auf die geringe räumliche Auflösung der verwendeten Methoden zur Gehirnkartierung. Zudem berücksichtigten die verwendeten Methoden oftmals nicht die statistischen Abhängigkeiten multipler univariater Berechnungen in Hinblick auf benachbarte Voxel. Es ist erwiesen, dass Läsionen, die in benachbarten Voxeln auftreten, statistisch nicht unabhängig voneinander auftreten. Vielmehr sind unterschiedlich große Zellgruppen, Strukturen und Regionen betroffen. Eine multivariate Auswertungsmethode kann dieser Tatsache besser Rechnung tragen (Zhang et al., 2014).

Beruhend auf bisherigen mit der SVR-LSM Methode gewonnenen Erkenntnissen (Grajny et al., 2016) untersuchten die Autoren die Hypothese, ob die Schwere der depressiven Symptome mit Läsionen des dorsolateralen präfrontalen Kortex (dlPFC) assoziiert ist. Unter Berücksichtigung der Literatur zu neuroanatomischen Netzwerken, die mit Major Depression assoziiert sind (Drevets et al., 2008) - darunter fallen unter anderem präfrontale und limbische Areale, das Striatum und der insuläre Kortex - erwarteten die Autoren, dass sie für die unterschiedlichen Symptomdomänen differenzielle neuroanatomische Substrate identifizieren.

4.2.2. Methoden

Die Stichprobe bestand aus 200 Patienten der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation. Als Einschlusskriterien wurden festgelegt: erster ischämischer Schlaganfall und die Verfügbarkeit von einer MADRS sowie einer MRT-Untersuchung. Als Ausschlusskriterien dienten die folgenden Kriterien: hämorrhagischer Schlaganfall, spinale Ischämie, Drogenabusus, frühere neurologische und psychiatrische Diagnosen in der Anamnese. Die schließlich ausgewertete Stichprobe bestand aus 114 Frauen und 86 Männern. Von diesen Personen hatten 104 Personen einen rechtshemisphärischen Schlaganfall, 81 Personen einen linkshemisphärischen Schlaganfall und 15 Personen einen bihemisphärischen Schlaganfall erlitten. Das Alter der Patienten betrug im Mittel 72,99 (\pm 12,77) Jahre. Die MRT-Untersuchung fand im Mittel 0,9 (\pm 1,5) Tage nach dem Schlaganfall und die MADRS-Befragung 8,34 (\pm 4,24) Tage nach dem Schlaganfallereignis statt.

Als Verhaltensdaten wurden die Items der MADRS (Montgomery & Asberg, 1979) nach einem semistandardisierten Interview (Williams et al., 2008) verwendet. Die Skala besteht aus einem Beobachtungsitem (sichtbare Traurigkeit) und 9 Selbsteinschätzungsitems (berichtete Traurigkeit, innere Spannung, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Konzentrationsschwierigkeiten, Untätigkeit, Gefühlslosigkeit, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken), die eine Ausprägung von 0-6 haben können. Intensivere Beschwerden entsprechen höheren Scores. Zudem wurde der Gesamtscore zur Bestimmung der Depressionsschwere benutzt. Der Cut-off Score von ≥ 7 wurde verwendet, um eine pathologische Ausprägung der Depression anzuzeigen. Außerdem wurde eine ordinalskalierte Einteilung der Schweregrade der Depression (7-19 Punkte leichte Depression, 20-34 mittelgradige Depression und >34 schwere Depression) zur deskriptiven Auswertung benutzt.

Die Items wurden laut einer in der Literatur vorgeschlagenen Einteilung in Subdomänen zusammengefasst (Williams et al., 2008):

1. Emotionale Symptome: Sichtbare und berichtete Traurigkeit
2. Innere Anspannung
3. Psychovegetative Symptome: Appetitlosigkeit und Schlaflosigkeit
4. Motivationale Symptome: Untätigkeit und Gefühlslosigkeit
5. Kognitive Symptome: Konzentrationsschwierigkeiten, pessimistische Gedanken und Selbstmordgedanken

Um die theoretische Kategorisierung zu validieren, wurden die Werte der Subdomänen einer PCA mit 5 festgelegten Komponenten und einer drauffolgenden obliquen Rotation unterzogen. Die dann berechneten Komponentenscores (datengeleitete Domänenscores) dienten neben den gemessenen

Scores der Subdomänen (konzeptuelle Domänenscores) als Verhaltensvariablen in den Regressionsgleichungen.

Die Läsionskartierung erfolgte auf der Basis von MRT-Daten nach den Verfahren FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) oder DWI (Diffusion-Weighted Imaging). Die Segmentierung der Bildgebung wurde unter Benutzung von MRICRON (Rorden et al., 2007) durchgeführt und auf ein anatomisches Standardmodell übertragen. Die Läsions-Symptom-Kartierung wurde mit SVR-LSM unter Verwendung einer MATLAB-Toolbox (DeMarco & Turkeltaub, 2018) vorgenommen. Die Technik erlaubt auch die Auswertung kontinuierlicher Symptomausprägungen. Um die Daten korrekt zu interpretieren, wurde für das Gesamtläsionsvolumen kontrolliert. Untersucht wurden nur Voxel (1 x 1 x 1mm), die bei mindestens 5 Patienten vom Schlaganfall betroffen waren. Die Ergebnisse wurden einer 5-fachen Kreuzvalidierung unterzogen. Die resultierende Karte entstand aus einem Mittelwert von 10 Durchläufen. Die Signifikanz wurde voxelweise mit 10.000 Zufallspermutationen berechnet.

In der statistischen Auswertung wurden Korrelationen nach Spearman zwischen dem MADRS-Gesamtwert, den Werten der MADRS-Subdomänen, NIHSS, Läsionsgröße und Alter berechnet. Der Unterschied in den Depressionsscores zwischen Männern und Frauen wurde mit einer ANOVA überprüft. Insgesamt wurden unter Verwendung von SVR-LSM 11 Regressionsgleichungen mit dem MADRS-Gesamtscore und den 5 konzeptuellen und datengeleiteten Subdomänenscores berechnet. Hierbei wurden NIHSS, Alter und Geschlecht als Kovariaten berücksichtigt.

4.2.3. Ergebnisse

Laut der MADRS-Scores waren 89 Patienten (44,5%) nicht depressiv, 95 (47,5%) leicht depressiv, 15 (7,5%) mittelgradig und eine Person (0,5%) schwer depressiv. Der Mittelwert des MADRS-Gesamtwertes betrug 9,11 (\pm 7,09) Punkte. Die höchsten Punktwerte wurden in der psychovegetativen Domäne erreicht ($1,44 \pm 1,37$), gefolgt von emotionalen Symptomen ($1,24 \pm 1,18$), innerer Anspannung ($1,10 \pm 1,39$), motivationalen ($0,55 \pm 0,89$) und kognitiven Symptomen ($0,51 \pm 0,71$). Statistische Unterschiede zwischen den Domänen wurden in der Studie nicht aufgeführt.

Die durchschnittliche Größe der Läsionen betrug $33,580 \text{ mm}^3$ ($SD = 50,906 \text{ mm}^3$). Die höchste Läsionsüberschneidung fand sich im rechten Putamen bei 41 Patienten mit 20,5%.

Fallweise deckten sich die Läsionsgebiete, die laut der SVR-LSM Analyse mit dem MADRS Gesamtwert assoziiert waren, gut mit denen, die bei einzelnen Domänen betroffen waren. Die Domänenauswertung ergab darüber hinaus zusätzliche Läsionsgebiete.

Signifikante Voxelcluster, die laut der SVR-LSM Analysen mit höheren MADRS-Gesamtwerten assoziiert waren, wurden vor allem im rechten Frontalkortex und zwar im rechten inferioren Frontalgyrus (IFG), im rechten mittleren frontalen Gyrus (MFG, inklusive des dIPFC) und im rechten superioren Frontalgyrus (SFG) gefunden. Weitere Läsionskorrelate für hohe MADRS-Gesamtwerte fanden sich in der rechten Insula-Region, bilateral im prä- und postzentralen Gyrus, im rechten superioren temporalen Gyrus (STG) und im rechten superioren Parietallappen (SPL).

