

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktorin: Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

Lebensqualität und Angehörigenbelastung bei schwerer Hirnschädigung

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Jana Vogler

aus

Lindau

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Bender

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Gustav Schelling

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2018

Eidesstattliche Versicherung

Vogler, Jana

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Lebensqualität und Angehörigenbelastung bei schwerer Hirnschädigung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 05.03.2018

Ort, Datum

Jana Vogler

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	6
1.1	Situation der pflegenden Angehörigen.....	7
1.2	Situation der betroffenen Patienten.....	9
2	ÜBERGEORDNETES THEMA DER STUDIEN UND FRAGESTELLUNG	9
3	BEITRAG DER ANTRAGSTELLERIN ZU DEN BEIDEN PUBLIKATIONEN	10
4	ZUSAMMENFASSUNG DER PUBLIKATIONEN AUF ENGLISCH UND DEUTSCH	11
4.1	Summary.....	11
4.2	Zusammenfassung.....	13
5	QUELLENANGABE	16
6	APPENDIX	19
6.1	Erster Artikel: Vogler J, Klein AM, Bender A. Long-term health-related quality-of-life in patients with acquired Brain injury and their caregivers. Brain injury 2014	19
6.2	Zweiter Artikel: Lopez-Rolon A, Vogler J, Howell K, Shock J, Czermak S, Heck S, Straube A, Bender A. Severe Disorders of Consciousness after Acquired Brain Injury: A Single-Center Long-Term Follow-up Study.....	19
7	DANKSAGUNG	20

Index of Abbreviations/ Abkürzungsverzeichnis

ABI	Acquired Brain Injury
ATL	Aktivitäten des täglichen Lebens
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BSFC	Burden Scale for Family Caregivers (=HPS)
CRS-R	Coma Remission Scale
DOC	Disorders of Consciousness
EQ-5D	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
HPS	Häusliche Pflege Skala (=BSFC)
HRQoL	Health-Related Quality of Life
MCS	Minimally Conscious State (=SMB)
mCSI	modified Caregiver Strain Index
QoL	Quality of Life
QOLIBRI	Quality of Life after Brain Injury (Fragebogen zur Lebensqualität nach erworbener Hirnschädigung)
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SMB	Syndrom des minimalen Bewusstseins (=MCS)
SRW	Syndrom der reaktionslosen Wachheit (=UWS)
UWS	Unresponsive Wakefulness Syndrome (=SRW)
WHO-5	Fragebogen zum Wohlbefinden

1 Einleitung

Hohe Prävalenz, hohe sozioökonomische Kosten und Langzeitauswirkungen auf Patienten und Angehörige machen erworbene Hirnschädigung zu einem enormen Problem der öffentlichen Gesundheit und für Betroffene.[1-5] In einer Übersichtsarbeit zu Schädel-Hirn-Traumata (SHT) in Europa fand sich für hospitalisierte Patienten ein Verhältnis von 22:1,5:1 für leichtes, mittelschweres und schweres SHT.[2] Mortalitätsraten von schwerem SHT, schwerer Gehirnblutung oder schwerer zerebraler Ischämie liegen bei etwa 40%.[6] Bei den Überlebenden zeigen sich unterschiedlichste Krankheitsverläufe. Während sich manche Patienten gut erholen, meist mit funktionellen Einschränkungen, bleiben andere im Koma, im Syndrom der reaktionslosen Wachheit (SRW; engl. unresponsive wakefulness syndrome, UWS) oder zeigen ein Syndrom des minimalen Bewusstseins (SMB; engl. minimally conscious state, MCS).[7-9]

Im Koma sind Patienten nicht erweckbar und besitzen weder Wahrnehmungsvermögen noch einen Schlaf-Wach-Rhythmus.[10] Im SRW/UWS ist spontanes Augenöffnen möglich, jedoch besteht keine Wahrnehmung des Selbst oder der Umwelt. Zumindest teilweise bleiben Hypothalamus und autonome Hirnstammfunktionen erhalten, ein Schlaf-Wach-Rhythmus ist vorhanden. Es zeigen sich jedoch keine Hinweise auf anhaltende, reproduzierbare, zielgerichtete Reaktionen auf äußere Reize.[11] Das SMB/MCS hingegen ist gekennzeichnet durch inkonstantes aber erkennbares Verhalten, welches auf Bewusstsein hindeutet. Beispiele hierfür sind Blickfixation, Befolgen einfacher Aufforderungen oder Lächeln/Weinen als Reaktion auf emotionale Themen oder Reize.[12]

