

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Frühe klinische und bildgebende Prädiktoren der Spastizität nach erstem
ischämischen Schlaganfall**

**[Early clinical and imaging predictors of spasticity following first–ever
ischemic stroke]**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Songjin Ri
aus Pjöngjang

Datum der Promotion: 26. 06. 2022

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	2
Abstrakt (Deutsch)	2
Abstract (Englisch)	3
1. Einleitung	4
1.1. Wissenschaftlicher Hintergrund	6
1.1.1. Spastizität nach Schlaganfall	6
1.1.2. Versorgung und Prognosen einer Spastizität nach Schlaganfall	7
2. Material und Methodik	9
2.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien	9
2.2. Klinisches Untersuchungsprotokoll (Publikation 1)	11
2.3. Bewertung der Bildmorphologie im Magnetresonanz- tomographie (Publikation 2 und 3)	12
2.4. Statistik	13
3. Ergebnisse	14
3.1. klinische Prädiktoren der spastischen Bewegungsstörung nach dem Schlaganfall (Publikation 1)	14
3.2. Bildgebungsprädiktoren der Spastizität nach Schlaganfall	21
3.2.1. Auftreten der Pyramidenbahn bei Patienten mit PSS (Publikation 2)	21
3.2.2. Größe der Läsionen als bildmorphologischer Prädiktor einer PSS (Publikation 3)	24
4. Diskussion	27
5. Schlussfolgerung	33
6. Literaturverzeichnis	34
Eidesstattliche Versicherung	36
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	37
Ausgewählte Publikationen – Druckversion Publikation 1	41
Ausgewählte Publikationen – Druckversion Publikation 2	54
Ausgewählte Publikationen – Druckversion Publikation 3	63
Lebenslauf	70
Komplette Publikationsliste	71
Danksagung	72

Zusammenfassung

Abstrakt (Deutsch)

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Entwicklung einer Spastizität nach Schlaganfall (PSS) ist ein wesentlicher Faktor, der das Ausmaß der körperlichen Behinderung und funktionellen Einschränkungen und damit die Lebensqualität mitbestimmt. Je früher die Entwicklung einer Spastizität erkannt wird und je früher diese spezifisch behandelt werden kann, umso geringer ist ihre chronische Ausprägung und umso besser ist der funktionelle Ausgang. Die Erfassung der Spastizität ist klinisch möglich, da sie aber verzögert einsetzt und schleichend zunimmt, kann die Entwicklung lange verkannt werden.

Subjekte und Methodik

Konsekutiv wurden Patienten mit erstem, ischämischen Schlaganfall, die auf die Stroke Unit an einem Universitätsklinikum aufgenommen wurden, innerhalb von 7 Tagen nach Schlaganfall in unsere prospektive Studie eingeschlossen und mit umfangreichen klinischen Methoden, sowie einer 3 Tesla-Magnetresonanztomographie untersucht. In einer Verlaufsuntersuchung nach 3 Monaten wurde bei diesen Patienten mit der Skala für „RESistance to PASSive Movement Scale“ (REPAS) PSS erfaßt. Zusätzlich wurde klinische und MRT-Daten aus der Universität in Mainz, die bezüglich ihres klinischen Anteils bereits publiziert waren, retrospektiv analysiert, um nach potentiellen Bildgebungsprädiktoren zu suchen.

Ergebnisse

Die untersuchten klinischen Parameter erbrachten die 3 klinische Parameter, die als Prädiktoren einer PSS fungieren können: 1) Modified Rankin Scale (MRS), 2) National Institute for Health Stroke Scale (NIHSS), 3) Mini-Mental State Examination (MMSE). Die positiv prädiktiven Referenzwerte von diesen 3 Prädiktoren (MRS >2, NIHSS >2 und MMSE <27) zeigten eine sichere Prädiktion der PSS in 95,2% der untersuchten Fälle. Bezüglich der statistischen Auswertung der Bildgebungsdaten ergab sich, dass Pyramidenbahnläsionen viel häufiger und signifikant größer als bei den Patienten ohne Spastizität (97,5% vs. 18,7%; $p < 0.01$) waren. Größere Läsionen, die in motorischen Netzwerken des Gehirns aufgetreten sind, wurden als ein Prädiktor identifiziert. Die dafür errechneten „Cut-off“ Wert von $>3\text{cm}^3$ in supratentoriellem Bereich waren signifikant (Odds Ratio(OR): 19.185, 95% Konfidenzintervall: 5.893-62.462). Eine Läsionsgröße von $<0,5\text{cm}^3$ in supratentoriellem Bereich war demgegenüber wertvoll als negativer Prädiktor eines Risikos eine PSS entwickeln.

Schlussfolgerung

MRS, NIHSS und MMSE, die in der klinischen Versorgung von Schlaganfallpatienten in der Akutphase, z. B. auf einer Schlaganfall-Einheit bereits angewendet werden, sind die in unserer prospektiven Studie besten Prädiktoren einer PSS und können in einer hyperakuten Phase bereits wertvolle Information für eine weitere Therapieplanung bezüglich der rehabilitativen Behandlungen einer sich entwickelnden Spastizität erbringen. Eine in der Bildgebung (MRT) große ischämische Läsion des Gehirns, die im motorischen Netzwerk lokalisiert ist, kann größenabhängig ebenfalls

als Prädiktor für die Entstehung einer Spastizität nach einem ersten ischämischen Schlaganfall eingesetzt werden.

Abstract (Englisch)

Background

Post-stroke Spasticity (PSS) is a major complication and often causes physical disability and functional limitation. The earlier the development of spasticity following stroke is recognized the earlier this can be treated specifically, the less chronic disabilities develop and the better the long term functional outcome should be. The early detection of velocity-depending increase in muscle tone is clinically possible, however it begins with a delay following stroke and gradually increases, so that it can be difficult to detect and treat it in time.

Subjects and methods

The consecutive patients, admitted at the stroke unit in a medical college were assessed clinically and received brain-imaging evaluation. The patients with first-ever ischemic stroke were included with informed consent within the first 7 days following stroke and evaluated with anamnestic and clinical assessments as well as 3 Tesla magnetic resonance imaging (3T MRI) data. The development of velocity-dependent increase in muscle tone was assessed with the REsistance to PAssive movement Scale (REPAS) at 3 months again. Separately, clinical data on muscle tone development following stroke and correlated MRI data from a different cohort (clinical data already published) from the other medical university were statistically analyzed retrospectively to confirm the imaging predictors of PSS in the second cohort.

Results

The 3 clinical scales including the Modified Rankin Scale (MRS), the National Institute for Health Stroke Scale (NIHSS), the Mini-Mental State Examination (MMSE) were detected as the effective predictors of PSS by the multivariable binary logistic analysis. The “red-flag” values of these 3 predictors (MRS >2, NIHSS >2 and MMSE <27) showed the confident prediction of PSS with 95.2% of positive predictive value in this study. Larger lesions affecting the motor-network areas of brain were more associated with the development of PSS (97.5% vs. 18.7%; $p < 0.01$) and was chosen as a brain image predictor with a reference value of $>3\text{cm}^3$ in supratentorial area (OR: 19.185, 95% CI: 5.893-62.462). The lesion size of smaller than 0.5cm^3 in supratentorial area showed no risk of PSS in stroke survivors.

Conclusion

MRS, NIHSS and MMSE already included in the clinical routine at stroke units in Germany are the best predictors of PSS in our prospective study and can often valuable information for the rehabilitative strategy in an acute phase. Larger sizes of ischemic brain lesions affecting motor-network areas with evidences on brain MRI can be applied as positive predictors of spasticity after a first ischemic stroke.

1. Einleitung

Der Schlaganfall ist weltweit die zweithäufigste Todesursache und eine Hauptursache für erworbene langfristige körperliche Behinderung. Die durch einen Schlaganfall eingetretenen, langanhaltenden neurologischen Defizite und dadurch entstehenden Behinderungen sind nicht kausal therapierbar, sondern nur mit rehabilitativen Maßnahmen und symptomatischen Therapien zu behandeln. Diese aus dem Schlaganfall resultierenden Behinderungen erschweren die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Arbeitsfähigkeit sowie die Teilnahme am gesellschaftlichen und sozialen Leben für den Betroffenen erheblich. Ein behindernder Hauptfaktor der zu relevanten Beeinträchtigungen der Lebensqualität führt, ist die Spastizität nach Schlaganfall. [1, 2]

Spastizität ist ein sogenanntes positives Merkmal des Pyramidenbahnsyndrom oder des oberen Motorneuron-Syndromes (Upper Motor Neuron Syndrome: UMNS).

Die Spastizität wurde erstmals durch Lance (1980) [3] als geschwindigkeitsabhängig erhöhter Widerstand gegen passive Gelenkbewegungen definiert.

Spastizität chronifiziert und verschlechtert das funktionelle Ergebnis einer Rehabilitation nach einem Schlaganfall bei Schlaganfallpatienten signifikant und häufig. Spastizität tritt am häufigsten an den oberen Extremitäten auf und zeigt dort ein typisches Haltungs- und Bewegungsmuster, welches selbst mit einfachsten Alltagshandlungen (z. B. Greifen, oder Gegenstände umfassen) interferiert und sekundär durch eine erzwungene Fehlstellung schwere Schmerzen und bleibende fibrosierende Gewebsveränderungen verursachen kann. Eine geschwindigkeitsabhängige Muskeltonuserhöhung besteht bei bis zu 40 % der Schlaganfallpatienten nach der Entlassung aus der initialen Krankenhausbehandlung oder der Rehabilitation [4].

Spastizität bzw. spastische Bewegungsstörung und deren Komplikationen bei Schlaganfallpatienten sind schon lange bekannt. Dennoch ist ihre klinische Erfassung im klinischen Alltag schwierig, da Spastizität im Gegensatz zu Lähmungen nach Schlaganfall mit einer zeitlichen Verzögerung auftritt und sich dann schleichend verstärkt und deshalb erst verspätet erkannt wird. Je früher eine antispastische Therapie einsetzt, umso besser ist die Aussicht auf einen guten therapeutischen Erfolg, solange sich falsche Bewegungsmuster noch nicht etabliert haben und Sekundärfolgen wie Muskel- und Sehnenverkürzungen mit Fibrosierungen nicht ausgelöst haben. Deshalb ist frühe Erkennung von Spastizität oder eine frühe

Prognose auf eine Spastizität, der therapeutisch beste Weg zu einer funktionellen Verbesserung bei spastischer Bewegungsstörung nach Schlaganfall.

In der vorliegenden prospektiven Studie suchten wir nach positiven Prädiktoren für die Entwicklung einer chronischen spastischen Bewegungsstörung nach Schlaganfall. Wir nutzten hierfür umfangreiche Parameter aus der Anamnese, der klinischen Untersuchung und Bildgebung (3 Tesla–Magnetresonanztomographie), die wir prospektiv und standardisiert erfassten, bewerteten und zusammenfassend beurteilten. Wir hoffen, dass unsere Ergebnisse und die bereits publizierten Daten hilfreich sein werden, um bessere Prognosen durch frühere spezifische Behandlungen einer spastischen Bewegungsstörung für viele Patienten nach einem Schlaganfall und die günstigste Therapiestrategie ermöglichen können.

1.1. Wissenschaftlicher Hintergrund

1.1.1. Spastizität nach Schlaganfall

In Deutschland wurden im Jahr 2018 mehr als 280.000 Patienten mit einem Schlaganfall akut stationär aufgenommen [5].

Definition der Spastizität nach Schlaganfall

Nach einem Schlaganfall tritt häufig ein klinisches Syndrom mit Lähmung und Tonusstörung, genannt als oberes Motorneuron-Syndrom (Upper Motor Neuron Syndrom: UMNS) aufgrund einer zentralen Schädigung im motorischen Netzwerk des Gehirns auf. Eine Spastizität nach einem Schlaganfall (post-stroke spasticity: PSS) wird als sogenanntes „Plus“ Symptom des UMNSs bezeichnet, es kann sich im Verlauf nach Schlaganfall in den kommenden Wochen oder Monaten entwickeln. Die akut nach Schlaganfall einsetzende Lähmung wird als ein „Minus“ Symptom eingeordnet. [4]

Die Spastizität wurde als eine geschwindigkeitsabhängige Muskeltonuserhöhung durch Lance (1980) [3] definiert und wurde als motorische Funktionsstörung bei UMNS beschrieben. Die Pathophysiologie einer Spastizität nach einem Schlaganfall (PSS) ist noch nicht vollständig geklärt, wird aber als fehlende Hemmung von spinalen Reflexkreisen nach zentraler Läsion inhibierender Bahnen verstanden [6].

Eine andere, neuere Definition der Spastizität durch Pandyan (2005) [7] schließt alle „Plus“ Symptome (gesteigerter Muskelsehnenreflex, Babinski Gruppen Reflexen, Klonus, Spasmus, spastische Dystonie und geschwindigkeitsabhängige Muskeltonuserhöhung) in die Definition der Spastizität ein. Diese Definition schließt gleichzeitig „Minus“ Symptome (z. B. Parese) und Komplikationen des UMNSs (z. B. Kontraktur, Verlust der Muskelfasern) aus und spiegelt deshalb deutlich besser das klinische Bild der spastischen Bewegungsstörung im klinischen Alltag wider. Pandyan (2005) [7] definiert eine Spastizität als eine „gestörte sensomotorische Kontrolle, infolge einer UMN Läsion, die eine intermittierende, oder nachhaltige unfreiwillige Aktivierung der betroffenen Muskeln darstellt, unter dem Ausschluss der negativen Zeichen und der konsekutiven biomechanischen Veränderungen der Gelenke und Weichteile.“

Die Definition von Lance, die auf die geschwindigkeitsabhängige Muskeltonuserhöhung als wichtigstes „Plus“ Symptom fokussiert, ist in der medizinischen Literatur weiterhin verankert und erlaubt, erfasst als Ashworth-Skala bzw.

modifizierte Ashworth-Skala (klinische Erfassung des Muskeltonus), eine semiquantitative Erfassung der Tonusstörung [4].

In unserer prospektiven Studie hatten wir eine PSS als das Auftreten eines geschwindigkeitsabhängigen Anstiegs des Muskeltonus im untersuchten Gelenk gemäß Ashworth-Skala (≥ 1) bewertet.

Prevalenz und Komplikationen der PSS

Die Abschätzungen der Prävalenz einer schlaganfallbedingten Spastizität (Post-Stroke Spasticity: PSS) fallen mit 4 % bis 42,6 % sehr unterschiedlich aus [4, 8].

Die PSS kann zu veränderten Gelenkpositionen und progredienten Kontrakturen führen. Schmerzen und Kontrakturen werden nach einem Schlaganfall als Langzeitfolgen der PSS befürchtet [9].

Bekannte Spastik-verstärkende allgemeine Faktoren sind Stress, Schmerzen, Fehllagerungen, Hautdruckstellen, Koprostase, Harnwegsinfektionen. Diese Faktoren sollten vor einer symptomatischen Behandlung immer ausgeschlossen oder behandelt werden. Der spezifische Zusammenhang zwischen Spastizität und den einzelnen Faktoren, die das Auftreten und Verschlimmern von Spastizität beeinflussen, ist noch unvollständig verstanden. [10]

1.1.2. Versorgungen und Prognosen einer Spastizität nach Schlaganfall

Versorgung einer Spastizität nach Schlaganfall (Post-Stroke Spasticity: PSS)

Auch ein verspäteter symptomatischer Therapiebeginn bei PSS ist ein Spastizität-verstärkender Faktor. Damit erscheint das Wichtigste zur Versorgung der PSS die frühzeitige Umsetzung spezifischer gezielter Prophylaxen und die anschließende symptomatische Behandlung. Leitlinien gerecht sind Dehnungen und spezialisierte Ergotherapie und Physiotherapie sowie lokale Botulinumneurotoxin A (BoNT A) Injektion als die Therapie der Wahl zur symptomatischen Behandlung der PSS empfohlen. Leider existiert keine kausale Therapie gegen PSS [11].

Prognose einer PSS

Eine frühzeitig begonnene Rehabilitation nach einem Schlaganfall ist mit signifikant besseren funktionellen Ergebnissen verbunden. Die Patienten, bei denen in den ersten 30 Tagen nach einem Schlaganfall eine Rehabilitation eingeleitet wurde, zeigten deutlich bessere funktionelle Ergebnisse als die Patienten, die erst 30 Tage nach einem Schlaganfall in die Rehabilitation kamen [12].

Eine schnellstmögliche Behandlung einer PSS erscheint wichtig, um die PSS-Komplikationen wie Muskelverkürzungen, abnormale Körperhaltungen, Schmerzen und Kontrakturen zu vermeiden oder minimieren zu können. Je früher die Behandlung begonnen wird, desto besser ist das Ergebnis. Bei zu spät begonnenen Behandlungen von PSS werden bereits falsche Bewegungsmuster und eine falsche Haltung etabliert, die nur mit großem Aufwand oder chirurgischen Maßnahmen korrigiert werden können [12, 13].

Aufgrund des allmählichen Einsetzens und der damit verbundenen Verzögerung vor der vollständigen klinischen Manifestation wird PSS häufig zu spät erkannt und behandelt. In der klinischen Praxis wird eine spezifische Behandlung häufig erst nach Wochen und Monaten eingeleitet, wenn die PSS-Muster bereits ausgeprägt sind [14]. Es gibt eine Vielzahl an Studien die belegen, dass die frühe Erkennung, Behandlung und Vermeidung von Spastizität im klinischen Alltag nicht gelingen. Deshalb könnten klinische oder bildmorphologische Prädiktoren zur frühen Erkennung von PSS ungemein hilfreich, um frühzeitig Komplikationen und Fehlanpassungen durch Spastizität vorzubeugen, oder diese minimieren zu können [4].

Zahlreiche Studien untersuchten Prädiktoren der PSS und identifizierten Risikofaktoren einer Entwicklung der PSS, einschließlich dem Ausmaß der Paresen, niedriger Barthel Index, Hemihypästhesie. Die Einschränkungen in diesen Studien sind häufig ein retrospektives Design, oder das Fehlen einer detaillierten reliablen klinischen Bewertung einer PSS mit zuverlässigen und validen Instrumenten [9,15–18].

Die aktuelle Studie wurde daher mit einer standardisierten, allgemein als Meßskala akzeptierten, validierten und zuverlässigen Skala, der REsistance to PAssive movement Scale (REPAS) [19] und einem umfassenden klinischen Untersuchungsprotokoll durchgeführt, in dem verschiedene mögliche prädiktive Faktoren erfolgt wurden, um starke klinische und bildmorphologische Prädiktoren für PSS finden zu können.

Mit unserer Studie wollten wir die Frage beantworten, ob standardisierte klinische Tests und Informationen bildgebender Verfahren zuverlässige Prädiktoren für die Entwicklung einer chronischen und behindernden Spastizität nach Schlaganfall ergeben können.

Unser Ziel waren dabei die:

- A) frühe signifikante klinische Prädiktoren einer Spastizität nach einem Schlaganfall (PSS) sowie,
- B) frühe bildmorphologische Prädiktoren einer Spastizität nach einem Schlaganfall (PSS) zu erfassen und
- C) die Referenzwerte der klinischen und bildmorphologischen Prädiktoren zur Prädiktion einer PSS zu abzubilden.

2. Material und Methodik

2.1. Einschluss- und Ausschlusskriterien

- Publikation 1 und 3

Die vorliegende prospektive Studie wurde über 2 Jahren auf der Schlaganfall-Station an der Charité Universitätsmedizin Berlin (Campus Benjamin Franklin: CBF) durchgeführt. Die klinischen Daten wurden innerhalb der ersten 7 Tage (T0) und nach 3 Monaten (T1) nach dem akuten Schlaganfallereignis erhoben. Innerhalb der ersten 7 Tage nach Schlaganfallereignis wurden die bildmorphologischen Daten ebenfalls erhoben.

Einschlusskriterien:

- ausführliche mündliche und schriftliche Aufklärung mit schriftlicher Einverständniserklärung
- Patientenalter ≥ 18 Jahre
- stationäre Aufnahme innerhalb der ersten 7 Tage nach Schlaganfall
- ischämischer Schlaganfall mit klinischer sowie bildmorphologischer (MRT oder CT) Diagnoseeinstellung

Ausschlusskriterien:

- Diagnose einer transitorischen ischämischen Attacke oder andere Diagnose z. B. Enzephalitis
- rezidivierender oder hämorrhagischer Schlaganfall (Hirnblutung)
- andere neurologische Erkrankungen, die zur Beeinträchtigung des kognitiven oder klinischen Befundes führen
- schwere kognitive Störung oder schwere Aphasie, die keine Kommunikation und Einverständnis möglich machen

Ein- und Ausschlusskriterien bildmorphologischer Prädiktoren:

Nur die Patienten mit frischen supratentoriellen ischämischen Läsionen wurden zur Bewertung der bildmorphologischen Prädiktoren eingeschlossen.

Die Patienten mit alten, auch klinisch unbemerkten Läsionen oder hämorrhagischer Läsion wurden ausgeschlossen. Patienten ohne MRT Untersuchung wurden ausgeschlossen.

- Publikation 2

Aus einer weiteren Kohorte einer Studie geführt an der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz die bereits 2010 [17] publiziert wurde, standen die klinischen Skalen (Muskeltonus) zu einer Spastizität nach Schlaganfall (PSS) zur Verfügung. In dieser Kohorte wurden die Bildgebungsfaktoren bis dato nicht bewertet und nicht analysiert.

Deshalb haben wir in dieser Kohorte eine retrospektive konditionale komparative Studie mit MRT Daten (Bildgebungen innerhalb 5 Tagen nach Schlaganfall), über die diese Studienteilnehmer auch ihre Einwilligung gegeben hatten, durchgeführt. In dieser Studie [17] wurde die Schlaganfall-bedingte Spastizität als modifizierte Ashworth-Skala (MAS ≥ 1) definiert und diese zu den Zeitpunkten 5 Tagen sowie 6 Monate nach Schlaganfall klinisch erhoben.

Einschlusskriterien:

- Freieinwillige mit einer vorliegenden schriftlichen Einverständniserklärung
- ≥ 17 Jahre
- durch Bildgebungen (nur MRT) darstellbare frische ischämische Läsion
- Stationäre Aufnahme innerhalb der ersten 5 Tage nach Schlaganfall
- Erfassung des modifizierten Ashworth Skala (MAS) am Tag 5 und nach 6 Monate

Ausschlusskriterien:

- alte Läsion oder hämorrhagische Läsion (MRT)
- keine MRT vorhanden

2.2. Klinisches Untersuchungsprotokoll (Publiktion 1)

Das standardisierte klinische Untersuchungsprotokoll wurde innerhalb von 7 Tagen nach einem akuten ischämischen Schlaganfallereignis mit klinischen Symptomen und einer korrelierenden neuen ischämischen Läsion in einer Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt. Alle Untersuchungen wurden in Einklang mit der Helsinki-Erklärung durchgeführt. Die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin hat diese Studie positiv befürwortet. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, für die eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag.

Alle Patienten wurden von zwei erfahrenen Klinikern (einer Neurologin und einen Senior Physiotherapeuten) untersucht, innerhalb der akuten Phase des Schlaganfalls (nach Bernhardt 2017 [20]) – 7 Tage nach einem akuten Schlaganfall - mit einem ausführlichen Standardfragebogen die Anamnese erfasst und einem standardisierten klinischen Untersuchungsprotokoll untersucht.

Die klinische Untersuchung dauert etwa 3 Stunden pro Person. Der Standardfragebogen umfasste Parameter wie Alter, Geschlecht, Krankengeschichte, häusliche Situation, frühere Schlaganfallereignisse, kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinmissbrauch, Vorhofflimmern, Herzschrittmacher, koronare arterielle Erkrankung, periphere obstruktive arterielle Erkrankungen und Gesichtsfeldstörungen.

Die klinisch standardisierte umfangreiche Untersuchung bestand aus einer umfassenden neurologischen Untersuchung, einschließlich der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS: 0–30) für neurologische Beeinträchtigungen [21], der modifizierten Rankin Scale (MRS: 0–5 und 6 für Tote) [22] und des Barthel Index (BI: 0–100) für den Grad der Behinderung oder Abhängigkeit bei täglichen Aktivitäten [23], der Skala für kontraversive Pushing (SCP: 0–3) [24], der Catherine Bergego Scale (CBS: 0–30) für Neglekt [25], der aktiven Gelenkbewegung (AROM: 0 für 0% des Normalwerts bis 3 für Normal), des British Medical Research Council für Muskelkraft (BMRC: 0-5) [26], einschließlich Muskeln für Hauptgelenkbewegungen der Gliedmaßen, der Arm–Hand–Aktivitätsskala (Nine Hole Peg Test: NHPT [27], der Esslinger–Transferskala (ET: 0–4) für Behinderung des Transfers [28], der Functional Ambulation Category (FAC: 0–5) für Gangstörung [29] und der Mini–Mental Status Examination (MMSE: 0–30) [30], Hirnnerven, Gesichtsfelderfassung, Muskeleigen– reflexprüfung und Test des Babinski-Zeichens.

Die AROM wurde mit dem Grad der aktiven Bewegung im Vergleich zu der nicht betroffenen Seiten oder Standard-AROM-Werten aufgezeichnet; Punkte 0 für 0 %, Punkte 1 für bis zu 50 %, Punkte 2 für mehr als 50 %, Punkte 3 für die gleiche wie nicht betroffene Seite bzw. normale AROM. Die niedrigsten BMRC-Werte auf der betroffenen Seite bei jedem Patienten wurden für die Statistik verwendet.

Um die geschwindigkeitsabhängige Erhöhung des Muskeltonus zu bewerten, wurde die Skala für Widerstand gegen passiven Bewegungen (the REsistance to PAssive Movement Scale: REPAS) [19] verwendet, die den Widerstand gegen passive Bewegung in 8 Gelenken der oberen und 7 der unteren Extremitäten auf beiden Seiten erfasst.

Eine Erhöhung des Muskeltonus bzw. PSS wurde wie folgt definiert: Ein REPAS-Wert von mehr als Null in einem Gelenk stellt einen erhöhten Muskeltonus dar. Wir kategorisierten eine leichte Spastizität bei 1–3 Punkte der REPAS-Werte, eine moderate Spastizität für 4–10 Punkte und eine schwere Spastizität für mehr als 10 Punkte.

