

Mit Videos

Uwe Klaus Zettl Jörn Peter Sieb (Hrsg.)

# Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen

## STATE OF THE ART

2025/26

7. Auflage

**Leseprobe**



Urban & Fischer

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                         |           |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--|--|
| <b>Prolog: Translationale neurologische Forschung – From Bench to Bedside</b>           | <b>1</b>  |  |  |
| Ulrich Dirnagl                                                                          |           |  |  |
| Hindernisse auf dem Weg vom Labor zum Patientenbett                                     | 2         |  |  |
| Biologische Komplexität und Krankheitsmodellierung                                      | 2         |  |  |
| Replikationskrise und Metaforschung                                                     | 3         |  |  |
| Mangelnde interne Validität und Studienqualität                                         | 3         |  |  |
| Statistikprobleme und unangemessene analytische Flexibilität                            | 4         |  |  |
| Geringe externe und Konstrukt-Validität                                                 | 5         |  |  |
| Publikationbias                                                                         | 6         |  |  |
| Schlussfolgerung                                                                        | 6         |  |  |
| <b>1 Zerebrovaskuläre Erkrankungen</b>                                                  | <b>9</b>  |  |  |
| <b>1.1 Ischämischer Schlaganfall</b>                                                    | <b>10</b> |  |  |
| Benedikt Frank, Martin Köhrmann und Christoph Kleinschnitz                              |           |  |  |
| 1.1.1 Einleitung                                                                        | 10        |  |  |
| 1.1.2 Epidemiologie                                                                     | 11        |  |  |
| 1.1.3 Symptome                                                                          | 12        |  |  |
| 1.1.4 Akutdiagnostik                                                                    | 12        |  |  |
| 1.1.5 Akuttherapie                                                                      | 13        |  |  |
| 1.1.6 Ursachenabklärung                                                                 | 19        |  |  |
| 1.1.7 Sekundärprävention                                                                | 21        |  |  |
| <b>1.2 Intrazerebrale Blutung</b>                                                       | <b>23</b> |  |  |
| Benedikt Frank, Martin Köhrmann und Christoph Kleinschnitz                              |           |  |  |
| 1.2.1 Einleitung                                                                        | 23        |  |  |
| 1.2.2 Diagnostik                                                                        | 24        |  |  |
| 1.2.3 Therapie                                                                          | 24        |  |  |
| 1.2.4 Sekundärprävention                                                                | 26        |  |  |
| <b>1.3 Subarachnoidalblutung</b>                                                        | <b>27</b> |  |  |
| Bessime Bozkurt, Martin Köhrmann und Christoph Kleinschnitz                             |           |  |  |
| 1.3.1 Einleitung                                                                        | 27        |  |  |
| 1.3.2 Einteilung                                                                        | 27        |  |  |
| 1.3.3 Symptome                                                                          | 27        |  |  |
| 1.3.4 Ätiologie                                                                         | 27        |  |  |
| 1.3.5 Diagnostik                                                                        | 28        |  |  |
| 1.3.6 Therapie                                                                          | 28        |  |  |
| <b>1.4 Sinus- und Hirnvenenthrombose</b>                                                | <b>29</b> |  |  |
| Bessime Bozkurt, Martin Köhrmann und Christoph Kleinschnitz                             |           |  |  |
| 1.4.1 Einleitung                                                                        | 29        |  |  |
| 1.4.2 Symptome                                                                          | 30        |  |  |
| 1.4.3 Ätiologie                                                                         | 30        |  |  |
| 1.4.4 Diagnostik                                                                        | 31        |  |  |
| 1.4.5 Therapie                                                                          | 31        |  |  |
| <b>2 Vaskulitiden</b>                                                                   | <b>35</b> |  |  |
| Peter Berlit, Daniel Strunk und Markus Krämer                                           |           |  |  |
| 2.1 Einführung                                                                          | 36        |  |  |
| 2.2 Klassifikation                                                                      | 37        |  |  |
| 2.3 Klinik                                                                              | 38        |  |  |
| 2.4 Diagnostik                                                                          | 38        |  |  |
| 2.5 Einzelne Krankheitsbilder                                                           | 40        |  |  |
| 2.5.1 Riesenzellarteriitis                                                              | 40        |  |  |
| 2.5.2 Takayasu-Syndrom                                                                  | 41        |  |  |
| 2.5.3 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA)                                              | 42        |  |  |
| 2.5.4 Polyarteriitis nodosa (PAN) und eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) | 42        |  |  |
| 2.5.5 Behçet-Syndrom                                                                    | 43        |  |  |
| 2.5.6 Systemischer Lupus erythematoses (SLE)                                            | 44        |  |  |
| 2.5.7 Primäre Angiitis des zentralen Nervensystems (PACNS)                              | 44        |  |  |
| 2.5.8 Susac-Syndrom                                                                     | 45        |  |  |
| 2.6 Therapie                                                                            | 46        |  |  |
| 2.7 Vaskulitis und Covid-19                                                             | 48        |  |  |
| <b>3 Immunmedierte Erkrankungen des Nervensystems</b>                                   | <b>49</b> |  |  |
| <b>3.1 Multiple Sklerose und verwandte Krankheitsbilder</b>                             | <b>50</b> |  |  |
| Paulus Stefan Rommer und Uwe Klaus Zettl                                                |           |  |  |
| 3.1.1 Einführung                                                                        | 52        |  |  |
| 3.1.2 Multiple Sklerose                                                                 | 52        |  |  |
| 3.1.3 Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD, Devic-Syndrom)                   | 76        |  |  |

|          |                                                                                      |     |          |                                                                               |     |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------|-------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 3.1.4    | Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) ..... | 80  | 4.3.2    | Differenzialdiagnosen der ataktischen Gangstörung .....                       | 150 |
| 3.2      | <b>Andere entzündliche nichtinfektiöse Erkrankungen des Nervensystems</b> ..         | 85  | 4.3.3    | Syringomyelie .....                                                           | 152 |
|          | Thomas Skripuletz und Nora Möhn                                                      |     | <b>5</b> | <b>Periphere Nervenläsionen und Neuropathien</b> .....                        | 155 |
| 3.2.1    | Neurosarkoidose .....                                                                | 85  |          | Christian Bischoff und Wilhelm Schulte-Mattler                                |     |
| 3.2.2    | Neurologische Beteiligung bei Morbus Behçet .....                                    | 89  | 5.1      | Einteilung .....                                                              | 156 |
| 3.2.3    | Aseptische Meningitis .....                                                          | 92  | 5.2      | Mononeuropathien .....                                                        | 156 |
| 3.2.4    | Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) .....                                   | 93  | 5.2.1    | Leitsymptome .....                                                            | 156 |
| 3.2.5    | Andere seltene Enzephalitiden .....                                                  | 96  | 5.2.2    | Häufigkeit .....                                                              | 156 |
| 3.3      | <b>Stiff-Person-Syndrom-Spektrum-Erkrankung</b> .....                                | 99  | 5.2.3    | Diagnostik .....                                                              | 156 |
|          | Lutz Harms                                                                           |     | 5.2.4    | Traumatische Nervenläsionen .....                                             | 157 |
| 3.3.1    | Assoziierte Erkrankungen .....                                                       | 102 | 5.2.5    | Kompressionssyndrome .....                                                    | 158 |
| 3.3.2    | Pathogenese/Pathophysiologie .....                                                   | 102 | 5.2.6    | Engpasssyndrome .....                                                         | 159 |
| 3.3.3    | Diagnostik .....                                                                     | 104 | 5.3      | <b>Polyneuropathien</b> .....                                                 | 161 |
| 3.3.4    | Therapie .....                                                                       | 105 | 5.3.1    | Leitsymptome .....                                                            | 161 |
| 3.4      | <b>Entzündliche Erkrankungen des peripheren Nervensystems</b> .....                  | 108 | 5.3.2    | Häufigkeit .....                                                              | 161 |
|          | Helmar C. Lehmann                                                                    |     | 5.3.3    | Ursachen und Einteilung .....                                                 | 162 |
| 3.4.1    | Einführung .....                                                                     | 108 | 5.3.4    | Diagnostik .....                                                              | 162 |
| 3.4.2    | Guillain-Barré-Syndrom (GBS) .....                                                   | 109 | 5.3.5    | Behandlung .....                                                              | 166 |
| 3.4.3    | Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) .....           | 111 | <b>6</b> | <b>Endplattenerkrankungen</b> .....                                           | 171 |
| 3.4.4    | Multifokale motorische Neuropathie (MMN) .....                                       | 115 |          | Jörn Peter Sieb                                                               |     |
| 3.4.5    | Paraproteinämische Neuropathie .....                                                 | 116 | 6.1      | <b>Myasthenia gravis</b> .....                                                | 172 |
| 3.4.6    | Nichtsystemische vaskulitische Neuropathie (NSVN) .....                              | 118 | 6.1.1    | Einteilung .....                                                              | 173 |
| <b>4</b> | <b>Rückenmarkerkrankungen</b> .....                                                  | 121 | 6.1.2    | Diagnostik .....                                                              | 177 |
|          | Ines Sophie Schädlich und Tim Magnus                                                 |     | 6.1.3    | Assoziierte Erkrankungen .....                                                | 178 |
| 4.1      | <b>Klinisches Syndrom</b> .....                                                      | 121 | 6.1.4    | Therapie .....                                                                | 178 |
| 4.1.1    | Komplettes Querschnittsyndrom .....                                                  | 122 | 6.2      | <b>Lambert-Eaton-myasthenisches Syndrom (LEMS) und Botulismus</b> ...         | 186 |
| 4.1.2    | Inkomplettes Querschnittsyndrom .....                                                | 125 | 6.2.1    | Lambert-Eaton-myasthenisches Syndrom (LEMS) .....                             | 187 |
| 4.2      | <b>Akute Rückenmarkschädigung</b> .....                                              | 126 | 6.2.2    | Botulismus .....                                                              | 190 |
| 4.2.1    | Einführung .....                                                                     | 126 | 6.3      | <b>Kongenitale Myasthenie-Syndrome</b> ..                                     | 192 |
| 4.2.2    | Akute traumatische Rückenmarkverletzung .....                                        | 126 | 6.3.1    | Klinisches Bild .....                                                         | 193 |
| 4.2.3    | Vaskuläre Rückenmarkschädigung ...                                                   | 136 | 6.3.2    | Zusatzdiagnostik .....                                                        | 193 |
| 4.2.4    | Transverse Myelitis .....                                                            | 143 | 6.3.3    | Therapie .....                                                                | 196 |
| 4.3      | <b>Chronische Rückenmarkerkrankungen</b> .....                                       | 145 | <b>7</b> | <b>Muskelerkrankungen</b> .....                                               | 201 |
| 4.3.1    | Zervikale spondylotische Myelopathie                                                 | 145 | 7.1      | <b>Idiopathische inflammatorische Myopathien und seltene Myositiden</b> ..... | 201 |
|          |                                                                                      |     |          | Benedikt Schoser und Werner Stenzel                                           |     |
|          |                                                                                      |     | 7.1.1    | Einführung .....                                                              | 202 |
|          |                                                                                      |     | 7.1.2    | Idiopathische inflammatorische Myopathien .....                               | 202 |

|          |                                                                     |     |           |                                                                                                             |     |
|----------|---------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.1.3    | Einteilung und Klassifikation der Myositiden . . . . .              | 203 | 9.5.4     | Autosomal rezessive Ataxien . . . . .                                                                       | 293 |
| 7.1.4    | Seltene Myositiden . . . . .                                        | 211 | 9.5.5     | Erworbene Ataxien . . . . .                                                                                 | 295 |
| 7.2      | <b>Andere Muskelerkrankungen</b> . . . . .                          | 213 | <b>10</b> | <b>Epilepsien</b> . . . . .                                                                                 | 297 |
|          | Ilka Schneider, Jörn Peter Sieb und Jens Schmidt                    |     |           | Andreas Schulze-Bonhage                                                                                     |     |
| 7.2.1    | Einführung . . . . .                                                | 214 | 10.1      | Einführung . . . . .                                                                                        | 298 |
| 7.2.2    | Toxische Myopathien . . . . .                                       | 214 | 10.2      | Einteilung . . . . .                                                                                        | 298 |
| 7.2.3    | Muskeldystrophien . . . . .                                         | 218 | 10.3      | Inzidenz und Prävalenz . . . . .                                                                            | 300 |
| 7.2.4    | Kongenitale Muskeldystrophien und Myopathien . . . . .              | 225 | 10.4      | Diagnostik . . . . .                                                                                        | 301 |
| 7.2.5    | Myotone Erkrankungen und periodische Lähmungen . . . . .            | 226 | 10.4.1    | Anamnese . . . . .                                                                                          | 301 |
| 7.2.6    | Metabolische Myopathien . . . . .                                   | 230 | 10.4.2    | Apparative Diagnostik . . . . .                                                                             | 302 |
| <b>8</b> | <b>Motoneuronerkrankungen</b> . . . . .                             | 235 | 10.4.3    | Weitere Untersuchungen . . . . .                                                                            | 303 |
|          | Andreas Hermann und Marcel Naumann                                  |     | 10.5      | Therapie . . . . .                                                                                          | 304 |
| 8.1      | Einführung . . . . .                                                | 236 | 10.5.1    | Pharmakotherapie . . . . .                                                                                  | 304 |
| 8.2      | Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) . . . . .                          | 237 | 10.5.2    | Anfallsprophylaxe . . . . .                                                                                 | 305 |
| 8.2.1    | ALS als motorisches Syndrom . . . . .                               | 237 | 10.5.3    | Therapie des Status epilepticus . . . . .                                                                   | 307 |
| 8.2.2    | ALS als frontotemporales Syndrom . . . . .                          | 243 | 10.5.4    | Epilepsiechirurgie . . . . .                                                                                | 308 |
| 8.2.3    | Diagnostik der ALS . . . . .                                        | 246 | 10.5.5    | Stimulationsbehandlung . . . . .                                                                            | 308 |
| 8.2.4    | Genetik der ALS . . . . .                                           | 248 | 10.5.6    | Diätetische Behandlung . . . . .                                                                            | 309 |
| 8.2.5    | Molekulare Pathophysiologie der ALS . . . . .                       | 249 | 10.5.7    | Immunologische Behandlung . . . . .                                                                         | 309 |
| 8.2.6    | Molekulare Neuropathologie der ALS . . . . .                        | 251 | 10.6      | Komorbiditäten . . . . .                                                                                    | 310 |
| 8.2.7    | Therapie der ALS . . . . .                                          | 253 | 10.7      | Sozialmedizinische Aspekte . . . . .                                                                        | 310 |
| 8.3      | 5q-assoziierte spinale Muskelatrophien (SMA) . . . . .              | 260 | <b>11</b> | <b>Leukodystrophien</b> . . . . .                                                                           | 313 |
| <b>9</b> | <b>Bewegungsstörungen und Erkrankungen des Kleinhirns</b> . . . . . | 265 |           | Wolfgang Köhler                                                                                             |     |
|          | Christiana Franke, Alexander Storch und Christoph Kamm              |     | 11.1      | Einführung . . . . .                                                                                        | 314 |
| 9.1      | Einführung . . . . .                                                | 268 | 11.2      | Einteilung . . . . .                                                                                        | 315 |
| 9.2      | Parkinson-Syndrome (akinetisch-rigide Syndrome) . . . . .           | 268 | 11.3      | Klinisches Bild . . . . .                                                                                   | 315 |
| 9.2.1    | Parkinson-Krankheit . . . . .                                       | 271 | 11.3.1    | Extrazerebrale Symptome . . . . .                                                                           | 319 |
| 9.2.2    | Atypische Parkinson-Syndrome . . . . .                              | 280 | 11.4      | Diagnostik . . . . .                                                                                        | 319 |
| 9.3      | Tremor . . . . .                                                    | 283 | 11.4.1    | Radiologische Diagnostik . . . . .                                                                          | 319 |
| 9.3.1    | Essenzieller Tremor . . . . .                                       | 283 | 11.4.2    | Biochemische und molekulargenetische Diagnostik . . . . .                                                   | 323 |
| 9.4      | Hyperkinetische Bewegungsstörungen . . . . .                        | 286 | 11.5      | Differenzialdiagnostik . . . . .                                                                            | 323 |
| 9.4.1    | Huntington-Erkrankung . . . . .                                     | 286 | 11.6      | Therapie . . . . .                                                                                          | 323 |
| 9.4.2    | Dystonien . . . . .                                                 | 289 | 11.6.1    | Symptomatische Therapien . . . . .                                                                          | 324 |
| 9.5      | Erkrankungen des Kleinhirns . . . . .                               | 290 | 11.6.2    | Metabolische Therapien . . . . .                                                                            | 324 |
| 9.5.1    | Diagnostik . . . . .                                                | 290 | 11.6.3    | Zellbasierte Therapien . . . . .                                                                            | 325 |
| 9.5.2    | Therapie . . . . .                                                  | 290 | <b>12</b> | <b>Angeborene Stoffwechsel- und Speichererkrankungen</b> . . . . .                                          | 327 |
| 9.5.3    | Spinozerebelläre Ataxien . . . . .                                  | 292 |           | Wolfgang Köhler                                                                                             |     |
|          |                                                                     |     | 12.1      | Diagnostik . . . . .                                                                                        | 328 |
|          |                                                                     |     | 12.1.1    | Allgemeines Vorgehen bei V.a. eine angeborene Stoffwechselerkrankung . . . . .                              | 328 |
|          |                                                                     |     | 12.1.2    | Laboruntersuchungen, Genetik und Belastungstests bei V.a. auf angeborene Stoffwechselerkrankungen . . . . . | 329 |