Selbst bei Wiedererlangen der vollen Vigilanz und des Bewusstseins, sind bleibende Schäden in neuropsychologischen, kognitiven, motorischen oder

psychopathologischen (z.B. Persönlichkeitsveränderungen) Bereichen möglich. Auch wenn Patienten ihre kommunikativen Fähigkeiten zurückgewinnen und große Fortschritte in verschiedenen motorischen Bereichen erkennen lassen, sind sie oft auf lebenslange Hilfe angewiesen. Die Spannweite reicht von leichter Unterstützung beim Einkaufen bis zur kompletten Unselbständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) mit maximaler Abhängigkeit von pflegerischer Versorgung.[13-15]

1.1 Situation der pflegenden Angehörigen

Je nach Situation und Bewusstseinsstadium entscheiden sich viele Angehörige dafür, die Betreuung selbst zu übernehmen und den Patienten zu Hause zu versorgen.[5] Die Pflege von Patienten mit schweren Hirnschädigungen bedeutet für Angehörige meist physische und psychische Belastungen.[16-19] Im Vergleich zu Pflegenden von Demenz- oder Tumorkranken, scheinen Pflegenden von Patienten mit erworbener Hirnschädigung eine höhere subjektive Belastung zu empfinden.[20] Zu den belastenden Faktoren zählen die direkten Pflegebedürfnisse des Patienten, veränderte Familiensituation und Rollenverhältnisse, Zerbrechen von vorherigen Alltagsstrukturen, emotionaler Stress durch die Krankheit des Angehörigen, sowie finanzielle Belastungen aufgrund zusätzlicher privater Zuzahlungen und/oder Einkommensverlust des Pflegenden.[21]

Besonders belastend empfinden Angehörige die Einschränkungen durch die Pflege, die notwendige Anpassung des Familienlebens und erforderliche Änderungen von persönlichen Lebensplanungen.[22] Das Stressempfinden ist umso höher, je mehr Zeit mit dem Patienten verbracht wird – sowohl um zu helfen und zu pflegen, aber auch insgesamt.[22] Auch neurologische Verhaltensstörungen der Patienten sind signifikante Prädiktoren für stärkeren psychischen Stress der Angehörigen.[23] Kognitive Schwierigkeiten der Patienten scheinen gegenüber emotionalen

Problemen und Verhaltensveränderungen eine deutlich geringere Rolle für die Angehörigenbelastung zu spielen.[24]

Studien zeigen eine verminderte Lebensqualität der pflegenden Angehörigen sowie eine verminderte Lebenszufriedenheit und ein hohes Maß an subjektiver Belastung.[19,25] Diese Belastung und veränderte Lebenssituation sind Risikofaktoren für die Entwicklung von Depressionen.[16] Pflegende weisen niedrigere subjektive Gesundheitszustände im Vergleich zur Normalbevölkerung auf.[26] Zusätzlich spielt das Verhältnis zum Patienten eine große Rolle für das Wohlbefinden. Partner zeigen im Gegensatz zu Eltern eine höhere Belastung durch Stress, höhere Depressionswerte und einen verminderten Gesundheitszustand.[23,26,27] Erklärungsansätze hierfür liefert das veränderte Rollenverhältnis. Während Vater und Mutter in die bekannte Rolle der pflegenden Eltern versetzt werden, müssen sich Partner auf völlig neue Umstände einstellen. Es findet ein Wechsel von einer reziproken Partnerschaft hin zu einer Versorgungssituation statt.[28,29] Keinen Einfluss auf das Belastungsniveau scheint die Art der Schädigung (z.B. hämorrhagisch vs. traumatisch) oder die initiale Schwere der Verletzung zu haben.[26] Spirituelle Coping-Strategien weisen hingegen einen protektiven Effekt auf die Lebens- und Gesundheitssituation der Angehörigen auf. Pflegende, die Glaube und Religion als Bewältigungsressourcen nutzen, empfinden weniger psychischen Stress.[30] Studien, die Lebensqualität und Belastung pflegender Angehöriger untersuchen, befassen sich meist mit der Zeitspanne Monate bis wenige Jahre nach der Verletzung. In Verlaufsstudien stieg innerhalb von einem, drei, und sechs Monaten nach einem Hirninfarkt der Anteil an Pflegenden, die beträchtliche Belastung empfanden.[22]