2.3. Bewertung der Bildmorphologie im Magnetresonanztomographie (Publikation 2 und 3)

Die Bildgebungsdaten von Patienten (3 Tesla-Magnetresonanztomographie [Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Germany]) wurden auf standardisierte Weise ausgewertet. Dies beinhaltete das Vorhandensein ischämischer Läsionen, den Charakter der Läsionen wie z. B. Lokalisation, betroffene Gefäßgebiete, Gesamtvolumen, motorikbezogenes Volumen und den allgemeinen Läsions-Status wie z. B. Lateralisierung des Schlaganfalls, die TOAST-Klassifizierung [31] und die Wahlund Score [32]. Die 3 T-MRT wurde jeweils innerhalb von 5 Tagen (Publikation 2) und 7 Tagen (Publikation 3) nach dem Schlaganfall untersucht. Für Publikation 3 wurden die Patienten nur mit supratentoriellen Läsionen eingeschlossen, um einen Referenzwert als ein Prädiktor einer PSS zu finden. (Siehe Ein- und Ausschlusskriterien). In der Studie wurden die MRT Daten mit diffusionsgewichteten Bildgebungssequenzen (DWI), Fluid-Attenuated-Inversion-Recovery Sequenzen (FLAIR), T1- und T2-gewichteten Sequenzen ausgewertet.

Die ätiologische TOAST-Klassifikation des ischämischen Schlaganfalls wurde mittels der Klassifikation TOAST I–V bewertet. Die Mikroangiopathie wurde hinsichtlich des Schweregrads unter Verwendung des Wahlund-Scores mit einer Graduierung von 0 bis 3 bewertet.

Bildmorphologische Bewertung der ischämischen Läsionen

MRlcro, ein Programm zur Visualisierung von MRT-Kopf, das von Chris Rorden (2011) entwickelt wurde (<https://people.cas.sc.edu/rorden/mricro/mricro.html> (letzter Zugriff: 17. 03. 2021, 19:35)) wurde angewendet, um das genaue Volumen von Hirnteilen zu errechnen, die von einer Läsion betroffen sind. Es ist geeignet, in den motorischen Netzwerkstrukturen (einschließlich Pyramidenbahnen, motorischer Kortex, parapiramidale Strukturen oder direkt benachbarte Bereiche) die beteiligten Strukturen zu erfassen.

Als Standard für die Benennung der Gehirnstrukturen in bildmorphologischen Befunden wurde das Buch der Schnitatanomie des Gehirns von Möller TB (2005) [33] verwendet. Es wurde die individuelle Größe und Form der Läsionen gemäß dieses Atlas der Querschnittsanatomie Schicht für Schicht manuell definiert und benannt.

Die so manuell gekennzeichneten Hirnregionen (Regions of Interest: ROI) wurden dann vom MRlcro-Programm automatisch als Gesamtvoxel bzw. Gesamtvolumen automatisch dreidimensional berechnet und als Datensatz ausgegeben.

2.4. Statistik

Alle Berechnungen in diesen Arbeiten zur Promotion wurden mit dem Programm „Statistical Package for the Social Sciences“, Version 21.0 (IBM, USA) durchgeführt. Kontinuierliche und normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung ausgedrückt; anomal verteilte Variablen wurden als Median (Q2) mit Interquartilbereich (IQR) Quartil 1 – Quartil 3 ausgedrückt. Die Patientengruppen mit und ohne PSS wurden unter Verwendung eines Student-t-Tests oder eines Mann-Whitney-U-Tests auf Skalenvariablen verglichen und a Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen. Die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ eingestellt.

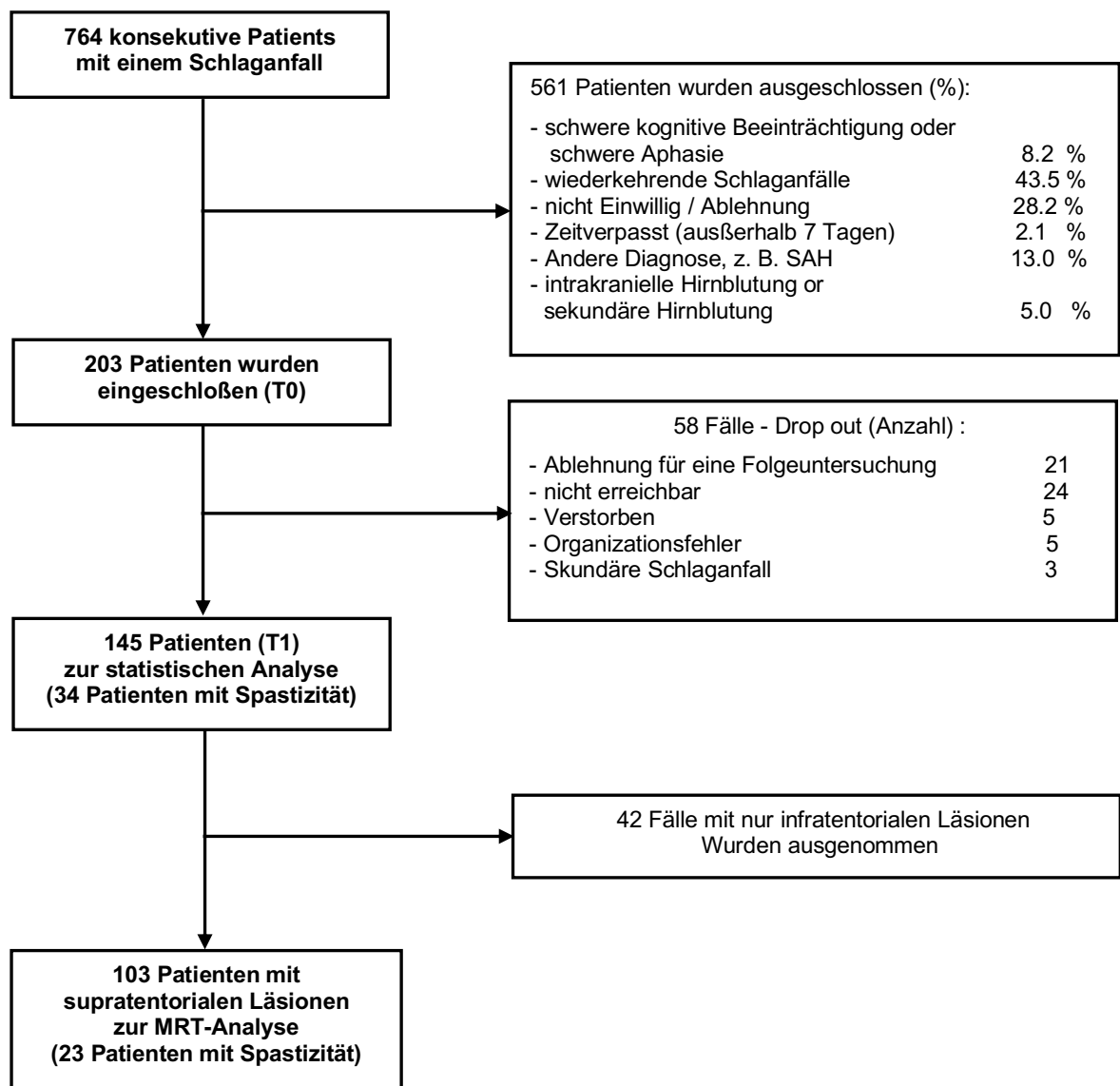
Die klinischen Parameter, die statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) im Vergleich beider Gruppen zeigten, wurden anschließend der binären logistischen Regressionsanalyse mit 95% der Konfidenzintervalle (CI) gemäß der Entwicklung von PSS (REPAS ≥ 1) unterzogen, um die statistische relevanten klinischen Prädiktoren zu finden.

3. Ergebnisse

3.1. klinische Prädiktoren der spastischen Bewegungsstörung nach dem Schlaganfall (Publikation 1)

Patienteneinschluss: Insgesamt wurden 764 konsekutive Patienten, die von einem akuten Schlaganfall betroffen waren und auf der Schlaganfallabteilung der Charité Universitätsmedizin (Campus Benjamin Franklin Berlin, Deutschland) aufgenommen wurden, auf ihre Studienein- und ausschlusskriterien überprüft. Insgesamt erfüllten 647 Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall innerhalb der letzten 7 Tage die Einschlusskriterien. 203 Patienten mit schriftlicher Einwilligungserklärung wurden schließlich in die Studie final aufgenommen (Abbildung 1. Flussdiagramm).

Abbildung 1. Studie Flussdiagramm (ausgewählte Publikation 1 und 3)



444 Patienten wurden aufgrund eines wiederkehrenden Schlaganfalls, schwerer kognitiver Defizite, schwerer Sprachverständnisstörungen und von vorbestehenden körperlichen Behinderungen ausgeschlossen.

203 Patienten wurden nach schriftlicher Einwilligung aufgenommen und innerhalb der ersten 7 Tage nach dem akuten Schlaganfallereignis (T0: 5.4 ± 1.1 Tage) gemäß einem Standardprotokoll untersucht und befragt. Die im Protokoll vorgesehene Nachuntersuchung erfolgte nach 3 Monaten (T1: 134.0 ± 14.0 Tage). Bei dieser Folgeuntersuchung (T1) konnten 58 (28.6 %) Patienten nicht auffindig gemacht werden. Obwohl die Gründe auch unterschiedlich waren, waren diese in erster Linie die Nichterreichbarkeit der Patienten durch andere Lebensumstände und mangelnde Beachtung zur zweiten Untersuchung zurückzuführen. Somit kann die bei T1 analysierte Studienpopulation mit 145 Schlaganfallüberlebenden.

Basisdaten des Patienten: Insgesamt waren 82 (56.6 %) der 145 Patienten mit akutem Schlaganfall männlich und 63 (43,4 %) weiblich mit einem Durchschnittsalter von $71 \pm 11,3$ Jahren. Primäre kardiovaskuläre Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie bei 89 (61,4 %) Patienten, Diabetes mellitus bei 27 (18,6 %) Patienten, Hypercholesterinämie bei 36 (24,8 %) Patienten und Nikotinmissbrauch bei 99 (68,3 %) Patienten (Tabelle 1). Zu Studienbeginn zeigten 7 Patienten Schmerzen unterschiedlicher Ursache (Verletzungen bei Einsetzen des akuten Schlaganfalls, durch Bandscheibenprotusion, durch rheumatischen Erkrankungen usw.). Die Schweregrade lagen zwischen 1–3 / 10 der visuellen Analogskala.

Basisdaten des Schlaganfalls: Insgesamt wurden 131 (90,3 %) der 145 Patienten einer 3 Tesla-MRT-Bildgebung unterzogen, 14 (9,7 %) Patienten hatten nur CT-Scans als akute Bildgebungsverfahren. Basierend auf der TOAST-Klassifikation waren Infarkte unbestimmter Ätiologien die häufigste Ursache, gefolgt von mikroangiopathischen Infarkten, makroangiopathischen Infarkten und kardio-embolischen Infarkten (Tabelle 1).

Klinische Bewertungen und Muskeltonuserhöhung (PSS):

Geschwindigkeitsabhängige Zunahme des Muskeltonus: Insgesamt zeigten 34 Patienten (23,4 %) zu Studienbeginn und 3 Monate später eine geschwindigkeitsabhängige Zunahme des Muskeltonus in mindestens einem Gelenk (REPAS ≥ 1), verglichen mit 76,6 %, die diese nicht hatten.

Tabelle 1. Basisdaten von Eingeschlossenen mit / ohne Spastizität nach Schlaganfall (PSS) – ausgewählte Publikation 1.

n (%)	Alle	Ohne PSS	PSS	p
Anzahl	145	111	34	
Geschlecht (weiblich)	63 (43.4)	49 (44.1)	14 (41,2)	>0.05 ²
Alter (Mw ± SD, Jahr)	71±11	71±12	73±10	>0.05 ¹
Arterielle Hypertonie	89 (61.4)	71 (64.0)	18 (52.9)	>0.05 ²
Diabetes Mellitus	27 (18.6)	23 (20.7)	4 (11.8)	>0.05 ²
Hypercholesterinämie	36 (24.8)	33 (29.7)	3 (8.8)	<0.05 ²
LDL	9 (6.2)	7 (6.3)	2 (5.9)	>0.05 ²
Nikotin Missbrauch	99 (68.3)	86 (77.5)	13 (38.2)	<0.01 ²
Vorhofflimmern	20 (13.7)	15 (13.5)	5 (14.7)	>0.05 ²
Herzschrittmacher	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0)	>0.05 ²
Koronare Herzkrankheit (Stent)	15 (10.3)	13 (11.7)	2 (5.9)	>0.05 ²
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	6 (4.1)	6 (5.4)	0 (0)	>0.05 ²
Karotis-Endarteriektomie	4 (2.8)	4 (3.6)	0 (0)	>0.05 ²
Linksseitiger Schlaganfall	63 (43.4)	49 (44.1)	14 (41.2)	
Rechtsseitiger Schlaganfall	65 (44.9)	50 (45.0)	15 (44.1)	>0.05 ²
Beidseitiger Schlaganfall	17 (11.7)	12 (10.8)	5 (14.7)	
TOAST Klassifikation (%)				
TOAST-I		15.0	14.9	
TOAST-II		14.2	11.4	
TOAST-III		25.0	28.1	
TOAST-IV		0.7	0.9	>0.05 ²
TOAST-Va		2.7	1.8	
TOAST-Vb		26.4	26.3	
TOAST-Vc		16	16.6	

Mw ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung; LDL: Light Density Lipoprotein; ¹: Student-t-Test; ²: Chi-Quadrat-Test; TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

27 Patienten zeigten eine mäßige (REPAS 4–10 Punkte) bis schwere Spastizität (REPAS >10 Punkte). Insgesamt zeigten 29 (85,3 %) der 34 Patienten die Tonuserhöhung bereits innerhalb der ersten 7 Tage nach dem Schlaganfall zu Studienbeginn, während 3 Monate nach dem Schlaganfall fünf weitere Patienten

(14,7 %) eine Tonuserhöhung zeigten. Die PSS in den oberen Gliedmaßen waren häufiger als in den unteren Gliedmaßen (siehe Tabelle 2). Alle 34 Patienten zeigten eine geschwindigkeitsabhängige Zunahme des Muskeltonus in den oberen Gliedmaßen, während 21 (61,8 %) zusätzlich einen erhöhten Muskeltonus in den unteren Gliedmaßen zeigten. Trotz gleicher Verteilung beider Gehirnhälften war die PSS des linken Arms häufiger als die des rechten Arms (64,7 % gegenüber 35,3 %, $p < 0,01$). Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der PSS des rechten und linken Beins (35,3 % gegenüber 26,5 %, $p > 0,05$). Die Schulter- und Ellbogengelenke waren am häufigsten von PSS betroffen. Im Schultergelenk induzierte die PSS meist eine innere Schulterrotation, während sie im Ellbogengelenk meist zu einer Ellenbogenflexion führte (Abbildung 2).

Einzelne klinische Parameter in den beiden Gruppen mit bzw. ohne PSS:

Vergleiche der Patientengruppen ohne und mit PSS wurden individuell für kategorisierte und skalierte Parameter durchgeführt. Alle Patienten mit PSS zeigten eine Lähmung, während nur 36,0 % der Patienten ohne PSS davon betroffen waren (Tabelle 3). Zusätzlich zum Parese-Kriterium (Beschwerden von Patienten und BMRC sowie NIHSS-Punkte 4 und 5) wurde gezeigt, dass andere klinische Manifestationen einer Störung motorischer Netzwerke bei Patienten mit PSS signifikant häufiger auftreten, als bei Patienten ohne PSS, nämlich mindestens eine Störung der Hirnnerven, erhöhte Reflexe und ein positives Babinski-Zeichen in der klinischen Untersuchung. Die folgenden Parameter wie NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), MRS (Modified Rankin Scale), BI (Barthel Index), AROM (Active Range of Motion), BMRC (British Medical Research Council-Skala für Muskelkraft), MMSE (Mini-Mental State Examination), SCP (Skala für kontraversives Schieben), CBS (Catherine Bergego-Skala für Vernachlässigung im Alltag), AHAs (Arm-Hand-Aktivitätsskala), ET (Esslinger-Transfer Skala) sowie FAC (Functional Ambulation Category) waren ebenfalls signifikant unterschiedlich zwischen den Patientengruppen mit und ohne PSS (Tabelle 3).

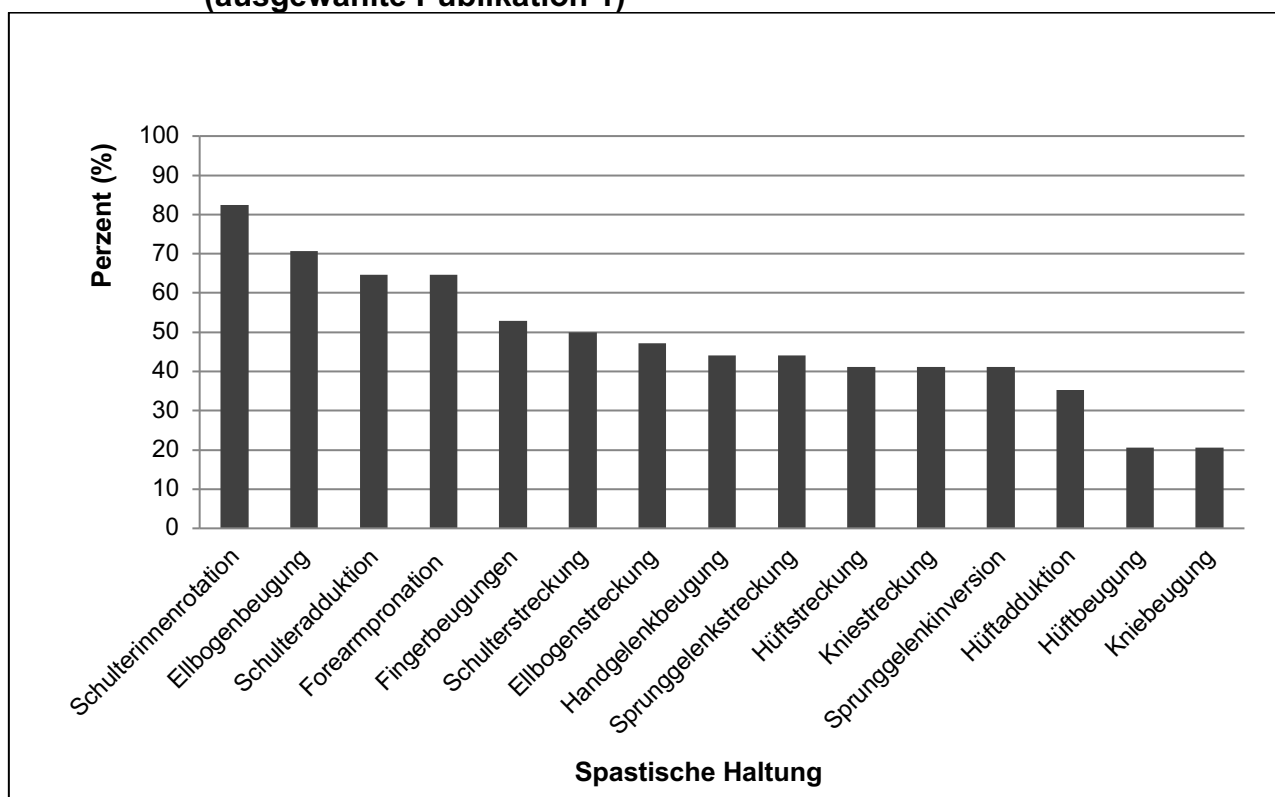
Binäre logistische Regressionsanalyse signifikanter PSS-Prädiktoren: Die binäre logistische Regressionsanalyse ergab die folgenden Parameter als günstigste unabhängige Prädiktoren für eine geschwindigkeitsabhängige Muskeltonuserhöhung nach Schlaganfall: hohe MRS Werte (Exp (β): 2,719, $p < 0,01$), hohe NIHSS Werte (Exp (β): 1,572, $p < 0,01$) und niedrige MMSE Werte (Exp (β): 0,704, $p < 0,01$), in der Testung bis 7 Tage nach Schlaganfall (Abbildung 3a).

Tabelle 2. Gesteigerte Geschwindigkeitsabhängige Muskeltonusrehöhung (PSS) nach REPAS – ausgewählte Publikation 1.

n (%)			REPAS 1-3	REPAS 4-10	REPAS >10
Arm	Rechts	12 (35.3)	4 (11.8)	6 (17.6)	2 (5.9)
	Links	22 (64.7)	9 (26.5)	9 (26.5)	4 (11.8)
	Alle	34 (100)	13 (38.3)	15 (44.1)	6 (17.6)
Bein	Rechts	9 (26.5)	3 (8.8)	5 (14.7)	1 (2.9)
	Links	12 (35.3)	6 (17.6)	4 (11.8)	2 (5.9)
	Alle	21 (61.8)	9 (26.5)	9 (26.5)	3 (8.8)

REPAS: REsistance to PAssive movement Scale; PSS: post-stroke spasticity

Abbildung 2. Die Spastizität-Muster bei den Patienten mit PSS (ausgewählte Publikation 1)

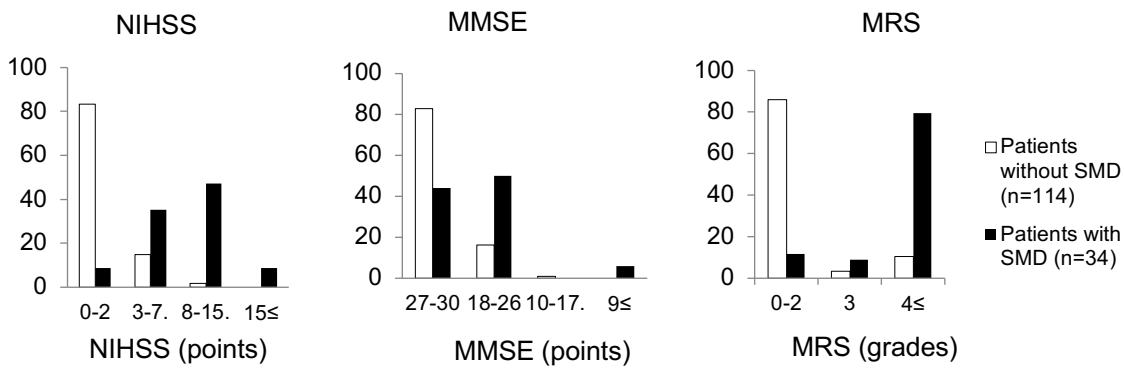


Referenzwerte zur klinischen Prädiktion einer PSS: Es wurden die weiteren Referenzwerte für diese Parameter als klinische Prädiktoren berechnet. Die am besten prädiktive Kombination stellt dabei ein von MRS >2 (Odds Ratio (OR): 56,538, 95 % CI: 17,150–186,394), in Kombination mit einer NIHSS >2 (OR: 57,137, 95% CI: 15,685–208,142) und einem MMSE <27 (OR: 6,133, 95 % CI: 2.653–14.178) dar, diese Kombination zeigte einen positiven Vorhersagewert von 95,2% für die Prädiktion eines erhöhten geschwindigkeitsabhängigen Muskeltonus mit einer hohen Empfindlichkeit (94,4 %) und einer hohen Spezifität (93,3 %) (Abbildung 3b).

Wenn diese Werte innerhalb des ersten 7 Tage nach Schlaganfall erhoben werden.

Abbildung 3. Statistisch vorgeschlagene 3 klinische Parameter als Prediktor einer Entwicklung der PSS (ausgewählte Publikation 1)

3a) Categories



PSS: post-stroke spasticity

3b) Cutoff values (red flags)

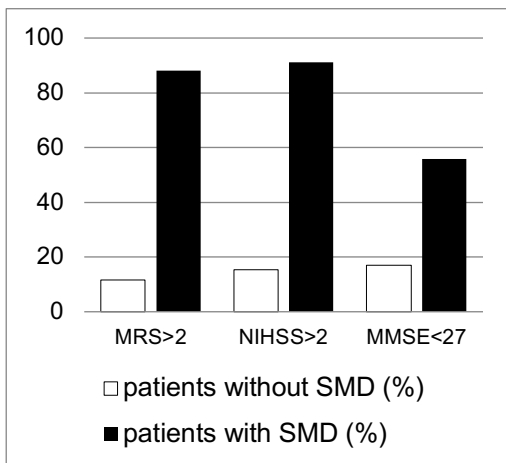


Tabelle 3. Der Umfang einer Parese und klinische Parameteren bei den Patienten mit / Ohne Spastizität – ausgewählte Publikation 1.

Motorische Defizit			Alle	Ohne PSS	Mit PSS	p
Monoparese n (%)	Arm	links	6 (4.1)	4 (3.6)	2 (5.9)	<0.01 ²
		Rechts	9 (6.2)	4 (3.6)	5 (14.7)	
	Bein	links	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (2.9)	
		Rechts	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0)	
Hemiparese n (%)	Arm	links	21 (14.5)	11 (9.9)	10 (29.4)	
		Rechts	16 (11.0)	10 (9.0)	6 (17.6)	
	Bein	links	12 (8.3)	5 (4.5)	7 (20.6)	
		Rechts	5 (3.4)	3 (2.7)	2 (5.9)	
Tetraparese, n (%)			2 (1.4)	1 (0.9)	1 (2.9)	
Gesamte Zahlen, (%)			74 (51.0)	40 (36.0)	34 (100)	
BMRC			145	111	34	<0.01 ³
n, Median (IQR)			5 (3.3-5.0)	5 (4.5-5.0)	0 (0-3.3)	
Hirnnervenstörung, n (%)			65 (44.8)	46 (41.4)	19 (55.9)	<0.01 ²
Gesteigerte Reflexe, n (%)			15 (10.3)	6 (5.4)	9 (26.5)	<0.01 ²
Babinski Zeichen, n (%)			12 (8.3)	5 (4.5)	7 (20.6)	<0.01 ²
<i>Mittelwert</i>						
<i>Median (IQR)</i>						
MMSE, Punkte			27.2 28 (26-30)	28.1 29 (27-30)	24.2 26 (22-28)	<0.01 ³
SCP, Punkte			0.29 0 (0-0)	0.04 0 (0-0)	1.05 0 (0-1.63)	<0.01 ³
Neglect (CBS), Punkte			0.48 0 (0-0)	0.12 0 (0-0)	1.87 0 (0-0)	<0.01 ³
MRS, Grad			1.9 1 (0-4)	1.0 1 (0-1)	3.9 4 (4-5)	<0.01 ³
BI, Punkte			80.9 100 (75-100)	92.3 100 (90-100)	42.5 37.5 (19-69)	<0.01 ³
AROM, Grad			2.4 3 (2.3-3)	2.8 3 (3-3)	0.9 0 (0-2)	<0.01 ³
BMRC, Grad			3.8 5,0 (3.1-5.0)	4.5 5.0 (4.5-5)	1.3 0 (0-3.3)	<0.01 ³
HS, Grad			4.2 5.0 (4.0-5.0)	4.8 5.0 (5.0-5.0)	2.3 1.0 (1.0-4.3)	<0.01 ³
NHPT, Sekunde			55.5 3.0 (19-65)	34.2 23 (18-31)	125.4 150 (128-150)	<0.01 ³
Esslinger-Transfer Skala, Grad			0.97 0 (0-2)	0.48 0 (0-0)	2.62 3 (2-4)	<0.01 ³
NIHSS, Punkte			2.9 1(0-4.0)	1.2 0(0-1.0)	8.6 9(4.8-11.3)	<0.01 ³
FAC, Mw ± SD, Grad			3.6±1.8	4.2±1.2	1.4±1.7	<0.05 ¹

PSS: post-stroke spasticity; BMRC: British Medical Research Council; ¹: Student-t-Test, ²: Chi-Quadrat-Test; ³: Mann-Whitney-U-Test; IQR: interquartile range 25-75; Mw ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung; MMSE: Mini-Mental State Examination; SCP: Scale for Contraversive Pushing; CBS: Catherine Bergego Scale; MRS: modified ranking scale; BI: Barthel Index; AROM: Active Range of Motion; BMRC: British Medical Research Council for Muscle Strength; HS: Hermagor Scale; NHPT: nine hole peg test; ET: Esslinger Transfer Scale; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale; FAC: Functional Ambulation Category

3.2. Bildgebungsprädiktoren der Spastizität nach Schlaganfall

3.2.1. Auftreten der Pyramidenbahn bei Patienten mit PSS (Publikation 2)

98 Patienten wurde in der retrospektiven Studie eingeschlossen. Von diesen hatten 39 Patienten (39,8 %) PSS (MAS \geq 1) in mindestens einer Extremität, während 59 (60,2 %) keine Spastik im Zeitraum der ersten 5 Tage nach Schlaganfall oder 6 Monate später zeigten.