|           |                                                                             |            |           |                                                                                      |            |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 12.1.3    | Bildgebung bei V.a. angeborene Stoffwechselerkrankungen . . . . .           | 332        | 13.7.3    | Enterovirusenzephalitis. . . . .                                                     | 367        |
| 12.2      | Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel. . . . .                              | 333        | 13.7.4    | Akute Masernenzephalitis . . . . .                                                   | 367        |
| 12.3      | Störungen des Stoffwechsels von Aminosäuren und organischen Säuren. . . . . | 333        | 13.7.5    | Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) . . . . .                             | 368        |
| 12.4      | Störungen der mitochondrialen oxidativen Phosphorylierung. . . . .          | 337        | 13.7.6    | Bornavirus (BDV) . . . . .                                                           | 368        |
| 12.5      | Störungen des Fettsäure- und Glycerinstoffwechsels . . . . .                | 339        | 13.7.7    | Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2 (SARS-CoV-2, COVID-19). . . . . | 369        |
| 12.6      | Lysosomale Speicherkrankheiten . . . . .                                    | 339        | 13.8      | Reisemedizin/Tropenmedizin. . . . .                                                  | 377        |
| <b>13</b> | <b>Neuroinfektiologie. . . . .</b>                                          | <b>345</b> | 13.8.1    | Einleitung . . . . .                                                                 | 378        |
|           | Uta Meyding-Lamadé, Eva Maria Craemer und Peter Berlit                      |            | 13.8.2    | Dengue-Virus (DENV). . . . .                                                         | 380        |
| 13.1      | Einführung . . . . .                                                        | 347        | 13.8.3    | Japanisches Enzephalitis-B-Virus (JEV) . . . . .                                     | 380        |
| 13.1.1    | Bakterielle Meningitis. . . . .                                             | 347        | 13.8.4    | West-Nil-Virus (WNV). . . . .                                                        | 381        |
| 13.1.2    | Virale Meningitis/Meningoenzephalitis . . . . .                             | 348        | 13.8.5    | Zika-Virus (ZIKV) . . . . .                                                          | 382        |
| 13.2      | Bakterielle Erkrankungen . . . . .                                          | 348        | 13.8.6    | Chikungunya-Virus (CHIKV) . . . . .                                                  | 382        |
| 13.2.1    | Einführung. . . . .                                                         | 348        | 13.8.7    | Zeitverschiebung . . . . .                                                           | 383        |
| 13.2.2    | Klinik. . . . .                                                             | 349        | 13.8.8    | Höhenunterschiede und Auswirkungen auf Pumpensysteme . . . . .                       | 384        |
| 13.2.3    | Diagnostik. . . . .                                                         | 350        | 13.8.9    | Höhenkrankheit . . . . .                                                             | 385        |
| 13.2.4    | Therapie. . . . .                                                           | 352        | 13.8.10   | Dehydratation . . . . .                                                              | 387        |
| 13.3      | Hirnabszess. . . . .                                                        | 353        | 13.8.11   | Diarrhö . . . . .                                                                    | 387        |
| 13.3.1    | Einleitung . . . . .                                                        | 353        | 13.8.12   | Tiefe Beinvenenthrombosen – Reisetrombosen . . . . .                                 | 387        |
| 13.3.2    | Klinik. . . . .                                                             | 354        | <b>14</b> | <b>Neurologische Erkrankungen und Impfungen gegen Infektionskrankheiten. . . . .</b> | <b>389</b> |
| 13.3.3    | Diagnostik. . . . .                                                         | 354        |           | Uwe K. Zettl, Alexander Winkelmann, Paulus S. Rommer und Micha Löbermann             |            |
| 13.3.4    | Therapie. . . . .                                                           | 355        | 14.1      | Einleitung . . . . .                                                                 | 390        |
| 13.4      | Neuroborreliose . . . . .                                                   | 355        | 14.2      | Manifestation der MS nach Infekten oder Impfungen . . . . .                          | 391        |
| 13.4.1    | Diagnostik . . . . .                                                        | 356        | 14.3      | Schubrisiko nach Infekten und Impfungen . . . . .                                    | 392        |
| 13.4.2    | Therapie. . . . .                                                           | 357        | 14.3.1    | Infekte. . . . .                                                                     | 392        |
| 13.4.3    | Prognose . . . . .                                                          | 357        | 14.3.2    | Impfungen. . . . .                                                                   | 392        |
| 13.5      | Tuberkulose/tuberkulöse Meningitis . . . . .                                | 358        | 14.4      | Infekte und Impfungen im Rahmen einer DMT. . . . .                                   | 393        |
| 13.5.1    | Klinik. . . . .                                                             | 358        | 14.4.1    | Infekte. . . . .                                                                     | 393        |
| 13.5.2    | Diagnostik. . . . .                                                         | 358        | 14.4.2    | Impfungen vor DMT. . . . .                                                           | 393        |
| 13.5.3    | Therapie. . . . .                                                           | 359        | 14.4.3    | Wirksamkeit von Impfungen unter DMT . . . . .                                        | 393        |
| 13.5.4    | Komplikationen . . . . .                                                    | 360        | 14.5      | Impfempfehlungen . . . . .                                                           | 395        |
| 13.6      | Virale Erkrankungen des ZNS . . . . .                                       | 360        | 14.5.1    | Hinweise zum praktischen Vorgehen bei Impfungen . . . . .                            | 395        |
| 13.6.1    | Klinik. . . . .                                                             | 360        | 14.5.2    | Spezielle Aspekte zu Impfungen bei MS und NMOSD. . . . .                             | 397        |
| 13.6.2    | Diagnostik. . . . .                                                         | 361        | 14.6      | Impfungen bei weiteren neurologischen Szenarien. . . . .                             | 402        |
| 13.6.3    | Therapie. . . . .                                                           | 362        |           |                                                                                      |            |
| 13.7      | Ausgewählte virale Infektionen des ZNS. . . . .                             | 362        |           |                                                                                      |            |
| 13.7.1    | Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis (HSVE). . . . .                           | 362        |           |                                                                                      |            |
| 13.7.2    | Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME). . . . .                              | 364        |           |                                                                                      |            |

|           |                                                                                      |     |           |                                                         |     |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|---------------------------------------------------------|-----|
| 14.6.1    | Impfungen und weitere neurologische Erkrankungen oder Symptome . . . . .             | 402 | 16.5.1    | Tumorthherapie . . . . .                                | 442 |
| 14.6.2    | Impfstoffsicherheit . . . . .                                                        | 403 | 16.5.2    | Immunsuppression . . . . .                              | 442 |
| 14.6.3    | Abklärung von neurologischen Impfnebenwirkungen . . . . .                            | 404 | 16.5.3    | Supportive Therapie . . . . .                           | 444 |
| <b>15</b> | <b>Neuroonkologie</b> . . . . .                                                      | 407 | <b>17</b> | <b>Demenzerkrankungen</b> . . . . .                     | 445 |
|           | Niklas Schäfer und Ulrich Herrlinger                                                 |     |           | Ingo Kilimann und Stefan Teipel                         |     |
| 15.1      | Einführung . . . . .                                                                 | 408 | 17.1      | Epidemiologie . . . . .                                 | 445 |
| 15.2      | Primäre Hirntumoren . . . . .                                                        | 409 | 17.2      | Diagnostik . . . . .                                    | 446 |
| 15.2.1    | Häufigkeiten . . . . .                                                               | 409 | 17.2.1    | Syndrom und Schweregradeinteilung . . . . .             | 446 |
| 15.2.2    | Meningeome . . . . .                                                                 | 410 | 17.2.2    | Ursachen von Demenzerkrankungen . . . . .               | 447 |
| 15.2.3    | Hypophysenadenome . . . . .                                                          | 411 | 17.2.3    | Diagnostik von Kognitionsstörungen . . . . .            | 448 |
| 15.2.4    | Nervenscheidentumoren . . . . .                                                      | 411 | 17.2.4    | Neuropsychologische Diagnostik . . . . .                | 451 |
| 15.2.5    | Gliome . . . . .                                                                     | 411 | 17.2.5    | Weiterführende technische Diagnostikverfahren . . . . . | 454 |
| 15.2.6    | Ependymome . . . . .                                                                 | 416 | 17.3      | Therapie . . . . .                                      | 459 |
| 15.2.7    | Embryonale Tumoren . . . . .                                                         | 417 | 17.3.1    | Antidementive Pharmakotherapie . . . . .                | 459 |
| 15.2.8    | Andere Tumoren . . . . .                                                             | 417 | 17.3.2    | Krankheitsmodifizierende Therapien . . . . .            | 462 |
| 15.2.9    | Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) . . . . .                                               | 417 | 17.3.3    | Therapie von neuropsychiatrischen Symptomen . . . . .   | 464 |
| 15.3      | Sekundäre Hirntumoren . . . . .                                                      | 418 | 17.3.4    | Neuropsychologische Therapien . . . . .                 | 466 |
| 15.3.1    | Allgemeine Therapieoptionen . . . . .                                                | 419 | 17.3.5    | Dyadische Betrachtung . . . . .                         | 466 |
| 15.3.2    | Therapieoptionen differenziert nach Primärtumor . . . . .                            | 419 | 17.4      | Prophylaxe und Prävention . . . . .                     | 467 |
| 15.4      | Meningeosis neoplastica . . . . .                                                    | 420 | <b>18</b> | <b>Autonomes Nervensystem</b> . . . . .                 | 471 |
| 15.5      | Supportivtherapie . . . . .                                                          | 420 |           | Carl-Albrecht Haensch und Anke Lührs                    |     |
| <b>16</b> | <b>Paraneoplastische Syndrome und antikörpervermittelte Enzephalitiden</b> . . . . . | 423 | 18.1      | Vegetative Diagnostik . . . . .                         | 473 |
|           | Samuel Knauß, Friederike Ufer und Harald Prüb                                        |     | 18.2      | Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom . . . . . | 474 |
| 16.1      | Einleitung und Übersicht . . . . .                                                   | 426 | 18.2.1    | Magenentleerungsstörungen bei POTS . . . . .            | 474 |
| 16.2      | Paraneoplastische neurologische Syndrome . . . . .                                   | 426 | 18.2.2    | Schlaf bei POTS . . . . .                               | 474 |
| 16.2.1    | Pathophysiologie . . . . .                                                           | 427 | 18.2.3    | Genetik und Immunologie . . . . .                       | 475 |
| 16.2.2    | Klinische Syndrome . . . . .                                                         | 429 | 18.3      | Parkinson-Syndrome . . . . .                            | 475 |
| 16.3      | Antikörpervermittelte Enzephalitiden . . . . .                                       | 432 | 18.3.1    | Orthostatische Hypotonie . . . . .                      | 475 |
| 16.3.1    | Pathophysiologie . . . . .                                                           | 432 | 18.3.2    | Olfaktorische Störungen bei Parkinson . . . . .         | 476 |
| 16.3.2    | Spezifische antikörpervermittelte Enzephalitiden . . . . .                           | 434 | 18.3.3    | Darmmotilitätsstörungen bei Parkinson . . . . .         | 476 |
| 16.4      | Diagnostik . . . . .                                                                 | 437 | 18.3.4    | Liegendhypertonie . . . . .                             | 476 |
| 16.4.1    | Anamnese und klinische Untersuchung . . . . .                                        | 439 | 18.3.5    | Multisystematrophie (MSA) . . . . .                     | 477 |
| 16.4.2    | Apparative Diagnostik . . . . .                                                      | 439 | 18.4      | Autonomes Nervensystem und Schlaganfall . . . . .       | 477 |
| 16.4.3    | Antikörperdiagnostik . . . . .                                                       | 440 | 18.5      | Autonome Störungen und Schlaf . . . . .                 | 478 |
| 16.4.4    | Tumorsuche . . . . .                                                                 | 441 | 18.6      | Post- und Long-Covid . . . . .                          | 479 |
| 16.5      | Therapie . . . . .                                                                   | 442 | 18.7      | Erektile Dysfunktion . . . . .                          | 479 |
|           |                                                                                      |     | 18.7.1    | Therapie . . . . .                                      | 480 |
|           |                                                                                      |     | 18.8      | Neurogene Blasenentleerungsstörungen . . . . .          | 480 |
|           |                                                                                      |     | 18.8.1    | Pathophysiologie . . . . .                              | 480 |