1.2 Situation der betroffenen Patienten

Die Lebensqualität von Patienten nach schwerer Hirnschädigung zeigt Einschränkungen in allen Bereichen.[31-33] Vor allem physische Beeinträchtigungen sind evident. Auch mit intensiver Physio- und Ergotherapie kann meist keine vollständige funktionelle Restitution erreicht werden. In Studien zeigen sich jedoch tiefgreifendere Probleme in psychosozialen Bereichen.[34] Schwächen der motorischen und kommunikativen Fähigkeiten können zu sozialem Rückzug und Depressionen führen. Die pflegenden Angehörigen werden zu den wenigen Bezugspersonen und manchmal zum einzigen sozialen Kontakt. Es kann von einer starken Wechselwirkung zwischen Lebensqualität, Gesundheitszustand, Zufriedenheit und Stimmung der Patienten und Angehörigen ausgegangen werden.[35]

2 Übergeordnetes Thema der Studien und Fragestellung

Beide dieser kumulativen Dissertation zu Grunde liegenden Studien beschäftigen sich mit Patienten mit initial schwerer Bewusstseinsstörung im Rahmen einer akuten erworbenen Hirnschädigung bzw. mit der Situation ihrer Angehörigen. Die Datenlage zur Situation im Langzeitverlauf ist bisher rar. Daher war die Motivation der Autorin, Einblick in die chronische Phase des Krankheitsbildes und der Angehörigenwahrnehmung zu bekommen: Wie ergeht es den Patienten in dieser Phase und wie sind Lebensqualität und Zufriedenheit der pflegenden Angehörigen im Langzeitverlauf?

Die erste Studie beschäftigt sich mit gesundheitsbezogener Lebensqualität von Patienten nach schwerer Hirnschädigung und insbesondere deren pflegenden Angehörigen im Langzeitverlauf.

Die zweite Studie untersucht klinisches Outcome und Lebensqualität von Patienten mit chronischer Bewusstseinsstörung nach schwerer erworbener Hirnschädigung.

Insgesamt wurden verschiedene Aspekte wie Bewusstsein, funktionelles Outcome, Lebensqualität, Wohlbefinden und Zufriedenheit bei Patienten selbst analysiert. Bei Angehörigen wurden unter anderem Lebensqualität, Belastung, Zufriedenheit und Anzeichen für depressive Symptome untersucht. Auch das Gegenüberstellen bzw. die Wechselwirkung zwischen Patienten- und Angehörigenbefinden stellt einen wichtigen, oft vernachlässigten, Punkt dar und wurde mit einbezogen.

3 Beitrag der Antragstellerin zu den beiden Publikationen

In der ersten Studie war die Autorin ab der Entwicklung der Studie bis zur Veröffentlichung des Artikels mitwirkend. Von der Erstellung der Fragebogensammlung, der Vorstellung der Studie auf der Jahreshauptversammlung der Selbsthilfeorganisation *Schädel-Hirn-Patienten in Not e.V.*, der Fragebogenversendung, der Datensammlung und Auswertung bis zur Ausarbeitung des Artikels war die Autorin maßgeblich beteiligt und ist somit Hauptautorin der Publikation.

Bei der zweiten Studie half die Autorin bei Datensammlung und -erhebung. Vor allem durch Telefoninterviews sammelte sie Follow-Up Daten von Patienten und Angehörigen. Zudem war sie an Korrektur und Literaturdurchsicht der Endfassung der Publikation beteiligt. Sie ist Ko-Autorin der Arbeit.

4 Zusammenfassung der Publikationen auf Englisch und Deutsch

4.1 Summary

Background/ Objectives

Objectives of the first study were to investigate long-term health-related quality of life (HRQoL) and its potential predictors as well as well-being, happiness, caregiver strain and depression in caregivers of patients with acquired brain injury (ABI). In addition depression, well-being, HRQoL and happiness were evaluated in patients, who had regained communication skills.

In the second study, the focus lay on long-term clinical and psychosocial outcomes in patients with chronic disorders of consciousness (DOC) following ABI.

Methods

In cooperation with a self-help organisation 615 questionnaires were dispatched to their members. The documents contained standardised questionnaires, questions about ethical, financial, medical aspects, and questions about the health care system. Data of 104 caregivers and 30 patients were available for further analyses for the first study.