Charakter der Läsionen auf MRT Bildgebungen

Die folgenden Lokalisationen der Läsionen wurden mit einer geschwindigkeits-abhängigen Tonusstörung nach Schlaganfall assoziiert und für die weitere Analyse ausgewählt: (i) Gebiet der mittleren zerebralen Arterie (Middle Cerebral Artery: MCA) einschließlich des Pyramidentrakts (MCA_{PT}); (ii) MCA-Gebiet ohne den Pyramidentrakt (MCA_{non-PT}); (iii) Territorium der vorderen zerebralen Arterie (Anterior Cerebral Artery: ACA) oder ACA /MCA Grenzgebiet; (iv) Gebiet der hinteren Hirnarterie (Posterior Cerebral Artery: PCA) oder MCA /PCA Grenzgebiet; (v) Basalganglien; (vi) Thalamus; (vii) Capsula internae (Internal Capsule: IC) (Gebiet der A. choroidalis anterior: AChA); (viii) Hirnstamm; und (ix) Kleinhirn (Tabelle 4).

Eine Läsion innerhalb des MCA-Territoriums, inklusive des Pyramidentraktes (MCA_{PT}), oder eine Läsion, die das hintere Glied des IC betrifft, trat bei Patienten mit PSS signifikant häufiger auf, als bei Patienten ohne Spastik (MCA_{PT} 30,8 % gegenüber 5,1 %; IC 66,7 % gegenüber 13,6 %; Tabelle 4). Umgekehrt wurden MCA-Läsionen, die den Pyramidentrakt schonen, bei Patienten ohne Spastik signifikant häufiger gefunden (49,2 % gegenüber 10,3 %). Es gab keine Korrelation zwischen "Spastizität" und "keine Spastik" in Bezug auf MRT-Läsionen in allen Hirnregionen außer MCA und AChA, an denen PT (MCA_{PT}) oder IC beteiligt waren. MCA_{PT} und IC, sowie alle anderen Regionen („Nicht MCA_{PT}/IC ") wurden zusammengefasst. So wurden bei 38 von 39 Patienten (97,5 %) bei Patienten mit PSS Läsionen in MCA_{PT} und / oder IC gefunden, verglichen mit nur 11 von 59 (18,7 %) ohne geschwindigkeitabhängige Tonuserhöhung nach Schlaganfall. (Tabelle 4.)

Trotz nicht signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, traten die Basalganglion- und Hirnstammläsionen auch häufig bei Patienten mit PSS (25,6 % gegenüber 20,3 %; 15,4 % gegenüber 6,8 %; $p > 0,05$) auf (Tabelle 4).

Läsionsgröße

Insgesamt waren bei Patienten mit PSS signifikant größere Hirnläsionsvolumina zu

verzeichnen, als bei denen ohne PSS (Mittelwert, Median (Q1–Q3); 44,28 cm³, 4,76 cm³ (2,63–38,1 cm³)) vs. 20,65cm³, 2,04 cm³ (1,07–11,65 cm³); p <0,01). Trotzdem zeigten sich bei einem relativ großen Anteil der Patienten ohne PSS (14 (23,7 %)) große Läsionsvolumina von >10 cm³.

**Tabelle 4: Lokalisation der Läsionen bei Patienten mit/ohne PSS
(n=98) - ausgewählte Publikation 2**

Lokalisation	Ohne Spastizität (n=59)	Mit Spastizität (n=39)			p
		Hemispastizität (n=19)	UE Spastizität (n=9)	LE Spastizität (n=11)	
MCA _{PT}	3 (5,1%)	7	3 12 (30,8%)	2	p<0,01 ²
MCA _{non-PT}	29 (49,2%)	2	0 4 (10,3%)	2	p<0,01 ²
ACA, ACA/MCA	4 (6,8%)	3	1 4 (10,3%)	0	p>0,05 ²
PCA, PCA/MCA	13 (22,0%)	5	2 7 (17,9%)	0	p>0,05 ²
Basalganglien	12 (20,3%)	5	0 10 (25,6%)	5	p>0,05 ²
Thalamus	10 (16,9%)	5	1 6 (15,4%)	0	p>0,05 ²
Capsula interna	8 (13,6%)	11	6 26 (66,7%)	9	p<0,01 ²
Hirnstamm	4 (6,8%)	2	1 6 (15,4%)	3	p>0,05 ²
Cerebellum	1 (1,7%)	1	0 1 (2,6%)	0	p>0,05 ²

ACA: anterior cerebral artery, MCA: middle cerebral artery, PCA: posterior cerebral artery, PT: Pyramidenbahn tract, , p: p-wert zwischen den Gruppen mit und ohne PSS; OE: obere Extremität; UE: untere Extremität; ²: Chi-Quadrat-Test

Als nächstes wurde in der Studie versucht das Läsionsvolumen einzugrenzen, Übergangspunkte mit relevanten Änderungen in PSS. Nahezu logarithmisch gruppierte Volumina (0,1, 0,2, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 10, 20, 30, 50, 70, 80, 100 cm³, größer) wurden analysiert um Korrelationen von Läsionsvolumen und die Entwicklung einer PSS zu finden. Die Verteilung der 18 Volumengruppen

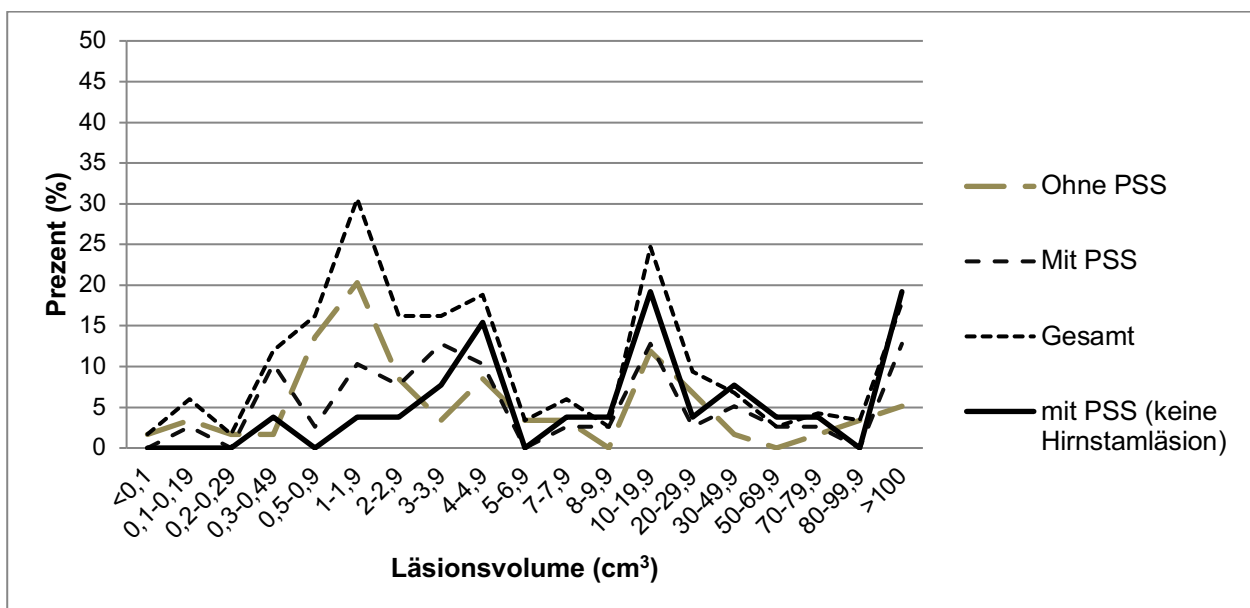
unterschieden sich statistisch nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen mit / ohne PSS ($p > 0,05$) (Abbildung 4a).

Die Analyse über die gruppierten Verteilungen der Läsionsvolumen zeigt die Volumenwerte von 1, 2, 3, 5, 20 cm^3 als höhere Häufigkeit (Abbildung 4a). Diese Volumenreferenzwerte die als ein Prädiktor der Entwicklung einer PSS gelten könnten, wurden individuell bewertet. Unter einer Kondition als eine Läsion in den MCA_{PT/IC} Arealen, die, wie oben gezeigt, häufig mit der Entwicklung einer PSS verbeunden sind, wurden zusätzlich diese drei Referenzwerte von 2, 3, 5 cm^3 verwendet, dort zeigten sich gute Werte zur Prädiktion der Entwicklung einer PSS. (Odds Ratio (OR) (95 % CI): 61,333 (7,190–523,221) für 2 cm^3 ; 28,476 (6,585–123,140) für 3 cm^3 ; 17,067 (4,514–64,524) für 5 cm^3).

Diese Volumenwerte von 2, 3, 5 cm^3 unabhängig von der kondition (betroffene MCA_{PT/IC}) sind zusätzlich in der Gruppe die kein Hirnstammläsionen haben analysiert, dort zeigt insgesamt die vergleichbar niedrige OR–werte (OR (95 % CI): 7,412 (1,586–34,630) für die Werte von 2 cm^3 ; 6,874 (1,846–25,588) für 3 cm^3 ; 2,833 (1,072–7,485) für 5 cm^3) und die Volumenwerte von 5 cm^3 hatte kein gute Werte.

Die Volumenwerte von 1 cm^3 und 20 cm^3 waren nicht gültig als ein Referenzwert. (OR (95% CI): 1,554 (0,535–4,512) für die Werte von 1 cm^3 ; 1,505 (0,569–3,979) für die Werte von 20 cm^3).

Abbildung 4a. Die Volumenverteilung der Läsionsgrößen
(ausgewählte Publikation 2)



3.2.2. Größe der Läsionen als bildmorphologischer Prädiktor einer PSS (Publikation 3)

Von den in die klinische Studie eingeschlossenen 145 Patienten, wurden 103 Patienten mit dem ersten supratentoriellen ischämischen Schlaganfall schließlich zur Bewertung eines bildmorphologischen Prädiktors einer PSS-Entwicklung in die Untersuchung eingeschlossen. 23 (22,3 %) Patienten zeigten PSS, 80 (77,7 %) zeigten keine PSS (Tabelle 5). Die allgemeinen Daten, die Verteilung der betroffenen Seite, die Ätiologie des ischämischen Schlaganfalls und die subkortikalen mikroangiopathischen Veränderungen unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ($p > 0,05$).

Lokalisation von Schlaganfall-Läsionen

Die hemisphärielle Zuordnung der Hirnläsionen unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Patientengruppen mit und ohne PSS ($p > 0,05$). Die Verteilung der Lage der Hirnläsionen nach Arteriengebiet war auch zwischen den Patienten mit und ohne PSS nicht signifikant unterschiedlich ($p > 0,05$). Das Gebiet der MCA (middle cerebral artery) und das Striatum waren jedoch bei Patienten mit PSS häufiger, aber auch viele Patienten ohne PSS zeigten in diesen Bereichen Läsionen. (Tabelle 5)

Kein Patient mit PSS hatte kleine kortikale Läsionen, aber 10 (9,7 %) der nicht spastischen Patienten. Bei 14 (60,9 %) der Patienten mit PSS wurden simultane kortikale und subkortikale Läsionen gefunden, verglichen mit den Patienten ohne PSS ($P < 0,01$). 9 Patienten mit PSS zeigten nur subkortikale Läsionen, an denen Striatum und Thalamus beteiligt waren. (Tabelle 5)

Größe der Schlaganfall-Läsionen

Die durchschnittliche Läsionsgröße war bei Patienten mit PSS signifikant größer, als bei Patienten ohne PSS (Median (Interquartilbereich 25–75); $7,3 \text{ cm}^3$ ($2,1\text{--}37,3 \text{ cm}^3$) gegenüber $0,8 \text{ cm}^3$ ($0,2\text{--}4,7 \text{ cm}^3$), $p < 0,01$). Allerdings zeigten auch 18 (22,5 %) Patienten ohne PSS große Gesamtvolumina ($> 5 \text{ cm}^3$). Das Läsionsvolumen mit motorischen Netzwerkstrukturen war bei Patienten mit PSS im Vergleich zu Patienten ohne PSS ebenfalls signifikant größer (Median (Interquartilbereich 25–75); $3,6 \text{ cm}^3$ ($0,7\text{--}36,3 \text{ cm}^3$) gegenüber $0,2 \text{ cm}^3$ ($0\text{--}0,6 \text{ cm}^3$), $p < 0,01$).

Gibt es ein „Referenzwert“ als einen bildmorphologischen Prädiktor einer PSS?

Sowohl die Gesamtläsionsgrößen, als auch die Läsionsgrößen, an denen motorische Netzwerkstrukturen beteiligt waren, wurden hinsichtlich der Läsionsgröße in 0,5, 1, 2,

3, 4, 5, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50 cm³ und größer als 50 cm³ willkürlich unterteilt und statistisch bewertet (Abbildung 4b). Als geeignete Grenzwerte wurden 0,5 cm³ und 3 cm³ gewählt: 14 (60,9 %) Patienten mit PSS, aber nur 6 (7,5 %) Patienten ohne PSS zeigten Läsionsvolumina (mit motorischen Netzwerkstrukturen) von mehr als 3 cm³ (Odds Ratio (95 % CI): 19,185 (5,893–62,462)). Nur 5 der Patienten mit PSS zeigten Läsionsvolumina mit motorischen Netzwerkstrukturen von kleiner als 0,5 cm³, davon hatten 3 Patienten auch Basalganglienlesionen und die anderen Zwei hatten multiple Läsionen einschließlich Thalamus und subkortikale Läsionen. 71,3 % der Patienten ohne PSS zeigten Läsionsvolumina unter Einschluss von motorischen Netzwerkstrukturen von kleiner als 0,5 cm³ (Odds Ratio (95 % CI): 8,922 (2,962–26,877)).

Abbildung 4b. Die Volumenverteilung der Läsionsgrößen
(ausgewählte Publikation 3)

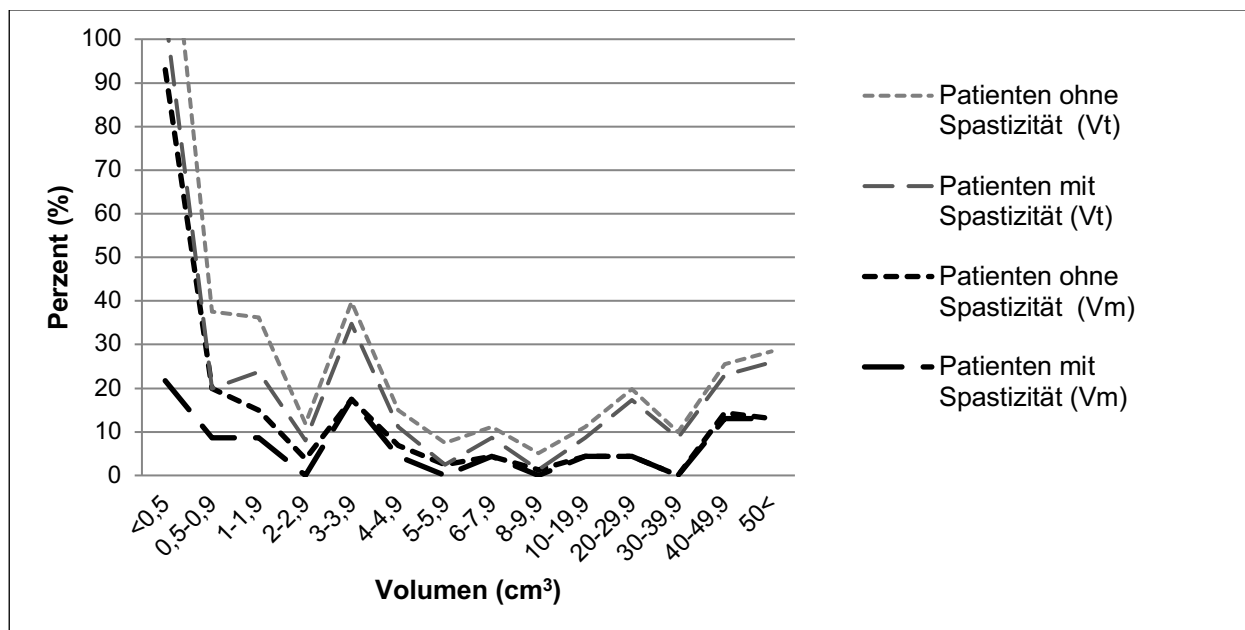


Tabelle 5. Basisdaten und Bildgebungsbefunde (ausgewählte Publikation 3)

n (%)	Alle n=103	Ohne Spastizität n=80	Mit Spastizität, n=23	p
Weiblich n(%)	44 (42.7)	34 (42.5)	10 (43,5)	>0.05 ²
Alter (Jahr), Mw (SD)	71 (11.3)	70 (11.7)	74 (9.2)	>0.05 ¹
Linksseitiger Schlaganfall, n (%)	42 (40.8)	33 (41.3)	9 (39.1)	>0.05 ²
Rechtsseitiger Schlaganfall, n (%)	45 (43.7)	34 (42.5)	11 (47.8)	
Beideseitiger Schlaganfall, n (%)	16 (15.5)	13 (16.3)	3 (13)	
Mikroangiopathie, n (%)	95 (92.2)	73 (91.2)	22 (95.7)	>0.05 ²
Wahlund Score Mw (SD)	7.3 (5.6)	7.3 (5.5)	7.4 (6.1)	>0.05 ²
TOAST Klassifikation, n(%)				
TOAST-I	18 (17.5)	15 (18.8)	3 (13.0)	
TOAST-II	16 (15.5)	10 (12.5)	6 (26.1)	
TOAST-III	22 (21.4)	17 (21.3)	5 (21.7)	
TOAST-IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	>0.05 ²
TOAST-Va	4 (3.9)	2 (2.5)	2 (8.7)	
TOAST-Vb	30 (29.1)	25 (31.3)	5 (21.7)	
TOAST-Vc	7 (6.8)	6 (7.5)	1 (4.3)	
Nicht bewertet	6 (5.8)	5 (6.3)	1 (4.3)	
ACA	9 (8.7)	6 (7.5)	3 (13.0)	
MCA	72 (69.9)	54 (67.5)	18 (78.3)	
PCA	24 (23.3)	21 (26.3)	3 (13.0)	
ACA/MCA	10 (9.7)	6 (7.5)	4 (17.4)	
MCA/PCA	10 (9.7)	5 (6.3)	5 (21.7)	>0.05 ²
Striatum	19 (13.4)	11 (10.0)	8 (25.0)	
Thalamus	15 (10.6)	11 (10.0)	4 (12.5)	
AchA	2 (1.9)	2 (2.5)	0 (0)	
Kortikale	10 (9.7)	10 (12.5)	0 (0)	
Subkortikale	59 (57.3)	50 (62.5)	9 (39.1)	<0.01 ²
Kortikale/Subkortikale	34 (33.0)	20 (25.0)	14 (60.9)	

¹: Student-t-Test, ²: Chi-Quadrat-Test; Mw: Mittelwert; SD: standard deviation; ACA: anterior cerebral artery territory; MCA : middle cerebral artery territory; PCA: posterior cerebral artery territory; ACA/MCA: border area between ACA and MCA; MCA/PCA: border area between MCA and PCA; AchA: anterior choroidal artery territory

4. Diskussion

In unseren Studien zeigten 23 % (Publikation 1 und 3) und 39,7 % (Publikation 2) der eingeschlossenen Schlaganfallpatienten eine geschwindigkeitsabhängige Muskeltonuserhöhung als ein wichtiges „positives“ Merkmal des Pyramidenbahnsyndroms oder des oberen Motoneuron-Syndroms (UMNS), welches nach der Definition von Lance 1980 [3] und Pandyan 2005 [7] als eine Spastizität nach Schlaganfall (Post-Stroke Spasticity: PSS) eingeordnet werden kann. Die meisten dieser Patienten (85 %) wiesen klinische Zeichen hierfür bereits in der frühen Phase, also innerhalb der ersten 7 Tage nach dem Schlaganfallereignis auf. Die Häufigkeit der Entwicklung von Spastizität nach einem Schlaganfall bei den Patienten, die in unseren Studien eingeschlossen wurden, liegt in dem erwarteten Bereich.

In unserer Studie war eine Entwicklung der PSS in den oberen Gliedmaßen häufiger, als in den unteren Gliedmaßen. Eine PSS in Schultergelenk und Ellbogengelenk war häufiger (Abbildung 2).

Wie in früheren epidemiologischen Studien gezeigt [4], haben wir mit unserer Studie bestätigt, dass Patienten mit einem erhöhten geschwindigkeitsabhängigen Muskeltonus in der akuten Phase des Schlaganfalls (bis 7 Tagen nach Schlaganfall) diese Tonuserhöhung auch auf die spätere Phasen des Schlaganfalls übertragen bzw. diese persistiert. Bei 85 % der eingeschlossenen Patienten war bereits in der akuten Phase ein geschwindigkeitsabhängiger erhöhter Muskeltonus bei mindestens einem oder mehr betroffenen Gelenken vorhanden.

Dementsprechend fanden andere Untersuchungen, die ebenfalls Spastizität als Punktwert der Ashworth-Skala (AS) höher Null charakterisierten, eine Prävalenz von PSS in der frühen Phase im Bereich von 21 % (eine Woche nach akutem Anfall) bis 24,5 % (2 Wochen nach akutem Ereignis) [4]. In der Literatur wurde über PSS mit Prävalenzraten zwischen 19 % und 27 % für die akute Phase nach Schlaganfall berichtet. In der chronischen Phase wurde berichtet, dass die Prävalenzraten für PSS zwischen 20 % und 40 % liegen, abhängig von der spezifischen Analyse und den Bewertungsskalen für einen erhöhten Muskeltonus [4].

Wir fanden heraus, dass eine Parese das Auftreten von PSS in hohem Maße vorhersagen kann, da sie in den ersten drei Monaten nach dem Schlaganfall bei 100 % der Patienten beobachtet wurde, die PSS entwickelten. 36 % der Patienten ohne PSS hatten jedoch auch eine Parese der Extremitäten, die kontralateral zur zerebralen Läsion waren. Daher kann die Existenz einer Parese per se, ohne die

Schwere der Parese zu benennen, nur eine Voraussetzung für eine PSS sein, aber keinen relevanten Prädiktor darstellen.

Tatsächlich zeigten in einer anderen Studie [17] 42,6 % der Patienten mit einer initialen Parese nach einem Schlaganfall eine Spastizität in 6 Monaten und es wurde angeregt, dass eine schwere Parese zu Beginn ein starker Prädiktor für PSS sein könnte. In unserer Studie waren die Verteilung, das Ausmaß und der Schweregrad der Parese und damit der schwerwiegende beeinträchtigte Funktionsstatus aufgrund dieser Parese ebenfalls entscheidende Faktoren, da der Anteil der an PSS leidenden Patienten umso höher ist, je schwerer und umfangreicher die Parese und Dysfunktion bei klinischen Bewertungen ist. [8, 9, 15-18]

Insgesamt wurde also auch gezeigt, dass das Ausmaß der Funktionsbeeinträchtigung ein signifikanter Prädiktor für PSS darstellt. Ein hoher NIHSS-Score als Ausdruck gestörter neurologischer Funktionen, ein hoher MRS als Ausdruck einer funktionellen Einschränkung, sowie eine niedrige MMSE-Werte als Ausdruck einer kognitiven Beeinträchtigung waren mit der Entwicklung einer PSS in der chronischen Phasen nach dem Schlaganfall assoziiert.

Einzelne Prädiktoren für PSS, die zwischen den Patientengruppen mit oder ohne PSS statistisch signifikant unterschiedlich dargestellt wurden sind in der Abbildung 3a und 3b gezeigt.

Zusammenfassend hatten Patienten mit schwerer Funktionsstörung, wie durch hohe NIHSS-, MRS- und niedrige MMSE-Werte nahegelegt, das höchste Risiko der Entwicklung einer PSS. Beispielsweise wurde bei Anwendung der Standardskalen für den neurologischen Status nach Schlaganfall ein NIHSS-Wert von mehr als 2 nur für 15,3 % der Patienten ohne PSS gegenüber 91,2 % der Patienten mit PSS erzielt. Andererseits wurde nur für 11,7 % der Patienten ohne PSS ein MRS von >2 gegenüber 88,2 % der Patienten mit PSS aufgezeichnet.

Die MMSE ist eine klinische Bewertung der kognitiven Leistungsfähigkeit und kann eine Beeinträchtigung erfassen. In dieser Studie stellten wir fest, dass Patienten mit PSS niedrigere MMSE-Werte, sowie schwere funktionelle Beeinträchtigungen, als ohne PSS aufwiesen. Niedrigere MMSE-Werte, die mit hoher funktioneller Beeinträchtigung verbunden sind, stellen somit in Kombination mit Zeichen der motorischen Netzwerkstörung einen starken Prädiktor für die Entwicklung einer PSS dar.

Wir gehen also davon aus, dass eine gleichzeitige kognitive Beeinträchtigung und motorische Funktionsstörung ein Zeichen für größere zerebrale Läsionen sind und daher stärker mit der Entwicklung von PSS korreliert sind.

Unsere beiden separaten Studien zur Untersuchung der bildmorphologischen Prädiktoren einer PSS bestätigten diese Ergebnisse dadurch, dass größere ischämische supratentorielle Läsionen, z. B. größer als 3 cm³, die bildmorphologisch aufgezeigt wurden, häufiger mit einer Entwicklung einer PSS verbunden waren, insbesondere bei den Läsionen bei denen motorische Netzwerkstrukturen beteiligt waren. Umgekehrt hatten kleine Schlaganfall-Läsionen, z. B. kleiner als 0,5 cm³, kein Risiko der Entwicklung einer PSS, außer wenn diese im Hirnstamm oder Basalganglion lokalisiert waren. Unsere Ergebnisse zeigten auch, dass Hirnstammläsionen trotz relativ kleiner Läsionsgrößen häufig mit der Entwicklung der Spastizität verbunden waren.