Die innere Anspannung war signifikant mit Voxelgruppen in der linken Hemisphäre assoziiert, darunter der Insula, dem IFG, dem zentralen und parietalen Operculum, dem prä- und postzentralen Gyrus, dem STG, dem inferioren Parietallappen (IPL), dem SPL und dem lateralen okzipitalen Cortex. Zu den Strukturen, die Zusammenhänge mit psychovegetativen Beschwerden zeigen, gehörten rechtshemisphärisch die Insula, die Amygdala, das frontale, zentrale und parietale Operculum, das Putamen und das Pallidum, der prä- und postzentrale Gyrus, der IFG, der MFG (inklusive des dIPFC), der SFG, der mittlere temporale Gyrus (MTG), der STG, der IPL und der Temporalpol. Zu den Gehirnregionen, die mit der emotionalen Domäne assoziiert waren, zählten nur rechtshemisphärische Regionen, nämlich der dorsale Thalamus, die anterior-ventrale Insula, der prä- und postzentrale Gyrus, der MFG, das zentrale und parietale Operculum, der SPL, der IPL und der STG. Signifikante Voxelcluster für die kognitive Domäne wurden ebenfalls rechtshemisphärisch identifiziert. Im Einzelnen fanden sich signifikante Läsionskorrelate im MFG (einschließlich des dIPFC), im SFG, in frontalen Bereichen, im orbitofrontalen Kortex (OFC) wie auch dem SPL und den prä- und postzentralen Gyrus. Eine Auswertung der motivationalen Domäne brachte ebenfalls signifikante rechtshemisphärische Voxelgruppen zutage, nämlich im orbito-frontalen Cortex (OFC), den Basalganglien (Putamen und Pallidum), dem IFG, MFG (inklusive des dIPFC), vorderen Teilen der Insula sowie dem prä- und postzentralen Gyrus.

Die anatomischen Überschneidungen zwischen den mit dem konzeptuellen und datengeleiteten Domänenscores assoziierten Hirnregionen betragen für die Domänen innere Spannung 0,59ⁱ, psychovegetative Symptome 0,58, emotionale Symptome 0,52, kognitive Symptome 0,53 und motivationale Symptome 0,33. Die angegebenen Werte zeigen an, zu welchem Anteil sich Läsionsgebiete überschneiden, die jeweils mit der konzeptuelle und der datenbasierten Domäne (PCA Komponente) assoziiert sind.

Die Subdomänen entsprechend des konzeptuellen Modells zeigten das im folgenden dargestellte Muster (Abbildung 3):

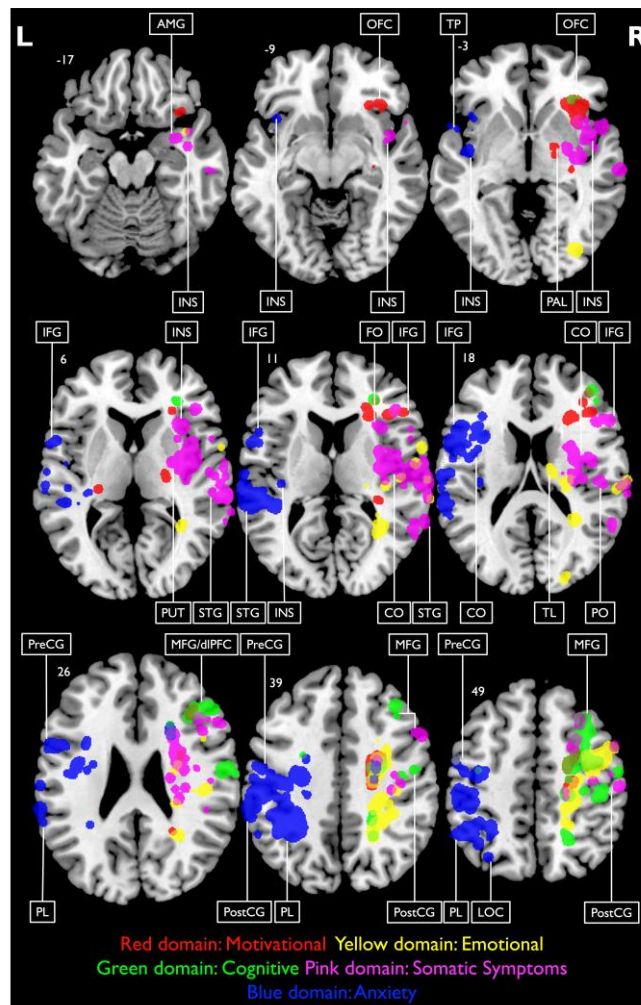


Abbildung 3: SVR-LSM Ergebnisse zu Assoziationen der depressiven Symptome mit Läsionen entsprechend der konzeptuell-empirischen Klassifikation (Krick, Koob et al. 2022). Voxelgrenzwerte bei $p < 0.005$ ($n=200$), Abbildung mit Weichzeichnung unter Verwendung eines 2mm Gauß'schen Filters. Blau: innere Anspannung, pink: psychovegetative Symptome, grün: kognitive Domäne, gelb: emotionale Domäne, rot: motivationale Domäne. Anatomische Strukturen entsprechend des Harvard-Oxford Kortikalen und Subkortikalen Atlas. L: links, R: rechts. AMG= Amygdala, INS= Insula, OFC= orbitofrontaler Kortex, TP= Temporalpol, PAL= Pallidum, PUT= Putamen, IFG= inferiorer frontaler Gyrus, STG= superiorer temporaler Gyrus, FO= frontales Operculum, CO= zentrales Operculum, TL=Thalamus, PL= Parietallappen, dlPFC= dorsolateraler präfrontaler Kortex, PreCG= präzentraler Gyrus, PostCG= postzentraler Gyrus, MFG= mittlerer Frontalgyrus, LOC= lateraler okzipitaler Kortex

4.2.4. Diskussion

Die Autoren führen in der Diskussion mehrere wesentliche Beiträge dieser unveröffentlichten Studie an. Mit der SVR-LSM Methode wurde ein sensitives und robustes Verfahren zur Datenanalyse verwendet. Entsprechend der konzeptuellen Symptomdomänen der MADRS konnten 5 datenbasierte Komponenten durch die PCA extrahiert werden. Theoriebasierte und datenbasierte Symptomdomänen der Depression zeigten überlappende Läsionsmuster. Ein auf heterogenen Symptomdomänen basiertes Modell konnte bestätigt und weiterentwickelt werden. Es werden einzelne Bezüge zu bereits bestehenden Studien zur funktionalen Neuroanatomie der PSD angeführt. Die Schwere der Depression ist mit Läsionen des dlPFC assoziiert, was sich mit Ergebnissen der Vorarbeiten deckt (Grajny et al., 2016).

In Folgenden werden nur ausgewählte Punkte aufgeführt, die sich auf Erkenntnisse von bestehenden Studien stützen können. Läsionen, auf die die Domäne innere Spannung zurückgeführt werden kann, wurden unter anderem in der linken Insula und in thalamischen Strukturen gefunden. Die Resultate decken sich unter anderem mit Vorarbeiten, die der Insula eine Rolle in der Verarbeitung von Angststimuli zuschreiben, die auf dem Abgleich von erwarteten und abweichenden wahrgenommenen Körperzuständen basiert (Paulus & Stein, 2006). Der Thalamus fungiert als Schaltstelle zwischen potenziell angstaustösenden Reizen aus den sensorischen Kortextgebieten und den fronto-limbischen emotionsverarbeitenden Gebieten (Lai, 2019).

Symptome der somatischen Domäne konnten unter anderem auf Läsionen der posterioren Insula zurückgeführt werden. In der Literatur finden sich Hinweise auf eine besondere intrazeptive Funktion dieser Struktur, die die Wahrnehmung von körperlichen und emotionalen Zuständen betrifft. Die Missinterpretation von körperlichen Zuständen gehört zu den Pathomechanismen der Depression (Barrett & Simmons, 2015).

In rechtshemisphärischen anterioren Insulagebieten, die eine Rolle bei der Verarbeitung sozio-emotionaler Stimuli (Sanfey et al., 2003) spielen, konnten signifikante Voxelcluster für die emotionale Symptomdomäne identifiziert werden. Neben Regionen im Thalamus erwies sich auch der somatosensorische Kortex als relevant, was sich mit Arbeiten deckt, die somatosensorische Informationen als eine Voraussetzung zur Emotionsverarbeitung diskutieren (Adolphs et al., 2000). Auch hier kommt die Rolle des Thalamus als Verbindungselement zwischen sensorische Informationen verarbeitenden Gebieten und der Großhirnrinde, die eine bewusste Verarbeitung von Emotionen erlaubt, zum Tragen.

Für die kognitiven Symptome hat der MFG und insbesondere der dlPFC eine Bedeutung. Die Struktur wird auch in der Depressionsforschung erwähnt, da dort bei Altersdepressionen ein Abbau grauer

Substanz gemessen wurde (Chang et al., 2011) und sie bei der Behandlung von Depression mit rTMS als Stimulationsgebiet festgelegt wurde (Pascual-Leone et al., 1996). Untersuchungen haben gezeigt, dass der dlPFC an exekutiven Funktionen, zielgerichteten Handlungen, Aufmerksamkeitsprozessen und dem Arbeitsgedächtnis beteiligt ist (Curtis & D'Esposito, 2003).