|           |                                                                               |     |           |                                                                                              |     |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 18.8.2    | Diagnostik . . . . .                                                          | 481 | 20.1.2    | Klinische Untersuchung und Diagnostik<br>von Augenbewegungsstörungen. . . . .                | 508 |
| 18.8.3    | Einzelne Krankheitsbilder . . . . .                                           | 482 | 20.1.3    | Sakkadenstörungen . . . . .                                                                  | 514 |
| 18.9      | <b>Neues zu therapeutischen und<br/>diagnostischen Möglichkeiten. . . . .</b> | 484 | 20.1.4    | Störungen von Augenfolgebewegungen<br>und optokinetischem Nystagmus<br>(OKN) . . . . .       | 522 |
| 18.9.1    | Midodrin . . . . .                                                            | 484 | 20.1.5    | Infranukleare<br>Augenbewegungsstörungen. . . . .                                            | 525 |
| 18.9.2    | Droxidopa . . . . .                                                           | 484 | 20.1.6    | Therapie von<br>Augenbewegungsstörungen. . . . .                                             | 528 |
| 18.9.3    | Hautbiopsie . . . . .                                                         | 485 | 20.2      | <b>Zerebrale Sehstörungen . . . . .</b>                                                      | 529 |
| 18.9.4    | Fragebogen zur orthostatischen<br>Hypotonie . . . . .                         | 485 |           | Björn Machner                                                                                |     |
| <b>19</b> | <b>Schlafstörungen . . . . .</b>                                              | 487 | 20.2.1    | Einführung. . . . .                                                                          | 529 |
|           | Anna Heidbreder und Peter Young                                               |     | 20.2.2    | Homonyme Gesichtsfeldausfälle . . . . .                                                      | 530 |
| 19.1      | <b>Einführung . . . . .</b>                                                   | 488 | 20.2.3    | Räumlicher Neglect . . . . .                                                                 | 532 |
| 19.2      | <b>Insomnie . . . . .</b>                                                     | 488 | 20.2.4    | Balint-Syndrom . . . . .                                                                     | 538 |
| 19.2.1    | Diagnostik . . . . .                                                          | 489 | 20.2.5    | Anton-Syndrom . . . . .                                                                      | 538 |
| 19.2.2    | Therapie. . . . .                                                             | 490 | 20.2.6    | Visuelle Agnosie. . . . .                                                                    | 538 |
| 19.2.3    | Komorbide Insomnien. . . . .                                                  | 490 | 20.3      | <b>Pupillenstörungen. . . . .</b>                                                            | 539 |
| 19.3      | <b>Schlafbezogene Atmungsstörungen .</b>                                      | 491 |           | Helmut Wilhelm und Wolfgang Heide                                                            |     |
| 19.3.1    | Diagnostik . . . . .                                                          | 491 | 20.3.1    | Anatomische Grundlagen. . . . .                                                              | 539 |
| 19.3.2    | Obstruktive Schlafapnoe. . . . .                                              | 491 | 20.3.2    | Die Untersuchung der normalen<br>Pupille . . . . .                                           | 540 |
| 19.3.3    | Zentrale Schlafapnoe . . . . .                                                | 492 | 20.3.3    | Anisokorie mit normaler Lichtreaktion                                                        | 541 |
| 19.3.4    | Schlafbezogene<br>Hypoventilationsstörung. . . . .                            | 493 | 20.3.4    | Gestörte Lichtreaktion . . . . .                                                             | 542 |
| 19.4      | <b>Zentrale Störungen mit<br/>Hypersomnolenz . . . . .</b>                    | 493 | <b>21</b> | <b>Schmerz. . . . .</b>                                                                      | 545 |
| 19.4.1    | Narkolepsie . . . . .                                                         | 493 | 21.1      | <b>Grundlagen der Schmerzphysiologie</b>                                                     | 546 |
| 19.4.2    | Idiopathische Hypersomnie. . . . .                                            | 495 |           | Walter Zieglgänsberger† und Herta Flor                                                       |     |
| 19.4.3    | Periodische Hypersomnie<br>(Kleine-Levin-Syndrom). . . . .                    | 496 | 21.2      | <b>Nozizeption und Schmerz . . . . .</b>                                                     | 547 |
| 19.5      | <b>Parasomnien . . . . .</b>                                                  | 496 |           | Walter Zieglgänsberger† und Herta Flor                                                       |     |
| 19.5.1    | Non-REM-Parasomnien . . . . .                                                 | 497 | 21.3      | <b>Funktionelle und strukturelle<br/>Veränderungen – neuronale<br/>Plastizität . . . . .</b> | 547 |
| 19.5.2    | REM-Parasomnien . . . . .                                                     | 498 |           | Walter Zieglgänsberger† und Herta Flor                                                       |     |
| 19.5.3    | Rezidivierende isolierte<br>Schlafparalysen . . . . .                         | 498 | 21.3.1    | Akuter Schmerz . . . . .                                                                     | 547 |
| 19.5.4    | Alpträume . . . . .                                                           | 499 | 21.3.2    | Nozizeptiver Schmerz . . . . .                                                               | 548 |
| 19.6      | <b>Schlafbezogene motorische<br/>Störungen . . . . .</b>                      | 499 | 21.3.3    | Neuropathischer Schmerz. . . . .                                                             | 548 |
| 19.6.1    | Restless-legs-Syndrom . . . . .                                               | 499 | 21.3.4    | Mixed Pain und noziplastischer<br>Schmerz. . . . .                                           | 551 |
| 19.6.2    | Periodische Beinbewegungen im<br>Schlaf . . . . .                             | 502 | 21.3.5    | Akuter vs. chronischer Schmerz. . . . .                                                      | 552 |
| <b>20</b> | <b>Neuroophthalmologie . . . . .</b>                                          | 505 | 21.3.6    | Chronischer Schmerz und Stress. . . . .                                                      | 553 |
|           | Wolfgang Heide, Björn Machner<br>und Helmut Wilhelm                           |     | 21.4      | <b>Physiologie der Nozizeption . . . . .</b>                                                 | 554 |
| 20.1      | <b>Augenbewegungsstörungen. . . . .</b>                                       | 507 |           | Walter Zieglgänsberger† und Herta Flor                                                       |     |
| 20.1.1    | Einleitung . . . . .                                                          | 507 | 21.4.1    | Afferente Fasern. . . . .                                                                    | 554 |
|           |                                                                               |     | 21.4.2    | Nozizeptoren . . . . .                                                                       | 554 |
|           |                                                                               |     | 21.4.3    | Spannungsgesteuerte Natriumkanäle .                                                          | 554 |

|           |                                                                                              |     |           |                                                                                                                 |     |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 21.4.4    | Veränderungen im peripheren Gewebe . . . . .                                                 | 555 | 22.2.2    | Akute unilaterale Vestibulopathie (AUVP, Neuritis vestibularis) . . . . .                                       | 622 |
| 21.4.5    | Neurotransmitter . . . . .                                                                   | 558 | 22.2.3    | Benigner peripherer paroxysmaler Lageschwindel (BPPV), besser peripherer Lageschwindel (PPV) . . . . .          | 622 |
| 21.4.6    | Spinofugal projizierende Neurone . . . . .                                                   | 559 | 22.2.4    | Morbus Menière (MM) . . . . .                                                                                   | 624 |
| 21.4.7    | WDR-Neurone . . . . .                                                                        | 560 | 22.2.5    | Vestibularisparoxysmie (VP) . . . . .                                                                           | 625 |
| 21.4.8    | Rezeptive Felder . . . . .                                                                   | 560 | 22.2.6    | Syndrom der dritten mobilen Fenster: Bogengangsdehiszenzen/Superior Canal Deshiscence Syndrome (SCDS) . . . . . | 626 |
| 21.4.9    | Deszendierende Bahnsysteme . . . . .                                                         | 561 | 22.3      | <b>Zentrale vestibuläre Syndrome</b> . . . . .                                                                  | 626 |
| 21.4.10   | „Gating“ . . . . .                                                                           | 561 | 22.3.1    | Akutes zentrales vestibuläres Syndrom: Ischämien im Bereich von Hirnstamm oder Kleinhirn . . . . .              | 627 |
| 21.4.11   | Antichronifizierungssysteme . . . . .                                                        | 562 | 22.3.2    | Vestibuläre Migräne (VM) . . . . .                                                                              | 627 |
| 21.4.12   | Dendriten und Spines . . . . .                                                               | 562 | 22.3.3    | „Zerebellärer Schwindel“ . . . . .                                                                              | 628 |
| 21.4.13   | Gliazellen . . . . .                                                                         | 563 | 22.3.4    | Funktioneller Schwindel . . . . .                                                                               | 629 |
| 21.5      | <b>Konsequenzen für Klinik und Praxis</b> Walter Zieglgänsberger <sup>†</sup> und Herta Flor | 563 | <b>23</b> | <b>Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen</b> Regina Trollmann        | 633 |
| 21.5.1    | Operante Konditionierung und belohnungsrelevante neuronale Schaltkreise . . . . .            | 563 | 23.1      | Allgemeine Aspekte zur Transition . . . . .                                                                     | 634 |
| 21.5.2    | Schmerzgedächtnis . . . . .                                                                  | 564 | 23.2      | Nichtinfektiöse inflammatorische Erkrankungen des Zentralnervensystems . . . . .                                | 635 |
| 21.5.3    | Re-Learning . . . . .                                                                        | 567 | 23.2.1    | Multiple Sklerose im Kindesalter . . . . .                                                                      | 635 |
| 21.5.4    | Angstgeprägte Erwartungshaltung . . . . .                                                    | 567 | 23.2.2    | Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) . . . . .                                                          | 638 |
| 21.5.5    | Placebo . . . . .                                                                            | 568 | 23.2.3    | Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (Devic-Syndrom) . . . . .                                            | 640 |
| 21.5.6    | Schlaf . . . . .                                                                             | 568 | 23.2.4    | Autoimmune Enzephalitiden . . . . .                                                                             | 642 |
| 21.5.7    | Transkranielle Stimulation . . . . .                                                         | 569 | 23.3      | <b>Epilepsiesyndrome bei Jugendlichen am Übergang in die Erwachsenenneurologie</b> . . . . .                    | 645 |
| 21.5.8    | Perioperative Schmerztherapie . . . . .                                                      | 569 | 23.3.1    | Einführung . . . . .                                                                                            | 645 |
| 21.6      | <b>Neuropathischer Schmerz</b> Frank Block                                                   | 570 | 23.3.2    | Epilepsie bei tuberöser Sklerose . . . . .                                                                      | 646 |
| 21.6.1    | Grundsätzliches . . . . .                                                                    | 570 | 23.3.3    | Genetische generalisierte Epilepsiesyndrome (Auswahl) . . . . .                                                 | 647 |
| 21.6.2    | Einführung . . . . .                                                                         | 570 | 23.3.4    | Fokale Epilepsiesyndrome (Auswahl) . . . . .                                                                    | 649 |
| 21.6.3    | Klinik . . . . .                                                                             | 570 | 23.3.5    | Epileptische Enzephalopathien . . . . .                                                                         | 650 |
| 21.6.4    | Diagnostik . . . . .                                                                         | 571 | 23.4      | <b>Neuromuskuläre Erkrankungen</b> . . . . .                                                                    | 651 |
| 21.6.5    | Therapie . . . . .                                                                           | 571 | 23.4.1    | Einführung . . . . .                                                                                            | 651 |
| 21.7      | <b>Kopf- und Gesichtsschmerz</b> Tim Patrick Jürgens und Florian Rimmele                     | 575 | 23.4.2    | Muskeldystrophie Typ Duchenne . . . . .                                                                         | 651 |
| 21.7.1    | Systematik und Diagnostik . . . . .                                                          | 577 | 23.4.3    | Morbus Pompe . . . . .                                                                                          | 653 |
| 21.7.2    | Migräne . . . . .                                                                            | 579 | 23.4.4    | Spinale Muskelatrophie . . . . .                                                                                | 654 |
| 21.7.3    | Kopfschmerz vom Spannungstyp . . . . .                                                       | 597 |           |                                                                                                                 |     |
| 21.7.4    | Trigemino-autonome Kopfschmerzen . . . . .                                                   | 599 |           |                                                                                                                 |     |
| 21.7.5    | Neuropathien und Gesichtsschmerz . . . . .                                                   | 608 |           |                                                                                                                 |     |
| 21.7.6    | Weitere Kopschmerzsyndrome . . . . .                                                         | 613 |           |                                                                                                                 |     |
| <b>22</b> | <b>Schwindel</b> Michael Strupp                                                              | 617 |           |                                                                                                                 |     |
| 22.1      | <b>Diagnosestellung beim Leitsymptom Schwindel</b> . . . . .                                 | 618 |           |                                                                                                                 |     |
| 22.1.1    | Anamnese . . . . .                                                                           | 618 |           |                                                                                                                 |     |
| 22.1.2    | Klinische Untersuchung . . . . .                                                             | 620 |           |                                                                                                                 |     |
| 22.2      | <b>Periphere vestibuläre Schwindelsyndrome</b> . . . . .                                     | 621 |           |                                                                                                                 |     |
| 22.2.1    | Bilaterale Vestibulopathie (BVP) . . . . .                                                   | 621 |           |                                                                                                                 |     |