Die Größe der Hirnläsion wurde in früheren Studien [34] als Risikofaktor für die Entwicklung von PSS vorgeschlagen, jedoch war die Läsionsgröße allein nicht ausreichend als Voraussage der Entwicklung einer PSS. In unseren Studien hatten etwa 20 % von Patienten ohne PSS auch große Läsionsvolumina, z. B. mehr als 5 cm³. Die Größe des Läsionsvolumens allein ist kein verlässlicher Prädiktor für PSS. Wie in der Publikation 2 gezeigt, hatte die alle Patienten mit PSS Läsionen in den MCA_{PT}/IC Areale und die Odd Ratios von Referenzwerten als Prädiktor der PSS waren deutlich höher wenn die Betroffenheit in diesen Arealen als Zusammenkriterien für die Entwicklung einer PSS eingestellt wurde. Dadurch kann man herauskommen, dass die Läsionen die in den MCA_{PT}/IC bzw motorischen Netzwerk-Arealen betroffen sind, damit klinisch als eine Parese und auch eine Einschränkung der Körperfunktionen gezeichnet werden, auch wichtiger Faktor in Kombination mit Läsionsgröße sind.

Es wurde vermutet, dass die Entwicklung einer Spastizität nach Schlaganfall hauptsächlich mit einer anhaltenden Parese, oder einer anhaltenden motorischen Dysfunktion verbunden ist und wie klinische Untersuchungen schon gezeigt haben, waren eine Entwicklung einer PSS ungünstig nur mit Bestehen einer Parese, eher mit einer schwergradigen Parese der Gliedmaßen assoziiert. Tatsächlich berichteten mehrere Studien darüber, Läsionen, die motorische Netzwerkbereiche betrafen, waren mit der Entwicklung einer schlaganfallbedingten Spastizität verbunden. Je

größer die Größe der Hirnläsionen war, desto höher war das PSS-Risiko bei Schlaganfall-Überlebenden [34, 35].

In unserer Studie wurden die größeren Läsionen, die motorische Netzwerkbereiche einschließlich des prämotorischen Kortex, sowie der Pyramiden- und Parapyramidenbahnen betreffen, auch häufig mit der PSS-Entwicklung in Verbindung gebracht.

Das Ausmaß der Läsion verursacht allein keine Spastizität. Das PSS-Risiko hängt eher mit den Veränderungen innerhalb der relevanten motorischen Strukturen im Gehirn zusammen. Letzte Studien [35–38] mit bildmorphologischen Untersuchungen deuteten auf mehrere Stellen hin, die mit der Entwicklung einer PSS assoziiert sein können, darunter Thalamus, Basalganglien, Corona Radiata, Insula, interne (hintere Schenkelbereich) und äußere Kapsule, prämotorischer Kortex, Pyramidenbahn.

In unserer Studien diskutieren wir über das Volumen und den Ort der Läsion, die mit der Entwicklung von PSS verbunden sein können, und schlagen vor, dass ein größeres Volumen der Hirnläsion, insbesondere wenn die motorische Netzwerkbereiche betroffen waren, stärker mit der Entwicklung von PSS verbunden ist. In dieser Studien analysierten wir die Verteilung der Läsionsvolumina supratentorieller Infarkte und stellten fest, dass 0,5 und 3 cm³ hohe Verteilungsspitzen waren. Mit zwei Größen von Läsionen als Referenzwerte bewerteten wir die Läsionsvolumina, an denen motorische Netzwerkstrukturen beteiligt sind, um eine PSS voraussagen zu können.

Kleinere als 0,5 cm³ Läsionen in supratentoriellen Arealen waren trotz ohne Entwicklung einer PSS in der Studie aus der Charité Universitätsmedizin Berlin (Publikation 3), sowie in der Studie aus Mainz (Publikation 2) miteinbezogen. Trotzdem war eine Läsionsgröße von 0,5 cm³ als ein gültiger Prädiktor der PSS-Entwicklung nicht ausreichend, um dies vorherzusagen (Sensitivität 43,9 %).

Andererseits waren Läsionen, die größer als 3 cm³ in supratentoriellen Arealen waren häufiger mit einer Entwicklung der PSS verbunden, wenn diese dabei eine Beteiligung der motorischen Netzwerkstrukturen hatten. Wir haben diesen Referenzwert von Läsionsgröße 3 cm³ als ein bildmorphologischen Prädiktor der Entwicklung der PSS nach einem supratentoriellen ischämischen Schlaganfall (Sensitivität 70 %, Spezifität 89,1 %) (Publikation 3).

Trotz der kleinen Läsionen mit <0,5 cm³ Läsionsgröße in beiden Publikation 2 und 3 hatten 10 Patienten sich eine PSS entwickelt, aber bei diesen wurden zusätzlich

Hirnstammläsionen oder Basalganglionläsionen gefunden. Daher können wir benennen, dass $<0,5 \text{ cm}^3$ von Läsionsvolumen in supratentoriellem Bereich ein ausreichend günstigstes Ausschlusskriterium einer Entwicklung einer PSS sein kann und $\geq 3 \text{ cm}^3$ als Läsionsvolumen mit der Beteiligung der motorischen Netzwerkstrukturen als möglicher Prädiktor eingeordnet werden kann.

Zusätzlich fanden wir heraus, dass reine kortikale Läsionen selten mit der Entwicklung von PSS assoziiert waren, während gleichzeitig betroffene kortikale- und subkortikale Läsionen ein hohes Risiko für PSS zeigten. Obwohl wir bei Patienten mit oder ohne PSS keine signifikanten Unterschiede in der gesamten Verteilung der Läsionen nach Arteriengebieten fanden, bestätigen unsere Ergebnisse den Zusammenhang zwischen der Entwicklung der PSS und einige Lokalisationen von Hirnläsionen, die motorischen Kortex oder subkortikale Beteiligungen im MCA-Gebiet zeigen oder das Striatum und den Thalamus einschließen.

Obwohl viele Studien unterschiedliche klinische Prädiktoren für PSS diskutiert und empfohlen haben, gibt es bis heute keine Bestätigung, welche Prädiktoren besser geeignet sind und welche Referenzwerte sie diese eine Vorhersage erlauben.

Die vorliegende Studie bestätigt, dass eine schwere Parese und ein schlechtes funktionelles Niveau die schwerwiegendsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer PSS sind. In anderen Studien [9, 15-18] wurde dies auch gezeigt. Ein schlechter funktioneller Post-Schlaganfall-Status ist signifikant mit der Entwicklung einer PSS assoziiert. Eine schlaganfallbedingte Parese wurde als ein relevanter Risikofaktor, sowie auch ein niedriger Barthel Index. Der ebenfalls von Urban (2010) [17] vorgeschlagene Risikofaktor einer Hemihypästhesie wurde in unserer Studie nicht bestätigt.

Zusammengenommen ermöglichen die in dieser Untersuchung verwendeten und in Kombination als relevante Prädiktoren bestätigten klinischen Skalen NIHSS und MRS in Kombination mit MMSE eine gute Vorhersage von Patienten mit hohem PSS-Risiko. Unter Verwendung der Referenzwerte NIHSS größer als 2, MRS größer als 2 und MMSE kleiner als 27 wird die Prädiktion der Entwicklung einer PSS mit einem positiven Vorhersagewert von über 95 % ermöglicht. Diese Patienten könnten mit diesen klinischen Skalen damit frühzeitig identifiziert werden und so bereits im akuten Stadium eine maßgeschneiderte antispastische Behandlung erhalten.

Die frühzeitige Behandlung mit Botulinumtoxin A und der frühe Einsatz rehabilitativer Maßnahmen (Ergotherapie, Physiotherapie, Schienen, Orthese) können wahrschein-

lich die Entwicklung einer PSS nicht verhindern, können jedoch sekundäre Komplikationen wie starke Schmerzen, Kontrakturen, körperliche Fehlhaltungen verhindern und die funktionelle Erholung nach einem Schlaganfall wesentlich unterstützen. [39, 40]

Das häufigste PSS-Muster war die interne Schulterrotation, gefolgt von Schulteradduktion und Flexion im Ellenbogengelenk. Die Finger und unteren Extremitäten waren weniger häufig betroffen (Abbildung 2). Dies spiegelt Untersuchungen in der chronischen Phase wieder, in der das Schultergelenk am häufigsten von Adduktion und Innenrotation und das Ellbogengelenk von Flexion betroffen sind. Daher sollte in der akuten Phase des Schlaganfalls auch die klinische Beurteilung der geschwindigkeitsabhängigen Zunahme des Muskeltonus in diesen Gelenken besonders berücksichtigt werden, insbesondere sollten die proximalen Extremitätensegmente bewertet werden und die Untersuchung (Schulter und Arm) nicht nur auf Pronation / Supination, Handgelenk- und Fingerbeugungen beschränkt sein.

Unsere Untersuchung weist Einschränkungen auf. Die Studienkohorte ist bei prospektivem Studiendesign, der umfangreichen und zeitaufwändigen klinischen Untersuchung und Nachbeobachtungszeit relativ klein. In diesem Zusammenhang führte das Ausschlusskriterium für schwer betroffene Patienten, die aus zu schwer beeinträchtigten kognitiven Gründen ihre Einwilligung nicht erteilen konnten, wie im klinischen Protokoll festgelegt, dazu, dass diese Patientenpopulation in unserer Analysepopulation nicht vertreten ist.

Ein besonders positiver Aspekt der vorliegenden Studie ist, dass eine Vielzahl potenzieller Vorhersage-Faktoren gleichzeitig und prospektiv untersucht wurde. Bei der Analyse wurden sowohl der Status vor dem Krankenhausaufenthalt einschließlich Pflegestufe und -hilfen, bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren und Standard-Schlaganfallskalen, als auch eine erweiterte funktionelle klinische Untersuchung der Patienten berücksichtigt. Die einzelnen Vorhersage-Parameter, die als signifikant befundet wurden, konnten somit in die multivariable Analyse eingegeben werden, um ihre Unabhängigkeit zu überprüfen.

5. Schlussfolgerung

1. Rein klinisch sind schwere und umfangreiche Paresen sowie funktionelle Beeinträchtigungen die bedeutendsten positiven Prädiktoren der Entwicklung einer PSS.
 - Dabei ist eine Parese in allen Schweregraden bei Schlaganfallpatienten nur eine Prækondition für die Entwicklung einer PSS, und nur schwere und viele Gelenke einbeziehende Paresen sind ein signifikanter Prädiktor der PSS–Entwicklung nach einem ischämischen Schlaganfall.
 - Die 3 klinischen Skalen – NIHSS, MRS und MMSE, die sich in der klinischen Stroke Unit Routine anwenden, sind die beste klinische Prädiktoren einer Spastizitätsentwicklung nach einem ischämischen Schlaganfall.

Bei Analyse der Referenzwerte zeigten -erhoben in der ersten Woche nach einem Schlaganfall- die Kombination eines NIHSS >2, MRS >2 und MMSE <27 die besten Vorhersagewerte für eine Prädiktion einer PSS.
2. Bildmorphologische Bewertungen zur Prädiktion einer PSS–Entwicklung sind hilfreich, insbesondere für Patienten, bei denen die Anwendung der oben genannten klinischen Skalen grenzwertige Befunde ergeben. Dabei gilt:
 - Größere Läsionen, z. B. größer als 3 cm³, die motorische Netzwerkbereiche, z. B. motorische Kortex und zugehörige Strukturen, Pyramidale–, Parapyramidale Bahn, Capsula interna, Basalganglion betreffen, können einen wichtigen Hinweis auf die Entwicklung einer PSS ergeben.
 - Hirnstamminfarkte sind auch häufig mit der Entwicklung einer PSS verbunden, können aber unabhängig von Läsionsvolumen sein.
3. Patienten, die eine Parese nach einem Schlaganfall aufweisen, die ohne relevante funktionelle Beeinträchtigung einhergeht, werden wahrscheinlich keine PSS entwickeln.
 - ischämische Läsionen außerhalb des motorischen Netzwerkbereichs sowie supratentorielle Läsionen kleiner als 0,5 cm³ sind wahrscheinlich nicht mit der Entwicklung einer Spastizität in der chronischen Phase nach einem Schlaganfall assoziiert.
 - Rein kortikale Läsionen haben kein Risiko einer PSS.

6. Literaturverzeichnis

1. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1.
2. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional and national disability-adjusted life years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388(10053): 1603-1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
3. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology*. 1980;30(12):1303–1313. doi: 10.1212/wnl.30.12.1303.
4. Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*. 2013; 80:S13-S19. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182762448.
5. Misselwitz B, Grau A, Berger K, Bruder I, Burmeister C, Hermanek P, Hohnhold R, Koennecke HC, Matthis C, Heuschmann PU. [Quality of care of acute ischemic stroke in Germany 2018]. *Nervenarzt*. 2020;91(6):484-492. doi: 10.1007/s00115-020-00908-x.
6. Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. *Neurology*. 2013;80(3 Suppl 2):S20-S26. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827624a7.
7. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, Wood D, Van Wijck F, Burridge J, Hermens H, Johnson GR. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil*. 2005;27(1-2):2-6. doi: 10.1080/09638280400014576.
8. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*. 2004;35(1):134-139. doi: 10.1161/01.STR.0000105386.05173E.
9. Oheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson HC, Sunnerhagen KS. Early prediction of long-term upper limb spasticity after stroke: part of the SALGOT study. *Neurology*. 2015;85(10):873-880. doi: 10.1212/WNL.0000000000001908.
10. Sommerfeld DK, Gripenstedt U, Welmer AK. Spasticity after stroke: an overview of prevalence, test instruments, and treatments. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91(9):814-820. doi: 10.1097/PHM.0b013e31825f13a3.
11. Platz T, Wissel J, Donauer E, Vogel M, Tholen Regina. Therapie des spastischen Syndroms, S2k-Leitlinie, Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2018; Online: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-078I_S2k_Therapie_spastisches_Syndrom_2019-06-verlaengert.pdf (Letzter Zugriff: 23. 05. 2021, 19:38Uhr).
12. Salter K, Jutai J, Hartley M, Foley N, Bhogal S, Bayona N, Teasell R. Impact of early vs delayed admission to rehabilitation on functional outcomes in persons with stroke. *J Rehabil Med*. 2006;38(2): 113-117. doi: 10.1080/16501970500314350.
13. Francisco GE, McGuire JR. Poststroke spasticity management. *Stroke*. 2012;43(11):3132-3136. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.639831.
14. Sunnerhagen KS, Olver J, Francisco GE. Assessing and treating functional impairment in poststroke spasticity. *Neurology*. 2013;80(3 Suppl 2):S35-S44. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182764aa2.
15. Lundström E, Smits A, Terént A, Borg J. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *J Rehabil Med*. 2010;42(4):296-301. doi: 10.2340/16501977-0509.
16. Picelli A, Tamburin S, Dambruoso F, Midiri A, Girardi P, Santamato A, Fiore P, Smania N. Topical distribution of initial paresis of the limbs to predict clinically relevant spasticity after ischemic stroke: a retrospective cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2014;50(5):489-494. PMID: 24346154.
17. Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, Bauermann T, Weibrich C, Vucurevic GD, Schneider A, Wissel J. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41(9):2016-2020. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581991.
18. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010;257(7):1067-1072. doi: 10.1007/s00415-010-5463-1.
19. Platz T, Vuadens P, Eickhof C, Arnold P, Van Kaick S, Heise K. REPAS, a summary rating scale for resistance to passive movement: item selection, reliability and validity. *Disabil Rehabil*. 2008;30(1): 44-53. doi: 10.1080/09638280701191743.

20. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, Krakauer JW, Boyd LA, Carmichael ST, Corbett D, Cramer SC. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke*. 2017;12(5):444-450. doi: 10.1177/1747493017711816.
21. Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML, Conroy MB, Localio AR. Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke*. 1999;30(8):1534-7. doi: 10.1161/01.str.30.8.1534.
22. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*. 1988;19(12):1497-1500. doi: 10.1161/01.str.19.12.1497.
23. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65. PMID: 14258950.
24. Brötz D, Karnath HO. Pusher-Symptomatik: Zusammenfassung der aktuellen Erkenntnisse. *Neuroreha*. 2011;3(2):74-80. doi: 10.1055/s-0031-1277115.
25. Kool J. Neglect im Alltag beurteilen Assessment: Catherine Bergego Scale. *Physiopraxis*. 2006; 4(5):30-31. doi: 10.1055/s-0032-1307993.
26. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, Bittner C, Fialka-Moser V. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. *J Rehabil Med*. 2008;40(8):665-671. doi: 10.2340/16501977-0235.
27. Freimüller M, Fheodoroff K. Neurorehabilitation nach Schlaganfall, *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2003;153:25-28. doi: 10.1046/j.1563-258X.2003.02110.
28. Runge M, Rehfeld G. *Geriatrische Rehabilitation im therapeutischen Team*. Stuttgart: Thieme; 1995.
29. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR. Gait assessment for neurologically impaired patients. Standards for outcome assessment. *Phys Ther*. 1986;66(10):1530-1539. doi: 10.1093/ptj/66.10.1530.
30. Folstein MF, Robins LN, Helzer JE. The Mini-Mental State Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40(7): 812. doi: 10.1001/archpsyc.1983.01790060110016.
31. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
32. Leonards CO, Ipsen N, Malzahn U, Fiebach JB, Endres M, Ebinger M. White matter lesion severity in mild acute ischemic stroke patients and functional outcome after 1 year. *Stroke*. 2012;43(11):3046-3051. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.646554.
33. Torsten B. Möller, Emil Reif. *Taschenatlas der Schnittbildanatomie. Band I Kopf, Hals*. Stuttgart: Thieme; 2005.
34. Moura Rde C, Fukujima MM, Aguiar AS, Fontes SV, Dauar RF, Prado GF. Predictive factors for spasticity among ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009; 67(4): 1029-1036. Doi: 10.1590/s0004-282x2009000600013.
35. Lee KB, Hong BY, Kim JS, Sul B, Yoon SC, Ji E-K, Son DB, Hwang BY, Lim SH. Which brain lesions produce spasticity? An observational study on 45 stroke patients. *PLoS ONE*. 2019;14(1): e0210038. doi: 10.1371/journal.pone.0210038.
36. Barlow SJ. Identifying the brain regions associated with acute spasticity in patients diagnosed with an ischemic stroke. *Somatosens Mot Res*. 2016;33(2):104-111. doi: 10.1080/08990220.2016.1197114.
37. Cheung DK, Climans SA, Black SE, Gao F, Szilagyi GM, Mochizuki G. Lesion Characteristics of Individuals With Upper Limb Spasticity After Stroke. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2016; 30(1):63-70. doi: 10.1177/1545968315585357.
38. Picelli A, Tamburin S, Gajofatto F, Zanette G, Praitano M, Saltuari L, Corradini C, Smania N. Association between severe upper limb spasticity and brain lesion location in stroke patients. *BioMed Res Int*. 2014; 162754. Doi: 10.1155/2014/162754.
39. Brainin M, Norrving B, Sunnerhagen KS, Goldstein LB, Cramer SC, Donnan GA, Duncan PW, Francisco G, Good D, Graham G, Kissela BM, Olver J, Ward A, Wissel J, Zorowitz R; International PSS Disability Study Group. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for poststroke spasticity-related complications. *Int J Stroke*. 2011;6(1):42-46. doi: 10.1111/j.1747-4949.2010.00539.
40. Wissel J, Verrier M, Simpson DM, Charles D, Guinto P, Papapetropoulos S, Sunnerhagen KS. Post-stroke spasticity: predictors of early development and considerations for therapeutic intervention. *PM R*. 2015;7(1):60-67. doi: 10.1016/j.pmrj.2014.08.946.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Songjin Ri, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

**„Frühe klinische und bildgebende Prädiktoren der Spastizität nach erstem
ischämischen Schlaganfall“
[Early clinical and imaging predictors of spasticity following first-ever
ischemic stroke]**

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Ri, Songjin hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Stefanie Glaess-Leistner, Songjin Ri, Heinrich J Audebert, Jörg Wissel, Early clinical predictors of post-stroke spasticity, Top Stroke Rehabil, 2020.

Beitrag im Einzelnen:

Mithilfe beim Manuskript (Wissenschaftliche Hintergrund, Methode, Ergebnisse, Teil der Diskussion und Schlussfolgerung), Erarbeitung des Studienkonzepts (Auswahl günstiger Kombination der klinischen Skalen zur Prädiktion einer PSS einschließlich Referenzwerte der Prädiktoren), Datengewinnung (Überprüfung der Richtigkeit von Eingabe), Mithilfe bei der Untersuchung der Patienten (Muskeltonuserhöhung, Funktionsstatus), Datenaufbereitung und –auswertung (Ganze Dateneingabe in Excel und Umformulierung für die Statistik in SPSS), Datenanalyse und statistische Auswertung (Datensortierung, alle statistischen Bewertungen einschließlich Tabelle 1, 3, 4), Bearbeitung der Reversion (Korrekturen nach den Kommentaren von Reviewers, Übertragung der Korrekturen von Co-Autoren).

Publikation 2: Songjin Ri, Anatol kivi, Peter P Urban, Thomas Wolf, Jörg Wissel, Site and size of lesion predict post-stroke spasticity: A retrospective magnetic resonance imaging study, J Rehabil Med, 2020.

Beitrag im Einzelnen :

Erstellung des ganzen Manuskripts, Erarbeitung des Studienkonzepts (Pyramidenbahnbeteiligung als relevanter Faktor, Referenzwerte der Läsionsgröße zum Ausschluss der Entwicklung einer PSS), Datengewinnung (Abholung der MRT Daten aus Mainz, Konvertierung der MRT Daten in NIFTI Files), Untersuchung der MRT Daten (MRT Befund einschließlich Lokalisation, betroffene Gefäßgebiete und genaue Stellen der Läsionen, Markierung der Läsion im MRicro (ROI), Voxel bzw Volumenmessung, Dateneingabe in Excel), Datenaufbereitung und –auswertung (Sortierung der Daten und Datenübertragung in Excel zu SPSS), Datenanalyse und statistische Auswertung (Datensortierung und ganze statistische Bewertung einschließlich Tabelle 1-4), Bearbeitung der Reversion (Korrekturen nach den Kommentaren von Reviewers, Übertragung der Korrekturen von Co-Autoren).

Publikation 3: Songjin Ri, Stefanie Glaess-Leistner, Jörg Wissel, Early brain imaging predictor of post-stroke spasticity, J Rehabil Med, 2021.

Beitrag im Einzelnen (bitte ausführlich ausführen):

Erstellung des ganzen Manuskripts, Erarbeitung des Studienkonzepts (Pyramidenbahnbeteiligung als Prädiktion der Entwicklung einer PSS, Referenzwerte der Läsionsgröße zum Ausschluss des Risikos einer PSS, bessere Vorhersage in Kombination mit klinischen Prädiktoren), Datengewinnung (Überprüfung der Richtigkeit von Eingabe, Konvertierung der MRT Daten in NIFTI Files), Mithilfe bei Untersuchung (Muskeltonuserhöhung, Funktionsstatus) der Patienten und vollständige Bewertung der MRT Daten (MRT Befund einschließlich Lokalisation, betroffene Gefäßgebiete und genaue Stellen der Läsionen, Markierung der Läsion im MRicro (ROI), Voxel bzw Volumenmessung, Dateneingabe in Excel), Datenaufbereitung und –auswertung (Sortierung der Daten und Datenübertragung in Excel zu

SPSS), Datenanalyse und statistische Auswertung (Datensortierung und ganze statische Bewertung einschließlich Tabelle 1, 2), Bearbeitung der Reversion (Korrekturen nach den Kommentaren von Reviewers, Übertragung der Korrekturen von Co-Autoren).

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Auszug aus der „Journal Summary List“ für Publikation 1

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“REHABILITATION”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 116 Journale

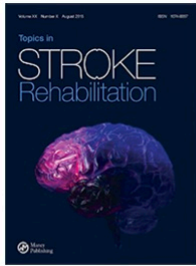
Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1.	Journal of Physiotherapy	1,406	5.440	0.003180
2.	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	5,448	3.982	0.008230
3.	JOURNAL OF ORTHOPAEDIC & SPORTS PHYSICAL THERAPY	7,493	3.839	0.006530
4.	Annals of Physical and Rehabilitation Medicine	1,411	3.657	0.003350
5.	Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation	5,164	3.519	0.008430
6.	Journal of Geriatric Physical Therapy	1,122	3.396	0.001250
7.	IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING	6,925	3.340	0.009600
8.	EXCEPTIONAL CHILDREN	2,864	3.255	0.002310
9.	PHYSICAL THERAPY	12,430	3.140	0.007730
10.	ARCHIVES OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION	24,309	3.098	0.019670
11.	Journal of Neurologic Physical Therapy	1,128	2.893	0.001630
12.	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	4,642	2.814	0.006070
13.	SUPPORTIVE CARE IN CANCER	12,842	2.635	0.021660
14.	CLINICAL REHABILITATION	6,512	2.599	0.007090
15.	Physiotherapy	2,427	2.478	0.002960
16.	European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine	1,894	2.258	0.003370
17.	AMERICAN JOURNAL OF OCCUPATIONAL THERAPY	4,947	2.231	0.003220
18.	DISABILITY AND REHABILITATION	10,373	2.222	0.012810
19.	JOURNAL OF OCCUPATIONAL REHABILITATION	2,380	2.192	0.002770
20.	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER CARE	3,303	2.161	0.005980

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21.	JOURNAL OF LEARNING DISABILITIES	3,306	2.144	0.002950
22.	Augmentative and Alternative Communication	1,348	2.113	0.000880
23.	Brazilian Journal of Physical Therapy	1,616	2.100	0.001970
24.	Disability and Health Journal	1,446	2.056	0.003510
25.	JOURNAL OF REHABILITATION MEDICINE	5,185	2.046	0.004820
26.	BMC Sports Science Medicine and Rehabilitation	637	1.979	0.001540
27.	PSYCHIATRIC REHABILITATION JOURNAL	1,856	1.946	0.002530
28.	PHYSICAL THERAPY IN SPORT	1,625	1.926	0.002550
29.	Musculoskeletal Science and Practice	420	1.911	0.000990
30.	JOURNAL OF APPLIED RESEARCH IN INTELLECTUAL DISABILITIES	2,163	1.909	0.002640
31.	Topics in Stroke Rehabilitation	1,791	1.897	0.002600
32.	JOURNAL OF SPEECH LANGUAGE AND HEARING RESEARCH	8,373	1.873	0.007570
33.	DISABILITY & SOCIETY	2,859	1.852	0.002560
34.	AMERICAN JOURNAL OF PHYSICAL MEDICINE & REHABILITATION	5,587	1.838	0.005440
35.	RESEARCH IN DEVELOPMENTAL DISABILITIES	7,603	1.836	0.010560
36.	PM&R	3,411	1.821	0.006380
37.	AJIDD-American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities	945	1.776	0.001510
38.	SPINAL CORD	5,677	1.773	0.004930
39.	JOURNAL OF INTELLECTUAL DISABILITY RESEARCH	4,736	1.755	0.003820
40.	JOURNAL OF ELECTROMYOGRAPHY AND KINESIOLOGY	5,312	1.740	0.004060

Ausgewählte Publikationen – Druckversion Publikation 1

Stefanie Glaess-Leistner, Songjin Ri, Heinrich J Audebert, Jörg Wissel. Early clinical predictors of post-stroke spasticity. *Top Stroke Rehabil* 2020 Nov 6; 1-11.