In the second study, we collected data from electronic patient files of a specialized neurorehabilitation centre. For follow-up data, survey questionnaires were mailed to all participants to examine the long-term outcome. 78 patients out of a cohort of 374, were included. Neurological and psychosocial outcomes were analysed.

Results

After a mean time post-injury of 18 years HRQoL and perceived health status in caregivers remained below the normal scores of age-matched controls. There was no difference in happiness, perceived QoL or enjoyment of life between patients and caregivers. 36% of the patients and even 52% of the caregivers showed a WHO-5-

score under 13, indicating a poor overall well-being. HRQoL of caregivers was correlated with depression and happiness in patients.

In the second study, MCS at admission and longer neurorehabilitation duration were associated with survival as well as recovery of consciousness. DOC type, and etiology of brain injury were associated with recovery of consciousness. Age at injury was associated with survival. The majority of patients seemed to have a HRQoL, which was not different from population norms.

Conclusion

Caregiving for patients with severe ABI is accompanied by high physical and psychological strain. Even after many years, the consequences include emotional problems and physical impairments. After a mean of 18 years post-injury QoL is still reduced compared to population norms. The burden of caregiving, even after long-term periods, must not be underestimated. In addition to the patients' well-being, the situation of the caregivers should be kept in mind and continuous support is warranted.

Regarding the patient group in the second study, a significant proportion of them regained consciousness and the majority reached levels of HRQoL within the normal range, even with low functional independence in the activities of daily living. This may be an indication for a so-called "satisfaction paradox". It may also reflect reduced awareness of health problems in brain-injured patients (anosognosia).

The results of both studies show the importance of further investigation about HRQoL in patients with ABI as well as their caregivers, especially in a larger number of patients.

4.2 Zusammenfassung

Einleitung/ Zielsetzung

Ziele der ersten Studie waren die Untersuchung von gesundheitsbezogener Lebensqualität von Patienten mit schweren erworbenen Hirnschädigungen im Langzeitverlauf, ihre potentiellen Prädiktoren, sowie Wohlergehen, Zufriedenheit, Belastung und Depressionen ihrer Angehörigen. Depression, subjektives Wohlbefinden, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Zufriedenheit sollte zudem bei Patienten mit wiedererlangten kommunikativen Fähigkeiten untersucht werden.

Der Fokus der zweiten Studie lag auf dem klinischen und psychosozialen Langzeit-Outcome von Patienten mit chronischer Bewusstseinsstörung nach schwerer erworbener Hirnschädigung.

Material/ Methoden

In Zusammenarbeit mit einer Selbsthilfeorganisation wurden 615 Fragebögen an Mitglieder verschickt. Die Unterlagen enthielten standardisierte Fragen, Fragen zu ethischen, finanziellen, medizinischen Aspekten, zum Gesundheitssystem und freie Felder für individuelle Anliegen. 104 Angehörigen- und 30 Patientendaten konnten zur weiteren Untersuchung herangezogen werden.

In der zweiten Studie wurden Daten aus elektronischen Patientenakten eines spezialisierten Neurorehabilitationszentrums erhoben. Für Follow-up Daten zum Langzeit Outcome wurden Fragebögen versendet. 78 Patienten aus einer Kohorte von 374 Patienten wurden eingeschlossen. Neben klinischem Outcome der Patienten wurde auch das psychosoziale Outcome analysiert.

Ergebnisse

Nach einem Mittelwert von 18 Jahren nach dem Ereignis, zeigten die Angehörigen weiterhin eine reduzierte Lebensqualität und einen erniedrigten subjektiven Gesundheitszustand im Vergleich zur altersbezogenen Allgemeinbevölkerung.

Zwischen Patienten und Angehörigen gab es keine Unterschiede in Zufriedenheit, empfundener Lebensqualität oder Lebensfreude. 36% der Patienten und sogar 52% der Angehörigen hatten WHO-5-Werte < 13 , hinweisend für ein reduziertes Wohlbefinden. Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Angehörigen korrelierte mit Depressionswerten und Zufriedenheit der Patienten.