Unter anderem Läsionen der Basalganglien, speziell des Pallidums und des Putamens, konnten mit Symptomen aus der motivationalen Domäne in Verbindung gebracht werden. Diese Hirnstrukturen sind Bestandteile des kortiko-striatalen Belohnungssystems, ihre Funktion im Rahmen des Handlungsantriebs konnte empirisch belegt werden (Alexander & Crutcher, 1990).

Zusammenfassend vermerken die Autoren, dass die Studie einen Beitrag zur Erforschung des neuroanatomischen Netzwerks der Post-Stroke Depression leistet. Die Autoren führen als Limitationen ihrer unveröffentlichten Studie die bedingte Generalisierbarkeit der Ergebnisse durch die überproportionale Anzahl von Patienten mit rechtshemisphärischem Schlaganfall, die Verwendung einer Skala, die sprachliche Kompetenz voraussetzt, und die wegen der Rekrutierung auf der neurologisch-neurochirurgischen Frührehabilitation schwer betroffene Stichprobe von Schlaganfallpatienten an. Trotz einer zahlenmäßig ausreichenden Größe der Stichprobe konnten nicht alle potenziell für die Post-Stroke Depression relevanten Läsionsorte untersucht werden, da nicht alle Gehirnregionen eine für die statistische Auswertung ausreichende Läsionsüberlappung aufwiesen.

4.2.5. Weiterführende Aspekte der Diskussion

Die unveröffentlichte Studie trägt zum konzeptuellen Verständnis der PSD und der Depression im weiteren Sinne bei. Die diagnostischen Kataloge DSM und ICD gruppieren die Symptome atheoretisch, was bedeutet, dass die Einteilung der aufgeführten Symptome nicht aus theoretischen Konzepten der Erkrankungen abgeleitet ist, sondern auf klinisch beobachteten Symptomgruppen beruht. Hier konnten 5 konzeptuelle Komponenten extrahiert und datenbasiert validiert werden. In früheren Studien konnten als Resultate einer PCA der MADRS 3 Komponenten extrahiert werden. (Galinowski & Lehert, 1995). Hierbei ist aber anzumerken, dass es sich um eine Stichprobe von Patienten mit Major Depression handelte und die Anzahl der Komponenten vorher nicht festgelegt wurde.

Die Autoren der unveröffentlichten Studie verwendeten kontinuierliche Daten und unterschieden nicht nach depressiven und nicht depressiven Patienten. Diese Unterscheidung könnte in weiteren Studien berücksichtigt werden. Personen, die vulnerabler für Depressionen sind, können nicht schlaganfallbedingte Alterationen der Hirnstruktur aufweisen. Ein Pathomechanismus kann unter anderem ein kortisol-bedingter Substanzverlust infolge von Stresseinwirkung sein (O'Brien et al., 2004). Zu beachten ist auch, dass eine PSD-Diagnose aufgrund des Zeitkriteriums von zwei Wochen in

der Frührehabilitation nicht immer möglich ist. In der Stichprobe wurde der Fragebogen $8,43 \pm 4,63$ Tage nach dem Schlaganfall ausgefüllt.

In diesem Zusammenhang ergibt sich auch die Frage, inwieweit Erkenntnisse aus der Phase der Frührehabilitation (akute bis subakute Phase des Schlaganfalls) auf spätere Zeitpunkte generalisiert werden können. Die PSD tritt am häufigsten innerhalb eines Jahres nach dem Schlaganfall mit einer besonderen Häufung nach 3 Monaten auf (Medeiros et al., 2020).

Durch die Verwendung der verbalen Skala MADRS kam es zu einem Überhang rechtshemisphärischer Patienten in der Stichprobe, da aphasische Patienten nach Schlaganfällen der linken Hemisphäre die Fragen oft nicht ausreichend beantworten konnten. Einige Studien verweisen darauf, dass PSD nach Schlaganfällen der linken Hemisphäre häufiger vorkommt und dass aphasische Patienten häufiger betroffen sind (Robinson & Jorge, 2016). Die Autoren verweisen darauf, dass aus den Ergebnissen keine Unterschiede zwischen links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen abgeleitet werden können. Allerdings ist das eine wichtige Frage, zu der künftige Studien beitragen können, eventuell unter Gebrauch nicht-sprachlicher Skalen wie der HAM-D. Es existieren Erkenntnisse darüber, dass die rechte und die linke Hemisphäre unterschiedliche Rollen bei der emotionalen Verarbeitung spielen. Die rechte Hemisphäre spielt unter anderem eine spezifische Rolle bei der Prosodie und der Erkennung von Gesichtsausdrücken (Hartikainen, 2021).

5. Ausblick

Alle drei dargestellten Studien konnten aufzeigen, dass Syndrome wie Apraxie, Neglect und PSD neuroanatomisch, wenn auch nur anteilig, bihemisphärisch repräsentiert sind. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, Patienten nach jeweils LH und RH Schlaganfällen im klinischen Setting zu untersuchen, um bei Bedarf eine spezifische Therapie anzusetzen und in der Forschung, validere Ergebnisse zu erzielen.

Sowohl Apraxie, Neglect als auch PSD sind keine homogenen Störungsbilder, sondern Überbegriffe, unter denen sich qualitativ unterschiedliche Subkategorien von Störungen verbergen. Diese können doppelt dissoziativ vorkommen, andere neuroanatomische Korrelate haben und sich im Verhalten unterschiedlich manifestieren. Dieser Erkenntnis sollte bei der Entwicklung und Wahl diagnostischer Instrumente wie auch spezifischer Therapien Rechnung getragen werden (Dovern et al., 2012; Halligan et al., 1991).

In der Literatur finden sich sowohl für Neglect, als auch für Apraxie und PSD heterogene Angaben über Prävalenzen, die Autoren von Übersichtsartikeln unter anderem damit erklären, dass unterschiedliche Assessments verwendet werden. Im Vergleich zu neuropsychologischen Assessments haben sich im medizinischen Bereich auch auf internationaler Ebene mehr Standardassessments etabliert (z. B. NIHSS, BI, FIM+FAM), was zu einer besseren Qualität der Patientenversorgung und zu einer besseren Vergleichbarkeit der Studien führt. Diese Entwicklung wäre in neuropsychologischen Bereich wünschenswert.

Nach wie vor gibt es einen großen Bedarf an evidenzbasierten Therapien kognitiver und funktionaler Domänen, die in der akuten bis subakuten Phase mehr restaurative, in der chronischen Phase mehr kompensative Ansätze verfolgen. In der Literatur findet man Indizien dafür, dass Kombinationen von Therapien besonders wirksam sind. Typische erfolgversprechende Kombinationen beinhalten neuromodulative Techniken, die betroffene Hirnregionen stimulieren und in einen Zustand erhöhter Plastizität oder Lernbereitschaft versetzen. Das können beispielsweise nichtinvasive Stimulationstechniken wie tDCS oder TMS sein (Ant et al., 2019; Salazar et al., 2018). In Verbindung damit sind Therapien anwendbar, die auf klassischen verhaltensbasierten Lernprozessen wie Wiederholung, Fehlervermeidung und Strategieanwendung beruhen. Therapietechniken sind daher nicht nur einzeln weiterzuentwickeln, sondern auch unter dem Aspekt ihrer Interaktionen.

Beiträge zu einer möglichst präzisen und effizienten Anwendung von nichtinvasiver Hirnstimulation leisten fortgeschrittene Hirnkartierungsinstrumente wie VLSM und Untersuchungen struktureller Konnektivität, die ein Zusammenwirken voneinander entfernter Hirnregionen in statistischer Abhängigkeit voneinander untersuchen und somit strukturelle sowie funktionelle Verbindungen

aufzeigen (He et al., 2007) Weitere Techniken zur Untersuchung der funktionalen Konnektivität stellen Hirnaktivität in zeitlicher Auflösung bezogen auf Situationen des Verhaltens dar. Die hier diskutierten Studien bilden jeweils nur den Zusammenhang von geschädigten Hirnstrukturen zu Verhaltenssymptomen, funktionale Aspekte der Hirnaktivität werden nicht behandelt.