<https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1843845>





Early clinical predictors of post-stroke spasticity

Stefanie Glaess-Leistner , Song Jin Ri , Heinrich J Audebert & Jörg Wissel


To cite this article: Stefanie Glaess-Leistner , Song Jin Ri , Heinrich J Audebert & Jörg Wissel (2020): Early clinical predictors of post-stroke spasticity, Topics in Stroke Rehabilitation, DOI: 10.1080/10749357.2020.1843845

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1843845>


 © 2020 The Author(s). Published with license by Taylor & Francis Group, LLC.

 Published online: 06 Nov 2020.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 629

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ytsr20>

Early clinical predictors of post-stroke spasticity

Stefanie Glaess-Leistner^{a*}, Song Jin Ri^{a*}, Heinrich J Audebert^a, and Jörg Wissel^b

^aDepartment of Neurology, Charité University Medicine Berlin, Berlin, Germany; ^bDepartment of Neurology and Rehabilitation Center, Neurological Rehabilitation and Physical Therapy, Vivantes Klinikum Spandau, Berlin, Germany

ABSTRACT

Background and Purpose: Up to 40% of stroke patients with paresis develop post-stroke spasticity (PSS), which induces difficult complications including pain, contracture, posture disorder. The most important factor for PSS management is its early initiation, so that early recognition of PSS is required in clinical practice.

Methods: This prospective observational cohort study was conducted with a high standard of PSS assessment and a comprehensive protocol investigating possible predictive factors to identify early predictors of PSS already in the acute phase following stroke (<7 days). PSS was assessed with the Resistance to Passive movement Scale (REPAS) for major joint movements in upper- and lower limbs, based on Ashworth scale, within 7 days following stroke and after 3 months. Binary logistic regression analysis with significant clinical parameters was applied with 95% of confidence intervals (CI) to find predictors of PSS.

Results: Of 145 consecutive first-ever stroke patients, 34 patients (23.4%) exhibited PSS. The Modified Rankin Scale (MRS), National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and Mini-Mental State Examination (MMSE) were revealed as strong clinical predictors of PSS. The combination of an MRS >2 (Odds Ratio (OR): 56.538, 95% CI: 17.150–186.394), NIHSS >2 (OR: 57.137, 95% CI: 15.685–208.142) and MMSE <27 (OR: 6.133, 95% CI: 2.653–14.178) showed positive predictive (95.2%) value for prediction of PSS (sensitivity 94.4%, specificity 93.3%).

Conclusions: Besides evaluating PSS itself with a reliable and valid rating scale the common clinical scales in stroke units practice (NIHSS, MRS, MMSE) allow early identification of patients at high risk for PSS.

ARTICLE HISTORY

Received 23 June 2020
Accepted 23 October 2020

KEYWORDS

Clinical predictor; stroke; spasticity

Introduction

During the hyperacute phase¹ following a stroke, acute deficiency symptoms like paralysis or speech loss are at highest importance for affected patients, and caregivers. However, already at this time, a gradual process due to lesions in central nerve system has started, which will reach its climax in the coming weeks or months, namely the development of an upper motor neuron syndrome (UMNS) with post-stroke spasticity (PSS).

In the last century, the velocity-dependent increase in muscle tone was defined as spasticity and characterized as one motor dysfunction arising from upper motor neuron lesions.^{2–4} While the pathophysiology of PSS is still incompletely understood, it is assumed that all positive features of the UMN syndromes are related to changes in the balance between excitatory and inhibitory signals to the

spinal motor neuron pool leading additionally to changes in soft tissue and muscle fiber density.⁵

As velocity-dependent increase in muscle tone defined by Lance² represents only one “positive” component of the UMNS more recent definitions include all positive symptoms (increased tendon reflexes, Babinski group reflexes, clonus, spasms, spastic dystonia, and velocity-dependent increase in muscle tone) as spasticity⁶ excluding the “negative” components of the UMNS (e.g. paresis) and the complications of the UMNS (e.g. contractures, loss of muscle fibers). In this study, we define PSS as the appearance of velocity-dependent increase in muscle tone as assessed by Ashworth scale (≥ 1).

Up to 42.6% of all stroke patients with mild to severe paresis will develop PSS.^{6–8} The PSS can lead to incorrect joint positions and contractures. Pain, posture disorders, and by this impaired relearning

CONTACT Song Jin Ri  song-jin.ri@charite.de  Neurology at Wittenberg Platz, Berlin 10787, Germany.

*These authors contributed equally to this work.

© 2020 The Author(s). Published with license by Taylor & Francis Group, LLC.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, and is not altered, transformed, or built upon in any way.

of functionally essential actions occurring in the aftermath of stroke are feared long-term consequences of PSS.^{3,9–13}

Most important in managing PSS is the early implementation of specific targeted prophylaxes and consequent treatment.^{3,14} To date, specialized occupational therapy and physiotherapy together with botulinum toxin (BoNT) injections constitute the therapies of choice.^{14–16} The earlier the treatment is initiated, the better the outcome. If PSS is treated too late, incorrect movement patterns and incorrect posture have already been established and can only be corrected with great efforts or surgical measures.^{3,14}

Owing to its gradual onset and the associated delay before complete clinical manifestation, PSS is usually detected and treated too late. In clinical practice, specific treatment is often initiated after weeks and months, when the PSS patterns are established and already pronounced. For the treating physicians, it would thus be very useful to know “spasticity predictors” in order to identify patients at high risk of developing PSS.^{3,14}

A variety of studies investigated clinical predictors of PSS and identified several risk factors associated with it. Risk factors which were shown to be independently predictive in clinical studies were severe arm paresis,^{7–10,17,18} velocity-dependent increase in muscle tone itself measured as increased modified Ashworth Scale (MAS),^{7,9,18,19} low Barthel Index (BI),^{7,8} hemihypesthesia,⁸ low EQ-5D (EuroQol – five dimension scale) score,⁸ and large infarct volumes.²⁰ The limitation of these studies is often a retrospective design or a lack of a detailed professional assessment of PSS with reliable and valid instruments.¹⁴

The current study was therefore conducted with a standardized accepted validated reliable assessment, the Resistance to Passive movement Scale (REPAS) and a comprehensive clinical examination protocol investigating a variety of possible predictive factors to find strong clinical predictors of PSS with a set of already established clinical rating scales.

Methods

Consecutive patients suffering from acute stroke and admitted at the Stroke Unit of the Charité

Medical University (Campus Benjamin Franklin Berlin, Germany) were screened and enrolled over a period of 22 months. Patients included had to be affected by an acute ischemic stroke with clinical symptoms and new ischemic lesion on magnetic resonance imaging (MRI) or computer tomography (CT) within 7 days and provide their written informed consent for participating to the study. All participants had to give written consent to the study. Exclusion criteria were as follows: aged under 18 years, recurrent or hemorrhagic stroke, severe cognitive deficits, severe language comprehension disorders, lack of ability to provide informed consent, as well as physical disability already existing prior to the acute stroke or prior infarct areas detected upon acute imaging data (to the event of admission to the Charité Medical University (Campus Benjamin Franklin Berlin, Germany)). The ethics committee of the university approved the study (Ethics number: EA4/112/11). All investigations were carried out in accordance with the Helsinki Declaration.

All patients were examined by the two experienced assessors (a neurologist and a physiotherapist) within the acute phase of stroke (according to Bernhardt et al.)¹ first 7 days after the acute stroke (T0) as well as 3 months post-stroke (T1) using both a standard questionnaire and standard elaborated clinical examination protocol, with the examination lasting about 2 hours. The standard questionnaire included parameters, such as age, gender, medical history, background, home situation, previous infarct events, cardiovascular risk factors like arterial hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, nicotine abuse, atrial fibrillation, cardiac pacemaker, coronary arterial disease (CAD), peripheral obstructive arterial diseases (PAOD) prior carotid artery intervention and visual field disorders at acute event (See Table 1).

The clinical standardized examination consisted of a comprehensive neurological examination including the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS: 0 to 30) for neurologic impairments, modified ranking scale (MRS: 0–5 and 6 for dead) and Barthel Index (BI: 0–100) for degree of disability or dependence in daily activities, as well as the following operationalized standardized examinations: Cranial nerves, range of gaze, increased proprioceptive reflexes, Babinski sign, sensitivity, Scale

Table 1. Basic data of participants with/without post-stroke spasticity (PSS).

n (%)	all	no PSS	PSS	p
Number	145	111	34	
Sex (female)	63 (43.4)	49 (44.1)	14 (41.2)	>0.05 ^b
Age (mean±sd, years)	71 ± 11	71 ± 12	73 ± 10	>0.05 ^a
Arterial hypertension	89 (61.4)	71 (64.0)	18 (52.9)	>0.05 ^b
Diabetes mellitus	27 (18.6)	23 (20.7)	4 (11.8)	>0.05 ^b
Hypercholesterolemia	36 (24.8)	33 (29.7)	3 (8.8)	<0.05 ^b
LDL	9 (6.2)	7 (6.3)	2 (5.9)	>0.05 ^b
Nikotin abusus	99 (68.3)	86 (77.5)	13 (38.2)	<0.01 ^b
Atrial fibrillation	20 (13.7)	15 (13.5)	5 (14.7)	>0.05 ^b
Cardiac pacemaker	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0)	>0.05 ^b
Coronary artery disease (stent)	15 (10.3)	13 (11.7)	2 (5.9)	>0.05 ^b
Peripheral arterial occlusive disease	6 (4.1)	6 (5.4)	0 (0)	>0.05 ^b
Carotid endarterectomy	4 (2.8)	4 (3.6)	0 (0)	>0.05 ^b
Left hemispheric stroke	63 (43.4)	49 (44.1)	14 (41.2)	>0.05 ^b
Right hemispheric stroke	65 (44.9)	50 (45.0)	15 (44.1)	
Both hemispheric stroke	17 (11.7)	12 (10.8)	5 (14.7)	
TOAST klassifikation (%)				>0.05 ^b
TOAST-I		15.0	14.9	
TOAST-II		14.2	11.4	
TOAST-III		25.0	28.1	
TOAST-IV		0.7	0.9	
TOAST-Va		2.7	1.8	
TOAST-Vb		26.4	26.3	
TOAST-Vc		16	16.6	

mean ± sd: mean values ± standard deviation; LDL: light density lipid

^aT-Test

^bChi-Quadrat Test

for Contraversive Pushing (SCP: 0–3)²¹ for pushing symptom to one side, Catherine Bergego Scale (CBS: 0–30)²² for neglect symptom, Active Range of Motion (AROM: 0 for 0% of normal value to 3 for normal) for active movement of joints including, British Medical Research Council scale for muscle strength (BMRC: 0–5) including muscles for main joint movements of limbs,²³ Arm-Hand-Activity scale (AHAs: 1–5),²⁴ Esslinger Transfer scale (ET: 0–4)²⁵ for disability of transfer, Functional Ambulation Category (FAC: 0–5)²⁶ for gait disorder and Mini-Mental State Examination (MMSE: 0–30).²⁷ AROM was recorded with the grade of active motion as compared with non-affected side or occasionally standard AROM values; Grade 1 for 0%, Grade 1 for up to 50%, Grade 2 for more than 50%, Grade 3 for the same as non-affected side. The lowest scores of BMRC on affected side in each patient were applied for the statistics. In order to assess velocity-dependent increase in muscle tone, the Resistance to Passive movement Scale (REPAS) was employed, which is a summary rating scale for resistance to passive movement in 8 upper and 7 lower limb joints on both sides. The severity of muscle tone increase was defined as follows: REPAS score greater than zero

in one joint represents increased muscle tone.²⁸ We categorized mild spasticity for 1–3 points of REPAS values, moderate for 4–10 points, and severe spasticity for more than 10 points.

The imaging data of patients (cCT [device] and/or 3 Tesla MRT [Magnetom Trio, Siemens Healthcare]) were evaluated in a standardized manner to identify the presence of ischemic or hemorrhagic lesions, lateralization of stroke, and TOAST classification,²⁹ while taking into account both medical history and clinical data.

All calculations were performed using the “Statistical Package for the Social Sciences” program, Version 21.0 (IBM). Continuous and normally distributed variables were expressed as mean ± standard deviation; anomalously distributed variables were expressed as median (Q2) with interquartile range (IQR) quartile 1 – quartile 3. The patient groups with and without PSS were compared for scale variables using a Student’s t-test or Mann-Whitney U test, and a chi-squared test for categorical variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$. The clinical parameters that statistically proved significant differences in the comparison of both groups subsequently underwent the binary logistic regression analysis with

95% of confidence intervals (CI) in accordance to the development of PSS (REPAS ≥ 1), to find its strong clinical predictors.

This manuscript conforms to the STROBE Guidelines.

Results

Patient inclusion

In total, 764 consecutive patients affected by an acute stroke and admitted at the Stroke Unit of the Charité Medical University (Campus Benjamin Franklin Berlin, Germany) were screened for study eligibility. Overall, 647 suffering from acute ischemic stroke within the past 7 days fulfilled the inclusion criteria. Two hundred and three patients were finally included in the study (Figure 1). Other patients were excluded because of recurrent stroke, severe cognitive deficits, severe language comprehension disorders, and concomitant or preexisting physical disability, etc. Two-hundred and three patients were

enrolled after having given their informed written consent; they were then examined and questioned according to a standard study protocol within 7 days post-stroke (T0: 5.4 ± 1.1 days). The follow-up examination took place 3 months after the stroke event (T1: 134.0 ± 14.0 days). At the T1 follow-up examination, 58 (28.6%) patients dropped out. While the reasons varied, they were primarily accounted for by either the patient refusal to undergo further examination or the inability to reach patients (See Figure 1). The study population analyzed at T1 was comprised of 145 stroke patients.

Baseline patient data

In total, 82 (56.6%) of the 145 acute stroke patients were male and 63 (43.4%) female, with an average age of 71 ± 11.3 years. Primary cardiovascular risk factors were arterial hypertension in 89 (61.4%) patients, diabetes mellitus in 27 (18.6%) patients, hypercholesterolemia in 36 (24.8%) patients, and nicotine abuse in 99 (68.3%) patients (Table 1)

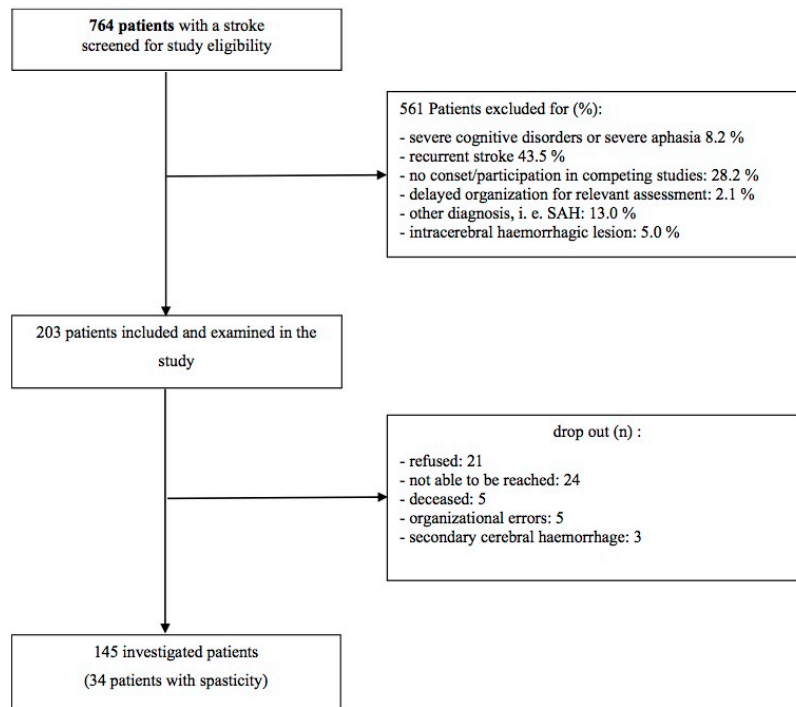


Figure 1. Study flow chart.

Baseline data of stroke

Overall, 131 (90.3%) of the 145 patients underwent 3 Tesla MRI imaging and 14 (9.7%) patients had only CT scanning as acute imaging procedures. Based on the TOAST classification, infarctions of undetermined etiologies were the most common cause, followed by microangiopathic infarctions, macroangiopathic infarctions, and cardio embolic infarctions. The most of patients who had no PSS were affected mildly to moderately in their functionality (Table 1).

Velocity dependent increase in muscle tone

In total, 34 patients (23.4%) exhibited PSS (REPAS ≥ 1) at the baseline and 3 months later, as compared to 76.6% who did not. Twenty-seven patients had shown moderate (REPAS 4–10 points) to severe spasticity (REPAS >10 points). Overall, 29 (85.3%) of the 34 patients expressed PSS already within the first 7 days following stroke at the baseline, while at 3 months after stroke, five further patients (14.7%) presented with PSS. The PSS in upper limbs was more frequently affected than in the lower limbs (See Table 2). All 34 patients showed velocity-dependent increase in muscle tone in the upper limbs, while 21 (61.8%) additionally displayed increased muscle tone in the lower limbs. Despite the equal distribution of both brain hemispheres,

left arm PSS was more frequent than right arm PSS (64.7% vs. 35.3%, $p < 0.01$). There were no significant differences regarding right-left leg PSS (35.3% vs. 26.5%, $p > 0.05$). In the 34 patients with arm PSS, PSS was mild in 13 (38.3%) (REPAS: 1–3), moderate in 15 (44.1%) (REPAS: 4–10), and severe in six (17.6%) (REPAS: >10).²¹ Of the 21 patients, leg PSS was mild in nine (26.5%), moderate in nine (26.5%), and severe in three (8.8%) (Table 2). The shoulder and elbow joints were most often affected by PSS. In the shoulder joint, the PSS mostly induced internal shoulder rotation, while in the elbow joint, it mostly led to elbow flexion (Figure 2)

Individual predictors of PSS

Comparisons of the patient groups without and with PSS were carried out individually for categorized and scaled parameters. All patients with PSS (100.0%)

Table 2. Severity of increased Velocity-dependent muscle tone (PSS) using REPAS.

n (%)		REPAS 1–3	REPAS 4–10	REPAS >10
Arm	Right	12 (35.3)	4 (11.8)	6 (17.6)
	Left	22 (64.7)	9 (26.5)	4 (11.8)
	All	34 (100)	13 (38.3)	15 (44.1)
Leg	Right	9 (26.5)	3 (8.8)	5 (14.7)
	Left	12 (35.3)	6 (17.6)	4 (11.8)
	All	21 (61.8)	9 (26.5)	3 (8.8)

REPAS: the Resistance to Passive movement Scale; PSS: post-stroke spasticity

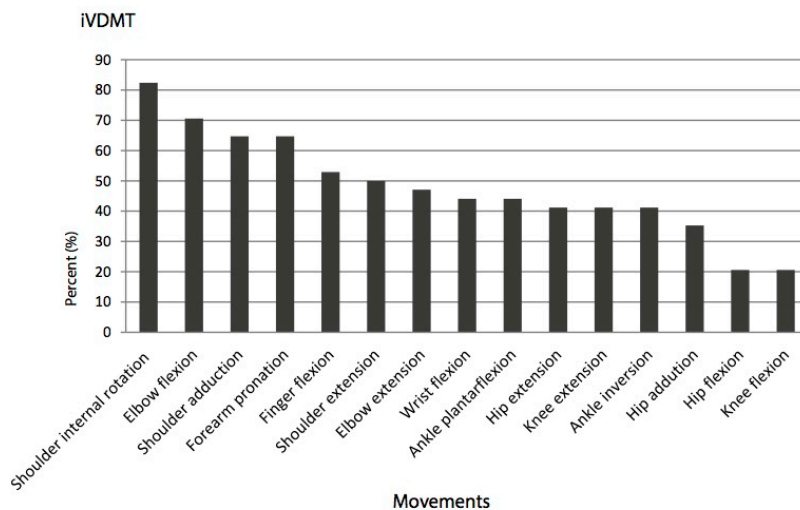


Figure 2. Movements affected by increased velocity-dependent muscle tone (post-stroke spasticity).

exhibited paralysis, whereas only 36.0% of those without PSS were affected by it (Table 3). In addition to the paresis criterion (complaints of patients and BMRC as well as NIHSS item 4 and 5), other clinical manifestations were revealed to be differently prevalent in a significant manner in patients with PSS versus those without, namely at least one disorder of cerebral nerves, increased reflexes, and positive Babinski sign in clinical examination. The following parameters such as NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), MRS (Modified Rankin Scale), BI (Barthel Index), AROM (Active Range of Motion), BMRC (British Medical Research Council Scale for Muscle Strength), MMSE (Mini-Mental State Examination), SCP (Scale for Contraversive

Pushing), CBS (Catherine Bergego Scale for Neglect in everyday life), AHAs (Arm-Hand Activity scale), ET (Esslinger Transfer Scale), as well as FAC (Functional Ambulation Category) were also significant differences between patients groups with and without PSS (Table 3).

Binary logistic regression analysis of significant PSS predictors

The binary logistic regression analysis revealed the following parameters as significant independent PSS predictors: high MRS (Exp(β): 2.719, $p < 0.01$), high NIHSS (Exp(β): 1.572, $p < 0.01$) and low MMSE (Exp(β): 0.704, $p < 0.01$).

Table 3. The distribution of paresis and clinical parameters in patients with/without PSS.

Motor deficit			all	no PSS	PSS	p
Monoparesis n (%)	Arm	Left	6 (4.1)	4 (3.6)	2 (5.9)	<0.01 ^b
		Right	9 (6.2)	4 (3.6)	5 (14.7)	
	Leg	Left	2 (1.4)	1 (0.9)	1 (2.9)	
		Right	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0)	
Hemiparesis n (%)	Arm	Left	21 (14.5)	11 (9.9)	10 (29.4)	<0.01 ^b
		Right	16 (11.0)	10 (9.0)	6 (17.6)	
	Leg	Left	12 (8.3)	5 (4.5)	7 (20.6)	
		Right	5 (3.4)	3 (2.7)	2 (5.9)	
Tetraparesis n (%)		2 (1.4)	1 (0.9)	1 (2.9)		
Total numbers (%)		74 (51.0)	40 (36.0)	34 (100)		
BMRC		145	111	34	<0.01 ^c	
n, Median (IQR)		5 (3.3–5.0)	5 (4.5–5.0)	0 (0–3.3)		
Disorder of Cerebral Nerves, n (%)		65 (44.8)	46 (41.4)	19 (55.9)	<0.01 ^b	
Increased reflex, n (%)		15 (10.3)	6 (5.4)	9 (26.5)	<0.01 ^b	
Babinski sign, n (%)		12 (8.3)	5 (4.5)	7 (20.6)	<0.01 ^b	
Mean						
Median (IQR)						
MMSE, points		27.2	28.1	24.2	<0.01 ^c	
		28 (26–30)	29 (27–30)	26 (22–28)		
SCP, points		0.29	0.04	1.05	<0.01 ^c	
		0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–1.63)		
Neglect (CBS), points		0.48	0.12	1.87	<0.01 ^c	
		0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–0)		
MRS, grades		1.9	1.0	3.9	<0.01 ^c	
		1 (0–4)	1 (0–1)	4 (4–5)		
BI, points		80.9	92.3	42.5	<0.01 ^c	
		100 (75–100)	100 (90–100)	37.5 (19–69)		
AROM, grades		2.4	2.8	0.9	<0.01 ^c	
		3 (2.3–3)	3 (3–3)	0 (0–2)		
BMRC, grades		3.8	4.5	1.3	<0.01 ^c	
		5.0 (3.1–5.0)	5.0 (4.5–5)	0 (0–3.3)		
AHAs, grades		4.2	4.8	2.3	<0.01 ^c	
		5.0 (4.0–5.0)	5.0 (5.0–5.0)	1.0 (1.0–4.3)		
NHPT, seconds		55.5	34.2	125.4	<0.01 ^c	
		3.0 (19–65)	23 (18–31)	150 (128–150)		
Esslinger Transfer Scale, grades		0.97	0.48	2.62	<0.01 ^c	
		0 (0–2)	0 (0–0)	3 (2–4)		
NIHSS, points		2.9	1.2	8.6	<0.01 ^c	
		1(0–4.0)	0(0–1.0)	9(4.8–11.3)		
FAC, mean \pm SD, grades		3.6 \pm 1.8	4.2 \pm 1.2	1.4 \pm 1.7	<0.05 ^a	

PSS: post-stroke spasticity; BMRC: British Medical Research Council

^aT-Test

^bChi-Quadrat Test

^cMann-Whitney-Test, IQR: interquartile range 25–75, mean \pm SD: mean \pm standard deviation. MMSE: Mini-Mental State Examination, SCP: Scale for Contraversive Pushing, CBS: Catherine Bergego Scale, MRS: modified ranking scale, BI: Barthel Index, AROM: Active Range of Motion, BMRC: British Medical Research Council for Muscle Strength, AHAs: Arm-Hand Activity scale, NHPT: nine hole peg test, ET: Esslinger Transfer Scale, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, FAC: Functional Ambulation Category

Red flags for clinical use

Cutoff values of statistically independent parameters were used. The combination of an MRS > 2 (Odds Ratio (OR): 56.538, 95% CI: 17.150–186.394), NIHSS > 2 (OR: 57.137, 95% CI: 15.685–208.142) and MMSE < 27 (OR: 6.133, 95% CI: 2.653–14.178) showed a positive predictive value of 95,2% for prediction of increased velocity dependent muscle tone with a high sensitivity (94.4%) and a high specificity (93.3%). (Table 4; Figure 3a,b).

Overall, in this study 34 (23.4%) out of 145 patients who were affected by first-ever ischemic stroke developed PSS in the next 3 months.

Discussion

Our study found that 23% of stroke patients exhibited velocity-dependent increase in muscle tone as

a major “positive” feature of the upper motor neuron syndrome (UMNS) defined as spasticity (Pandyan 2005),⁴ with 85% displaying muscle tone increase already at an early stage, notably within the first 7 post-stroke days, whereas additionally 15% developed PSS during a post-acute stage, namely between 7 days and 3 months following stroke occurrence. In other words, the rate of PSS revealed in this study proves to be in the expected range and can not firm its early appearance in the great majority of patients.⁶ In our study, PSS in upper limbs is more frequent than in low ones and left arm PSS is more often than right ones as compared to no significant difference in low limbs. PSS in shoulder and elbow was most common and nextly in forearm pronation and wrist flexion.