|           |                                                                                                     |     |           |                                                                        |     |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>24</b> | <b>Neurogeriatrie</b> . . . . .                                                                     | 659 | 26.6.2    | Hydrozephalus . . . . .                                                | 695 |
|           | Richard Dodel                                                                                       |     | 26.6.3    | Endokrinologische Störungen . . . . .                                  | 695 |
| 24.1      | Einführung . . . . .                                                                                | 660 | 26.6.4    | Entzündungen . . . . .                                                 | 695 |
| 24.2      | Geriatrisches Assessment . . . . .                                                                  | 660 | 26.6.5    | Anfälle . . . . .                                                      | 695 |
| 24.2.1    | Interdisziplinäre Behandlung im<br>geriatrischen Team . . . . .                                     | 663 | 26.6.6    | Gerinnungsstörungen . . . . .                                          | 696 |
| 24.3      | Grundlagen der Arzneimitteltherapie<br>bei älteren Patienten . . . . .                              | 663 | 26.6.7    | Heterotope Ossifikationen . . . . .                                    | 696 |
| 24.3.1    | Pharmakologisch relevante<br>Altersveränderungen . . . . .                                          | 664 | 26.6.8    | Langzeitfolgen . . . . .                                               | 696 |
| 24.4      | Intellektueller Abbau . . . . .                                                                     | 665 | 26.7      | Rechnergestützte<br>Prognoseabschätzung . . . . .                      | 696 |
| 24.5      | Immobilität . . . . .                                                                               | 667 | 26.8      | Biomarker . . . . .                                                    | 697 |
| 24.5.1    | Sarkopenie . . . . .                                                                                | 667 | 26.9      | Neurorehabilitation und<br>soziale Teilhabe . . . . .                  | 697 |
| 24.5.2    | Frailty . . . . .                                                                                   | 669 | 26.10     | Gehirnerschütterung/Concussion/<br>Mild TBI . . . . .                  | 698 |
| 24.6      | Instabilität . . . . .                                                                              | 671 | 26.11     | Chronisch subdurale Hämatome<br>(cSDH) . . . . .                       | 698 |
| <b>25</b> | <b>Polypharmazie</b> . . . . .                                                                      | 675 | <b>27</b> | <b>Spezielle neurochirurgische<br/>Aspekte</b> . . . . .               | 701 |
|           | Niklas Frahm, Michael Hecker<br>und Uwe Klaus Zettl                                                 |     |           | Ulf Nestler und Jürgen Meixensberger                                   |     |
| 25.1      | Einführung . . . . .                                                                                | 676 | 27.1      | Spinale Neurochirurgie . . . . .                                       | 702 |
| 25.2      | Definition . . . . .                                                                                | 676 | 27.1.1    | Bandscheibenvorfälle . . . . .                                         | 702 |
| 25.3      | Polypharmazie in der Neurologie . . . . .                                                           | 677 | 27.1.2    | Spinalkanalstenose . . . . .                                           | 702 |
| 25.3.1    | Multiple Sklerose . . . . .                                                                         | 677 | 27.1.3    | Spinales Trauma . . . . .                                              | 703 |
| 25.3.2    | Demenz . . . . .                                                                                    | 678 | 27.1.4    | Spinaler Tumor . . . . .                                               | 704 |
| 25.3.3    | Idiopathisches Parkinson-Syndrom . . . . .                                                          | 679 | 27.1.5    | Spinaler Abszess und Empyem . . . . .                                  | 704 |
| 25.3.4    | Epilepsie . . . . .                                                                                 | 680 | 27.2      | Peripheres Nervensystem . . . . .                                      | 705 |
| 25.4      | Klinisches Management . . . . .                                                                     | 681 | 27.2.1    | Nervenkompressionssyndrome . . . . .                                   | 705 |
| <b>26</b> | <b>Schädel-Hirn-Trauma</b> . . . . .                                                                | 685 | 27.2.2    | Verletzungen peripherer Nerven . . . . .                               | 706 |
|           | Eckhard Rickels                                                                                     |     | 27.2.3    | Neurofibromatose Typ 1 und 2 . . . . .                                 | 706 |
| 26.1      | Definitionen und Einteilungen . . . . .                                                             | 686 | 27.3      | Pädiatrische Neurochirurgie . . . . .                                  | 707 |
| 26.1.1    | Definitionen . . . . .                                                                              | 686 | 27.3.1    | Myelomeningozelen . . . . .                                            | 707 |
| 26.1.2    | Einteilungen . . . . .                                                                              | 686 | 27.3.2    | Besonderheiten pädiatrischer<br>Hirntumoren . . . . .                  | 708 |
| 26.1.3    | Computertomografische Klassifikation<br>des Schädel-Hirn-Traumas (Marshall<br>et al.1991) . . . . . | 688 | 27.4      | Hydrozephalus . . . . .                                                | 709 |
| 26.2      | Epidemiologie . . . . .                                                                             | 688 | 27.5      | Funktionelle Neurochirurgie . . . . .                                  | 709 |
| 26.3      | Erstversorgung . . . . .                                                                            | 689 | <b>28</b> | <b>Neurologische Intensivmedizin</b> . . . . .                         | 713 |
| 26.4      | Intensivmedizin . . . . .                                                                           | 690 |           | Elmar Höfner, Jörg Berrouschot und<br>Jörg R. Weber                    |     |
| 26.4.1    | Basistherapie . . . . .                                                                             | 690 | 28.1      | Neurointensivmedizin – warum<br>und wie? . . . . .                     | 715 |
| 26.4.2    | Erweitertes Neuromonitoring . . . . .                                                               | 691 | 28.2      | Neurologisch-intensivmedizinische<br>Grundlagen und Methoden . . . . . | 715 |
| 26.4.3    | Hirndrucktherapie . . . . .                                                                         | 692 | 28.2.1    | Patientenmanagement und<br>Basismaßnahmen . . . . .                    | 715 |
| 26.5      | Operationen nach Schädel-Hirn-<br>Trauma . . . . .                                                  | 692 | 28.2.2    | Beatmung und Weaning bei akuter<br>Hirnschädigung . . . . .            | 717 |
| 26.5.1    | Blutungen . . . . .                                                                                 | 692 |           |                                                                        |     |
| 26.5.2    | Dekompressionskraniektomie . . . . .                                                                | 693 |           |                                                                        |     |
| 26.6      | Komplikationen nach SHT . . . . .                                                                   | 694 |           |                                                                        |     |
| 26.6.1    | Liquorfisteln . . . . .                                                                             | 694 |           |                                                                        |     |

|        |                                                                              |     |           |                                                                                                |     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 28.2.3 | Noninvasive Therapie des erhöhten intrakraniellen Drucks. . . . .            | 717 | 28.10     | <b>Neuromuskuläre Erkrankungen</b> . . .                                                       | 734 |
| 28.3   | <b>Invasive Maßnahmen bei erhöhtem intrakraniellm Druck</b> . . . . .        | 719 | 28.10.1   | Guillain-Barré-Syndrom (GBS). . . . .                                                          | 734 |
| 28.3.1 | Externe Ventrikeldrainage (EVD) . . . . .                                    | 719 | 28.10.2   | Myasthene Krise. . . . .                                                                       | 734 |
| 28.3.2 | Lumbale Liquordrainage. . . . .                                              | 719 | 28.11     | <b>Hirntoddiagnostik und Organspende</b> . . .                                                 | 735 |
| 28.3.3 | Dekompressive Kraniektomie . . . . .                                         | 720 | 28.11.1   | Besonderheiten und Fallgruben in der Hirntoddiagnostik. . . . .                                | 735 |
| 28.3.4 | Neuromonitoring . . . . .                                                    | 721 | 28.11.2   | Donation after Determination of Circulatory Death. . . . .                                     | 735 |
| 28.4   | <b>Intensivmanagement des ischämischen Schlaganfalls.</b> . . . .            | 721 | <b>29</b> | <b>Neurorehabilitation</b> . . . . .                                                           | 739 |
| 28.4.1 | Oxygenierung, Ventilation, Atemwege. . . . .                                 | 721 |           | Peter Flachenecker                                                                             |     |
| 28.4.2 | Blutdruckmanagement bei ischämischem Schlaganfall . . . . .                  | 722 | 29.1      | <b>Definitionen und Grundlagen</b> . . . . .                                                   | 740 |
| 28.4.3 | Intensivmedizinische Maßnahmen bei raumfordernden Kleinhirninfrakten . . .   | 722 | 29.1.1    | Gesetzliche Grundlagen . . . . .                                                               | 740 |
| 28.4.4 | Temperaturmanagement bei ischämischen Infarkten. . . . .                     | 722 | 29.1.2    | Kostenträger und Zugangswege . . . . .                                                         | 741 |
| 28.5   | <b>Intensivmanagement der spontanen intrazerebralen Blutung</b> . . . . .    | 723 | 29.1.3    | Phasenmodell der Neurorehabilitation . . . . .                                                 | 742 |
| 28.5.1 | Blutdruckmanagement . . . . .                                                | 723 | 29.1.4    | ICF und ICF Core Sets. . . . .                                                                 | 742 |
| 28.5.2 | Blutungen unter Thrombozytenfunktionshemmung. . . . .                        | 724 | 29.2      | <b>Neuronale Plastizität.</b> . . . .                                                          | 743 |
| 28.5.3 | Blutungen unter Antikoagulation . . . . .                                    | 724 | 29.3      | <b>Berufsgruppen und Methoden</b> . . . . .                                                    | 744 |
| 28.5.4 | Intraventrikuläre Blutung . . . . .                                          | 726 | 29.3.1    | Ärzte . . . . .                                                                                | 744 |
| 28.5.5 | Chirurgische Versorgung. . . . .                                             | 726 | 29.3.2    | Pflege . . . . .                                                                               | 744 |
| 28.6   | <b>Intensivmanagement der spontanen Subarachnoidalblutung</b> . . .          | 727 | 29.3.3    | Physiotherapie . . . . .                                                                       | 744 |
| 28.6.1 | Diagnostik . . . . .                                                         | 727 | 29.3.4    | Ergotherapie . . . . .                                                                         | 745 |
| 28.6.2 | Akutbehandlung . . . . .                                                     | 727 | 29.3.5    | Neuropsychologie und Psychologie . . . . .                                                     | 745 |
| 28.7   | <b>Entzündliche ZNS-Erkrankungen.</b> . . .                                  | 729 | 29.3.6    | Logopädie . . . . .                                                                            | 746 |
| 28.7.1 | Epidemiologische Aspekte mit Bedeutung für die Neurointensivmedizin. . . . . | 729 | 29.3.7    | Sozialdienst . . . . .                                                                         | 746 |
| 28.7.2 | Intensivmedizinische Maßnahmen bei bakterieller Meningitis . . . . .         | 730 | 29.4      | <b>Indikationsspezifische Rehabilitation</b> . . . . .                                         | 746 |
| 28.7.3 | Kortikosteroide. . . . .                                                     | 730 | 29.4.1    | Rehabilitation des Schlaganfalls . . . . .                                                     | 747 |
| 28.7.4 | Prognostische Faktoren infektiöser ZNS-Erkrankungen . . . . .                | 730 | 29.4.2    | Rehabilitation der Multiplen Sklerose (MS). . . . .                                            | 750 |
| 28.8   | <b>SARS-CoV-2, Neuro-COVID, VITT.</b> . . .                                  | 731 | <b>30</b> | <b>Funktionelle Störungen (Psychosomatik).</b> . . . .                                         | 753 |
| 28.8.1 | Neurointensivmedizinische Aspekte von COVID-19 . . . . .                     | 731 |           | Anna Furmaniak und Peter Henningsen                                                            |     |
| 28.8.2 | COVID-Vakzin-induzierte Komplikationen . . . . .                             | 731 | 30.1      | <b>Psychosomatik und Neurologie.</b> . . .                                                     | 754 |
| 28.9   | <b>Intensivmanagement des Status epilepticus.</b> . . . .                    | 732 | 30.1.1    | Welche Formen von „Psychosomatik in der Neurologie“ gibt es und wie häufig sind sie? . . . . . | 754 |
| 28.9.1 | Therapie. . . . .                                                            | 732 | 30.1.2    | Ätiologie psychosomatischer Störungsbilder in der Neurologie . . .                             | 756 |
| 28.9.2 | Posthypoxischer Status myoclonicus . .                                       | 733 | 30.2      | <b>Störung mit funktionellen neurologischen Symptomen/dissoziative Störungen</b> . . .         | 757 |
|        |                                                                              |     | 30.2.1    | Terminologie und Klassifikation . . . . .                                                      | 757 |
|        |                                                                              |     | 30.2.2    | Erscheinungsformen und klinisch-neurologische Diagnose. . . . .                                | 757 |
|        |                                                                              |     | 30.2.3    | Psychoneurobiologische Modelle von dissoziativen Störungen . . . . .                           | 759 |

|           |                                                                                                |     |           |                                                                |     |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|----------------------------------------------------------------|-----|
| 30.2.4    | Therapiestudien und Prognose bei funktionellen Störungen . . . . .                             | 759 | 31.2.1    | Einführung . . . . .                                           | 784 |
| 30.3      | <b>Somatoforme/andere funktionelle Störungen . . . . .</b>                                     | 760 | 31.2.2    | Grundlegende Ansätze Neuropsychologischer Therapie . . . . .   | 784 |
| 30.3.1    | Was ist gemeint? . . . . .                                                                     | 760 | 31.2.3    | Evidenzbasierte Behandlung exemplarischer Syndrome . . . . .   | 785 |
| 30.3.2    | Wichtige Essentials zu somatoformen/ funktionellen Störungen . . . . .                         | 761 | <b>32</b> | <b>Arzt-Patienten-Beziehung und Palliativmedizin . . . . .</b> | 793 |
| 30.3.3    | Neurologisch wichtige somatoforme/ funktionelle Syndrome . . . . .                             | 762 | 32.1      | <b>Arzt-Patienten-Beziehung in der Neurologie . . . . .</b>    | 793 |
| 30.3.4    | Neue therapeutische Ansätze für die Behandlung funktioneller/ somatoformer Störungen . . . . . | 763 |           | Insa Schiffmann, Anne Rahn und Christoph Heesen                |     |
| 30.4      | <b>Psychische/psychosomatische Komorbidität bei neurologischen Erkrankungen . . . . .</b>      | 764 | 32.1.1    | Einleitung . . . . .                                           | 794 |
| 30.5      | <b>Diagnostik und Therapie psychosomatischer Störungen in der Neurologie . . . . .</b>         | 765 | 32.1.2    | Die Arzt-Patienten-Beziehung im Wandel . . . . .               | 794 |
| <b>31</b> | <b>Neuropsychologische Diagnostik und Behandlung . . . . .</b>                                 | 769 | 32.1.3    | Das Konzept des Shared Decision Making . . . . .               | 795 |
| 31.1      | <b>Neuropsychologische Diagnostik Iris-Katharina Penner und Katja Werheid . . . . .</b>        | 769 | 32.1.4    | SDM in der Praxis . . . . .                                    | 802 |
| 31.1.1    | Einführung . . . . .                                                                           | 770 | 32.1.5    | SDM in der Neurologie . . . . .                                | 803 |
| 31.1.2    | Neuropsychologische Bedside-Untersuchungen . . . . .                                           | 770 | 32.1.6    | Was fehlt? . . . . .                                           | 807 |
| 31.1.3    | Neuropsychologische Screeningverfahren . . . . .                                               | 772 | 32.2      | <b>Palliativmedizin . . . . .</b>                              | 808 |
| 31.1.4    | Ausführliche neuropsychologische Diagnostik . . . . .                                          | 773 |           | Sylvia Kotterba                                                |     |
| 31.1.5    | Neuropsychologische Diagnostik ausgewählter Syndrome . . . . .                                 | 774 | 32.2.1    | Einleitung . . . . .                                           | 809 |
| 31.1.6    | Wissenswertes zu kognitiven Teilleistungsstörungen bei MS . . . . .                            | 776 | 32.2.2    | Versorgungsstrukturen in der Palliativmedizin . . . . .        | 810 |
| 31.1.7    | Kognitives Kerndefizit der MS . . . . .                                                        | 776 | 32.2.3    | Ethische und juristische Aspekte . . . . .                     | 812 |
| 31.1.8    | Bedeutsamkeit kognitiver Teilleistungsstörungen bei MS . . . . .                               | 776 | 32.2.4    | Palliative Care bei Demenz . . . . .                           | 816 |
| 31.1.9    | Spezifische Diagnostik kognitiver Teilleistungsstörungen bei MS . . . . .                      | 777 | <b>33</b> | <b>Diagnostische Verfahren . . . . .</b>                       | 819 |
| 31.1.10   | Neuropsychologische Diagnostik bei Demenz . . . . .                                            | 779 | 33.1      | <b>Neuroradiologie . . . . .</b>                               | 820 |
| 31.1.11   | Neuropsychologie beim Neglect-Syndrom . . . . .                                                | 782 |           | Mike P. Wattjes, Marc Schlamann und Vera C. Keil               |     |
| 31.1.12   | Neuropsychologie der exekutiven Funktionsstörung . . . . .                                     | 783 | 33.1.1    | Einführung . . . . .                                           | 820 |
| 31.2      | <b>Neuropsychologische Behandlung . . . . .</b>                                                | 784 | 33.1.2    | Entzündliche Erkrankungen . . . . .                            | 820 |
|           | Katja Werheid und Iris-Katharina Penner                                                        |     | 33.1.3    | Neurodegenerative Erkrankungen . . . . .                       | 823 |
|           |                                                                                                |     | 33.1.4    | Neuroonkologie . . . . .                                       | 826 |
|           |                                                                                                |     | 33.1.5    | Epilepsie . . . . .                                            | 834 |
|           |                                                                                                |     | 33.1.6    | Vaskuläre Erkrankungen . . . . .                               | 841 |
|           |                                                                                                |     | 33.2      | <b>Sonografie . . . . .</b>                                    | 846 |
|           |                                                                                                |     |           | Uwe Walter                                                     |     |
|           |                                                                                                |     | 33.2.1    | Einführung . . . . .                                           | 846 |
|           |                                                                                                |     | 33.2.2    | Akutdiagnostik des Schlaganfalls . . . . .                     | 847 |
|           |                                                                                                |     | 33.2.3    | Stenosegraduierung hirnversorgender Arterien . . . . .         | 850 |
|           |                                                                                                |     | 33.2.4    | Diagnose des zerebralen Zirkulationsstillstands . . . . .      | 851 |
|           |                                                                                                |     | 33.2.5    | Transkranielle B-Bild- Sonografie . . . . .                    | 852 |
|           |                                                                                                |     | 33.2.6    | Sonografie der N.-opticus-Scheide . . . . .                    | 852 |