6. Literaturverzeichnis:

1. Achilles, E. I. S., Ballweg, C. S., Niessen, E., Kusch, M., Ant, J. M., Fink, G. R., & Weiss, P. H. (2019). Neural correlates of differential finger gesture imitation deficits in left hemisphere stroke. *NeuroImage: Clinical*, 23, 101915. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101915>
2. Achilles, E. I. S., Fink, G. R., Fischer, M. H., Dovern, A., Held, A., Timpert, D. C., Schroeter, C., Schuetz, K., Kloetzsch, C., & Weiss, P. H. (2016). Effect of meaning on apraxic finger imitation deficits. *Neuropsychologia*, 82, 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.022>
3. Adolphs, R., Damasio, H., Tranel, D., Cooper, G., & Damasio, A. R. (2000). A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three-dimensional lesion mapping. *J Neurosci*, 20(7), 2683-2690. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10729349>
4. Agrell, B. M., Dehlin, O. I., & Dahlgren, C. J. (1997). Neglect in elderly stroke patients: a comparison of five tests. *Psychiatry Clin Neurosci*, 51(5), 295-300. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.1997.tb03201.x>
5. Alexander, G. E., & Crutcher, M. D. (1990). Preparation for movement: neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol*, 64(1), 133-150. <https://doi.org/10.1152/jn.1990.64.1.133>
6. American Psychiatric Association, A. P. A. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders. (5th ed.). Washington, DC.
7. Ant, J. M., Niessen, E., Achilles, E. I. S., Saliger, J., Karbe, H., Weiss, P. H., & Fink, G. R. (2019). Anodal tDCS over left parietal cortex expedites recovery from stroke-induced apraxic imitation deficits: a pilot study. *Neurol Res Pract*, 1, 38. <https://doi.org/10.1186/s42466-019-0042-0>
8. Appelros, P., Karlsson, G. M., Seiger, A., & Nydevik, I. (2002). Neglect and anosognosia after first-ever stroke: incidence and relationship to disability. *J Rehabil Med*, 34(5), 215-220. <https://doi.org/10.1080/165019702760279206>
9. Appelros, P., Nydevik, I., Karlsson, G. M., Thorwalls, A., & Seiger, A. (2004). Recovery from unilateral neglect after right-hemisphere stroke. *Disabil Rehabil*, 26(8), 471-477. <https://doi.org/10.1080/09638280410001663058>
10. Baddeley, A., Hitch, G., & Allen, R. (2021). A multicomponent model of working memory. <https://doi.org/10.1093/oso/9780198842286.003.0002>
11. Bardakan, M. M., Fink, G. R., Zapparoli, L., Bottini, G., Paulesu, E., & Weiss, P. H. (2022). Imaging the neural underpinnings of freezing of gait in Parkinson's disease. *NeuroImage Clin*, 35, 103123. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103123>
12. Barrett, L. F., & Simmons, W. K. (2015). Interoceptive predictions in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 16(7), 419-429. <https://doi.org/10.1038/nrn3950>
13. Basso, A., Capitani, E., Della Sala, S., Laiacina, M., & Spinnler, H. (1987). Recovery from ideomotor apraxia. A study on acute stroke patients. *Brain*, 110 (Pt 3), 747-760. <https://doi.org/10.1093/brain/110.3.747>
14. Becker, G., Kruse, A., Tronnier, J., Roepke-Brandt, B., Natus, A., Theissen, H., & Wetzel, A. (2006). Rehabilitationsverlauf und Nachhaltigkeit—. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 39(5), 365-370.
15. Benaim, C., Cailly, B., Perennou, D., & Pelissier, J. (2004). Validation of the aphasic depression rating scale. *Stroke*, 35(7), 1692-1696. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000130591.95710.20>
16. Bernhardt, J., Hayward, K. S., Kwakkel, G., Ward, N. S., Wolf, S. L., Borschmann, K., Krakauer, J. W., Boyd, L. A., Carmichael, S. T., & Corbett, D. (2017). Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. *International Journal of Stroke*, 12(5), 444-450. <https://doi.org/10.1171/1545968317732668>

17. Bickerton, W. L., Riddoch, M. J., Samson, D., Balani, A. B., Mistry, B., & Humphreys, G. W. (2012). Systematic assessment of apraxia and functional predictions from the Birmingham Cognitive Screen. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *83*(5), 513-521. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300968>
18. Bienkiewicz, M. M., Brandi, M. L., Hughes, C., Voitl, A., & Hermsdorfer, J. (2015). The complexity of the relationship between neuropsychological deficits and impairment in everyday tasks after stroke. *Brain Behav*, *5*(10), e00371. <https://doi.org/10.1002/brb3.371>
19. Binkofski, F., & Buxbaum, L. J. (2013). Two action systems in the human brain. *Brain Lang*, *127*(2), 222-229. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.07.007>
20. Bizzozero, I., Costato, D., Sala, S. D., Papagno, C., Spinnler, H., & Venneri, A. (2000). Upper and lower face apraxia: role of the right hemisphere. *Brain*, *123* (Pt 11), 2213-2230. <https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2213>
21. Bosma, M. S., Nijboer, T. C. W., Caljouw, M. A. A., & Achterberg, W. P. (2020). Impact of visuospatial neglect post-stroke on daily activities, participation and informal caregiver burden: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*, *63*(4), 344-358. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2019.05.006>
22. Bowden, M. G., Woodbury, M. L., & Duncan, P. W. (2013). Promoting neuroplasticity and recovery after stroke: future directions for rehabilitation clinical trials. *Current opinion in neurology*, *26*(1), 37-42.
23. Buchmann, I., Finkel, L., Dangel, M., Erz, D., Harscher, K. M., Kaupp-Merkle, M., ... & Randerath, J. (2019). A combined therapy for limb apraxia and related anosognosia. *Neuropsychological Rehabilitation*. <https://doi.org/10.1080/0960211.2019.1628075>
24. Busch, M. A., & Kuhnert, R. (2017). 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. <https://doi.org/10.17886/RKI-GBE25>.
25. Buxbaum, L. J., Ferraro, M. K., Veramonti, T., Farne, A., Whyte, J., Ladavas, E., Frassinetti, F., & Coslett, H. B. (2004). Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology*, *62*(5), 749-756. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113730.73031.f4>
26. Cantagallo, A., Maini, M., & Rumiati, R. I. (2012). The cognitive rehabilitation of limb apraxia in patients with stroke. *Neuropsychol Rehabil*, *22*(3), 473-488. <https://doi.org/10.1080/09602011.2012.658317>
27. Chang, C. C., Yu, S. C., McQuoid, D. R., Messer, D. F., Taylor, W. D., Singh, K., Boyd, B. D., Krishnan, K. R., MacFall, J. R., Steffens, D. C., & Payne, M. E. (2011). Reduction of dorsolateral prefrontal cortex gray matter in late-life depression. *Psychiatry Res*, *193*(1), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.01.003>
28. Chechlacz, M., Rotshtein, P., Bickerton, W.-L., Hansen, P. C., Deb, S., & Humphreys, G. W. (2010). Separating neural correlates of allocentric and egocentric neglect: distinct cortical sites and common white matter disconnections. *Cognitive Neuropsychology*, *27*(3), 277-303. <https://doi.org/10.1080/02643294.2010.519699>
29. Chen, J.-C., & Shaw, F.-Z. (2014). Progress in sensorimotor rehabilitative physical therapy programs for stroke patients. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, *2*(8), 316. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i8.316>
30. Chen, P., Chen, C. C., Hreha, K., Goedert, K. M., & Barrett, A. M. (2015). Kessler Foundation Neglect Assessment Process uniquely measures spatial neglect during activities of daily living. *Arch Phys Med Rehabil*, *96*(5), 869-876 e861. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.10.023>
31. Chen, P., Hreha, K., Fortis, P., Goedert, K. M., & Barrett, A. M. (2012). Functional assessment of spatial neglect: a review of the Catherine Bergego scale and an introduction of the Kessler foundation neglect assessment process. *Topics in stroke rehabilitation*, *19*(5), 423-435. <https://doi.org/10.1310/tsr1905-423>.
32. Chen, Y., Patel, N. C., Guo, J. J., & Zhan, S. (2007). Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*, *22*(3), 159-166. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32807fb028>