As shown in former epidemiological studies, we confirmed that patients with increased velocity-dependent muscle tone in the acute phase of stroke carry this to later phases of stroke. In 85% of patients (n = 29) velocity-dependent increased muscle tone was already present in the acute phase in at least one (6 patients) or more (27 patients) involved joints. Accordingly, other investigations that characterized spasticity as a Modified Ashworth Scale (MAS) greater than zero found the prevalence of PSS in the early phase to be in the range of 21 (a week after acute attack) to 24% (2 weeks after acute event).^{7,10} In the literature, PSS has been reported with prevalence rates ranging from 19% to 27% for the acute post-stroke phase.^{7,10,30} In the chronic phase, the prevalence rates for PSS were reported to range between 20% and 40%, depending on the specific analysis and rating scales for increased muscle tone.^{30–32}

We also found that paresis could be highly predictive for PSS occurrence, given that it was observed in 100% of patients developing PSS in the first three months following stroke. However, 36% of patients without PSS also had paresis of limbs contralateral to the cerebral lesion. Therefore, the existence of paresis can be just only a precondition of PSS, but not a predictor. Actually, in other study 42.6% of patients with initial paresis due to stroke showed PSS in 6 months and they suggested that severe paresis at onset would be a strong predictor of PSS.⁸ In our study, topical distribution, paresis extent and

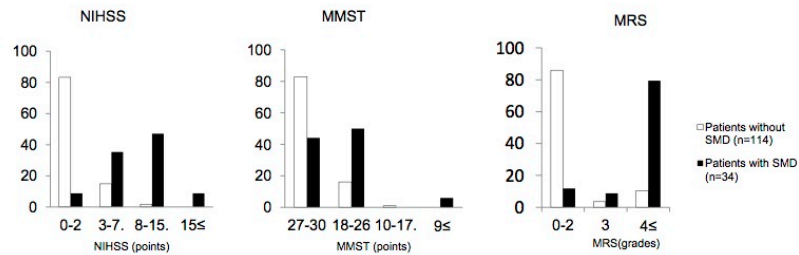
Table 4. Clinical assessments (Category) significantly correlating with post-stroke spasticity (PSS).

n (%)	Values	All	no PSS	PSS	p
MMSE	27–30	107 (73.8)	92 (82.9)	15 (44.1)	<0.01 ^a
	18–26	35 (24.1)	18 (16.2)	17 (50.0)	
	10–17	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0)	
	≤ 9	2 (1.4)	0 (0)	2 (5.9)	
NIHSS	0–2	97 (67.0)	94 (84.7)	3 (8.8)	<0.01 ^a
	3–7	27 (18.6)	15 (13.5)	12 (35.3)	
	8–15	18 (12.4)	2 (1.8)	16 (47.1)	
	15 ≤	3 (2.0)	0 (0)	3 (8.8)	
MRS	0–2	102 (70.4)	98 (88.3)	4 (11.8)	<0.01 ^a
	3	6 (4.1)	3 (2.7)	3 (8.8)	
	≤4	37 (25.5)	10 (9.0)	27 (79.4)	
BI	0–30	18 (12.4)	2 (1.8)	16 (47.1)	<0.01 ^a
	35–80	27 (18.6)	15 (13.5)	12 (35.3)	
	85–95	17 (11.7)	14 (12.6)	3 (8.8)	
	100	83 (57.2)	80 (72.1)	3 (8.8)	
BMRC	<4	35 (24.1)	9 (8.1)	26 (76.5)	<0.01 ^a
	4	12 (8.3)	31 (28.0)	8 (23.5)	
	5	98 (67.6)	71 (64.0)	0 (0)	
AROM	0	24 (16.6)	4 (3.6)	20 (58.9)	<0.01 ^a
	0 < X < 50%	4 (2.8)	1 (0.9)	3 (8.8)	
	50 ≤ X < 100%	6 (4.1)	1 (0.9)	5 (14.7)	
	100%	111 (76.5)	105 (94.6)	6 (17.6)	
AHAs	1–3	31 (21.4)	7 (6.3)	24 (70.6)	<0.01 ^a
	4	7 (4.8)	5 (4.5)	2 (5.9)	
	5	107 (73.8)	99 (89.2)	8 (23.5)	
ET	2–4	43 (29.7)	16 (14.4)	27 (79.4)	<0.01 ^a
	1	10 (6.9)	8 (7.2)	2 (5.9)	
	0	92 (63.4)	87 (78.4)	5 (14.7)	
FAC	0–3	52 (35.9)	22 (19.8)	30 (88.2)	<0.01 ^a
	4	19 (13.1)	19 (17.1)	0 (0)	
	5	74 (51.0)	70 (63.1)	4 (11.8)	
	n		145	111	

PSS: post-stroke spasticity

^a: Mann-Whitney-Test, Q2(Q1-Q3), MMSE: Mini-Mental State Examination, SCP: Scale for Contraversive Pushing, CBS: Catherine Bergego Scale, MRS: modified ranking scale, BI: Barthel Index, AROM: Active Range of Motion, BMRC: British Medical Research Council for Muscle Strength, AHAs: Arm-Hand Activity scale, ET: Esslinger Transfer Scale, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, FAC: Functional Ambulation Category

a) Categories



b) Cutoff values (red flags)

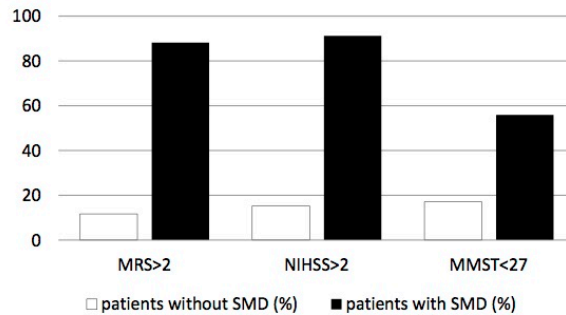


Figure 3. Statistically independent parameters correlating with post-stroke spasticity (PSS).

severity, thereby, severe affected function status from paresis were also crucial factors given that the more severe the paresis and dysfunction in clinical assessments, the higher the proportion of patients that suffer from PSS. Overall, the extent of functional impairment was shown to be a significant predictor of PSS. A high NIHSS score as expression of damaged neurological functions, in addition to low Barthel Index and high Rankin Scale score as the expression of functional limitation and impairment in everyday functions, in addition to a low MMSE score as the expression of reduced cognitive ability, was all associated with PSS occurring in the later post-stroke period. Severe stroke status is associated with their affected life quality i. e. low Barthel Index and with functional impairment i. e. high score for modified Rankin scale and these were often associated with the development of PSS.^{8,10,18}

Concerning the individual possible predictors of PSS, certain scores were shown to differently represent the patient proportions with or without PSS (Table 4 and Figure 3). In summary, patients with severe functional impairment as suggested by high NIHSS, MRS and low MMSE, BMRC, BI scores had the highest risk of developing PSS. For instance, when applying the standard scales for neurological post-stroke outcome an NIHSS score greater than 2 was obtained for only 15.3% of patients without PSS versus 91.2% of those with PSS, respectively. On the other hand, an MRS of >2 was recorded for only 11.7% of patients without PSS versus 88.2% of those with PSS.

The MMSE is a clinical assessment of cognitive impairment. In this study, we found most of patients with PSS showed lower scores in the MMSE than without PSS as well as severe functional impairments and we assume that lower

MMSE, when accompanied with high functional impairment can be a strong predictor. We assume concurrently affected MMSE and functional impairment represent a sign of larger cerebral lesions than affected functions alone and therefore it was more correlated with the development of PSS.²⁰

Although many studies have recommended different clinical predictors for PSS, there is no confirmation which predictors are better and what their reference values are for the prediction. The study confirms severe affected paresis^{7-10,17,18,33} as well as poor functional outcome^{34,35} as the suspected risk factors of PSS which were suggested in the previous studies. In other studies, poor functional post-stroke status was also shown to be significantly associated with PSS.^{7,8,10,32} Paresis was seen as the most relevant predictor,^{7-10,17,18,32} as well as a low Barthel index,^{7,8,32} or a poor physical care level.⁷

The proposed risk factor hemihyesthesia⁸ was not confirmed in the study.

Taken together in this study, the routinely used clinical stroke scales NIHSS and MRS in combination with MMSE allow the positive prediction of patients of high risk for PSS. Using the cutoff values NIHSS greater than 2, MRS greater than 2 and MMSE lower than 27 allows predicting PSS with a positive predictive value of over 95%. These patients could be early identified¹ and would then potentially receive tailored antispastic treatment already in the acute stage. The early treatment with botulinum toxin A and physical measures (occupational therapy, physiotherapy, splints, orthosis) might not prevent PSS, but may prevent secondary complications like severe pain, contractures and even support functional recovery following stroke.^{14-16,36}

The most common PSS pattern was internal shoulder rotation, followed by shoulder adduction and flexion in the elbow joint. The fingers and lower extremities were affected less frequently. This reflects examinations of the chronic phase, where the shoulder joint is most frequently affected in adduction and internal rotation and the elbow joint in flexion.¹³ Therefore, in the acute phase of stroke, the clinical assessment of velocity-dependent increase of muscle tone should cover also the proximal limb segments (shoulder and arm) and should not be restricted to pronation/supination, wrist, and fingers.

Our current investigation has certain limitations. The study cohort is relatively small due to the prospective study design, the extensive and time-consuming clinical examination and follow-up period. In this context, the exclusion criterion pertaining to severely affected patients who were not able to provide their consent for cognitive reasons, as stipulated by the clinical protocol, resulted in this patient population being discarded from our analysis population. Acute neurological status at their admission was collected and no more evaluation at the baseline (≤ 7 days) was performed so that the prevalence of several neurologic symptoms such as Babinski signs and increased reflex, which could be often negative at admission, was low.

At baseline, seven patients showed pain in different topics (injuries at stroke onset, disc herniation, rheumatic diseases, etc.) and severity levels with 1-3/10 of visual analogue scale. Especially when pain is located in the paretic limb and exaggerated when moving the limb, e.g., shoulder joint, this could represent different pathologies and is not easy to differentiate especially in the early stage following stroke. Our findings are in line with other studies³⁷; however, we did not evaluate, differentiate, and elaborate on pain in the different topics (stretch-induced, nociceptive and neuropathic pain) and in its correlation to PSS at follow-up. As this is an interesting field of research, we would suggest to initiate further epidemiological studies on pain in the early phase following stroke. Additionally, we discussed no rehabilitation intervention between baseline and follow-up visits.

A particularly positive aspect of the current study is that a large number of potential predictive factors were simultaneously investigated in a prospective manner. Both the pre-hospital status including care level and aids, known cardiovascular risk factors, and standard stroke scales, as well as an extended functional clinical examination of patients were all considered in the analysis. The individual predictive parameters that were found to be significant could thus be entered into the multivariable analysis to check for their independence.

Conclusion

Besides the detection of velocity-dependent increase in muscle tone itself, the common clinical

stroke scales in the early phase following stroke such as the modified Rankin Scale, the National Institute for Health Stroke Scale, and Mini-Mental State Examination will allow to identify patients who carry a high risk for post-stroke spasticity (PSS) in the hyperacute phase following stroke. This will allow the earlier introduction of specific antispastic management including physical measures and botulinum toxin A therapy to yield better outcome of rehabilitation and avoid complications of PSS like contractures, pain and therefore improve quality of life following stroke in up to 40% of stroke survivors.

Funding

This study was supported by Allergan (Grant number: MAF/ISS/NS/SPA/018).

References

- Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(9):793–799. doi:10.1177/1545968317732668.
- Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: robert wartenberg lecture. *Neurology*. 1980;30(12):1303–1313. doi:10.1212/WNL.30.12.1303.
- Reichel G, Wissel J, Jost W. Therapieleitfaden Spastik-Dystonien, 5. Auflage. 14–64. Germany: UNI-MED Verlag AG; 2012
- Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil*. 2005;27(1–2):2–6. doi:10.1080/09638280400014576.
- Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke. *Neurology*. 2013;80:S20–6. doi:10.1212/WNL.0b013e31827624a7.
- Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology*. 2013;80:S13–19. doi:10.1212/WNL.0b013e3182762448.
- Wissel J, Schelosky LD, Scott J, et al. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol*. 2010;257(7):1067–1972. doi:10.1007/s00415-010-5463-1.
- Urban PP, Wolf T, Uebele M, et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41:2016–2020. doi:10.1161/STROKEAHA.110.581991.
- Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, et al. Early prediction of long-term upper limb spasticity after stroke: part of the SALGOT study. *Neurology*. 2015;85(10):873–880. doi:10.1212/WNL.0000000000001908.
- Lundström E, Smits A, Terént A, et al. Time-course and determinants of spasticity during the first six months following first-ever stroke. *J Rehabil Med*. 2010;42(4):296–301. doi:10.2340/16501977-0509.
- Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: paresis and soft tissue changes. *Muscle Nerve*. 2005;31(5):535–551. doi:10.1002/mus.20284.
- Lieber RL, Steinman S, Barash IA, Chambers H. Structural and functional changes in spastic skeletal muscle. *Muscle Nerve*. 2004;29(5):615–627. doi:10.1002/mus.20059.
- Hefter H, Jost WH, Reissig A, et al. Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment? *Int J Rehabil Res*. 2012;35(3):227–233. doi:10.1097/MRR.0b013e328353e3d4.
- Wissel J, Verrier M, Simpson DM, et al. Post-stroke spasticity: predictors of early development and considerations for therapeutic intervention. *PMR*. 2015;7(1):60–67. doi:10.1016/j.pmrj.2014.08.946.
- Brainin M, Norrving B, Sunnerhagen KS, et al. Poststroke chronic disease management: towards improved identification and interventions for post-stroke spasticity-related complications. *Int J Stroke*. 2011;6(1):42–46. doi:10.1111/j.1747-4949.2010.00539.x.
- O'Brien CF. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Clin J Pain*. 2002;18(Suppl 6):S182–S190. doi:10.1097/00002508-200211001-00011.
- Picelli A, Tamburini S, Dambruoso F, et al. Topical distribution of initial paresis of the limbs to predict clinically relevant spasticity after ischemic stroke: a retrospective cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2014;50(5):489–494.
- Kong KH, Lee J, Chua KS. Occurrence and temporal evolution of upper limb spasticity in stroke patients admitted to a rehabilitation unit. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93(1):143–148. doi:10.1016/j.apmr.2011.06.027.
- Sommerfeld DK, Eek EUB, Svensson AK, et al. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke*. 2004;35(1):134–139. doi:10.1161/01.STR.0000105386.05173.5E.
- Moura Rde C, Fukujima MM, Aguiar AS, et al. Predictive factors for spasticity among ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67(4):1029–1036.
- Brötz D, Götz A, Müller H, Karnath HO. Physiotherapeutische Diagnostik und Therapie der Pusher-Symptomatik. *Z.f. Physiotherapeuten*. 2002;54:365–376.
- Kool J. Neglect im Alltag beurteilen Assessment: catharine Bergego Scale. *physiopraxis*. 2006;4(5):30–31. doi:10.1055/s-0032-1307993.
- Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle

- strength in patients with radial palsy. *J Rehabil Med.* 2008;40(8):665–671. doi:10.2340/16501977-0235.
24. Freimüller M, Fheodoroff K. Neurorehabilitation nach Schlaganfall. *Wiener Med Wochenschr.* 2003;153(1--2):25–28. doi:10.1046/j.1563-258X.2003.02110.x.
 25. Runge M, Rehfeld G. *Geriatrische Rehabilitation im therapeutischen Team.* Stuttgart: Thieme; 1995.
 26. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR. Gait assessment for neurologically impaired patients. Standards for outcome assessment. *Phys Ther.* 1986;66(10):1530–1539. doi:10.1093/ptj/66.10.1530.
 27. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6.
 28. Platz T, Vuadens P, Eickhof C, et al. REPAS, a summary rating scale for resistance to passive movement: item selection, reliability and validity. *Disabil Rehabil.* 2008;30(1):44–53. doi:10.1080/09638280701191743.
 29. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke.* 1993;24:35–41. doi:10.1161/01.STR.24.1.35.
 30. Welmer AK, Widén Holmqvist L, Sommerfeld DK. Location and severity of spasticity in the first 1-2 weeks and at 3 and 18 months after stroke. *Eur J Neurol.* 2010;17(5):720–725. doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02915.x.
 31. Welmer AK, von Arbin M, Widén Holmqvist L, et al. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke. *Cerebrovascular Dis.* 2006;21(4):247–253. doi:10.1159/000091222.
 32. Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, et al. Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months. *Clin Rehabil.* 2004;18(4):438–443. doi:10.1191/0269215504cr727oa.
 33. Triccas LT, Kennedy N, Smith T, Pomeroy V. Predictors of upper limb spasticity after stroke? A systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy.* 2019;105(2):163–173. doi:10.1016/j.physio.2019.01.004.
 34. Cheung DK, Climans SA, Black SE, Gao F, Szilagyi GM, Mochizuki G. Lesion characteristics of individuals with upper limb spasticity after stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016;30(1):63–70. doi:10.1177/1545968315585357.
 35. Ryu JS, Lee JW, Lee SI, Chun MH. Factors predictive of spasticity and their effects on motor recovery and functional outcomes in stroke patients, top. *Stroke Rehabil.* 2010;17(5):380–388. doi:10.1310/tsr1705-380.
 36. Rosales RL, Balcaitiene J, Berard H, et al. Early abobotulinumtoxinA (Dysport®) in post-stroke adult upper limb spasticity: ONTIME pilot study. *Toxins (Basel).* 2018;10(7):253. doi:10.3390/toxins10070253.
 37. Wissel J, Fheodoroff K, Hoonhorst M, et al. Effectiveness of abobotulinumtoxin A in post-stroke upper limb spasticity in relation to timing of treatment. *Front Neurol.* 2020;11:104. doi:10.3389/fneur.2020.00104.

Auszug aus der „Journal Summary List“ für Publikation 2

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2018** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“REHABILITATION”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 134 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Journal of Physiotherapy	1,189	5.551	0.002780
2	Annals of Physical and Rehabilitation Medicine	1,172	4.196	0.002670
3	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	5,071	3.757	0.008480
4	Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation	4,974	3.582	0.008800
5	IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING	6,548	3.478	0.008600
6	JOURNAL OF ORTHOPAEDIC & SPORTS PHYSICAL THERAPY	7,369	3.058	0.007160
7	PHYSICAL THERAPY	12,062	3.043	0.008890
8	EXCEPTIONAL CHILDREN	2,739	2.854	0.002580
9	SUPPORTIVE CARE IN CANCER	11,975	2.754	0.024130
10	CLINICAL REHABILITATION	6,046	2.738	0.007340
11	Augmentative and Alternative Communication	1,180	2.706	0.000930
12	ARCHIVES OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION	24,132	2.697	0.021640
13	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	4,388	2.667	0.005850
13	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	4,388	2.667	0.005850
15	MANUAL THERAPY	3,970	2.622	0.004530
16	Journal of Neurologic Physical Therapy	1,022	2.614	0.001550
17	JOURNAL OF LEARNING DISABILITIES	3,462	2.578	0.003300
18	Physiotherapy	2,290	2.534	0.003270
19	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER CARE	3,149	2.421	0.005380
19	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER CARE	3,149	2.421	0.005380

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21	JOURNAL OF FLUENCY DISORDERS	1,419	2.349	0.000870
21	JOURNAL OF FLUENCY DISORDERS	1,419	2.349	0.000870
23	Journal of Geriatric Physical Therapy	846	2.283	0.001110
24	PSYCHIATRIC REHABILITATION JOURNAL	1,865	2.270	0.002980
25	Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America	1,471	2.252	0.002120
26	JOURNAL OF OCCUPATIONAL REHABILITATION	2,423	2.242	0.003190
27	ANNALS OF DYSLEXIA	859	2.171	0.000690
28	European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine	1,780	2.101	0.003710
29	Learning Disabilities Research & Practice	923	2.077	0.001000
30	DISABILITY AND REHABILITATION	9,482	2.054	0.012250
30	DISABILITY AND REHABILITATION	9,482	2.054	0.012250
32	PHYSICAL THERAPY IN SPORT	1,363	2.000	0.002030
33	Topics in Stroke Rehabilitation	1,620	1.964	0.002100
34	AMERICAN JOURNAL OF OCCUPATIONAL THERAPY	4,281	1.952	0.003020
35	JOURNAL OF INTELLECTUAL DISABILITY RESEARCH	5,114	1.941	0.004760
36	AMERICAN JOURNAL OF PHYSICAL MEDICINE & REHABILITATION	5,505	1.908	0.005860
37	JOURNAL OF REHABILITATION MEDICINE	5,154	1.907	0.005280
38	PM&R	3,023	1.902	0.005970
39	SPINAL CORD	5,874	1.898	0.005740
40	Brazilian Journal of Physical Therapy	1,472	1.879	0.001900
41	RESEARCH IN DEVELOPMENTAL DISABILITIES	7,158	1.872	0.013300
42	Research in Autism Spectrum Disorders	3,161	1.799	0.005960

Ausgewählte Publikationen – Druckversion Publikation 2

Songjin Ri, Anatol kivi, Peter P Urban, Thomas Wolf, Jörg Wissel. Site and size of lesion predict post-stroke spasticity: A retrospective magnetic resonance imaging study. J Rehabil Med 2020; 52(5):jrm00065.

<https://doi.org/10.2340/16501977-2665>

**SITE AND SIZE OF LESION PREDICT POST-STROKE SPASTICITY: A RETROSPECTIVE MAGNETIC RESONANCE IMAGING STUDY**

Songjin RI, MD², Anatol KIVI, MD¹, Peter P. URBAN, PhD³, Thomas WOLF, MD⁴ and Jörg WISSEL, PhD, FRCP^{1,2}
 From the ¹Department of Neurology, Neurorehabilitation Unit, Vivantes Klinikum Spandau, ²Neurology at Wittenbergplatz, Berlin, ³Department of Neurology, Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg and ⁴Fresenius Academy, Idstein, Germany

Objective: Clinical parameters for prediction of post-stroke spasticity are well established. This report introduces 2 brain magnetic resonance imaging (MRI) parameters (infarct volume and topographic distribution) as post-stroke spasticity predictors.

Methods: Topographic and volumetric data from brain MRI for 98 patients with ischaemic stroke with spasticity, prevalent within the first 5 days after stroke and 6 months after stroke, were retrospectively correlated using Chris Rorden's MRIcron software.

Results: Lesions within the supply territory of the middle cerebral artery involving the pyramidal tract were more frequently associated with spasticity than without spasticity (30.8% vs 5.1%). Middle cerebral artery lesions not affecting the pyramidal tract were found more often in patients without spasticity (49.2% vs 10.3%). Spasticity showed a significantly higher association with middle cerebral artery+pyramidal tract/internal capsule lesions than did "no spasticity" (97.5% vs 18.7%, $p < 0.01$), and lesion volumes were significantly larger in patients with spasticity than in those without spasticity ($p < 0.01$).

Conclusion: Large stroke volumes might predict post-stroke spasticity if the lesion is $> 3 \text{ cm}^3$ in size and if the lesion is located within the middle cerebral artery territory with involvement of the pyramidal tract and/or internal capsule. Lesion size $\leq 2 \text{ cm}^3$ outside the middle cerebral artery territory is associated with lower risk of post-stroke spasticity.

Key words: stroke; spasticity; magnetic resonance imaging; prediction.

Accepted Mar 3, 2020; Epub ahead of print Mar 12, 2020

J Rehabil Med 2020; 52: jrm00065

Correspondence address: Anatol Kivi, Department of Neurology, Neurorehabilitation Unit, Vivantes Klinikum Spandau, Berlin, Germany. E-mail: anatol.kivi@vivantes.de

Spastic movement disorder (SMD) is a common sequela of stroke and is one of the *positive* signs of upper motor neurone syndrome (UMNS). In addition to the patient's individual disabilities and discomfort in daily living the therapeutic challenge for rehabilitation, as well as the large-scale socio-economic impact of SMD after stroke (post-stroke spasticity; PSS), is undisputed and tremendous (1–5).

Attempts have been made to predict PSS by use of several parameters, particularly clinical assessments. For instance, Urban et al. denoted upper limb muscle tone increase and impairment of sensorimotor function

LAY ABSTRACT

Clinical parameters for the prediction of post-stroke spasticity (PSS) are well established. We report here 2 parameters from brain magnetic resonance imaging (MRI) (infarct volume and topographic distribution) as predictors of PSS. Topographic and volumetric brain MRI data from 98 patients with ischaemic stroke were studied retrospectively and correlated with the prevalence of spasticity (within 5 days after stroke) using Chris Rorden's MRIcron software. Lesions within the supply territory of the middle cerebral artery involving the pyramidal tract and/or internal capsule were significantly more frequently associated with spasticity than without spasticity. Middle cerebral artery lesions not affecting the pyramidal tract were found more frequently in patients without spasticity. Lesions in the middle cerebral artery territory with pyramidal tract/internal capsule involvement had a significantly higher association with spasticity than with "no spasticity". Lesion volumes were larger in patients with spasticity than in those without spasticity. Large stroke volumes can predict PSS if $\geq 3 \text{ cm}^3$ and if located in the middle cerebral artery territory with involvement of the pyramidal tract and/or internal capsule.

as the most important clinical predictors for PSS (6). Over and above a pure clinical evaluation, data from brain magnetic resonance imaging (MRI) appears to be highly promising for prediction of PSS with respect to anatomical and aetiological considerations (7–10).

The mechanisms for developing spasticity after stroke are far from fully understood. However, an alteration in the modulating influence of descending fibre tracts on spinal local networks is widely accepted as one of the most relevant pathophysiological changes. Such descending fibre tracts include the pyramidal tract, in which cortical neurones mainly target bulbar and spinal interneurons via the hind limb of the capsula interna, pons, and lateral and anterior corticospinal tract. Other descending systems of the motor system include the reticulospinal and rubrospinal tract, which are also known to be recruited for patient's dexterity after pyramidal tract lesions (11). Despite the obviously pivotal role of these descending motor systems, from our experience, we know that not all ischaemic brain lesions lead to PSS. The aim of this retrospective study is, therefore, to evaluate both the volume and distribution of ischaemic brain lesions as MRI predictors for PSS. We test the hypothesis that there are lesions in distinct regions of the brain and of distinct volume size (cut-off) that are capable of positive or negative prediction of PSS, respectively.

METHODS

Study design

Retrospective conditional comparative study.