|                                                                                                                  |     |                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| 33.2.7 Sonografie der Nerven und Muskeln . . .                                                                   | 853 | 34.2.3 Methoden und Durchführung der<br>genetischen Diagnostik . . . . . | 885 |
| <b>33.3 Neurophysiologie</b> . . . . .                                                                           | 854 | 34.2.4 Besonderheiten und spezielle<br>genetische Analysen . . . . .     | 887 |
| Christian Bischoff und<br>Wilhelm Schulte-Mattler                                                                |     | 34.2.5 Befundinterpretation . . . . .                                    | 890 |
| 33.3.1 Einführung . . . . .                                                                                      | 854 | <b>34.3 Therapeutische Relevanz der<br/>Neurogenetik</b> . . . . .       | 891 |
| 33.3.2 Elektromyografie (EMG) . . . . .                                                                          | 854 | 34.3.1 Krankheitsspezifische Therapieansätze                             | 892 |
| 33.3.3 Elektroneurografie . . . . .                                                                              | 855 | 34.3.2 Genspezifische Therapieansätze . . . . .                          | 893 |
| 33.3.4 Typische klinische Probleme,<br>zu deren Lösung neurophysiologische<br>Untersuchungen beitragen . . . . . | 856 | 34.3.3 Mitochondrienspende. . . . .                                      | 899 |
| 33.3.5 Diagnostik neuromuskulärer<br>Transmissionsstörungen . . . . .                                            | 860 | <b>35 Lebensstil und neurologische<br/>Erkrankungen</b> . . . . .        | 903 |
| <b>33.4 Liquoranalytik</b> . . . . .                                                                             | 860 | Jörn Peter Sieb und Uwe K. Zettl                                         |     |
| Hayretin Tumanı, Sigurd D. Süßmuth und<br>Manfred Uhr                                                            |     | 35.1 Parkinson-Krankheit . . . . .                                       | 904 |
| 33.4.1 Einführung . . . . .                                                                                      | 861 | 35.2 Multiple Sklerose . . . . .                                         | 905 |
| 33.4.2 Indikation für Liquoranalytik und<br>Gewinnung des Liquors . . . . .                                      | 861 | 35.2.1 Diät . . . . .                                                    | 906 |
| 33.4.3 Fragestellung in der Liquoranalytik,<br>Analytikstufen, Parameter, Methoden und<br>Befunde. . . . .       | 862 | 35.2.2 Sonnenlicht . . . . .                                             | 907 |
| 33.4.4 Bakterielle Infektionen . . . . .                                                                         | 865 | 35.2.3 Rauchen . . . . .                                                 | 907 |
| 33.4.5 Neuroborreliose . . . . .                                                                                 | 867 | 35.3 Schlaganfall . . . . .                                              | 907 |
| 33.4.6 Virale Infektionen. . . . .                                                                               | 868 | 35.4 Alzheimer-Demenz . . . . .                                          | 908 |
| 33.4.7 Liquorbefund bei MS . . . . .                                                                             | 869 | <b>36 Gutachten</b> . . . . .                                            | 911 |
| 33.4.8 Neurochemische Demenzdiagnostik . .                                                                       | 870 | Bernhard Widder                                                          |     |
| 33.4.9 Differenzialdiagnosen und Fazit . . . .                                                                   | 870 | 36.1 Einführung . . . . .                                                | 912 |
| <b>33.5 Muskelbiopsie und Nervenbiopsie</b> . .                                                                  | 872 | 36.1.1 Aufgaben und Pflichten des<br>Gutachters. . . . .                 | 912 |
| Werner Stenzel und Hans-Hilmar<br>Goebel                                                                         |     | 36.1.2 Rechtliche Grundlagen . . . . .                                   | 913 |
| 33.5.1 Allgemeines . . . . .                                                                                     | 872 | <b>36.2 Berufliche Leistungsfähigkeit</b> . . . . .                      | 914 |
| 33.5.2 Welcher Muskel ist für die<br>Biopsie geeignet? . . . . .                                                 | 874 | 36.2.1 Gesetzliche Rentenversicherung . . . . .                          | 915 |
| 33.5.3 Wann sollte biopsiert werden? . . . . .                                                                   | 875 | 36.2.2 Private<br>Berufsunfähigkeitsversicherung. . . . .                | 915 |
| 33.5.4 Nervenbiopsie . . . . .                                                                                   | 876 | 36.2.3 Berufsständische Versorgungswerke . .                             | 915 |
| <b>34 Neurogenetik</b> . . . . .                                                                                 | 879 | <b>36.3 Schwerbehindertenrecht</b> . . . . .                             | 916 |
| Isabell Cordts, Thomas Gasser<br>und Thomas Klopstock                                                            |     | 36.3.1 Grad der Behinderung . . . . .                                    | 916 |
| <b>34.1 Grundlagen der Genetik</b> . . . . .                                                                     | 880 | 36.3.2 Nachteilsausgleiche (Merkzeichen) . .                             | 916 |
| 34.1.1 Das menschliche Genom . . . . .                                                                           | 880 | <b>36.4 Unfallfolgen</b> . . . . .                                       | 917 |
| 34.1.2 Gendefekte . . . . .                                                                                      | 880 | 36.4.1 Zusammenhangsbeurteilung. . . . .                                 | 917 |
| 34.1.3 Vererbung . . . . .                                                                                       | 881 | 36.4.2 Bemessung von Unfallfolgen . . . . .                              | 918 |
| <b>34.2 Genetische Diagnostik</b> . . . . .                                                                      | 883 | <b>36.5 Berufskrankheiten</b> . . . . .                                  | 919 |
| 34.2.1 Ablauf und Voraussetzungen einer<br>genetischen Untersuchung . . . . .                                    | 883 | 36.5.1 Begutachtung von<br>Post-COVID-Syndromen . . . . .                | 919 |
| 34.2.2 Indikation für die genetische<br>Untersuchung . . . . .                                                   | 884 | <b>36.6 Soziale Entschädigung</b> . . . . .                              | 920 |
|                                                                                                                  |     | <b>36.7 Arzthaftung</b> . . . . .                                        | 920 |
|                                                                                                                  |     | 36.7.1 Nachweis eines Behandlungsfehlers . .                             | 921 |
|                                                                                                                  |     | 36.7.2 Beweislastumkehr/-erleichterung . . . .                           | 921 |
|                                                                                                                  |     | <b>36.8 Betreuungsrecht</b> . . . . .                                    | 922 |
|                                                                                                                  |     | 36.8.1 Vorsorgevollmacht . . . . .                                       | 922 |

|         |                                                            |     |        |                                                             |     |
|---------|------------------------------------------------------------|-----|--------|-------------------------------------------------------------|-----|
| 36.8.2  | Patientenverfügung . . . . .                               | 922 | 37.3.1 | Digitale Erfassung<br>patientenberichteter Daten . . . . .  | 934 |
| 36.8.3  | Notvertretungsrecht . . . . .                              | 922 | 37.3.2 | Remote Sensing und Wearables. . . . .                       | 934 |
| 36.8.4  | Betreuung . . . . .                                        | 922 | 37.3.3 | Digitale Biomarker . . . . .                                | 934 |
| 36.9    | <b>Kraftfahreignung.</b> . . . .                           | 924 | 37.3.4 | Biosignale . . . . .                                        | 936 |
| 36.9.1  | Aufklärung vs. Begutachtung . . . . .                      | 924 | 37.4   | <b>Herausforderungen des<br/>Datenmanagements</b> . . . . . | 936 |
| 36.9.2  | Praktisches Vorgehen . . . . .                             | 924 | 37.4.1 | Interoperabilität und Datenqualität. . . . .                | 936 |
| 36.10   | <b>Vergütung von Gutachten.</b> . . . .                    | 925 | 37.4.2 | Datenschutz und Datensicherheit . . . . .                   | 937 |
| 36.10.1 | Gutachten für gesetzliche<br>Versicherungsträger . . . . . | 925 | 37.4.3 | Beispiel Blockchain. . . . .                                | 938 |
| 36.10.2 | Gutachten für private<br>Versicherungsträger . . . . .     | 925 | 37.5   | <b>Digitale Datenanalyse.</b> . . . .                       | 939 |
| 36.10.3 | Gerichtsgutachten . . . . .                                | 925 | 37.5.1 | Künstliche Intelligenz im Überblick . . . . .               | 939 |
| 37      | <b>Digitale Neurologie</b> . . . . .                       | 927 | 37.5.2 | Anwendungen in Medizin<br>und Neurologie . . . . .          | 942 |
|         | <i>Tjalf Ziemssen und Isabel Voigt</i>                     |     | 37.6   | <b>Digitale Therapie.</b> . . . .                           | 945 |
| 37.1    | <b>Digitalisierung im<br/>Gesundheitswesen</b> . . . . .   | 928 | 37.6.1 | Digitale Therapeutika und digitale<br>Kapseln . . . . .     | 945 |
| 37.1.1  | Digitalisierung in der Neurologie . . . . .                | 929 | 37.6.2 | Robotik, Virtual Reality und<br>Augmented Reality. . . . .  | 946 |
| 37.1.2  | Telematikinfrastruktur . . . . .                           | 929 | 37.6.3 | Gesundheits-Apps und<br>Telerehabilitation . . . . .        | 947 |
| 37.1.3  | Elektronische Patientenakte . . . . .                      | 930 | 37.7   | <b>Ausblick</b> . . . . .                                   | 948 |
| 37.2    | <b>Digitale Kommunikation</b> . . . . .                    | 930 |        | <b>Register.</b> . . . .                                    | 953 |
| 37.2.1  | Telemedizin . . . . .                                      | 930 |        |                                                             |     |
| 37.2.2  | Patientenportale. . . . .                                  | 931 |        |                                                             |     |
| 37.2.3  | Aus-, Fort- und Weiterbildung. . . . .                     | 932 |        |                                                             |     |
| 37.3    | <b>Digitale Datenerfassung</b> . . . . .                   | 933 |        |                                                             |     |

# Prolog: Translationale neurologische Forschung – From Bench to Bedside

|                                                                    |   |
|--------------------------------------------------------------------|---|
| Hindernisse auf dem Weg vom Labor zum Patientenbett .....          | 2 |
| Biologische Komplexität und Krankheitsmodellierung .....           | 2 |
| Replikationskrise und Metaforschung .....                          | 3 |
| Mangelnde interne Validität und Studienqualität .....              | 3 |
| Statistikprobleme und unangemessene analytische Flexibilität ..... | 4 |
| Geringe externe und Konstrukt- Validität .....                     | 5 |
| Publikationbias .....                                              | 6 |
| Schlussfolgerung .....                                             | 6 |

## Wichtige Neuigkeiten auf einen Blick

- Eine beträchtliche Anzahl von klinischen Studien scheitert trotz hervorragender Wirksamkeit der Therapie in vorangegangenen und häufig hochrangig publizierten präklinischen Studien. Neben der schieren biologischen Komplexität des Gehirns und seiner Erkrankungen wurden in den letzten Jahren eine Reihe von Ursachen für diese „translationale Blockade“ identifiziert, die Ansatzpunkte zur Überwindung dieser unbefriedigenden Situation bieten.
- Vermutlich ist ein nicht geringer Prozentsatz der Studienergebnisse aus experimentellen Krankheitsmodellen falsch positiv, und damit auch nicht auf den Menschen übertragbar. Hierfür verantwortlich sind mangelnde Kontrolle von Verzerrungen (z. B. Fehlen von Randomisierung und Verblindung oder von vorbestimmten Ein-/Ausschlusskriterien), zu niedrige Fallzahlen sowie statistische Fehler.
- Außerdem haben viele der experimentellen Studien eine zu niedrige externe bzw. Konstruktvalidität. Die im Modell untersuchten Kollektive entsprechen nicht den Eigenschaften, die das Patientenkollektiv charakterisieren (z. B. Geschlecht, Alter, Immunstatus, Komorbiditäten).
- Zudem werden in der experimentellen Medizin negative Studien selten publiziert, die Literatur zeigt einen deutlichen Publikationsbias und eine Überbewertung der positiven Wirkungen von neuen Therapien bei Unterschätzung von Nebenwirkungen und Off-Target-Effekten.
- Es fehlen im experimentellen Bereich kompetente Replikationen von Schlüsselbefunden. Dort, wo dies versucht wurde, konnten die zunächst vielversprechenden Befunde häufig nicht wiederholt werden oder zeigten deutlich reduzierte Effektstärken.

- Fördergeber, Fachgesellschaften und Journale drängen auf eine Erhöhung der internen und externen Validität der experimentellen Studien, der Qualität der Statistik, auf die Publikation auch von negativen Resultaten sowie die systematische Konfirmation wichtiger Befunde, bevor diese auf Patienten übertragen werden.
- Die Umsetzung dieser Maßnahmen wird zu einem effektiveren Einsatz von Ressourcen führen, nichtinformativ Tierversuche vermeiden helfen sowie Patienten davor schützen, in Studien rekrutiert zu werden, die auf experimenteller Forschung gründet, deren Ergebnisse nicht robust sind.