In der zweiten Studie waren der Bewusstseinszustand SMB/MCS bei Klinikeinweisung und längere Neurorehabilitation assoziiert mit Überleben und Wiedererlangen des Bewusstseins. Ausmaß der Bewusstseinsstörung und Art der Hirnschädigung waren assoziiert mit dem Wiedererlangen von Bewusstsein. Alter bei Ereignis war assoziiert mit Überleben. Die Mehrheit der Patienten hatte in den Studiauswertungen eine normwertige gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Conclusio

Die Versorgung von Patienten mit schwerer Hirnschädigung ist mit erheblichen physischen und psychischen Belastungen verbunden. Auch viele Jahre nach der Verletzung zeigen Angehörige körperliche Beschwerden und emotionale Probleme. Nach einer mittleren Zeitspanne von 18 Jahren nach dem zerebralen Ereignis ist die Lebensqualität weiterhin reduziert. Die Belastung durch die Pflege darf im Langzeitverlauf nicht unterschätzt werden. Neben dem Patientenwohl muss auch die Situation der Angehörigen im Blick behalten werden und kontinuierliche Unterstützung ist notwendig.

Betrachtet man das Patientenkollektiv der zweiten Arbeit, erlangte ein signifikanter Teil das Bewusstsein wieder und die Mehrheit erreichte, trotz niedriger funktioneller Unabhängigkeit, eine durchschnittliche gesundheitsbezogene Lebensqualität. Dies ist ein möglicher Hinweis für das sogenannte „Zufriedenheitsparadox“, kann aber auch Ausdruck der gestörten Wahrnehmung der Patienten für die eigenen Defizite sein (Anosognosie).

Die Ergebnisse beider Studien zeigen die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zur Lebensqualität von Patienten nach schwerer Hirnschädigung, insbesondere durch Untersuchung größerer Patientenkollektiven.

5 Quellenangabe

1. Te Ao B, Tobias M, Ameratunga S, et al. Burden of Traumatic Brain Injury in New Zealand: Incidence, Prevalence and Disability-Adjusted Life Years. *Neuroepidemiology* 2015;44:255-61.
2. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta neurochirurgica* 2006;148:255-68; discussion 68.
3. Brazinova A, Rehorcikova V, Taylor MS, et al. Epidemiology of Traumatic Brain Injury in Europe: A Living Systematic Review. *Journal of neurotrauma* 2016.
4. Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, Gururaj G, Kobusingye OC. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective. *NeuroRehabilitation* 2007;22:341-53.
5. Degeneffe CE. Family caregiving and traumatic brain injury. *Health & social work* 2001;26:257-68.
6. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Santoro L, Trojano L. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 2010;75:239-45.
7. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC medicine* 2010;8:68.
8. Katz DI, Polyak M, Coughlan D, Nichols M, Roche A. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up. *Progress in brain research* 2009;177:73-88.
9. Bender A, Jox R, Grill E, Straube A, Lule D. Wachkoma und minimaler Bewusstseinszustand. *Deutsches Ärzteblatt* 2015;Jg. 112, Heft 14.
10. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2004;85:2020-9.
11. Medical aspects of the persistent vegetative state (2). The Multi-Society Task Force on PVS. *The New England journal of medicine* 1994;330:1572-9.
12. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-53.
13. Klein AM, Howell K, Vogler J, Grill E, Straube A, Bender A. Rehabilitation outcome of unconscious traumatic brain injury patients. *Journal of neurotrauma* 2013.
14. Howell K, Grill E, Klein AM, Straube A, Bender A. Rehabilitation outcome of anoxic-ischaemic encephalopathy survivors with prolonged disorders of consciousness. *Resuscitation* 2013;84:1409-15.
15. Gupta A, Taly AB. Functional outcome following rehabilitation in chronic severe traumatic brain injury patients: A prospective study. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2012;15:120-4.