From a cohort of 301 consecutive patients with stroke (aged between 17 and 96 years) with UMNS due to a first-ever ischaemic stroke, 211 patients were clinically examined at baseline (within 5 days after stroke) as well as 6 months later (for demographic data, see Urban et al. (6)). The data collected by Urban et al. (6) includes a brain MRI data-set in most cases in addition to the anamnestic and clinical data. From this data-set only predictors of clinical PSS were published (6). The clinical assessment was carried out using the modified Ashworth scale (MAS). Spasticity was classified as present if MAS was ≥ 1 for any passive movement. Of 211 patients, 98 were eligible for retrospective analysis of topographic and volumetric data from brain MRI of ischaemic brain lesions (5 days after stroke, Chris Rorden's MRIcron software (Chris Rorden, McCausland Center for Brain Imaging, Columbia, South Carolina, USA); Fig. 1). All other 113 patients were lost due to lack of MRI, death, recurrent stroke, or due to reassessment being declined by the patient (6). Thirty-seven patients of 98 (37.8%) were female. Topographic patterns and lesion volumes were compared between patients with and without spasticity, using Mann–Whitney *U* test and χ^2 test. Statistical analysis was performed using SPSS 21.0.

RESULTS

Demographic data for all 98 patients included in the study are shown in Table I. Of these, 39 patients (39.8%) had PSS (MAS ≥ 1) in at least one limb, whereas 59 (60.2%) showed no spasticity within the baseline period of the first 5 days after stroke or 6 months later.

Table I. Demographics of participants ($n=98$)

Characteristics	
Age, years, mean (SD)	68 (13)
Sex, female/male, %	38/62
NIHSS score, mean (SD)	6.6 (4.6)

SD: standard deviation; NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

Lesion site

The following lesion sites were associated with PSS and selected for further analysis (12–15): (i) middle cerebral artery territory (MCA) including the pyramidal tract; (ii) MCA territory not including the pyramidal tract; (iii) anterior cerebral artery territory (ACA) or ACA/MCA; (iv) posterior cerebral artery territory (PCA) or MCA/PCA; (v) basal ganglia; (vi) thalamus; (vii) posterior limb of the internal capsule (IC) (anterior choroidal artery, AChA); (viii) brainstem; and (ix) cerebellum (Table II).

A lesion within the MCA territory involving the pyramidal tract (MCA-PT), or a lesion affecting the posterior limb of the IC appeared significantly more frequently in patients with spasticity than in patients without spasticity (MCA-PT 30.8% vs 5.1%; IC 66.7% vs 13.6%; Fig. 2). Conversely, MCA lesions sparing the pyramidal tract were found significantly more often in patients without spasticity (49.2% vs 10.3%). There was no correlation of “spasticity” vs “no spasticity” with respect to MRI lesions in all brain regions other than MCA involving PT (MCA_{PT}) or IC (Table II). MCA_{PT} and IC, and all other regions (“non-MCA/PT/IC”) were grouped together, respectively. Thus, lesions

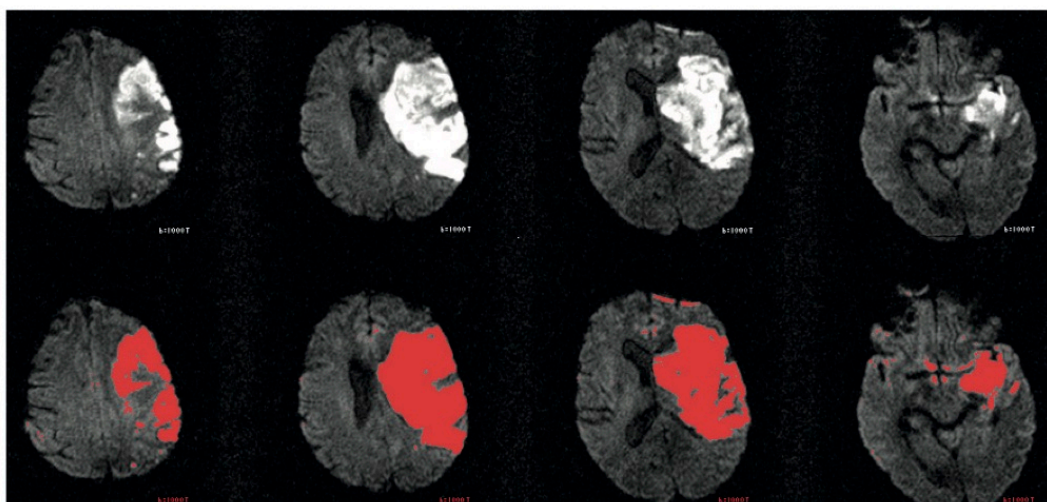


Fig. 1. Example of an acute ischaemic stroke in the territory of the right middle cerebral artery in 4 diffusion-weighted horizontal magnetic resonance (MR) images (DWI, upper line). Voxel counting of the lesion and volume calculation are based on manually selected lesion regions in each MR slice (red, bottom line).

were found in MCA_{PT} and/or IC in 38 out of 39 patients (97.5%) in patients with PSS, compared with only 11 out of 59 (18.7%) without spasticity (Table II).

Lesion size

Overall, significantly larger brain lesion volumes were found in patients *with* spasticity than in those *without* spasticity (a mean of 44.28 cm³ in the spasticity group (median 4.76 cm³; Q1–Q3 2.63–38.1 cm³) vs 20.65 cm³ (median 2.04; Q1–Q3 1.07–11.65 cm³) in the non-spasticity group, respectively ($p < 0.01$; Mann-Whitney U test)). Despite this, a relatively large proportion of patients *without* spasticity showed large lesion volumes of > 10 cm³ (14 of 59 non-spastic patients = 23.7%). Next, this study attempted to narrow down the lesion volumes to transition points with relevant changes in PSS. Almost logarithmically grouped volumes (0.1, 0.2, 0.3, 0.5, 1, 2, 3, 5, 7, 8, 10, 20, 30, 50, 70, 80, 100 cm³, larger) were analysed for correlation of lesion volume and PSS. The 18 volume group sizes were not significantly different between the spasticity group and the non-spasticity group ($p > 0.05$). In general, only flat volume peaks were found ($< 25\%$ each; Fig. 3, Table III). Out of these peaks the highest volume peaks, found at 2 and 5 cm³ ($n = 18$ (18.4%) and $n = 16$ (16.3%), respectively) as well as one volume in between (3 cm³), were chosen for cut-off-value analysis. Lower peaks were found at 1, 3, 20 and 100 cm³ (Table III). To test for possible volume cut-off values to enable a positive or negative PSS prediction in the MCA_{PT}/IC group and non-MCA_{PT}/IC group, respectively, the sensitivity (positive prediction) and specificity (negative prediction) were calculated for the volume-peaks 2, 3 and 5 cm³. It was found that a combination of a small infarct volume (≤ 2 cm³) *without* MCA_{PT}/IC affection

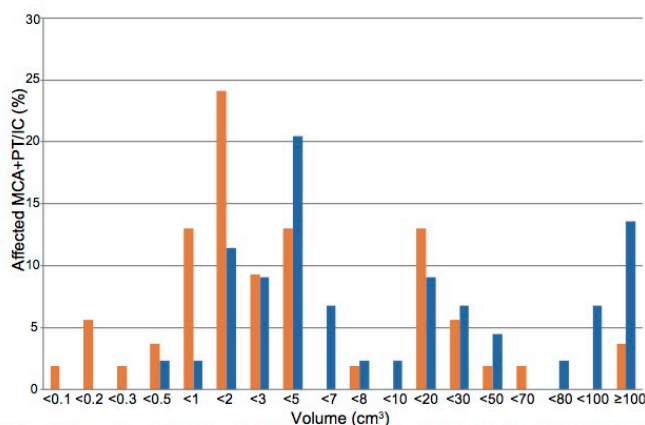


Fig. 2. Frequency of affected MC+APT/IC in patients with (orange) and without (blue) spasticity, respectively. MCAPT: middle cerebral artery territory involving pyramidal tract; IC: internal capsule.

Table II. Lesion location in patients with and without spasticity ($n = 98$)

Lesion location	No spasticity ($n = 59$) n (%)	Spasticity ($n = 39$)		
		Hemispasticity ($n = 19$) n (%)	UE spasticity ($n = 9$) n	LE spasticity ($n = 11$) n
MCA _{PT}	3 (5.1)	7 12 (30.8)	3	2
Non-MCA _{PT}	29 (49.2)	2 4 (10.3)	0	2
ACA or ACA/MCA	4 (6.8)	3 4 (10.3)	1	0
PCA or PCA/MCA	13 (22.0)	5 7 (17.9)	2	0
Basal ganglia	12 (20.3)	5 10 (25.6)	0	5
Thalamus	10 (16.9)	5 6 (15.4)	1	0
Internal capsule	8 (13.6)	11 26 (66.7)	6	9
Brainstem	4 (6.8)	2 6 (15.4)	1	3
Cerebellum	1 (1.7)	1 1 (2.6)	0	0

MCA_{PT}: MCA involving pyramidal tract; ACA: anterior cerebral artery; MCA: middle cerebral artery; PCA: posterior cerebral artery; p -value: between "No spasticity" and "Spasticity"; UE: upper extremity; LE: lower extremity.

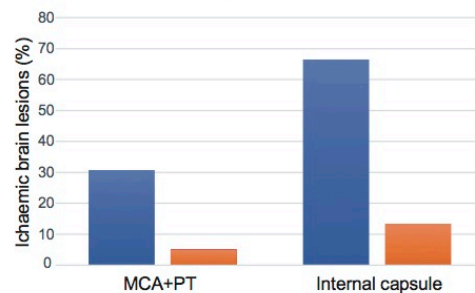


Fig. 3. Sorting of ischaemic brain lesions with respect to lesion volume in patients with affected (orange, $n = 44$) and not affected (blue, $n = 54$) middle cerebral artery involving pyramidal tract (MC+APT) and/or internal capsule, respectively.

was the strongest *negative* predictor for PSS (negative predictive value (NPV): 95.8%, odds ratio (OR): 61.33, Table IV). By contrast, if a lesion volume > 3 cm³ involved the MCA_{PT}/IC the positive predictive value (PPV) of PSS was 76.7% (OR 28.48). Further increase in the lesion volume ≥ 5 cm³ did not proportionally enhance the prediction values compared with the other cut-off values (PPV 72.7% and NPV 86.7%, OR 17.07).

DISCUSSION

These data show that both volume and location of ischaemic brain lesions, especially large-sized lesions including the PT and/or the IC, can predict the development of PSS. Small lesion volumes,

Table III. Distribution of lesions volumes in 98 patients with and without affected middle cerebral artery involving pyramidal tract (MCAPT) and/or internal capsule (IC), respectively

Lesion volume (cm ³)	MCA _{pr} and/or IC		
	Not affected (n = 54) %, n	Affected (n = 44) %, n	Total (n = 98) %, n
<0.1	1.9 (1)	0 (0)	1 (1)
<0.2	5.6 (3)	0 (0)	3.1 (3)
<0.3	1.9 (1)	0 (0)	1 (1)
<0.5	3.7 (2)	2.3 (1)	3.1 (3)
<1	13.0 (7)	2.3 (1)	8.2 (8)
<2	24.1 (13)	11.4 (5)	18.4 (18)
<3	9.3 (5)	9.1 (4)	9.2 (9)
<5	13.0 (7)	20.5 (9)	16.3 (16)
<7	0 (0)	6.8 (3)	3.1 (3)
<8	1.9 (1)	2.3 (1)	2 (2)
<10	0 (0)	2.3 (1)	1 (1)
<20	13.0 (7)	9.1 (4)	11.2 (11)
<30	5.6 (3)	6.8 (3)	6.1 (6)
<50	1.9 (1)	4.5 (2)	3.1 (3)
<70	1.9 (1)	0 (0)	1 (1)
<80	0 (0)	2.3 (1)	1 (1)
<100	0 (0)	6.8 (3)	3.1 (3)
≥100	3.7 (2)	13.6 (6)	8.2 (8)

≤2 cm³, which do not affect the PT/IC are of negative predictive value for development of PSS within 6 months after stroke. Large lesion volumes, >3 cm³, affecting the pyramidal tract are of positive predictive value for the development of PSS.

Underlining the findings of Urban et al. (6) regarding pure clinical PSS-predictors, the MRI data from the same patient cohort shows that calculating lesion volume and infarct location might be an additional and promising tool for prediction of PSS. The data from the current study reinforce and expand the results of other groups dealing with brain imaging as PSS predictor, in that MRI lesion volume and distribution might be a valuable early predictor of PSS (12–15). However, our *post-hoc* analysis did not allow us to judge the relevance of imaging vs not-imaging PSS-predictors, which should be reassessed in a sufficiently powered prospective study. Finally, the current study was methodologically incapable of tracking PSS-relevant affected sub-components of the pyramidal and parapyramidal systems in detail,

Table IV. Sensitivity and specificity of lesion volumes and locations in prediction of post-stroke spasticity (PSS)

	Lesion volume (cm ³)					
	≤2	>2	≤3	>3	≤5	>5
Spasticity						
MCA _{pr} /IC	9	24	10	23	17	16
No MCA _{pr} /IC	1	5	3	3	5	1
No spasticity						
MCA _{pr} /IC	2	9	4	7	5	6
No MCA _{pr} /IC	23	25	26	22	32	16
PPV*, %		72.7		76.7		72.7
NPV*, %		95.8		89.7		86.5

MCA_{pr}: middle cerebral artery territory involving pyramidal tract; IC: internal capsule; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.
*Combination of MCA_{pr}/IC and cut-off value of volumes, i.e. >2, >3 or >5 cm³.

which might be done by use of MR-based fibre tracking. However, our data may be used as the basis for future studies focussing on minimum volumes and bounded localizations of ischaemic brain lesions.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by Allergan GmbH, Frankfurt am Main, Germany. Data analysis, writing, review & editing, visualizations, supervision, and project administration was made independently by the authors.

REFERENCES

- Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson HC, Sunnerhagen KS. Upper-limb spasticity during the first year after stroke: stroke arm longitudinal study at the University of Gothenburg. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; 93: 884–896.
- Reichel G, Wissel J, Jost W. Therapieleitfaden Spastik-Dystonien, 5. Zwickau: Auflage UNI-MED Verlag AG; 2012. p. 14–64.
- Cuccurullo S. Physical medicine and rehabilitation board review. New Jersey: Demos Medical Publishing; 2004. p. 743–750.
- Bakheit AM, Thilmann AF, Ward AB, Poewe W, Wissel J, Muller J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study to compare the efficacy and safety of three doses of botulinum toxin type A (Dysport) with placebo in upper limb spasticity after stroke. *Stroke* 2000; 31: 2402–2406.
- Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 2010; 380: 2197–2223.
- Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 2016–2020.
- Sunnerhagen KS, Opheim A, Alt Murphy M. Onset, time course and prediction of spasticity after stroke or traumatic brain injury. *Ann Phys Rehabil Med* 2019; 62: 431–434.
- Moura Rde C, Fukujima MM, Aguiar AS, Fontes SV, Dauar RF, Prado GF. Predictive factors for spasticity among ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67: 1029–1036.
- Chen CL, Tang FT, Chen H, Chung CY, Wong MK. Brain lesion size and location: Effects on motor recovery and functional outcome in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 447–452.
- Feys H, Hetebrij J, Wilms G, Dom R, De Weerdrt W. Predicting arm recovery following stroke: Value of site of lesion. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 371–377.
- Li S, Francisco GE. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 192.
- Barlow SJ. Identifying the brain regions associated with acute spasticity in patients diagnosed with an ischemic stroke. *Somatosens Mot Res* 2016; 33: 104–111.
- Lee KB, Hong BY, Kim JS, Sul B, Yoon SC, Ji EK, et al. Which brain lesions produce spasticity? An observational study on 45 stroke patients. *PLoS* 2019; 14: e0210038.
- Cheung DK, Climans SA, Black SE, Gao F, Szilagyi GM, Mochizuki G. Lesion characteristics of individuals with upper limb spasticity after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2016; 30: 63–70.
- Picelli A, Tamburin S, Gajofatto F, Zanette G, Praitano M, Saltuari L, et al. Association between severe upper limb spasticity and brain lesion location in stroke patients. *BioMed Res Int* 2014; 2014: 162754.

Auszug aus der „Journal Summary List“ für Publikation 3

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **“REHABILITATION”** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 116 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1.	Journal of Physiotherapy	1,406	5.440	0.003180
2.	NEUROREHABILITATION AND NEURAL REPAIR	5,448	3.982	0.008230
3.	JOURNAL OF ORTHOPAEDIC & SPORTS PHYSICAL THERAPY	7,493	3.839	0.006530
4.	Annals of Physical and Rehabilitation Medicine	1,411	3.657	0.003350
5.	Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation	5,164	3.519	0.008430
6.	Journal of Geriatric Physical Therapy	1,122	3.396	0.001250
7.	IEEE TRANSACTIONS ON NEURAL SYSTEMS AND REHABILITATION ENGINEERING	6,925	3.340	0.009600
8.	EXCEPTIONAL CHILDREN	2,864	3.255	0.002310
9.	PHYSICAL THERAPY	12,430	3.140	0.007730
10.	ARCHIVES OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION	24,309	3.098	0.019670
11.	Journal of Neurologic Physical Therapy	1,128	2.893	0.001630
12.	JOURNAL OF HEAD TRAUMA REHABILITATION	4,642	2.814	0.006070
13.	SUPPORTIVE CARE IN CANCER	12,842	2.635	0.021660
14.	CLINICAL REHABILITATION	6,512	2.599	0.007090
15.	Physiotherapy	2,427	2.478	0.002960
16.	European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine	1,894	2.258	0.003370
17.	AMERICAN JOURNAL OF OCCUPATIONAL THERAPY	4,947	2.231	0.003220
18.	DISABILITY AND REHABILITATION	10,373	2.222	0.012810
19.	JOURNAL OF OCCUPATIONAL REHABILITATION	2,380	2.192	0.002770
20.	EUROPEAN JOURNAL OF CANCER CARE	3,303	2.161	0.005980

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
21.	JOURNAL OF LEARNING DISABILITIES	3,306	2.144	0.002950
22.	Augmentative and Alternative Communication	1,348	2.113	0.000880
23.	Brazilian Journal of Physical Therapy	1,616	2.100	0.001970
24.	Disability and Health Journal	1,446	2.056	0.003510
25.	JOURNAL OF REHABILITATION MEDICINE	5,185	2.046	0.004820
26.	BMC Sports Science Medicine and Rehabilitation	637	1.979	0.001540
27.	PSYCHIATRIC REHABILITATION JOURNAL	1,856	1.946	0.002530
28.	PHYSICAL THERAPY IN SPORT	1,625	1.926	0.002550
29.	Musculoskeletal Science and Practice	420	1.911	0.000990
30.	JOURNAL OF APPLIED RESEARCH IN INTELLECTUAL DISABILITIES	2,163	1.909	0.002640
31.	Topics in Stroke Rehabilitation	1,791	1.897	0.002600
32.	JOURNAL OF SPEECH LANGUAGE AND HEARING RESEARCH	8,373	1.873	0.007570
33.	DISABILITY & SOCIETY	2,859	1.852	0.002560
34.	AMERICAN JOURNAL OF PHYSICAL MEDICINE & REHABILITATION	5,587	1.838	0.005440
35.	RESEARCH IN DEVELOPMENTAL DISABILITIES	7,603	1.836	0.010560
36.	PM&R	3,411	1.821	0.006380
37.	AJIDD-American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities	945	1.776	0.001510
38.	SPINAL CORD	5,677	1.773	0.004930
39.	JOURNAL OF INTELLECTUAL DISABILITY RESEARCH	4,736	1.755	0.003820
40.	JOURNAL OF ELECTROMYOGRAPHY AND KINESIOLOGY	5,312	1.740	0.004060

Ausgewählte Publikationen – Druckversion Publikation 3

Songjin Ri, Stefanie Glaess-Leistner, Jörg Wissel. Early brain imaging predictor of post-stroke spasticity. J Rehabil Med 2021;53(3):jrm00169.

<https://doi.org/10.2340/16501977-2803>



EARLY BRAIN IMAGING PREDICTORS OF POST-STROKE SPASTICITY

Songjin RI, MD^{1,2*}, Stefanie GLAESS-LEISTNER, MD^{1*} and Jörg WISSEL, MD, FRCP^{2,3}From the ¹Department of Neurology, Charité Medical University (CBS), Berlin, Germany, ²Neurology at Wittenbergplatz, Berlin, Germany, ³Department of Neurorehabilitation, Vivantes Hospital in Spandau, Berlin, Germany

*These authors contributed equally.

Background: Post-stroke spasticity is a major factor disturbing rehabilitation and functional recovery in stroke survivors. Clinical predictors of post-stroke spasticity have often been discussed, but brain image predictors for spasticity have been insufficiently researched. The aim of this study was to use magnetic resonance imaging data to identify early brain imaging predictors for potential development of spasticity after stroke.

Methods: Consecutive patients admitted to a stroke unit were screened prospectively over 22 months. Patients with first-ever supratentorial ischaemic stroke were included in the study. Standardized clinical assessments for post-stroke spasticity were prospectively performed within 7 days and at 3 months. Brain imaging data (3 Tesla magnetic resonance imaging (3T MRI)) were collected at the baseline and evaluated.

Results: Brain imaging data from 103 stroke patients were collected in the hyperacute phase (<7 days after stroke onset). A total of 23 patients developed post-stroke spasticity. The volumes of brain lesions involving motor network areas were significantly larger in patients with post-stroke spasticity compared with those without post-stroke spasticity ($p < 0.01$). Supratentorial lesion of <0.5 cm³ were not associated with risk of post-stroke spasticity, except when the internal capsule and striatum was affected.

Conclusion: Lesions involving motor network areas are considered to be a precondition of post-stroke spasticity. There is, however, a low risk of developing post-stroke spasticity with <0.5 cm³ volumes of supratentorial brain lesions involving motor network areas. Larger volume brain lesions involving motor network areas, e.g. >3 cm³, were significantly more common in patients with post-stroke spasticity. Pure cortical lesions has no risk of post-stroke spasticity in stroke survivors.

Key words: spasticity; stroke; predictor.

Accepted Jan 28, 2021; Epub ahead of print Feb 22, 2021

J Rehabil Med 2021; 53: jrm00169

Correspondence address: Songjin Ri, Department of Neurology, Charité Medical University (CBS), Berlin, Germany; E-mail: song-jin.ri@charite.de

The earlier the complications of stroke are identified, the greater is the likelihood that patients will avoid secondary and tertiary complications, and the better their prognosis. Therefore the earlier the risk of development

LAY ABSTRACT

Post-stroke spasticity is a major factor disturbing rehabilitation and functional recovery in stroke survivors. However, few studies have examined brain imaging predictors of post-stroke spasticity. Among patients with first-ever supratentorial ischaemic stroke, association between developing post-stroke spasticity, lesion site and lesion size were analysed in this prospective study. Every patient was clinically evaluated at baseline (7 days) and at 3 months. In magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, small brain lesion volumes (<0.5 cm³) were found to be associated with a low risk of developing post-stroke spasticity in patients with stroke. Larger lesion sizes (>3 cm³) were significantly more common in patients with post-stroke spasticity and can be a positive predictor of post-stroke spasticity.

of post-stroke spasticity (PSS) is predicted or detected after a stroke, as one of the “plus symptom” following stroke, the more responsive patient management can be to avoid complications and improve prognosis (1, 2). If severe PSS is not managed early it will impair functional activity in affected patients, through complications, e.g. muscle shortening, contractures, pressure sores, additional to the PSS itself (1–5).

Likewise, complications of PSS can lead to severe changes within a short period of time, even within a few weeks or months. If during this period PSS is not appropriately managed or treated, this, together with its complications, may detrimentally impact on patients’ physical posture, and positioning of affected joints, and thus their active freedom of movement (1, 6, 7). At a later stage, restriction in passive range of motion (ROM), hardening, or even contractures of the joint capsule may occur, which often prove irreversible in their final stage, so that surgical interventions have to be considered (8).

The definition of spasticity, by Lance in 1980 (9), as a velocity-dependent increase in muscle tone, represents only one “positive” component of the upper motor neuron syndrome (UMNS), but more recent definitions include all positive symptoms (increased tendon reflexes, Babinski group reflexes, clonus, spasm, spastic dystonia and velocity-dependent increase in muscle tone) as spasticity (10), while excluding the “negative” components of the UMNS (e.g. paresis) and the complications of the UMNS (e.g. contractures, loss of muscle fibres).

The pathogenesis of PSS is incompletely understood, thus only symptomatic therapies have been studied and

suggested. Therefore the difficulty of management of PSS comes from detecting it at an early stage. It frequently develops gradually, building up with time, and fully manifests itself after weeks and months (11–14).

Therefore, it is essential to find predictors, or their “red flags”, which indicate the potential development of spasticity with a high probability at early stages following stroke. Using such predictors, patients could be identified early following stroke and managed or treated with an appropriate approach (1, 2, 8, 11).

To date, a number of studies have discussed clinical predictors for subsequent stroke-associated spasticity. Those studies include clinical predictors, such as poor functional status in the acute phase (low Barthel Index, higher modified Rankin scale, severe affected functions of the limbs), severe paresis, sensitivity loss to sensory stimuli, and young patient age (3, 12, 13, 15–17). These clinical predictors, which are associated with severe paresis and functional disorders, imply that certain locations and the size of brain lesions may be good predictors of developing PSS.

Clinical predictors are considered to be an important and effective approach for the prediction of PSS (11–13); however, the performance of clinical assessments, which are needed in order to predict more accurately, can often be limited in the hyperacute or acute phases following stroke, due to individual and clinical limitation. Therefore, analysis of brain imaging, which is a routine procedure in stroke evaluation, will be a good additional option for predicting early risk of development of PSS.

There are a few studies that have investigated early brain imaging predictors of spasticity following stroke, and have suggested large volume and multiple lesion locations as possible brain imaging predictors of PSS in stroke survivors (18–23). However, these studies have suggested larger or extensive lesions as possible predictors with no mention of cut-off values for lesion size, and have suggested various possible lesion sites in the brain.

The current study analysed 3 Tesla magnetic resonance imaging (3T MRI) data in order to identify early brain imaging predictors for potential development of spasticity after stroke, such as the sites and “red flags” values (sizes) of brain lesions. Patients admitted to a stroke unit were prospectively clinically examined in the acute stage (within 7 days of stroke onset) and at 3 months, for the occurrence of PSS, and MRI findings were analysed to correlate with clinical data.

METHODS

Subjects and method

Consecutive patients admitted to an inter-regional stroke unit in Germany were screened over a period of 22 months. Inclusion criteria for this prospective study were: patients with a first-ever

supratentorial ischaemic stroke; 3T MRI data within the first 7 days following stroke; consent to study information; and age over 18 years. Patients with aphasia, recurrent ischaemic stroke, brainstem/cerebellum infarct, brain trauma or haemorrhagic stroke were excluded. Patients were clinically examined in the hyperacute phase (within 7 days of onset, T0) and at 3 months after stroke (T1). Standardized clinical examination included the summary rating scale for resistance to passive movement (REPAS) for assessment of increased muscle tone (Ashworth Scale ≥ 1 : increased muscle tone) in every joint of assessed limbs, which is based on the Ashworth scale (24). Other extensive clinical examinations for spastic movement disorder were also performed, but the current study focused on PSS and early brain imaging predictors.