## Hindernisse auf dem Weg vom Labor zum Patientenbett

In unserem Verständnis der Pathophysiologie neurologischer Erkrankungen wurden in den letzten Jahren bemerkenswerte Fortschritte erzielt. Ein Teil dieses Fortschritts gründet auf präklinischer Forschung, die neurologische Erkrankungen in vivo, d. h. im Tiermodell, oder in vitro, also in Zell- oder Gewebekulturen, modelliert. Die präklinische Forschung orientiert sich dabei häufig an klinischen Fragestellungen und Befunden. Dieses Wechselverhältnis von experimenteller und klinischer Forschung wird auch als „Bench to Bedside Translation“ oder kurz „Translationale Forschung“ bezeichnet. Allerdings scheitert eine beträchtliche Anzahl von klinischen Studien trotz offensichtlicher Wirksamkeit der Therapie in präklinischen Studien. Die Erfolgsquote der Translation ist also beklagenswert niedrig. Selbst von den Medikamenten, die in die Phase I der Humanstudien eintreten, werden später weniger als 10 % als neue Medikamente zugelassen („Ten years on: Measuring the return from pharmaceutical innovation 2019 | Deloitte UK,“ n. d.). Dieser „translationale Block“ existiert für praktisch alle Bereiche der Medizin, ist allerdings besonders ausgeprägt bei manchen neurologischen Erkrankungen. Beispielsweise wurden eine Vielzahl von präklinisch hochwirksamen Therapien bei Schlaganfall (Berge et al. 2017) und Alzheimerscher Erkrankung (Egan et al. 2016) beschrieben, von denen sich dann keine einzige bei Patienten als effektiv erwiesen hat.

Es stellt sich daher die Frage, wie es möglich ist, dass präklinische Forschung ganz wesentlich zum grundsätzlichen Verständnis von neurologischen Er-

krankungen beigetragen haben kann, aber bei der Entwicklung von neuen Therapien häufig Probleme auftreten (Dirnagl und Endres 2014; Dirnagl 2016). Die Beantwortung dieser Frage könnte nicht nur helfen, den translationalen Block zu überwinden, sondern auch die Entwicklung lang herbeigesehneter neuer und effektiver Behandlungen für bisher nicht oder nur unzureichend therapierbare Gehirnerkrankungen zu ermöglichen. Wir könnten auch wertvolle Ressourcen einsparen, nichtinformativ Tierversuche reduzieren sowie Patienten davor bewahren, in Studien rekrutiert zu werden, die keinen Nutzen versprechen, aber potenziell riskant sind.

## Biologische Komplexität und Krankheitsmodellierung

Vieles liegt bei der Modellierung neurologischen Krankheiten außerhalb der Kontrolle der Forscher – die Physiologie und noch mehr die Pathobiologie des Gehirns ist hoch komplex, oft nicht linear. Häufig spielen auch Faktoren eine wichtige Rolle, die einer Modellierung nicht zugänglich sind, wie etwa Lebensstil und psychische Einflüsse. Experimentelle Modelle können aber selbst unter diesen Umständen durch die Isolation eines spezifischen mechanistischen Signals dennoch zur Aufklärung einzelner Signalwege beitragen oder Hinweise auf die Funktion individueller Gene liefern. Eine Übertragung zum Krankenbett wäre aber wegen der hierbei erhöhten Komplexität dann trotzdem problematisch.

Hinzu kommt, dass die bisherigen Erfolge in der Translation, wie zum Beispiel beim Morbus Parkinson

oder der Epilepsie, bei denen experimentelle Modelle eine Schlüsselrolle gespielt haben, so etwas wie „niedrig hängende Früchte“ gewesen sind, die wir schon vom Baum der Erkenntnis gepflückt haben. Nun müssen wir uns weiter nach oben strecken – das ist schwieriger und gelingt deshalb seltener. Ein Beispiel ist hier sicher die Alzheimer-Erkrankung, bei der wir nicht einmal gesichert wissen, was sie auslöst und aufgrund welcher Mechanismen Hirnfunktion durch sie verloren geht. Daher ist sie auch schwer einer experimentellen Modellierung zugänglich.

Für eine Reihe von neurologischen Erkrankungen ist dagegen eine experimentelle Modellierung sehr gut möglich, wie z. B. beim ischämischen Schlaganfall. Die akute Blockade eines großen Hirngefäßes ist selbst in Kleinnagern wie Maus oder Ratte relativ einfach herbeizuführen. Es entwickeln sich in der Folge bei diesen Spezies sowohl funktionelle Defizite als auch histopathologische Veränderungen des Gehirns (Infarkt) in analoger Weise zum Menschen. Wieso war aber trotzdem keines der im Tierversuch so hervorragend neuroprotektiv wirkenden Substanzen in den darauf aufbauenden klinischen Studien erfolgreich? Die Antwort auf diese Frage kann auch mithelfen zu verstehen, warum die Replikation der Ergebnisse von wichtigen Studien gerade im präklinischen Forschungsbereich häufig nicht gelingt.

## Replikationskrise und Metaforschung

Die Diskussion um die sogenannte „Replikationskrise“ (Baker 2016), die mittlerweile auch Fächer jenseits der Lebenswissenschaft en erfasst hat, begann vor etwa 10 Jahren. Die Pharmaindustrie mahnte in mehreren vielbeachteten Publikationen an, dass deren Versuche, publizierte präklinische Forschungsergebnisse „in house“ zu replizieren, häufig scheiterten (Begley und Ellis 2012; Prinz, Schlange und Asadullah 2011). Nun zeigen auch großangelegte, systematische Replikationsstudien wie das „Cancer Reproducibility Project“ („Reproducibility Project: Cancer Biology“, n. d.), dass wohl mehr als 50 % der Schlüsselergebnisse von hochrangig publizierten Studien nicht reproduzierbar sind, und dort, wo dies gelingt, die gemessenen

Effektstärken wesentlich geringer ausfallen als in den Originalpublikationen.

Metaforschung, also Forschung über Forschung (Ioannidis et al. 2015), konnte in den letzten Jahren eine Vielzahl von Faktoren identifizieren, die für diese unbefriedigende Reproduzierbarkeit mit verantwortlich gemacht werden können. Diese spielen vermutlich auch für die Misserfolge in der Translation eine wichtige Rolle. Insofern diese Faktoren fast allesamt von den Forschern kontrolliert werden, besteht die berechtigte Hoffnung, dass bei deren Beachtung in den nächsten Jahren eine bessere Reproduzierbarkeit und größere Erfolge in der Übertragung vom Labor in die Klinik erreichbar sein werden.

Die ➤ Tab. 0.1 unten gibt eine Übersicht über die wichtigsten Faktoren, die die Vertrauenswürdigkeit und Robustheit und damit Reproduzierbarkeit und Translatierbarkeit von experimentellen Befunden negativ beeinflussen können. Keiner davon ist für die präklinische neurologische Forschung spezifisch, aber sie konnten alle in systematischen Reviews und Metaanalysen von neurowissenschaftlichen Veröffentlichungen nachgewiesen werden. Im Folgenden sollen sie kurz beschrieben werden.

## Mangelnde interne Validität und Studienqualität

Robustheit und Zuverlässigkeit der Forschung sind durch eine Reihe von Verzerrungen („Bias“) und folglich eine geringe interne Validität gefährdet. Im stark regulierten Bereich der klinischen Forschung ist hohe interne Validität ein zentrales Anliegen bei der Planung, Auswertung und Veröffentlichung von Studien und ein Schlüsselkriterium von Prüfungsgremien und Aufsichtsbehörden. Überraschenderweise wird in der experimentellen Biomedizin interne Validität viel weniger thematisiert und wird auch nicht von Regulatoren bei der Bewertung der präklinischen Evidenz in Zulassungsverfahren abgefragt oder bewertet (Wieschowski et al. 2018). Dabei wäre eine hohe interne Validität in der präklinischen Forschung relativ einfach sicherzustellen (Macleod et al. 2015).

Selektionsverzerrungen können durch Randomisierung kontrolliert werden. Randomisierung garantiert,

**Tab.** Wichtige Faktoren, die die Vertrauenswürdigkeit und Robustheit von experimentellen Befunden negativ beeinflussen

| Faktor                                   | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mangelnde interne Validität              | Detektions-, Performance-, Konfirmations- und Attrition-Bias führen zu falsch positiven Befunden                                                                                                                                                                                       |
| Statistische Power/Fallzahl              | Zu niedrige Fallzahlen führen zu falsch negativen und falsch positiven Resultaten und einer Überschätzung von tatsächlichen Effektstärken                                                                                                                                              |
| Mangelnde externe und Konstruktvalidität | Mangelnde Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Komorbidität, Immunsystem, Mikrobiom etc. führen zu eingeschränkter Generalisierbarkeit der Befunde, erniedrigter Replikationswahrscheinlichkeit und fehlender Übertragbarkeit der Ergebnisse auf das intendierte Patientenkollektiv |
| Statistik- und Analysefehler             | p-Hacking, HARKING, verborgene analytische Flexibilität, nichtinformativ Signifikanzniveaus, nichtkorrigierte multiple Vergleiche produzieren falsch positive Resultate                                                                                                                |
| Publikationsbias („Schubladeneffekt“)    | Nichtveröffentlichung von negativen oder Null-Resultaten zeichnet ein zu positives Bild von der Wirksamkeit untersuchter Therapien und verhindert robuste Evidenzsynthese in systematischen Reviews                                                                                    |

dass die Versuchsgruppen bis auf die experimentelle Manipulation ähnlich sind. Verblindung, also die Geheimhaltung der Versuchsgruppenzuordnung, verhindert den sogenannten Performance Bias. Eine verblindete Bewertung der Ergebnisse verhindert den Detektionsbias. Auch der unkontrollierte Aus- oder Einschluss von Versuchstieren oder experimenteller Ergebnisse, der häufig erst bei der Auswertung erfolgt (sog. Attrition-Bias) kann zu massiver Verzerrung der Ergebnisse führen und allein falsch signifikante Ergebnisse oder eine Überschätzung der Effektstärken erklären (Holman et al. 2016). Er ist durch vorherige Festlegung eindeutiger Ein- und Ausschlusskriterien einfach zu kontrollieren. Das konzeptionelle Gerüst all dieser Maßnahmen wurde bereits vor Jahrzehnten für klinische Studien entwickelt. Leider hat sich trotz einer Reihe von Maßnahmen, wie Auflagen der Fördergeber oder der Journale, in der experimentellen Biomedizin die Situation in den letzten 10 Jahren wenig verbessert. Eine Metaanalyse der gesamten präklinischen Literatur der letzten 10 Jahre (1.381.072 Studien) fand, dass nur etwa 10 % der präklinischen Studien Randomisierung erwähnen, 30 % Verblindung und ein kaum nachweisbarer Anteil eine statistische Powerkalkulation (s. u.; Menke et al. 2020).

### Statistikprobleme und unangemessene analytische Flexibilität

Die Gruppengrößen in der präklinischen Medizin sind traditionell außerordentlich klein. Eine Analyse von mehr als 2000 experimentellen Schlaganfallstudien, die in den letzten Jahrzehnten durchgeführt wurden, ergab eine mittlere Gruppengröße von 8. Die statistische Power der präklinischen Schlaganfall-Literatur liegt irgendwo zwischen 20 und 45 % (Dirnagl 2006; Schmidt-Pogoda et al. 2020). Sie ermöglicht damit bestenfalls nur eine Vorhersagestärke, die auch durch Werfen einer Münze erreicht würde (50 %). Zum Beispiel bedeutet eine statistische Power von 40 % nicht nur, dass ein Effekt einer vorbestimmten Größe, wenn er tatsächlich vorhanden ist, nur in 40 % der Fälle entdeckt werden kann (d. h. folglich sehr hohe Falsch-Negativ-Rate). Es bedeutet aber auch, dass in den statistisch signifikanten Experimenten die Effektgrößen um mehr als 50 % überschätzt werden (sog. „Winner’s Curse“ [Button et al. 2013] = „Der Fluch des Gewinners“). Darüber hinaus, und das ist besonders besorgniserregend, führt eine Power von nur 40 % bei realistischen Prätest-Wahrscheinlichkeiten für die Wirksamkeit der getesteten Substanzen (oder Hypothesen) zu Falsch-Positiv-Raten von mehr als 50 % (Colquhoun 2014). Überwunden werden kann all dies nur durch höhere Fallzahlen und stringenter Signifikanzkriterien. Dies mag auf den ersten Blick

als unethisch im Sinne einer Erhöhung der Anzahl der eingesetzten Versuchstiere erscheinen. Gleichzeitig würde es aber zu einer substanziellen Reduktion von Tierversuchen kommen, denn ein nicht unerheblicher Teil der derzeit durchgeführten Versuche ist aus den oben genannten Gründen nicht informativ, sie müssten daher aus ethischen Gründen unterbleiben (Strech und Dirnagl 2019).

Erwähnt werden muss an dieser Stelle auch, dass viele präklinischen Studien Schwächen im Design und in der Analyse zeigen. Häufig wird eine Vielzahl von Parametern gemessen und dann statistische Signifikanzen ohne Korrektur für diese multiplen Vergleiche durchgeführt (Aarts et al. 2014). Noch problematischer ist das sog. p-Hacking, bei dem nicht präspezifizierte statistische Tests und Kontraste so lange „durchprobiert“ werden, bis einer davon die erwünschte Signifikanz liefert (Colquhoun 2017). Das zumeist verwendete Kriterium für Signifikanz in frequentistischen Verfahren, ein p-Wert  $< 0,05$ , wird von den meisten Statistikern zudem als zu wenig strikt und für das Proklamieren einer Entdeckung als ungeeignet erachtet (Benjamin et al. 2018). Auch HARKING („Hypothesizing after the results are known“), also die Bestätigung einer Hypothese, die nach Auswertung der Ergebnisse aufgestellt wurde, ist eine in den experimentellen Biowissenschaften wohl nicht selten geübte Praxis. Dies ist allerdings schwer nachweisbar, da Präregistrierungen von Hypothesen und Studiendetails in der präklinischen Forschung praktisch nicht existieren (Dirnagl 2020).