33. Cherney, L. R., Halper, A. S., Kwasnica, C. M., Harvey, R. L., & Zhang, M. (2001). Recovery of functional status after right hemisphere stroke: relationship with unilateral neglect. *Arch Phys Med Rehabil*, *82*(3), 322-328. <https://doi.org/10.1053/apmr.2001.21511>
34. Cocchini, G., Beschin, N., & Jehkonen, M. (2001). The Fluff Test: A simple task to assess body representation neglect. *Neuropsychological rehabilitation*, *11*(1), 17-31. <https://doi.org/10.1080/09602010042000132>
35. Committeri, G., Pitzalis, S., Galati, G., Patria, F., Pelle, G., Sabatini, U., Castriota-Scanderbeg, A., Piccardi, L., Guariglia, C., & Pizzamiglio, L. (2007). Neural bases of personal and extrapersonal neglect in humans. *Brain*, *130*(2), 431-441. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x>
36. Croquelois, A., & Bogousslavsky, J. (2011). Stroke aphasia: 1,500 consecutive cases. *Cerebrovascular diseases*, *31*(4), 392-399. <https://doi.org/10.1159/000323217>
37. Cubelli, R. (2017). Definition: Apraxia. *Cortex*, *93*, 227. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.03.012>
38. Cumming, T. B., Marshall, R. S., & Lazar, R. M. (2013). Stroke, cognitive deficits, and rehabilitation: still an incomplete picture. *Int J Stroke*, *8*(1), 38-45. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2012.00972.x>
39. Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*, *7*(9), 415-423. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(03\)00197-9](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(03)00197-9)
40. Della Sala, S., Maistrello, B., Motto, C., & Spinnler, H. (2006). A new account of face apraxia based on a longitudinal study. *Neuropsychologia*, *44*(7), 1159-1165. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.014>
41. De Renzi, E., Pieczuro, A., & Vignolo, L. (1968). Ideational apraxia: a quantitative study. *Neuropsychologia*, *6*(1), 41-52. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(68\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0028-3932(68)90037-7)
42. DeMarco, A. T., & Turkeltaub, P. E. (2018). A multivariate lesion symptom mapping toolbox and examination of lesion-volume biases and correction methods in lesion-symptom mapping. *Hum Brain Mapp*, *39*(11), 4169-4182. <https://doi.org/10.1002/hbm.24289>
43. Donkervoort, M., Dekker, J., & Deelman, B. (2006). The course of apraxia and ADL functioning in left hemisphere stroke patients treated in rehabilitation centres and nursing homes. *Clin Rehabil*, *20*(12), 1085-1093. <https://doi.org/10.1177/0269215506071257>
44. Donkervoort, M., Dekker, J., & Deelman, B. G. (2002). Sensitivity of different ADL measures to apraxia and motor impairments. *Clin Rehabil*, *16*(3), 299-305. <https://doi.org/10.1191/0269215502cr492oa>
45. Donkervoort, M., Dekker, J., Stehmann-Saris, F. C., & Deelman, B. G. (2001). Efficacy of strategy training in left hemisphere stroke patients with apraxia: a randomised clinical trial. *Neuropsychological rehabilitation*, *11*(5), 549-566.
46. Dovern, A., Fink, G. R., & Weiss, P. H. (2012). Diagnosis and treatment of upper limb apraxia. *J Neurol*, *259*(7), 1269-1283. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6336-y>
47. Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, *213*(1-2), 93-118. <https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x>
48. Düchs, C., Schupp, W., Schmidt, R., & Gräbel, E. (2012). Schlaganfallpatienten nach stationärer neurologischer Rehabilitation der Phase B und C: Durchführung von Heilmittelbehandlungen und Arztkontakte in einem Langzeitverlauf von 2, 5 Jahren nach Entlassung. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*, *22*(03), 125-133. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304574>
49. Eschenbeck, P., Vossel, S., Weiss, P. H., Saliger, J., Karbe, H., & Fink, G. R. (2010). Testing for neglect in right-hemispheric stroke patients using a new assessment battery based upon standardized activities of daily living (ADL). *Neuropsychologia*, *48*(12), 3488-3496. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.034>
50. Esparrago Llorca, G., Castilla-Guerra, L., Fernandez Moreno, M. C., Ruiz Doblado, S., & Jimenez Hernandez, M. D. (2015). Post-stroke depression: an update. *Neurologia*, *30*(1), 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.06.008>

51. Fels, M., & Geissner, E. (1997). *Neglect-Test (NET): ein Verfahren zur Erfassung visueller Neglectphänomene; Handanweisung; deutsche überarbeitete Adaption des Behavioural Inattention Test (Wilson, Cockburn & Halligan, 1987)*. Hogrefe, Verlag für Psychologie.
52. Fink, G. R., & Heide, W. (2004). Räumlicher neglect. *Der Nervenarzt*.
<https://doi.org/10.1007/s00115-004-1698-3>
53. Foundas, A. L., & Duncan, E. S. (2019). Limb Apraxia: a Disorder of Learned Skilled Movement. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 19(10), 82. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0989-9>
54. Froß, M., Sailer, M., & Lamprecht, J. (2020). The impact of cognitive dysfunctions post stroke on the mobility during the neurorehabilitation process. *Neurol Rehabil*, 26(4), 207-213.
<https://doi.org/10.14624/NR2010001>
55. Gainotti, G. (2019). Emotions and the right hemisphere: can new data clarify old models?. *The Neuroscientist*, 25(3), 258-270. <https://doi.org/10.1177/07385418785342>
56. Galinowski, A., & Leher, P. (1995). Structural validity of MADRS during antidepressant treatment. *Int Clin Psychopharmacol*, 10(3), 157-161. <https://doi.org/10.1097/00004850-199510030-00004>
57. Gialanella, B., & Ferlucchi, C. (2010). Functional outcome after stroke in patients with aphasia and neglect: assessment by the motor and cognitive functional independence measure instrument. *Cerebrovasc Dis*, 30(5), 440-447. <https://doi.org/10.1159/000317080>
58. Giaquinto, S., Buzzelli, S., Di Francesco, L., Lottarini, A., Montenero, P., Tonin, P., & Nolfi, G. (1999). On the prognosis of outcome after stroke. *Acta Neurol Scand*, 100(3), 202-208.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1999.tb00740.x>
59. Goldenberg, G. (1996a). Defective imitation of gestures in patients with damage in the left or right hemispheres. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 61(2), 176-180.
<https://doi.org/DOI 10.1136/jnnp.61.2.176>
60. Goldenberg, G. (1999). Matching and imitation of hand and finger postures in patients with damage in the left or right hemispheres. *Neuropsychologia*, 37(5), 559-566.
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(98\)00111-0](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(98)00111-0)
61. Goldenberg, G. (2003). Pantomime of object use: a challenge to cerebral localization of cognitive function. *Neuroimage*, 20 Suppl 1, S101-106.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.006>
62. Goldenberg, G. (2008). Apraxia. *Handb Clin Neurol*, 88, 323-338. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)88016-X](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)88016-X)
63. Goldenberg, G., Hermsdorfer, J., Glindemann, R., Rorden, C., & Karnath, H. O. (2007). Pantomime of tool use depends on integrity of left inferior frontal cortex. *Cereb Cortex*, 17(12), 2769-2776. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm004>
64. Goldenberg, G., Munsinger, U., & Karnath, H. O. (2009). Severity of neglect predicts accuracy of imitation in patients with right hemisphere lesions. *Neuropsychologia*, 47(13), 2948-2952.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.024>
65. Goldenberg, G., & Randerath, J. (2015). Shared neural substrates of apraxia and aphasia. *Neuropsychologia*, 75, 40-49. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.05.017>
66. Goldenberg, G., & Strauss, S. (2002). Hemisphere asymmetries for imitation of novel gestures. *Neurology*, 59(6), 893-897. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.6.893>
67. Goldstein, L. B., Bertels, C., & Davis, J. N. (1989). Interrater reliability of the NIH stroke scale. *Archives of neurology*, 46(6), 660-662.
68. Gonzalez Rothi, L. J., Mack, L., Verfaellie, M., Brown, P., & Heilman, K. M. (1988). Ideomotor apraxia: error pattern analysis. *Aphasiology*, 2(3-4), 381-387.
<http://doi.org/10.1080/02687038808248942>
69. Gonzalez Rothi, L. J., Ochipa, C., & Heilman, K. M. (1991). A cognitive neuropsychological model of limb praxis. *Cognitive Neuropsychology*, 8(6), 443-458.
70. Goodale, M. A., Króliczak, G., & Westwood, D. A. (2005). Dual routes to action: contributions of the dorsal and ventral streams to adaptive behavior. *Progress in brain research*, 149, 269-283. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(05\)49019-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(05)49019-6)