16. Rivera P, Elliott TR, Berry JW, Grant JS, Oswald K. Predictors of caregiver depression among community-residing families living with traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation* 2007;22:3-8.
17. Marwit SJ, Kaye PN. Measuring grief in caregivers of persons with acquired brain injury. *Brain injury : [BI]* 2006;20:1419-29.
18. Perlesz A, Kinsella G, Crowe S. Psychological distress and family satisfaction following traumatic brain injury: injured individuals and their primary, secondary, and tertiary carers. *The Journal of head trauma rehabilitation* 2000;15:909-29.
19. Kolakowsky-Hayner SA, Miner KD, Kreutzer JS. Long-term life quality and family needs after traumatic brain injury. *The Journal of head trauma rehabilitation* 2001;16:374-85.
20. Harding R, Gao W, Jackson D, Pearson C, Murray J, Higginson IJ. Comparative Analysis of Informal Caregiver Burden in Advanced Cancer, Dementia, and Acquired Brain Injury. *Journal of pain and symptom management* 2015;50:445-52.
21. Sales E. Family burden and quality of life. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 2003;12 Suppl 1:33-41.
22. Bugge C, Alexander H, Hagen S. Stroke patients' informal caregivers. Patient, caregiver, and service factors that affect caregiver strain. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999;30:1517-23.
23. Kreutzer JS, Gervasio AH, Camplair PS. Patient correlates of caregivers' distress and family functioning after traumatic brain injury. *Brain injury : [BI]* 1994;8:211-30.
24. Allen K, Linn RT, Guitierrez H, al e. Family burden following traumatic brain injury. *Rehabilitation Psychology* 1994;39:29-48.
25. Smeets SM, van Heugten CM, Geboers JF, Visser-Meily JM, Schepers VP. Respite care after acquired brain injury: the well-being of caregivers and patients. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2012;93:834-41.
26. McPherson KM, Pentland B, McNaughton HK. Brain injury - the perceived health of carers. *Disability and rehabilitation* 2000;22:683-9.
27. Verhaeghe S, Defloor T, Grypdonck M. Stress and coping among families of patients with traumatic brain injury: a review of the literature. *Journal of clinical nursing* 2005;14:1004-12.
28. Gervasio AH, Kreutzer JS. Kinship and family members' psychological distress after traumatic brain injury: a large sample study. *The Journal of head trauma rehabilitation* 1997;12:14-26.
29. Kreutzer JS, Gervasio AH, Camplair PS. Primary caregivers' psychological status and family functioning after traumatic brain injury. *Brain injury : [BI]* 1994;8:197-210.
30. Hassan ST, Khaw WF, Rosna AR, Husna J. Traumatic brain injury: caregivers' problems and needs. *JNMA; journal of the Nepal Medical Association* 2011;51:53-5.

31. Zhang X, Sun Q, Wu M, Xia G. Health-related quality of life after stroke: a 2-year prospective cohort study in Wuhan, China. *The International journal of neuroscience* 2013;123:138-41.
32. Arango-Lasprilla JC, Krch D, Drew A, De Los Reyes Aragon CJ, Stevens LF. Health-related quality of life of individuals with traumatic brain injury in Barranquilla, Colombia. *Brain injury : [BI]* 2012;26:825-33.
33. Guillamondegui OD, Montgomery SA, Phibbs FT, et al. *Traumatic Brain Injury and Depression*. Rockville (MD)2011.
34. Jaracz K, Kozubski W. [Quality of life after traumatic brain injury]. *Neurologia i neurochirurgia polska* 2008;42:525-35.
35. Schonberger M, Ponsford J, Olver J, Ponsford M. A longitudinal study of family functioning after TBI and relatives' emotional status. *Neuropsychological rehabilitation* 2010;20:813-29.

6 Appendix

6.1 Erster Artikel:

Vogler J, Klein AM, Bender A. Long-term health-related quality-of-life in patients with acquired Brain injury and their caregivers. Brain injury 2014

Brain Inj. 2014;28(11):1381-8. doi: 10.3109/02699052.2014.919536.

<https://doi.org/10.3109/02699052.2014.919536>

6.2 Zweiter Artikel:

Lopez-Rolon A, Vogler J, Howell K, Shock J, Czermak S, Heck S, Straube A, Bender A. Severe Disorders of Consciousness after Acquired Brain Injury: A Single-Centre Long-Term Follow-up Study. NeuroRehabilitation 2017

NeuroRehabilitation. 2017;40(4):509-517. doi: 10.3233/NRE-171438.

<https://doi.org/10.3233/nre-171438>

7 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr.med. Andreas Bender, für seine große Geduld und Unterstützung über die ganze Zeit hinweg.

Ein herzliches Dankeschön geht an Herrn Alex Lopez-Rolon für seine Zeit und die viele Arbeit, sowie Frau Dr. rer. biol. hum. Anke-Maria Klein für die ungemeine Unterstützung und Hilfe am ersten Paper.

Und vor allem geht mein Dank an meine Familie und meine Mädels, die nie aufgehört haben an die Verwirklichung meiner Doktorarbeit zu glauben und mich zu jeder Tages- und Nachtzeit unterstützt haben.

"Wenn das Gehirn des Menschen so einfach wäre, dass wir es verstehen könnten, dann wären wir so dumm, dass wir es doch nicht verstehen würden."

Jostein Gaarder, in „Sofies Welt“