## Geringe externe und Konstrukt-Validität

Bei der translationalen Modellierung in Tiermodellen geht es zum einen um die Reduktion von Komplexität. Allerdings sollten gleichzeitig Untersuchungsbedingungen herbeigeführt werden, die sowohl die Pathophysiologie der Erkrankung beim Menschen möglichst exakt widerspiegeln als auch den Populationsseigenschaften der Erkrankten so weit wie möglich entsprechen. Hierzu zählen z. B. Alter und Geschlecht, aber auch Begleiterkrankungen oder Medikation sollten Berücksichtigung finden. Dies insbesondere

dann, wenn eine Studie den Anspruch erhebt, eine potenziell vielversprechende neue Therapie für den Menschen beschrieben zu haben. Es also im Weiteren um die Entscheidung geht, ob auf die präklinische eine klinische Entwicklungsphase folgen soll. Hier geht es nicht nur um den effizienten Einsatz von Ressourcen, sondern vor allem auch um die Verhinderung von Studien, die nur potenzielle Risiken, aber keinen Nutzen für Studienpatienten haben (Yarborough et al. 2018). Ein Beispiel aus der Schlaganfallforschung kann dies verdeutlichen:

Mit wenigen Ausnahmen wird die Schlaganfallforschung an gesunden, sehr jungen, männlichen Inzucht-Nagerstämmen durchgeführt, die unter spezifisch pathogenfreien (SPF) Bedingungen aufgezogen und mit einer für hohe Wurfgrößen und allgemeine Gesundheit optimierten Diät gefüttert werden. Die äquivalente menschliche Kohorte wären demnach gesunde pubertierende Zwillinge, die in wenige Quadratmeter großen Isolatorzelten mit einer Vitamin und Spurenstoffangereicherten Müsli-Diät aufgezogen werden (Dirnagl 2016). Wir alle wissen aber, dass der Schlaganfall sich meist im höheren Lebensalter ereignet, die Patienten sind beiderlei Geschlechts, auch häufig komorbid, und nehmen chronisch verschiedene Medikamente ein sowie waren im Laufe ihres Lebens zahlreichen Krankheitserregern und Antigenen ausgesetzt. Studien mit Auszucht-Stämmen oder mit komorbiden Tieren, mit hohem Lebensalter etc. haben den starken Einfluss dieser Faktoren auf den Ausgang des Schlaganfalls bei Versuchstieren und auf die Wirksamkeit der Behandlung gezeigt. Generell gilt: Je besser die Schlaganfallmodelle den Schlaganfallpatienten modellieren, desto deutlicher war der Verlust der Wirksamkeit der Behandlungseffekte im Vergleich zu den jungen gesunden Nagern (z. B. Jickling und Sharp 2015; O'Collins et al. 2013). Nicht unerwähnt sollen auch neuere Forschungsergebnisse bleiben, die darauf hindeuten, dass der Status des Immunsystems und damit zusammenhängend auch das Mikrobiom der Versuchstiere eine wichtige Rolle für die Translatierbarkeit und Reproduzierbarkeit von präklinischen Studien spielen (Ivanov et al. 2008; Sadler et al. 2017). Die unter besonders reinen Bedingungen gehaltenen Versuchstiere haben selbst in hohem Alter unreife Immunsysteme (Abolins et al. 2017). Sowohl dem innatem als auch dem adaptiven Immunsystem wird aber eine wichtige Rolle selbst bei nicht

primär inflammatorischen ZNS-Erkrankungen (wie der Multiplen Sklerose) zugeschrieben. Auch bei Morbus Parkinson, Schlaganfall, Morbus Alzheimer etc. scheinen inflammatorische Mechanismen bei deren Genese und Verlauf eine wichtige Rolle zu spielen. Es mehren sich Hinweise, dass Phänotypen sowie Therapieeffekte in Krankheitsmodellen stark vom Status des Immunsystems (unreif/reif) beeinflusst werden (Hamilton et al. 2020).

begutachtet. Dadurch können die Hinweise der Gutachter bereits in die Verbesserung der Durchführung der Studie einfließen. Bisher werden Studien erst nach Beendigung, wenn ohnehin nichts Grundsätzliches mehr geändert werden kann, begutachtet. Registered Reports garantieren außerdem die Veröffentlichung unabhängig vom (möglicherweise negativen) Ergebnis.

## Publikationbias

Selbst in der klinischen Medizin, wo Gesetzgeber, Aufsichtsbehörden und Herausgeber von Fachzeitschriften die Präregistrierung von Therapiestudien vorschreiben, werden vermutlich die Ergebnisse von nicht mehr als der Hälfte aller Studien veröffentlicht (Wieschowski et al. 2019). In der präklinischen Medizin, wo es so gut wie keine Präregistrierung gibt, und Studien oft keinen klar definierten Anfang und kein klar definiertes Ende haben, bleibt unbekannt, welche relevante Evidenz produziert, aber nie berichtet wurde. Ausgehend von dem fast vollständigen Fehlen von Studien in der präklinischen Literatur, die die Null-Hypothese ablehnen (Macleod et al. 2015), können wir jedoch spekulieren, dass es einen überaus starken Publikationsbias in Richtung „wirksame Medikamente“ oder „bestätigte Hypothesen“ gibt. Metaanalysen haben eindeutig die Prävalenz von Publikationsbias und dessen Auswirkungen in allen Feldern der Neurowissenschaften dokumentiert. So ist in der experimentellen Schlaganfall-Literatur der Publikationsbias für mindestens 30 % der veröffentlichten Effektgrößen verantwortlich. Journale könnten hier Abhilfe schaffen, indem sie translationale Studien, deren Resultate den Anspruch begründen, eine für den Menschen relevante Therapie grundgelegt zu haben, nur nach Präregistrierung akzeptieren. Dies würde auch unangemessene analytische Flexibilität (z. B. HARKING, p-Hacking s. o.) verhindern (Dirnagl 2020). Das mittlerweile von einer Vielzahl von Journalen angebotene neue Publikationsformat „Registered Reports“ leistet dies in idealer Weise (Nosek et al. 2018). Hierbei werden Studien nicht nach, sondern bevor sie begonnen wurden, von Experten

## Schlussfolgerung

Neurowissenschaftliche Grundlagenforscher und translationale Forscher untersuchen biologische und pathophysiologische Mechanismen neurologischer Erkrankungen. Ihr Ziel ist es oft, neue Therapien, Präventionsmaßnahmen oder Diagnosen zur Verbesserung der menschlichen Gesundheit zu entwickeln. Dabei ist enttäuschend, dass die meisten der im Experiment vielversprechenden Therapien versagen, wenn sie an Patienten getestet werden. Obwohl die Ursachen für dieses Scheitern vielfältig sind und oft auch in der Komplexität der zugrundeliegenden Biologie wurzeln, ist klar geworden, dass große Probleme auch in unzulänglicher Studienmethodik liegen. Die „Translationsblockade“ sowie die sogenannte „Reproduzierbarkeitskrise“ haben eine Diskussion über die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der biomedizinischen Forschung im Allgemeinen ausgelöst, wobei diese in den Neurowissenschaften am weitesten fortgeschritten ist. Es gibt starke Hinweise darauf, dass Schwächen bei der Planung, Durchführung, Analyse und (Nicht-)Veröffentlichung von Forschungsprozessen verbreitet sind. Metaforschung hat gezeigt, dass diese Validitätsbedrohungen zu einer Inflation von Effektgrößen und falsch positiven Ergebnissen führen können und folglich die Reproduzierbarkeit und Vorhersagekraft der Forschung verringern. Gleichzeitig erschwert die zunehmende methodische Komplexität in Verbindung mit der immensen Vermehrung von Forschungsergebnissen die Erstellung und Bewertung von qualitativ hochwertiger Evidenz erheblich. Durch die bevorzugte Veröffentlichung „positiver“ Befunde (Publikationsbias) kommt es zu einer zusätzlichen Überschätzung der Wirksamkeit neuer Therapien in Modellen neurologischer Erkrankungen.

Die biomedizinische Grundlagen- und Translationsforschung hat ein Qualitätsproblem. Dies gilt auch für die Neurowissenschaften. Eine konzertierte und orchestrierte Anstrengung der Wissenschaftler, Institutionen, Journale, Fördergeber, Fachgesellschaften und Regulatoren ist dringend erforderlich, um Ressourcen effizient einzusetzen, unnötige Tierversuche zu verhindern und Patienten nicht unnötigem Risiko auszusetzen. Lesern wissenschaftlicher Veröffentlichungen, in denen auf Basis von Experimenten in

Modellen neurologischer Erkrankungen neue, hochwirksame Therapien in Aussicht gestellt werden, sei bis dahin angeraten, die vorgelegte Evidenz besonders sorgfältig zu prüfen.

### LITERATUR

Im Buch sind nur die neuesten Literaturstellen aufgeführt. Über den nebenstehenden QR-Code bzw. Kurzlink haben Sie Zugriff zum gesamten Literaturverzeichnis.



<https://www.elsevier.com/books-and-journals/book-companion/9783437213341>

# 1

## Zerebrovaskuläre Erkrankungen

|            |                                                             |    |
|------------|-------------------------------------------------------------|----|
| <b>1.1</b> | <b>Ischämischer Schlaganfall</b> .....                      | 10 |
|            | Benedikt Frank, Martin Köhrmann und Christoph Kleinschnitz  |    |
| 1.1.1      | Einleitung .....                                            | 10 |
| 1.1.2      | Epidemiologie .....                                         | 11 |
| 1.1.3      | Symptome .....                                              | 12 |
| 1.1.4      | Akutdiagnostik .....                                        | 12 |
| 1.1.5      | Akuttherapie .....                                          | 13 |
| 1.1.6      | Ursachenabklärung .....                                     | 19 |
| 1.1.7      | Sekundärprävention .....                                    | 21 |
| <b>1.2</b> | <b>Intrazerebrale Blutung</b> .....                         | 23 |
|            | Benedikt Frank, Martin Köhrmann und Christoph Kleinschnitz  |    |
| 1.2.1      | Einleitung .....                                            | 23 |
| 1.2.2      | Diagnostik .....                                            | 24 |
| 1.2.3      | Therapie .....                                              | 24 |
| 1.2.4      | Sekundärprävention .....                                    | 26 |
| <b>1.3</b> | <b>Subarachnoidalblutung</b> .....                          | 27 |
|            | Bessime Bozkurt, Martin Köhrmann und Christoph Kleinschnitz |    |
| 1.3.1      | Einleitung .....                                            | 27 |
| 1.3.2      | Einteilung .....                                            | 27 |
| 1.3.3      | Symptome .....                                              | 27 |
| 1.3.4      | Ätiologie .....                                             | 27 |
| 1.3.5      | Diagnostik .....                                            | 28 |
| 1.3.6      | Therapie .....                                              | 28 |
| <b>1.4</b> | <b>Sinus- und Hirnvenenthrombose</b> .....                  | 29 |
|            | Bessime Bozkurt, Martin Köhrmann und Christoph Kleinschnitz |    |
| 1.4.1      | Einleitung .....                                            | 29 |
| 1.4.2      | Symptome .....                                              | 30 |
| 1.4.3      | Ätiologie .....                                             | 30 |
| 1.4.4      | Diagnostik .....                                            | 31 |
| 1.4.5      | Therapie .....                                              | 31 |

### Wichtige Neuigkeiten auf einen Blick

- Im Frühjahr 2024 erfolgte die Zulassungserweiterung von Tenecteplase für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalles bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn. Im Vergleich zur Alteplase besitzt Tenecteplase insbesondere eine längere Halbwertszeit, was die Verabreichung als Bolus ermöglicht.
- Bei der Zulassung der i. v. Behandlung mit Alteplase in der Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls innerhalb von 4,5 Stunden nach Symptombeginn ist die obere Altersgrenze entfallen. Ebenso wurde die Zulassung auf Jugendliche  $\geq 16$  Jahre erweitert.
- Die systemische Thrombolyse kann 4,5–9 Stunden nach Symptombeginn als individueller Heilversuch zur Anwendung kommen, wenn mittels erweiterter Bildgebung (Perfusion, Mismatch) entsprechendes Risikogewebe identifiziert wurde.
- Bei akutem ischämischem Schlaganfall mit klinisch relevantem neurologischem Defizit und Verschluss einer proximalen Hirnarterie wird die mechanische Thrombektomie innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn empfohlen.
- Patienten, die für eine Thrombektomie in Betracht kommen und keine Kontraindikation für eine systemische Thrombolyse haben, sollen so früh wie möglich auch mit einer systemischen Thrombolyse behandelt werden, wobei keine der beiden Behandlungen die andere verzögern darf.
- Bei sorgfältig ausgewählten Patienten (kleiner Infarkt Kern, großes Risikogewebe) ist die Thrombektomie bis zu 24 Stunden nach Symptombeginn wirksam. Um geeignete Patienten zu identifizieren, sollten erweiterte Bildgebungskriterien (Nachweis von Risikogewebe durch Darstellung eines „Perfusionsmismatches“) herangezogen werden.
- Bei Patienten mit akuter spontaner intrazerebraler Blutung sollte eine frühe Senkung (innerhalb von 2 Stunden nach Symptombeginn) des systolischen Blutdrucks auf Werte  $\leq 140$  mmHg erfolgen. Eine übermäßige Senkung (um mehr als 90 mmHg bzw. auf einen systolischen Wert von  $< 110$  mmHg) sollte jedoch vermieden werden.

Die Gruppe der zerebrovaskulären Erkrankungen umfasst sowohl die fokalen Durchblutungsstörungen des Gehirns (zerebrale Ischämie, ischämischer Schlaganfall, Ischemic Stroke) als auch nichttraumatische Blutungen in das Hirnparenchym (intrazerebrale Hämorrhagie, Brain Hemorrhage) oder in den Subarachnoidalraum (Subarachnoidalblutung). Eine Sonderform stellt die intrakranielle Stauungsblutung bei zerebraler Venenthrombose dar. Klinisch machen sich diese Erkrankungen typischerweise durch akute fokale neurologische Defizite von unterschiedlicher Schwere und Ausprägung bemerkbar. Die Unterscheidung zwischen einer zerebralen Ischämie und einer intrakraniellen Blutung ist klinisch nicht sicher möglich und bedarf der apparativen Zusatzdiagnostik mittels CT oder MRT des Neurokraniums.

## 1.1 Ischämischer Schlaganfall

Benedikt Frank, Martin Köhrmann und Christoph Kleinschnitz

➤ Tab. 1.1.

### 1.1.1 Einleitung

Der akute Schlaganfall ist ein medizinischer Notfall und muss umgehend in einer Klinik mit Stroke Unit abgeklärt und behandelt werden. Die symptombezogene Anamnese und körperliche Untersuchung durch einen in der Schlaganfallmedizin erfahrenen Neurologen bilden die Grundlage der Akutversorgung. Die Einleitung einer frühestmöglichen ursächlichen Therapie sowie die Stroke-Unit-Behandlung in den ersten Tagen nach Schlaganfall sind prognoseentscheidend bei der Vermeidung von funktioneller Behinderung und frühem Versterben. Für die Wahl der

**Tab. 1.1** Ischämischer Schlaganfall – Übersicht zum Krankheitsbild

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Definition</b>         | Umschriebene Durchblutungsstörung des Gehirns, die mit einer dem Versorgungsgebiet entsprechenden akut einsetzenden fokal neurologischen Symptomatik einhergeht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Epidemiologie</b>      | ca. 260.000 Schlaganfälle pro Jahr in Deutschland, davon 80–85 % ischämischer Genese                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Akutdiagnostik</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomerorientierte Anamnese (Welche Symptome? Symptombeginn? Einnahme einer anti-thrombotischen Medikation?)</li> <li>• Erhebung der Vitalparameter (RR, HF, BZ, SpO<sub>2</sub>, Temperatur)</li> <li>• Neurologische Basisuntersuchung inkl. NIHSS</li> <li>• Basislabor, ggf. spezifische Gerinnungstests</li> <li>• 12-Kanal-EKG</li> <li>• Zerebrale Bildgebung (CT oder MRT), ggf. mit Darstellung der hirnversorgenden Gefäße (CTA oder [TOF-JMRA) und der Perfusion</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Akuttherapie</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Basistherapie (Monitoring der Vitalfunktionen und frühzeitige Behandlung/Reaktion bei Entgleisung/Verschlechterung)</li> <li>• Rekanalisierende Therapie (intravenöse Thrombolyse, mechanische Thrombektomie)</li> <li>• Frühe Sekundärprophylaxe</li> <li>• Vermeidung und frühzeitige Behandlung von Komplikationen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Ursachenabklärung</b>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doppler-/Duplexsonografie der hirnversorgenden Gefäße</li> <li>• Kontinuierliches EKG-Monitoring möglichst über 72 h</li> <li>• Echokardiografie (transthorakal/transösophageal)</li> <li>• Labordiagnostik (kardiovaskuläre Risikofaktoren)</li> <li>• Ggf. weiterführende Bildgebung (MRT, MRA, DSA)</li> <li>• Ggf. spezielle Thrombophilie-/Vaskulitis-Diagnostik</li> <li>• Ggf. weiterführende kardiologische Abklärung (z. B. Implantation eines Event-Rekorders)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Sekundärprophylaxe</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozytenfunktionshemmung (ASS, alternativ bei Allergie oder echter Unverträglichkeit Clopidogrel oder Ticagrelor) innerhalb von 24–48 h nach ischämischem Schlaganfall</li> <li>• Bei leichtem nichtkardioembolischem Schlaganfall, oder einer TIA mit hohem Rezidivrisiko, ohne vorherige Lyse oder Thrombektomie, kann innerhalb von 24 h eine duale Thrombozytenfunktionshemmung (ASS + Clopidogrel oder ASS + Ticagrelor) erfolgen</li> <li>• Antikoagulation bei kardioembolischem Schlaganfall (VKA oder NOAK) sowie bei speziellen Ursachen (z. B. intrakardialen Thromben)</li> <li>• Statine (Plaque-Stabilisierung, Ziel-LDL je nach Risiko &lt; 100, &lt; 70 oder &lt; 55 mg/dl)</li> <li>• Antihypertensiva (Ziel-RR &lt; 140/90 mmHg)</li> <li>• Antidiabetika (individuell zu definierender Ziel-HbA1c)</li> <li>• Nikotinkarenz/Raucherentwöhnung</li> <li>• Körperliche Aktivität/Gewichtsreduktion</li> <li>• TEA/Stenting bei symptomatischer ACI-Stenose &gt; 70 %</li> </ul> |

bestmöglichen Sekundärprophylaxe kommt der ätiologischen Abklärung eine zentrale Rolle zu. Patienten mit funktionellem Defizit nach Schlaganfall sollten zur Reduktion von Behinderung eine neurologische Rehabilitationsbehandlung erhalten.