71. Grajny, K., Pyata, H., Spiegel, K., Lacey, E. H., Xing, S., Brophy, C., & Turkeltaub, P. E. (2016). Depression Symptoms in Chronic Left Hemisphere Stroke Are Related to Dorsolateral Prefrontal Cortex Damage. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *28*(4), 292-298. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.16010004>
72. Granger, C. V., Hamilton, B. B., Linacre, J. M., Heinemann, A. W., & Wright, B. D. (1993). Performance profiles of the functional independence measure. *Am J Phys Med Rehabil*, *72*(2), 84-89. <https://doi.org/10.1097/00002060-199304000-00005>
73. Grefkes, C., & Fink, G. R. (2020). Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol Res Pract*, *2*, 17. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00060-6>
74. Hagmann, G. G. S. (1998). Therapy of activities of daily living in patients with apraxia. *Neuropsychological rehabilitation*, *8*(2), 123-141. <https://doi.org/10.1080/713755559>
75. Hall, K. (1997). The functional assessment measure (FAM). *J Rehabil Outcomes*, *1*(3), 63-65.
76. Halligan, P. W., Cockburn, J., & Wilson, B. A. (1991). The behavioural assessment of visual neglect. *Neuropsychological rehabilitation*, *1*(1), 5-32. <https://doi.org/10.1080/09602019108401377>
77. Halligan, P. W., Fink, G. R., Marshall, J. C., & Vallar, G. (2003). Spatial cognition: evidence from visual neglect. *Trends Cogn Sci*, *7*(3), 125-133. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(03\)00032-9](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(03)00032-9)
78. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *23*, 56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
79. Hankey, G. J. (2014). Secondary stroke prevention. *The Lancet Neurology*, *13*(2), 178-194. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70255-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70255-2)
80. Hanna-Pladdy, B., Heilman, K. M., & Foundas, A. L. (2003). Ecological implications of ideomotor apraxia: evidence from physical activities of daily living. *Neurology*, *60*(3), 487-490. <https://doi.org/10.1212/wnl.60.3.487>
81. Hartikainen, K. M. (2021). Emotion-Attention Interaction in the Right Hemisphere. *Brain Sci*, *11*(8). <https://doi.org/10.3390/brainsci11081006>
82. Hartmann, K., Goldenberg, G., Daumüller, M., & Hermsdörfer, J. (2005). It takes the whole brain to make a cup of coffee: the neuropsychology of naturalistic actions involving technical devices. *Neuropsychologia*, *43*(4), 625-637. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.07.015>
83. Hayes, A. F. (2017). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. Guilford publications.
84. He, B. J., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Epstein, A., Shulman, G. L., & Corbetta, M. (2007). Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*, *53*(6), 905-918.
85. Heath, M., Roy, E. A., Westwood, D., & Black, S. E. (2001). Patterns of apraxia associated with the production of intransitive limb gestures following left and right hemisphere stroke. *Brain Cogn*, *46*(1-2), 165-169. [https://doi.org/10.1016/s0278-2626\(01\)80057-9](https://doi.org/10.1016/s0278-2626(01)80057-9)
86. Hedden, T., & Gabrieli, J. D. (2005). Healthy and pathological processes in adult development: new evidence from neuroimaging of the aging brain. *Curr Opin Neurol*, *18*(6), 740-747. <https://doi.org/10.1097/01.wco.0000189875.29852.48>
87. Heilman, K. M., Valenstein, E., & Watson, R. T. (2000). Neglect and related disorders. *Semin Neurol*, *20*(4), 463-470. <https://doi.org/10.1055/s-2000-13179>
88. Heruti, R. J., Lusky, A., Dankner, R., Ring, H., Dolgopiat, M., Barell, V., Levenkrohn, S., & Adunsky, A. (2002). Rehabilitation outcome of elderly patients after a first stroke: effect of cognitive status at admission on the functional outcome. *Arch Phys Med Rehabil*, *83*(6), 742-749. <https://doi.org/10.1053/apmr.2002.32739>
89. Hoeren, M., Kaller, C. P., Glauche, V., Vry, M. S., Rijntjes, M., Hamzei, F., & Weiller, C. (2013). Action semantics and movement characteristics engage distinct processing streams during the observation of tool use. *Experimental Brain Research*, *229*, 243-260. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3610-5>

90. Hören, M., Kümmerer, D., Bormann, T., Beume, L., Ludwig, V. M., Vry, M. S., ... & Weiller, C. (2014). Apraxia in acute stroke patients: Pantomime and imitation rely on partly separated brain networks. *Klinische Neurophysiologie*, 45(01), P7. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371220>
91. Jehkonen, M., Laihosalo, M., & Kettunen, J. E. (2006). Impact of neglect on functional outcome after stroke: a review of methodological issues and recent research findings. *Restor Neurol Neurosci*, 24(4-6), 209-215. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17119299>
92. Johnen, A., Tokaj, A., Kirschner, A., Wiendl, H., Lueg, G., Duning, T., & Lohmann, H. (2015). Apraxia profile differentiates behavioural variant frontotemporal from Alzheimer's dementia in mild disease stages. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 86(7), 809-815. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-308773>
93. Jorgensen, H. S., Nakayama, H., Raaschou, H. O., Vive-Larsen, J., Stoier, M., & Olsen, T. S. (1995). Outcome and time course of recovery in stroke. Part II: Time course of recovery. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil*, 76(5), 406-412. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(95\)80568-0](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(95)80568-0)
94. Jorgensen, T. S., Wium-Andersen, I. K., Wium-Andersen, M. K., Jorgensen, M. B., Prescott, E., Maartensson, S., Kragh-Andersen, P., & Osler, M. (2016). Incidence of Depression After Stroke, and Associated Risk Factors and Mortality Outcomes, in a Large Cohort of Danish Patients. *JAMA Psychiatry*, 73(10), 1032-1040. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.1932>
95. Kaesberg, S., Fink, G. R., & Kalbe, E. (2013). [Neuropsychological assessment early after stroke--an overview of diagnostic instruments available in German and introduction of a new screening tool]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 81(9), 482-492. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350452> (Neuropsychologische Frühdiagnostik nach einem Schlaganfall-ein Überblick im deutschsprachigen Raum verfügbarer Instrumente und Vorstellung eines neuen Screeningverfahrens.)
96. Kalra, L., Perez, I., Gupta, S., & Wittink, M. (1997). The influence of visual neglect on stroke rehabilitation. *Stroke*, 28(7), 1386-1391.
97. Karnath, H. O. (1997). Spatial orientation and the representation of space with parietal lobe lesions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 352(1360), 1411-1419. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0127>
98. Karnath, H. O., Rennig, J., Johannsen, L., & Rorden, C. (2011). The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study. *Brain*, 134(Pt 3), 903-912. <https://doi.org/10.1093/brain/awq355>
99. Katz, N., Hartman-Maeir, A., Ring, H., & Soroker, N. (1999). Functional disability and rehabilitation outcome in right hemisphere damaged patients with and without unilateral spatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil*, 80(4), 379-384. [https://doi.org/10.1016/s0003-9993\(99\)90273-3](https://doi.org/10.1016/s0003-9993(99)90273-3)
100. Kauhanen, M. L., Korpelainen, J. T., Hiltunen, P., Maatta, R., Mononen, H., Brusin, E., Sotaniemi, K. A., & Myllyla, V. V. (2000). Aphasia, depression, and non-verbal cognitive impairment in ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 10(6), 455-461. <https://doi.org/10.1159/000016107>
101. Kerkhoff, G., & Schenk, T. (2012). Rehabilitation of neglect: an update. *Neuropsychologia*, 50(6), 1072-1079. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.01.024>
102. Kerkhoff, G., & Schmidt, L. (2004). *Neglect und assoziierte Störungen* (Vol. 1). Hogrefe Verlag.
103. Kinsbourne, M. (1987). Mechanisms of unilateral neglect. In *Advances in psychology* (Vol. 45, pp. 69-86). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0166-4115\(08\)61709-4](https://doi.org/10.1016/S0166-4115(08)61709-4)
104. Kirova, A. M., Bays, R. B., & Lagalwar, S. (2015). Working memory and executive function decline across normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/748212>
105. Krick, S., Koob, J. L., Latarnik, S., Volz, L., Eickhoff, S., Fink, G. R., & Rehme, A. K. (2022). Neurobiology of post stroke depression- phenotypes matter. *Department of Neuroplogy*.

106. Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, *16*(9), 606-613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>
107. Kusch, M., Schmidt, C., Göden, L., Tscherpel, C., Stahl, J., Saliger, J., Karbe, H., Fink, G., & Weiss, P. (2018). Recovery from apraxic deficits and its neural correlate. *Restorative neurology and*
108. Lai, C. H. (2019). Fear Network Model in Panic Disorder: The Past and the Future. *Psychiatry Investig*, *16*(1), 16-26. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.05.04.2>
109. Latarnik, S., Wirth, K., Held, A., Kalbe, E., Kessler, J., Saliger, J., Karbe, H., Fink, G. R., & Weiss, P. H. (2020). [Prevalence and characteristics of apraxic deficits after left and right hemisphere stroke]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, *88*(4), 232-240. <https://doi.org/10.1055/a-1082-6501> (Prävalenz und Charakteristika apraktischer Defizite bei links- und rechtshemisphärischen Schlaganfällen.)
110. Liepmann, P. (1905). Der weitere Krankheitsverlauf bei dem einseitig Apraktischen und der Gehirnbefund auf Grund von Serienschritten. *European Neurology*, *17*(4), 289-311.
111. Luvizutto, G. J., Moliga, A. F., Rizzatti, G. R. S., Fogaroli, M. O., Moura Neto, E., Nunes, H. R. C., Resende, L. A. L., & Bazan, R. (2018). Unilateral spatial neglect in the acute phase of ischemic stroke can predict long-term disability and functional capacity. *Clinics (Sao Paulo)*, *73*, e131. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e131>
112. Maeshima, S., Truman, G., Smith, D. S., Dohi, N., Itakura, T., & Komai, N. (1997). Buccofacial apraxia and left cerebral haemorrhage. *Brain Inj*, *11*(11), 777-782. <https://doi.org/10.1080/026990597122981>
113. Mahoney, F. I., & Barthel, D. W. (1965). Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*, *14*, 61-65. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14258950>
114. Medeiros, G. C., Roy, D., Kontos, N., & Beach, S. R. (2020). Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*, *66*, 70-80. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2020.06.011>
115. Middleton, L. E., Lam, B., Fahmi, H., Black, S. E., McIlroy, W. E., Stuss, D. T., Danells, C., Ween, J., & Turner, G. R. (2014). Frequency of domain-specific cognitive impairment in sub-acute and chronic stroke. *Neurorehabilitation*, *34*(2), 305-312. <https://doi.org/10.3233/NRE-131030>
116. Mitchell, P. H., Veith, R. C., Becker, K. J., Buzaitis, A., Cain, K. C., Fruin, M., Tirschwell, D., & Teri, L. (2009). Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant: living well with stroke: randomized, controlled trial. *Stroke*, *40*(9), 3073-3078. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.549808>
117. Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, *134*, 382-389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
118. Morone, G., Paolucci, S., & Iosa, M. (2015). In What Daily Activities Do Patients Achieve Independence after Stroke? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, *24*(8), 1931-1937. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.05.006>
119. Nickel, A., & Thomalla, G. (2017). Post-Stroke Depression: Impact of Lesion Location and Methodological Limitations-A Topical Review. *Front Neurol*, *8*, 498. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00498>
120. Nijboer, T., van de Port, I., Schepers, V., Post, M., & Visser-Meily, A. (2013). Predicting functional outcome after stroke: the influence of neglect on basic activities in daily living. *Front Hum Neurosci*, *7*, 182. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00182>
121. Nijboer, T. C., Kollen, B. J., & Kwakkel, G. (2013). Time course of visuospatial neglect early after stroke: a longitudinal cohort study. *Cortex*, *49*(8), 2021-2027. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.11.006>
122. Nys, G. M., Van Zandvoort, M. J., De Kort, P. L., Jansen, B. P., Van der Worp, H. B., Kappelle, L. J., & De Haan, E. H. (2005). Domain-specific cognitive recovery after first-ever stroke: a follow-up study of 111 cases. *J Int Neuropsychol Soc*, *11*(7), 795-806. <https://doi.org/10.1017/s1355617705050952>

123. Nys, G. M., van Zandvoort, M. J., de Kort, P. L., van der Worp, H. B., Jansen, B. P., Algra, A., de Haan, E. H., & Kappelle, L. J. (2005). The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurology*, *64*(5), 821-827. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152984.28420.5A>
124. Nys, G. M., van Zandvoort, M. J., van der Worp, H. B., de Haan, E. H., de Kort, P. L., Jansen, B. P., & Kappelle, L. J. (2006). Early cognitive impairment predicts long-term depressive symptoms and quality of life after stroke. *J Neurol Sci*, *247*(2), 149-156. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.04.005>
125. O'Brien, J. T., Lloyd, A., McKeith, I., Gholkar, A., & Ferrier, N. (2004). A longitudinal study of hippocampal volume, cortisol levels, and cognition in older depressed subjects. *Am J Psychiatry*, *161*(11), 2081-2090. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.2081>
126. Oh-Park, M., Hung, C., Chen, P., & Barrett, A. M. (2014). Severity of spatial neglect during acute inpatient rehabilitation predicts community mobility after stroke. *PM R*, *6*(8), 716-722. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2014.01.002>
127. Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
128. Osiurak, F., & Badets, A. (2016). Tool use and affordance: Manipulation-based versus reasoning-based approaches. *Psychological review*, *123*(5), 534. <https://doi.org/10.1037/rev0000027>.
129. Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., & Catala, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, *348*(9022), 233-237. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)01219-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)01219-6)
130. Patel, M. D., Coshall, C., Rudd, A. G., & Wolfe, C. D. (2002). Cognitive impairment after stroke: clinical determinants and its associations with long-term stroke outcomes. *J Am Geriatr Soc*, *50*(4), 700-706. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2002.50165.x>
131. Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2006). An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry*, *60*(4), 383-387. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.042>
132. Pedersen, P. M., Jorgensen, H. S., Kammersgaard, L. P., Nakayama, H., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (2001). Manual and oral apraxia in acute stroke, frequency and influence on functional outcome: The Copenhagen Stroke Study. *Am J Phys Med Rehabil*, *80*(9), 685-692. <https://doi.org/10.1097/00002060-200109000-00008>
133. Pedersen, P. M., Jorgensen, H. S., Nakayama, H., Raaschou, H. O., & Olsen, T. S. (1997). Hemineglect in acute stroke--incidence and prognostic implications. The Copenhagen Stroke Study. *Am J Phys Med Rehabil*, *76*(2), 122-127. <https://doi.org/10.1097/00002060-199703000-00007>
134. Platz, T. (2017). Leitlinien in der Neurorehabilitation. *Aktuelle Neurologie*, *44*(08), 539-544. <https://doi.org/10.1055/s-0043-103274>
135. Poeck, K., & Hartje, W. (1982). *Klinische neuropsychologie*. G. Thieme.
136. Prigatano, G. P. (2013). *Neuropsychologische rehabilitation*. Springer-Verlag.
137. Randerath, J., Buchmann, I., & Löser, A. (2019). Naturalistic Action Therapy: Manual. <https://doi.org/10.18148/kops/352-2-16e2befmh72jz2>
138. Ren, J., Wu, Y. D., Chan, J. S., & Yan, J. H. (2013). Cognitive aging affects motor performance and learning. *Geriatr Gerontol Int*, *13*(1), 19-27. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2012.00914.x>
139. Ringman, J., Saver, J., Woolson, R., Clarke, W., & Adams, H. (2004). Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort. *Neurology*, *63*(3), 468-474. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000133011.10689.CE>
140. Robinson, R. G., & Jorge, R. E. (2016). Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry*, *173*(3), 221-231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15030363>
141. Rorden, C., Karnath, H. O., & Bonilha, L. (2007). Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci*, *19*(7), 1081-1088. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.7.1081>

142. Rosenich, E., Hordacre, B., Paquet, C., Koblar, S. A., & Hillier, S. L. (2020). Cognitive Reserve as an Emerging Concept in Stroke Recovery. *Neurorehabil Neural Repair*, 34(3), 187-199. <https://doi.org/10.1177/1545968320907071>
143. Salazar, A. P. S., Vaz, P. G., Marchese, R. R., Stein, C., Pinto, C., & Pagnussat, A. S. (2018). Noninvasive brain stimulation improves hemispatial neglect after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 99(2), 355-366. e351. <http://doi.org/10.1016/j.ampr.2017.07.009>
144. Sanacora, G., Treccani, G., & Popoli, M. (2012). Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology*, 62(1), 63-77. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.07.036>
145. Sanfey, A. G., Rilling, J. K., Aronson, J. A., Nystrom, L. E., & Cohen, J. D. (2003). The neural basis of economic decision-making in the Ultimatum Game. *Science*, 300(5626), 1755-1758. <https://doi.org/10.1126/science.1082976>
146. Schmidt, C., & Weiss, P. H. (2021). The cognitive neuroscience of apraxia. *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience, 2nd Edition*, 668-677. <https://doi.org/10.1016/B978-819641-0.001143-2>
147. Schmidt, C. C., & Weiss, P. H. (2021). Clinical Aspects of Apraxia. *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-819641-0.00139-0>
148. Schönle, P. (1995). Der Frühreha-Barthel-Index (FRB)—eine frührehabilitationsorientierte Erweiterung des Barthel-Index. *Rehabilitation*, 34(2), 69-73.
149. Schönle, P., Busch, E., Ebke, M., Knecht, S., Riecker, A., Brand, T., Schäfer, D., & Petershofer, A. (2015). Qualitätsstandards in der Neurologisch-Neurochirurgischen Frührehabilitation. *Neurol Rehabil*, 21, 185-194
150. Schuntermann, M. (2001). Internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) der Weltgesundheitsorganisation (WHO)-Kurzdarstellung. *Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin*, 11(06), 229-230. <https://doi.org/10.1055/s-2001-19074>
151. Shen, X., Liu, M., Cheng, Y., Jia, C., Pan, X., Gou, Q., Liu, X., Cao, H., & Zhang, L. (2017). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Affect Disord*, 211, 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.12.058>
152. Smania, N., Aglioti, S. M., Girardi, F., Tinazzi, M., Fiaschi, A., Cosentino, A., & Corato, E. (2006). Rehabilitation of limb apraxia improves daily life activities in patients with stroke. *Neurology*, 67(11), 2050-2052. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247279.63483.1f>
153. Spaccavento, S., Cellamare, F., Falcone, R., Loverre, A., & Nardulli, R. (2017). Effect of subtypes of neglect on functional outcome in stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med*, 60(6), 376-381. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2017.07.245>
154. Sparing, R., & Mottaghy, F. M. (2008). Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)—from insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*, 44(4), 329-337. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2007.02.001>
155. Stahmeyer, J. T., Stubenrauch, S., Geyer, S., Weissenborn, K., & Eberhard, S. (2019). Häufigkeit und Zeitpunkt von Rezidiven nach inzidentem Schlaganfall. *Dtsch Arztebl International*, 116, 711-717. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0711>
156. Stamenova, V., Roy, E. A., & Black, S. E. (2010). Associations and dissociations of transitive and intransitive gestures in left and right hemisphere stroke patients. *Brain Cogn*, 72(3), 483-490. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2010.01.004>
157. Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
158. Stern, Y., & Barulli, D. (2019). Cognitive reserve. *Handb Clin Neurol*, 167, 181-190. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00011-X>