Brain imaging data

All brain imaging data came from 3T MRI (3 Tesla MRT Magnetom Trio, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) at the Charité University Hospital Berlin, Campus Benjamin Franklin. Stroke lesions were analysed on diffusion-weighted imaging (DWI) sequences, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), T1-weighted anatomical sequences and T2-weighted sequences. The aetiological TOAST classification (25) of ischaemic stroke was assessed as TOAST I–V. Microangiopathy was assessed regarding the severity using the Wahlund score (26), with a graduation ranging from 0 to 3.

Lesion volume measurement

MRICro is a program for neuroimaging visualization, developed by Chris Rorden (2011) (<https://people.cas.sc.edu/rorden/micro/micro.html>). MRICro was used to measure the volume of affected brain lesions or the volumes of brain lesions involving motor network structures (including pyramidal tracts, motor cortex, parapyramidal structures, directly adjacent neighbours). The preparation of regions of interest (ROIs), represented in colour, and the calculation of the size of ischaemic lesions were computed semi-automatically. The intra-individual size and shape of the lesions were defined manually, layer by layer, according to an atlas of cross-section anatomy (27). The manually labelled ROI were calculated automatically by the MRICro program 3-dimensionally and computed as total volume data.

The pyramidal tract including precentral gyrus, parapyramidal tract, internal capsule, and basal ganglions were defined in this study as supratentorial brain lesions involving motor network areas (MNA). The volume of lesions affecting MNA (VMNA) was calculated separately after total lesion volume and analysed.

Analysis and marking of the lesions on MRI were performed separately by 1 neurologist and 1 neuroradiologist and were discussed for each patient. The volumes of lesions marked by these researchers were calculated as the number of voxels (ROI) and the size of a voxel unit, using the MRICro program.

Statistical analysis

The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) program, version 21.0 (IBM, California, USA), was applied. To compare the 2 patient groups, with and without PSS, in the 3 months following stroke, Student's *t*-test or Mann–Whitney *U* test, and χ^2 test were used. The odds ratio (OR) with 95% confidence interval (95% CI) regarding the appearance of the condition (with lesion size as a “red flag” value) was evaluated between both groups with/without spasticity, and predictive values were calculated for the “red flag” values of lesion size for prediction of PSS.

RESULTS

A total of 764 patients were consecutively screened and 103 patients with first-ever supratentorial ischaemic stroke were finally included in this prospective study (Fig. 1). The patients were examined within 7 days (T0) and after 3 months (T1). Twenty-three (22.3%) patients showed spasticity ($AS \geq 1$) following stroke, and 80 (77.7%) showed no increased muscle tone. The general characteristics data, distribution of affected sides, aetiology of ischaemic stroke, and subcortical microangiopathic changes were not significantly different between the 2 groups ($p > 0.05$, Table I).

Size of stroke lesions

Mean lesion size was significantly larger in patients with PSS compared with patients without PSS (median (interquartile range; IQR); 7.3 cm^3 (2.1–37.3 cm^3) vs 0.8 cm^3 (0.2–4.7 cm^3), $p < 0.01$). However, 18 (22.5%) patients without PSS also showed large total volumes ($> 5 \text{ cm}^3$). The lesion volume involving motor network structures was also significantly larger in patients with PSS compared with patients without PSS (median (IQR); 3.6 cm^3 (0.7–36.3 cm^3) vs 0.2 cm^3 (0–0.6 cm^3), $p < 0.01$) (Table II).

Is there a lesion volume that acts as a “red flag” for spasticity?

Both total lesion sizes and lesion sizes involving motor network structures were graded discretely regarding lesion size, in the following categories: 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50 cm^3 , and larger than 50 cm^3

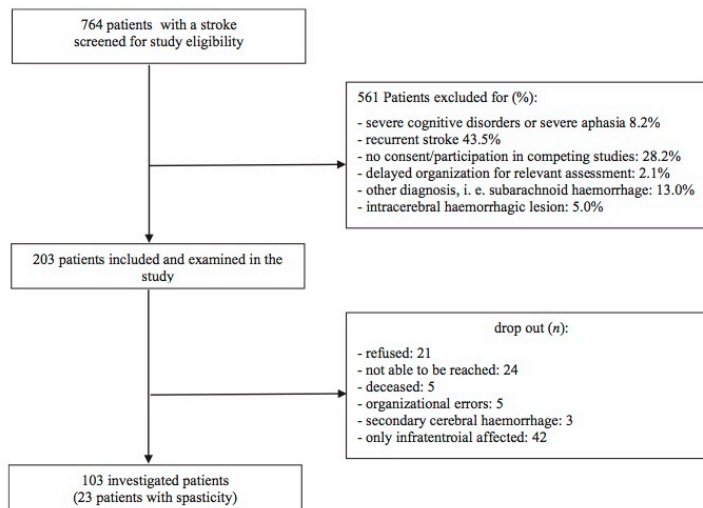


Fig. 1. Study flow chart.

Table I. Patient characteristics and brain imaging findings

	All n = 103	No spasticity n = 80	Spasticity n = 23	p-value
Sex, female, n (%)	44 (42.7)	34 (42.5)	10 (43.5)	> 0.05 ^a
Age, years, mean (SD)	71 (11.3)	70 (11.7)	74 (9.2)	> 0.05 ^b
Left affected, n (%)	42 (40.8)	33 (41.3)	9 (39.1)	> 0.05 ^a
Right affected, n (%)	45 (43.7)	34 (42.5)	11 (47.8)	
Both sides affected, n (%)	16 (15.5)	13 (16.3)	3 (13)	
Microangiopathy, n (%)	95 (92.2)	73 (91.2)	22 (95.7)	> 0.05
Wahlund score, mean (SD)	7.3 (5.6)	7.3 (5.5)	7.4 (6.1)	> 0.05 ^a
TOAST classification, n (%)				
TOAST-I	18 (17.5)	15 (18.8)	3 (13.0)	
TOAST-II	16 (15.5)	10 (12.5)	6 (26.1)	
TOAST-III	22 (21.4)	17 (21.3)	5 (21.7)	
TOAST-IV	0 (0)	0 (0)	0 (0)	> 0.05 ^a
TOAST-Va	4 (3.9)	2 (2.5)	2 (8.7)	
TOAST-Vb	30 (29.1)	25 (31.3)	5 (21.7)	
TOAST-Vc	7 (6.8)	6 (7.5)	1 (4.3)	
Not evaluated	6 (5.8)	5 (6.3)	1 (4.3)	
ACA, n (%)	9 (8.7)	6 (7.5)	3 (13.0)	
MCA, n (%)	72 (69.9)	54 (67.5)	18 (78.3)	
PCA, n (%)	24 (23.3)	21 (26.3)	3 (13.0)	
ACA/MCA, n (%)	10 (9.7)	6 (7.5)	4 (17.4)	
MCA/PCA, n (%)	10 (9.7)	5 (6.3)	5 (21.7)	> 0.05
Striatum, n (%)	19 (13.4)	11 (10.0)	8 (25.0)	
Thalamus, n (%)	15 (10.6)	11 (10.0)	4 (12.5)	
AChA, n (%)	2 (1.9)	2 (2.5)	0 (0)	
Cortical, n (%)	10 (9.7)	10 (12.5)	0 (0)	
Subcortical, n (%)	59 (57.3)	50 (62.5)	9 (39.1)	< 0.05
Cortical/subcortical, n (%)	34 (33.0)	20 (25.0)	14 (60.9)	

^a χ^2 test; ^bStudent's t-test; SD: standard deviation; ACA: anterior cerebral artery territory; MCA: middle cerebral artery territory; PCA: posterior cerebral artery territory; ACA/MCA: border area between ACA and MCA; MCA/PCA: border area between MCA and PCA; AChA: anterior choroidal artery territory.

(Fig. 2). Lesion sizes of 0.5 and 3 cm^3 were chosen as suitable cut-off values: 14 (60.9%) patients with PSS, but only 6 (7.5%) patients without PSS, showed lesion volumes (involving motor network structures) larger than 3 cm^3 (odds ratio: 19.19, 95% CI 5.89–62.46;

Table II. Lesion volumes (cm³)

n	All 103	Patients with no PSS 80	Patients with PSS 23	p-value
Volume of total lesions in a patient, cm ³ , mean, median (IQR)	10.3, 1.5 (0.3–6.2)	6.6, 0.8 (0.2–4.7)	22.9, 7.3 (2.1–37.3)	<0.01 ^a
Volume of lesions only involving motor network structures in a patient, cm ³ , mean, median (IQR)	5.1, 0.2 (0–1.3)	1.3, 0.2 (0–0.6)	18.5, 3.6 (0.7–36.3)	<0.01 ^a

^aMann-Whitney U test, median (IQR): median (interquartile range). PSS: post-stroke spasticity.

sensitivity 70%, specificity 89.1%). Only 5 (21.7%) patients with PSS showed lesion volumes involving motor network structures smaller than 0.5 cm³, but 71.3% of patients without PSS showed lesion volumes involving motor network structures smaller than 0.5 cm³ (odds ratio: 8.92, 95% CI 2.96–26.88; sensitivity 43.9%, specificity 91.9%). Out of a total of 5 patients with PSS and VMNA of <0.5 cm³, 3 had lesions of the basal ganglia, and the other 2 had multi-lesions, e. g. thalamus and subcortical lesions.

Localization of stroke lesions

The affected sides of the brain were not significantly different between the groups with and without PSS. The distribution of brain lesion locations according to artery territory were also not significantly different between the patients with and without PSS (respectively, $p > 0.05$). However, middle cerebral artery (MCA) territory and striatum were more frequent in spastic patients, however many patients without PSS also showed lesions in these areas (Table I).

No patients with PSS had small cortical lesions, but 10 (9.7%) of the non-spastic patients did. In 14 (60.9%) patients with PSS, simultaneous cortical and subcortical lesions were found, compared with the patients with no PSS ($p < 0.01$). Nine patients with PSS showed only subcortical lesions, which involved the striatum and thalamus (Table I).

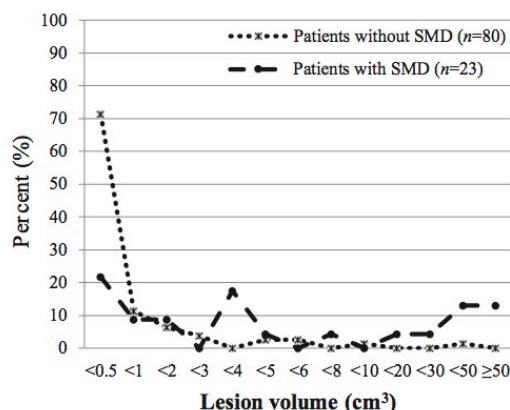


Fig. 2. Lesion volume involving motor network affection in patients with post-stroke spasticity (PSS) ($n = 23$) and without PSS ($n = 80$).

DISCUSSION

In this study, 22.3% of patients showed PSS within 3 months. This prevalence is not low compared with previous studies, which showed PSS prevalences ranging from 19% to 26.7% (11). Brain imaging data (3T MRI) were collected at baseline (<7 days) and the characteristics of brain lesions evaluated to find possible predictors of PSS within 3 months following stroke.

The most significant criteria for a high probability of development of PSS was the volume of the ischaemic lesions involving motor network structures. In addition, pure cortical lesions were not associated with the development of PSS in this study.

The size of brain lesions has been suggested as a risk factor for development of PSS in previous studies; however, lesion size alone was not found to be very highly correlated with PSS (18, 20, 28). In the current study, more than 20% of patients without PSS also had large lesion volumes greater than 5 cm³. Lesion volume alone is not a reliable predictor of PSS. It has been suggested that the development of PSS is mostly associated with persistent paresis or persistent motor dysfunction, and its severity is highly correlated with the severity of paresis of limbs (3, 8, 11, 12, 14–16). Several studies have reported that lesions affecting motor network areas were associated with the development of spasticity after stroke (18, 19, 21), and the larger the sizes of brain lesions in stroke survivors, the higher the risk of spasticity (18).

In the current study the larger lesions affecting motor network areas including premotor cortex, as well as pyramidal and parapyramidal tracts, internal capsule, and basal ganglia, were also more strongly associated with the development of PSS. In 1994, Brown stated that the extent of the lesion alone does not cause spasticity (29). The risk of developing PSS pertains rather to the alterations within the relevant motor pathways (30, 31). Recent studies with small sizes have suggested several locations that may be associated with the development of PSS, including thalamus, basal ganglia, corona radiata, insula, internal (posterior limb) and external capsule, and premotor cortex (19–22). Lesions affecting the pyramidal tract were also suggested as a risk factor for developing PSS (23). In a recent short report we discussed the volume and location of lesions associated with the

development of PSS, and suggested that larger volumes brain lesions, especially those affecting motor network areas, were more strongly associated with development of PSS (18). However, patients with brainstem lesions were not separately evaluated in that study, and further analysis of brain lesion size as a predictor of PSS is necessary.

The distribution of lesion volumes in supratentorial infarcts was analysed in the current study, and it was found that volumes of 0.5 and 3 cm³ were high peaks of distribution. With these 2 sizes of lesions as cut-off values, the current study evaluated the sensitivity and specificity of lesion volumes involving motor network structures to predict PSS. Most of the patients with lesions volumes <0.5 cm³ showed no PSS, but lesion volumes >0.5 cm³ were not sensitive enough to predict it (sensitivity 43.9%, specificity 91.9%). However, of the 5 spastic patients with lesions smaller than 0.5 cm³ of motor-network areas, 3 patients had lesions of basal ganglions and other 2 had multi-infarcts with thalamus lesions plus other subcortical lesions. On the other hand, more patients with PSS (60.8%) had lesion volumes larger than 3 cm³ involving motor network structures, and most patients (92.5%) without PSS had smaller lesion volumes involving motor network structures of <3 cm³ (sensitivity 70%, specificity 89.1%). Therefore, lesion volumes <0.5 cm³, involving motor network structures, except for the brainstem, internal capsule, and basal ganglions, can be very effective to differentiate the risk of development of PSS, and ≥3 cm³ lesion volumes involving motor network structures are a positive predictor of PSS.

In addition, this study found that pure cortical lesions were less strongly associated with the development of PSS. Conversely, simultaneous cortical and subcortical lesions indicated a higher risk. Even though no significant differences were found in the distribution of lesions according to artery territories in patients with or without PSS, the association between development of PSS and several brain lesion locations, including the striatum and thalamus infarct, is in agreement with the results of other studies, and requires further research (18–22)

These results suggest that larger lesions, especially those affecting motor-network areas, are a risk factor for developing PSS. The results also confirm the clinical predictors of PSS, such as severe paresis and functional disorders, following stroke. Clinically, larger lesions and those more strongly affecting the motor-network area are associated with more severe paresis and lower functional status. Even with small lesion volumes (<0.5 cm³), 2 patients with multiple infarcts, including thalamus lesions, showed PSS, which are associated with sensory disorder following

stroke. Sensory disorder or hypaesthesia after stroke has also been found to be a risk factor for PSS in some studies (13).

Study limitations

A limitation of the current study was the number of patients with PSS; however, its prevalence in this prospective study was not low. Secondly, clinical observation ended at 3 months after stroke, and data on patients with no initial paresis were collected if all inclusion criterion were fulfilled. Further studies with a larger size are necessary.

Conclusion

Patients with PSS often showed larger lesions, especially involving cortical and subcortical motor network structures. However, the size of lesions (≥3 cm³) is in itself a sensitive positive predictor of PSS, but also a specific indicator to differentiate the risk of PSS (>0.5 cm³). Large infarct volumes associated with persistent motor deficits are more likely to lead to PSS, while purely cortical lesions rarely result in PSS.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Dr Kersten Villringer and Professor Dr Jochen Fiebach from CSB Neuroradiology at Charité University Hospital Berlin for their professional advice and support. This study (ethics committee approval: EA4/112/11, Germany; Title "Anwendungsbeobachtung zur frühzeitigen Erkennung von Spastizität nach Schlaganfall" [Observation for early recognition of spasticity after stroke] (in German)) was conducted in the setting of the Center for Stroke Research Berlin (CSB) at the Charité – University Hospital and financially supported by Allergan (grant number: MAF/ISS/NS/SPA/ 018).

Conflicts of interest. Jörg Wissel was a speaker and advisory board member, with honorarium, for Allergan, Ipsen, Merz, Sintetica and Medtronic. The other authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. *Neurorehabil Neural Repair* 2017; 31: 793–799.
- Gerhard Reichel, Jörg Wissel, Wolfgang Jost, Therapieleitfaden Spastik-Dystonien. [Therapy guide spasticity – dystonia] 5. Auflage UNI-MED Verlag AG. Bremen-London-Boston; 2012, p. 14–64.
- Leathley MJ, Gregson JM, Moore AP, Smith TL, Sharma AK, Watkins CL. Predicting spasticity after stroke in those surviving to 12 months. *Clin Rehabil* 2004; 18: 438–443.
- O'Brien CF. Treatment of spasticity with botulinum toxin. *Clin J Pain* 2002; 18 (Suppl 6): S182–S190.
- Platz T, Wissel J, Donauer E, Vogel M, Tholen R, Lehmler L. Therapie des spastischen Syndroms. [Therapy of spastic

- syndromes.] S2k-Leitlinie; 2018: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. <https://dgn.org/leitlinien/II-030-078-therapie-des-spastischen-syndroms-2019/>.
6. Hefter H, Jost WH, Reissig A, Zakine B, Bakheit AM, Wissel J. Classification of posture in poststroke upper limb spasticity: a potential decision tool for botulinum toxin A treatment? *Int J Rehabil Res* 2012; 35: 227–233.
 7. Van Kuijk AA, Geurts AC, Bevaart BJ, van Limbeek J. Treatment of upper extremity spasticity in stroke patients by focal neuronal or neuromuscular blockade: a systemic review of the literature. *J Rehabil Med* 2002; 34: 51–61.
 8. Gracies JM. Pathophysiology of spastic paresis. I: Paresis and soft tissue changes *Muscle Nerve* 2005; 31: 535–551.
 9. Lance JW. The control of muscle tone, reflexes, and movement: Robert Wartenberg Lecture. *Neurology* 1980; 30: 1303–1313.
 10. Pandyan AD, Gregoric M, Barnes MP, Wood D, van Wijk F, Burridge J. et al. Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil Rehabil* 2005; 27: 2–6.
 11. Wissel J, Aubrey Manack, Michael Brainin, Toward an epidemiology of poststroke spasticity. *Neurology* 2013; 80 (3 Suppl 2): S13–S19.
 12. Wissel J, Schelosky LD, Scott J, Christe W, Faiss JH, Mueller J. Early development of spasticity following stroke: a prospective, observational trial. *J Neurol* 2010; 257: 1067–1072.
 13. Urban PP, Wolf T, Uebele M, Marx JJ, Vogt T, Stoeter P, et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke. *Stroke* 2010; 41: 2016–2020.
 14. Sommerfeld DK, Eek EU, Svensson AK, Holmqvist LW, von Arbin MH. Spasticity after stroke: its occurrence and association with motor impairments and activity limitations. *Stroke* 2004; 35: 134–139.
 15. Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson HC, Sunnerhagen KS, Early prediction of long-term upper limb spasticity after stroke: part of the SALGOT study. *Neurology* 2015; 85: 873–880.
 16. Picelli A, Tamburin S, Dambruoso F, Midiri A, Girardi P, Santamato A, et al. Topical distribution of initial paresis of the limbs to predict clinically relevant spasticity after ischemic stroke: a retrospective cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014; 50: 489–494.
 17. Lundström E, Terént A, Borg J. Prevalence of disabling spasticity 1 year after first-ever stroke. *Eur J Neurol* 2008; 15: 533–539.
 18. Songjin Ri, Anatol Kivi, Peter P. Urban, Thomas Wolf, Jörg Wissel. Site and size of lesion predict post-stroke spasticity: a retrospective magnetic resonance imaging study. *J Rehabil Med* 2020; 52: jrm00065.
 19. Lee KB, Hong BY, Kim SJ, Sul B, Yoon SC, Ji EK, et al. Which brain lesions produce spasticity? An observational study on 45 stroke patients. *PLoS One* 2019; 14: e0210038.
 20. Picelli A, Tamburin S, Gajofatto F, Zanette G, Praitano M, Saltu-ari L, et al. Association between severe upper limb spasticity and brain lesion location in stroke patients. *BioMed Res Int* 2014; 162754.
 21. Barlow SJ, Identifying the brain regions associated with acute spasticity in patients diagnosed with an ischemic stroke. *Somatosens Mot Res* 2016; 33: 104–111.
 22. Cheung DK, Climans SA, Black SE, Gao F, Szilagyi GM, Mochizuki G, Lesion characteristics of individuals with upper limb spasticity after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2016; 30: 63–70.
 23. Plantin J, Pennati GV, Roca P, Baron JC, Laurencikas E, Weber K, et al. Quantitative assessment of hand spasticity after stroke: imaging correlates and impact on motor recovery. *Front Neurol* 2019; 10: 836.
 24. Platz T, Vuadens P, Eickhof C, Arnold P, Van Kaick S, Heise K. REPAS, a summary rating scale for resistance to passive movement: item selection, reliability and validity. *Disabil Rehabil* 2008; 30: 44–53.
 25. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35–41.
 26. Leonards CO, Ipsen N, Malzahn U, Fiebach JB, Endres M, Ebinger M, White matter lesion severity in mild acute ischemic stroke patients and functional outcome after 1 year. *Stroke* 2012; 43: 3046–3051.
 27. Torsten B. Möller, Emil Reif. Pocket Atlas of Sectional Anatomy, volume I Head, Neck – CT and MRI. [Taschenatlas der Schnittbildanatomie, Band I Kopf, Hals –CT und MRT.] 2005; Thieme.
 28. Moura Rde C, Fukujima MM, Aguiar AS, Fontes SV, Dauar RF, Prado GF. Predictive factors for spasticity among ischemic stroke patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67: 1029–1036.
 29. Brown P. Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 773–777.
 30. Chen CL, Tang FT, Chen HC, Chung CY, Wong MK. Brain lesion size and location: effects on motor recovery and functional outcome in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 447–452.
 31. Feys H, Hetebrij J, Wilms G, Dom R, De WW. Predicting arm recovery following stroke: value of site of lesion. *Acta Neurol Scand* 2000; 102: 371–377.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

1. Songjin Ri, Stefanie Glaess-Leistner, Jörg Wissel. Early brain imaging predictor of post-stroke spasticity. *J Rehabil Med* 2021;53(3):jrm00169. Doi: 10.2340/16501977-2803.
2. Songjin Ri, Stefanie Glaess-Leistner, Karoline Lehmann, Jörg Wissel. Why the Nine Hole Peg Test should not Disappear from Clinical Stroke Routine. *Int J Cerebrovasc Dis Stroke* 2021;4:131. Doi: 10.29011/2688-8734.000031.
3. Ri SJ, Kivi A, Urban PP, Wolf T, Wissel J. Site and size of lesion predict post-stroke spasticity: A retrospective magnetic resonance imaging study. *J Rehabil Med* 2020;52(5):jrm00065. Doi: 10.2340/16501977-2665.
4. Glaess-Leistner S, Ri SJ, Audebert HJ, Wissel J. Early clinical predictors of post-stroke spasticity. *Top Stroke Rehabil.* 2020;1-11. Doi: 10.1080/10749357.2020.1843845.
5. Kivi K, Ri SJ, Wissel J. What clinicians and patients want: The past, the presence, and the future of the botulinum toxins. *Toxicon* 2020;177:46-51. Doi: 10.1016/j.toxicon.2020.02.004.
6. Konieczny MJ, Ri SJ, Georgiadis JR. Omental Approach to Functional Recovery After Cerebrovascular Disease. *World Neurosurg.* 2016; 87: 406-416. doi: 10.1016/j.wneu.2015.10.024.
7. Ri SJ, Nolte M, Wissel J. Combination of local Botulinum toxin A injections and standard oral drug treatment allows improvement of long-term pain management in severe post-herpetic neuralgia: A case report. *Neurol Disord Therap* 2018; 2(2):1-5. doi: 10.15761/NDT.1000134.
8. Ri S, Kivi A, Wissel J. The Safety and Effect of Local Botulinumtoxin A Injections for Long-Term Management of Chronic Pain in Post-Herpetic Neuralgia: Literature Review and Cases Report Treated with Incobotulinumtoxin A. *J. Pers. Med.* 2021;11(8):758. Doi: doi: 10.3390/jpm11080758.
9. Wissel J, Ri SJ, Kivi A. Chapter 2. Predictors of Post-Stroke Spasticity, Post-Stroke Spasticity Management, EDIZIONI MINERVA MEDICA, 2021 (preprint).
10. Wissel J, Ri S. Assessment, goal setting, and botulinum neurotoxin A therapy in the management of post-stroke spastic movement disorder: updated perspectives on best practice. *Expert Rev Neurother.* 2022; 22(1):27-42. doi: 10.1080/14737175.2021.2021072.
11. Wissel J, Ri S, Kivi A, Glaess-Leistner S. BoNT A Therapy in the early acute phase following stroke to avoid disabling spascity. EFRR conference 2021 (Vortrag am 24 Sep 2021).

Danksagung

An erster Stelle gilt mein besonderer Dank Frau PD. Dr. med. Stefanie Gläs-Leistner und Herrn Prof. Dr. med. Jörg Wissel für die Überlassung meines Dissertations-themas und für ihre unermüdliche Bereitschaft, mich jederzeit mit Anleitungen, Ratschlägen und Anmerkungen bei der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt zu haben.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Audebert dafür bedanken, dass er mir ein Forschungspraktikum in der Klinik für Neurologie der Charité am Campus Benjamin Franklin ermöglicht hat und mir dabei stets mit seinem fachlichen Rat zur Seite stand.

Frau Dr. Kersten Villringer danke ich für ihre lehrreichen Einführungen in die Bewertung von Bildgebungsverfahren und Frau Dr. Ulrike Grittner für ihre wertvollen Hinweise bei der Erstellung statistischer Datenanalysen.

Bedanken möchte ich mich auch bei dem gesamten Studienteam und meinen Co-Authoren für ihre professionelle Unterstützung und für die konstruktive und angenehme Zusammenarbeit.

Mein großer Dank geht auch an den DAAD, mit dessen Hilfe ich nach Deutschland kommen konnte und der mir während der ganzen Zeit immer hilfreich zur Seite stand.

Ganz besonders bin ich meiner Familie in Korea für ihre unermüdliche Stärkung und Motivierung dankbar, damit ich meine Arbeit fern der Heimat erfolgreich zu Ende führen konnte.

Mir ist bewusst, dass es für meine Familie nicht einfach war, ohne mich auszukommen. Deswegen gilt mein größter Dank meinen Eltern Jae-Wohl Sin und Yong-Gil Ri und natürlich auch meiner Frau Un-Jong Kim, die sich um unsere Familie gekümmert haben.