159. Sunderland, A., & Shinner, C. (2007). Ideomotor apraxia and functional ability. *Cortex*, 43(3), 359-367. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70461-1](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70461-1)
160. Tessari, A., Canessa, N., Ukmar, M., & Rumiati, R. I. (2007). Neuropsychological evidence for a strategic control of multiple routes in imitation. *Brain*, 130(4), 1111-1126. <https://doi.org/10.1093/brain/awm003>
161. Thomas, S. A., Walker, M. F., Macniven, J. A., Haworth, H., & Lincoln, N. B. (2013). Communication and Low Mood (CALM): a randomized controlled trial of behavioural therapy for stroke patients with aphasia. *Clin Rehabil*, 27(5), 398-408. <https://doi.org/10.1177/0269215512462227>
162. Timpert, D. C., Weiss, P. H., Vossel, S., Dovern, A., & Fink, G. R. (2015). Apraxia and spatial inattention dissociate in left hemisphere stroke. *Cortex*, 71, 349-358. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.07.023>
163. Tsujimoto, K., Mizuno, K., Kobayashi, Y., Tanuma, A., & Liu, M. (2019). Right as well as left unilateral spatial neglect influences rehabilitation outcomes and its recovery is important for determining discharge destination in subacute stroke patients. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56(1), 5-13. <https://doi.org/10.23736/s1973-9087.19.05595-3>
163. Ubben, S. D., Fink, G. R., Kaesberg, S., Kalbe, E., Kessler, J., Vossel, S., & Weiss, P. H. (2020). Deficient allo-centric visuospatial processing contributes to apraxic deficits in sub-acute right hemisphere stroke. *Journal of Neuropsychology*, 14(2), 242-259. <https://doi.org/10.1111/jnp.12191>
164. Umarova, R. M., Schumacher, L. V., Schmidt, C. S. M., Martin, M., Egger, K., Urbach, H., Hennig, J., Kloppel, S., & Kaller, C. P. (2021). Interaction between cognitive reserve and age moderates effect of lesion load on stroke outcome. *Sci Rep*, 11(1), 4478. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83927-1>
165. Unsal-Delialioglu, S., Kurt, M., Kaya, K., Culha, C., & Ozel, S. (2008). Effects of ideomotor apraxia on functional outcomes in patients with right hemiplegia. *Int J Rehabil Res*, 31(2), 177-180. <https://doi.org/10.1097/MRR.0b013e3282fc0fb9>
166. Valiengo, L. C., Goulart, A. C., de Oliveira, J. F., Bensenor, I. M., Lotufo, P. A., & Brunoni, A. R. (2017). Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression: results from a randomised, sham-controlled, double-blinded trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88(2), 170-175. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314075>
167. Vanbellinghen, T., Kersten, B., Van de Winckel, A., Bellion, M., Baronti, F., Muri, R., & Bohlhalter, S. (2011). A new bedside test of gestures in stroke: the apraxia screen of TULIA (AST). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82(4), 389-392. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.213371>
168. Verdon, V., Schwartz, S., Lovblad, K.-O., Hauert, C.-A., & Vuilleumier, P. (2010). Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping. *Brain*, 133(3), 880-894. <https://doi.org/10.1093/brain/awp305>
169. Vossel, S., Kukolja, J., & Fink, G. R. (2010). [Neurobiology of neglect: implications for new therapeutic strategies]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 78(12), 733-745. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1245862> (Neurobiologische Grundlagen des Neglects: Implikationen für neue Therapieansätze.)
170. Vossel, S., Weiss, P. H., Eschenbeck, P., & Fink, G. R. (2013). Anosognosia, neglect, extinction and lesion site predict impairment of daily living after right-hemispheric stroke. *Cortex*, 49(7), 1782-1789. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.12.011>
171. Watson, C. E., & Buxbaum, L. J. (2015). A distributed network critical for selecting among tool-directed actions. *Cortex*, 65, 65-82. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.201501.007>
172. Weiss, P., Kalbe, E., Kessler, J., Fink, G., Binder, E., Hesse, M., & Scherer, A. (2013). Kölner apraxie screening. *Göttingen: Hogrefe*. Watson, C. E., & Buxbaum, L. J. (2015). A distributed network critical for selecting among tool-directed actions. *Cortex*, 65, 65-82.
173. Weiss, P. H., Marshall, J. C., Wunderlich, G., Tellmann, L., Halligan, P. W., Freund, H. J., Zilles, K., & Fink, G. R. (2000). Neural consequences of acting in near versus far space: a physiological

- basis for clinical dissociations. *Brain*, 123 Pt 12, 2531-2541.
<https://doi.org/10.1093/brain/123.12.2531>
174. Weiss, P. H., Ubben, S. D., Kaesberg, S., Kalbe, E., Kessler, J., Liebig, T., & Fink, G. R. (2016). Where language meets meaningful action: a combined behavior and lesion analysis of aphasia and apraxia. *Brain Struct Funct*, 221(1), 563-576. <https://doi.org/10.1007/s00429-014-0925-3>
175. Williams, J. B., Kobak, K. A., Bech, P., Engelhardt, N., Evans, K., Lipsitz, J., Olin, J., Pearson, J., & Kalali, A. (2008). The GRID-HAMD: standardization of the Hamilton Depression Rating Scale. *Int Clin Psychopharmacol*, 23(3), 120-129. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e3282f948f5>
176. Wilson, B., Cockburn, J., & Halligan, P. (1987). Development of a behavioral test of visuospatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil*, 68(2), 98-102.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3813864>
177. Wirth, K., Held, A., Kalbe, E., Kessler, J., Saliger, J., Karbe, H., Fink, G. R., & Weiss, P. H. (2016). A New Diagnostic Tool for Apraxia in Patients with Right-Hemisphere Stroke: The Revised Cologne Apraxia Screening (KAS-R). *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie*, 84(10), 634-640. <https://doi.org/10.1055/s-0042-115843>
178. World Health Organisation, W. (2019). International classification of diseases and related health problems. (11th ed.).
179. Yang, L., Zhang, Z., Sun, D., Xu, Z., Yuan, Y., Zhang, X., & Li, L. (2011). Low serum BDNF may indicate the development of PSD in patients with acute ischemic stroke. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26(5), 495-502. <https://doi.org/10.1002/gps.2552>
180. Zhang, Y., Kimberg, D. Y., Coslett, H. B., Schwartz, M. F., & Wang, Z. (2014). Multivariate lesion-symptom mapping using support vector regression. *Hum Brain Mapp*, 35(12), 5861-5876. <https://doi.org/10.1002/hbm.22590>
181. Zimmermann, P., & Fimm, B. (2002). A test battery for attentional performance. *Applied neuropsychology of attention. Theory, diagnosis and rehabilitation*, 110-151.
182. Zoccolotti, P., & Judica, A. (1991). Functional evaluation of hemineglect by means of a semistructured scale: personal extrapersonal differentiation. *Neuropsychological rehabilitation*, 1(1), 33-44. <https://doi.org/10.1080/09602019108401378>