### 1.1.2 Epidemiologie

Allein in Deutschland erleiden pro Jahr rund 250.000 Menschen einen Schlaganfall (Heuschmann et al. 2010). Von diesen haben etwa 15 % bereits einen

Schlaganfall in der Vergangenheit erlitten. Fast ein Viertel aller Schlaganfälle tritt aus dem Schlaf heraus auf („Wake-up Stroke“; Thomalla et al. 2017), sodass hier der exakte Zeitpunkt des Symptombeginns unklar bleibt. Vor dem Hintergrund des begrenzten Zeitfensters, in dem eine kausale Akutbehandlung möglich ist, stellen diese Schlaganfälle eine diagnostische und therapeutische Herausforderung dar. Rund 90 % aller Schlaganfälle sind auf modifizierbare Risikofaktoren zurückzuführen (Feigin et al. 2016), weshalb der Primär- und Sekundärprävention eine zentrale Bedeutung in der Schlaganfallmedizin zukommt.

Eine zerebrale Durchblutungsstörung, die sich durch flüchtige neurologische Symptome manifestiert, welche maximal 24 Stunden anhalten, wird als transitorische ischämische Attacke (TIA) bezeichnet. Bei etwa einem Drittel der Patienten lässt sich trotz der flüchtigen Symptome eine Diffusionsrestriktion in der MRT nachweisen. Hier soll auf die TIA-Diagnose verzichtet werden. Insgesamt unterliegt eine TIA der gleichen Ätiologie und einem vergleichbar hohen Risiko für (erneute) Schlaganfälle, sodass Akutmanagement und Sekundärprävention analog zu einem ischämischen Schlaganfall mit persistierender Symptomatik erfolgen.

### 1.1.3 Symptome

Die akute zerebrale Ischämie ist durch plötzliche, innerhalb von Sekunden eintretende neurologische Defizite charakterisiert. Die klinische Präsentation ist abhängig vom Gefäßterritorium, das von der Durchblutungsstörung betroffen ist. Typisch für das am häufigsten (50–60 %) betroffene Versorgungsgebiet der A. cerebri media sind eine brachiofazial betonte kontralaterale Hemiparese und Hemihypästhesie, eine Blickparese nach kontralateral und eine Sprechstörung (Dysarthrie) sowie klinische Zeichen eines höheren kortikalen Defizits (Aphasie, Hemianopsie, Hemineglect, Vigilanzstörung). Weitaus weniger eindeutig können die klinischen Symptome bei Ischämien im vertebrobasilären Stromgebiet sein, die von milden oder sogar fehlenden neurologischen Defiziten (z. B. bei gut kollateralisiertem einseitigem Vertebralisverschluss) über Hirnnervenausfälle sowie uni- oder bilaterale motorische und sensible Ausfällen bis hin zur schweren Bewusstseinsstörung mit Ausfall vegetativer Hirnstammfunktionen (z. B. bei der Basilaristhrombose) reichen können.

Rund 15 % aller Schlaganfälle liegt eine intrazerebrale Blutung zugrunde. Klinisch lassen sich der ischämische und der hämorrhagische Schlaganfall nicht sicher voneinander unterscheiden. Ebenso stehen zur Unterscheidung in der prähospitalen Phase keine Biomarker oder verlässlichen Parameter zur Verfügung. Daher muss die Differenzierung mittels zerebraler Bildgebung erfolgen.

In etwa 10 % der Fälle lassen sich Schlaganfallsymptome auf andere Differenzialdiagnosen, sogenannte

Stroke Mimics, zurückführen, z. B. Migräne mit Aura-Symptomen, epileptische Anfälle mit Todd-Parese, entzündliche ZNS-Erkrankungen oder dissoziative Störungen. Aus diesem Grund sollten auch atypische oder klinisch nicht eindeutige akute neurologische Defizite einer raschen und differenzierten Schlaganfalldiagnostik zugeführt werden.

### 1.1.4 Akutdiagnostik

Ab dem Zeitpunkt des Symptomeintritts zählt in der Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls jede Minute. Ziel des prähospitalen Akutmanagements ist es daher, die Zeit bis zum Eintreffen auf der Stroke Unit so kurz wie möglich zu halten. Vor Einleitung einer Akutbehandlung ist eine rasche und verlässliche Diagnostik notwendig, um die zerebrale Ischämie von den wichtigsten Differenzialdiagnosen – insbesondere der zerebralen Hämorrhagie – abzugrenzen.

In der Prähospitalphase sollten die Vitalparameter überprüft und gesichert sowie der Patient umgehend in das nächstgelegene Krankenhaus mit Stroke Unit transportiert werden. Neben der Erkennung und Beschreibung der akuten neurologischen Symptomatik sollten insbesondere Informationen über den kardiopulmonalen Zustand sowie den Zeitpunkt des Symptombeginns und die etwaige Einnahme von gerinnungshemmenden Substanzen eingeholt und dem aufnehmenden Krankenhaus bereits vorab telefonisch mitgeteilt werden, um zeitgerecht über die Indikation zur rekanalisierenden Therapie und die Notwendigkeit einer intensivmedizinischen Versorgung entscheiden zu können. Die Bedeutung von Skalen zur Identifikation von Patienten mit einem zugrunde liegenden großen Gefäßverschluss (large vessel occlusion) wurde mittlerweile in der randomisierten RACECAT-Studie für eine Flächenregion (Katalonien) untersucht. Die Triagierung auf Basis des Prähospital-Scores RACE führte jedoch zu keinem unterschiedlichen Outcome, da insbesondere solche Patienten nicht profitierten, die mehr als 60 Minuten vom Thrombektomiezentrum entfernt waren (die alleamt in Barcelona waren). Auf urbane Regionen lassen sich diese Ergebnisse allerdings nicht übertragen.

Bei Ankunft in der Notaufnahme sollte umgehend eine neurologische Basisuntersuchung erfolgen. Vor dem Hintergrund einer schnellstmöglich einzulei-

tenden spezifischen Therapie sollte diese zeitsparend und behandlungsorientiert durchgeführt werden. Hierzu eignet sich die National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), die eine standardisierte Abschätzung der Schlaganfallsschwere zulässt. Neben der Kontrolle der Vitalfunktionen sollten ein peripherer Venenzugang gelegt werden und eine Blutabnahme zur Bestimmung des Basislabors erfolgen sowie ein 12-Kanal-EKG angefertigt werden.

Wichtigste Differenzialdiagnose des ischämischen Schlaganfalls ist die intrakranielle Blutung. Da klinisch nicht sicher zwischen einer fokalen Durchblutungsstörung (zerebrale Ischämie) und einer parenchymalen Blutung (zerebrale Hämorrhagie) unterschieden werden kann, ist die umgehende Durchführung einer kraniellen Bildgebung mittels CT oder MRT notwendig. Für die Indikationsstellung zur systemischen Thrombolyse innerhalb des zugelassenen Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn ist die CT ausreichend und hat sich aufgrund ihrer raschen Verfügbarkeit und Durchführbarkeit im klinischen Alltag als Standard des primären bildgebenden Verfahrens etabliert. Typische Infarktfrühzeichen können sich bereits 2 Stunden nach Symptombeginn in der CT-Bildgebung manifestieren. Mithilfe des ASPECT-Scores kann eine quantitative Bestimmung von Infarktfrühzeichen im vorderen Stromgebiet vorgenommen werden.

Bei einer Symptombdauer von mehr als 4,5 Stunden sollte eine erweiterte multimodale Bildgebung mittels MRT oder CT mit Perfusion erfolgen, wenn nach klinischen Kriterien eine Indikation zur systemischen Thrombolyse oder zur endovaskulären Therapie besteht. Mithilfe der Perfusionsbildgebung gelingt die Darstellung durchblutungsgestörter Areale, die vom Zelluntergang bedroht, jedoch noch nicht irreversibel geschädigt sind (Tissue at Risk; Schellinger et al. 2010). Das Ausmaß dieses „Mismatch“ kann zur individuellen Therapieentscheidung im Falle einer unklaren oder bereits länger als 4,5 Stunden bestehenden Symptomatik herangezogen werden.

## MERKE

Während für die Entscheidung zur systemischen Thrombolyse eine native Bildgebung ausreicht, wird für die Indikationsstellung zur endovaskulären Therapie eine Darstellung der hirnversorgenden Gefäße vom Aortenbogen bis zum Vertex benötigt.

Bei Patienten im Zeitfenster jenseits von 4,5 Stunden sollte eine erweiterte multimodale Bildgebung erfolgen (z.B. MRT oder CT mit Perfusion), wenn nach klinischen Kriterien eine Rekanalisationsindikation besteht.

Die Darstellung der hirnversorgenden Gefäße kann mittels Sonografie, CT-, MR- oder konventioneller Angiografie erfolgen, wobei die CT-Angiografie aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit und schnellen Durchführbarkeit im klinischen Alltag bevorzugt zum Einsatz kommt. Die notfallmäßige nicht invasive Durchführung einer Gefäßdarstellung vom Aortenbogen bis zum Vertex ist bei allen Patienten indiziert, welche die Kriterien zur mechanischen Thrombektomie erfüllen, und sollte unmittelbar im Anschluss an die native Bildgebung erfolgen.

## ACHTUNG

Eine Gefäßdarstellung sollte den Beginn der systemischen Thrombolyse nicht verzögern, da ihr Ergebnis die Indikation zur systemischen Thrombolyse nicht beeinflusst.

Bei klinischen Hinweisen auf eine Basilaristhrombose oder -embolie sollte eine CT- oder MR-Angiografie unabhängig vom Zeitfenster durchgeführt werden. Ebenso sollte bei Patienten mit stark fluktuierenden oder wiederkehrenden Symptomen eine zeitnahe Gefäßdarstellung mit der Frage nach ursächlichen Gefäßpathologien erfolgen, um ggf. frühe spezifische Therapiemaßnahmen einleiten zu können.

## 1.1.5 Akuttherapie

### Basismaßnahmen

Die Erhaltung der Vitalfunktionen und die rasche und adäquate Behandlung entgleister Vitalparameter bilden die Grundlage der Schlaganfallbehandlung (> Tab. 1.2). Das Monitoring der Vitalzeichen und des klinisch-neurologischen Befundes erfolgt im Rahmen der Stroke-Unit-Behandlung nach definierten Kriterien. Die regelmäßige Kontrolle von Blutdruck, Blutzucker und Körpertemperatur sowie die kontinuierliche Überwachung von Herzrhythmus und Oxygenierung dienen dem frühzeitigen Erkennen von Komplikationen und Komorbiditäten, sodass deren Therapie ohne Verzug eingeleitet wird. Bei klinisch

**Tab. 1.2** Zusammenfassung: leitliniengemäße Akuttherapie des Schlaganfalls<sup>1</sup>

| Entscheidung Thrombolyse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      | systemische Thrombolyse <sup>2</sup> (↑ ↑)                                                                                                                                                          |                                 | Blutdrucksenkung auf ≤ 180/105 mmHg während und nach der systemischen Thrombolyse (↑ ↑)                                                                                                                                                                                                                                |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; 4,5 h nach Ereignis<ul style="list-style-type: none"><li>– unabhängig vom Alter (↑ ↑)</li><li>– unabhängig vom klinischen Schweregrad, z. B. auch NIHSS ≤ 5 oder ≥ 25 (↑ ↑)</li></ul></li><li>• &gt; 4,5 h zuletzt gesund gesehen aber<ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; 4,5 h nach Erkennen der Symptome</li></ul></li><li>• 4,5–9 h nach Ereignis oder ab Mitte des Schlafs</li></ul> |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      | DWI/FLAIR-Mismatch im MRT                                                                                                                                                                           |                                 | systemische Thrombolyse <sup>2</sup> (↑ ↑)                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      | Mismatch zwischen Infarktkern und Perfusionstörung in CT oder MRT                                                                                                                                   |                                 | systemische Thrombolyse <sup>2</sup> (↑)                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
| Entscheidung Thrombektomie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                     |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Bridging mit Alteplase (↑ ↑), sofern keine Kontraindikation besteht                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Verschluss einer großen Arterie im <b>vorderen</b> Kreislauf und</li><li>• klinisch relevantes Defizit</li></ul> | Alter ≤ 80 J.                                                                                                                                                                                                                                                         | Zeit zwischen Symptombeginn und Leistenpunktion <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; 6 h</li><li>oder</li><li>• 6 h und Mismatch (Kriterien s. u.)</li></ul> | M1-Verschluss                                                                                                                                                                                       | mechanische Thrombektomie (↑ ↑) | <ul style="list-style-type: none"><li>• Blutkontrolle in den ersten 24 h ≤ 180/105 mmHg (↑)</li><li>• Einstellung auf niedrigere Werte 120 und 160 mmHg bei vollständiger Reperfusion je nach patienten- oder behandlungsspezifischen Faktoren (↔)</li><li>• Vermeidung von starken Blutdrucksenkungen (↑ ↑)</li></ul> |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      | Verschluss ≥ 1 M2-Segment(e)                                                                                                                                                                        | mechanische Thrombektomie (↑)   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      | Verschluss A. cerebri anterior oder A. cerebri posterior                                                                                                                                            | mechanische Thrombektomie (EK)  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          | Alter ≥ 80 J.                                                                                                                                                                                                                                                         | < 6 h nach Ereignis                                                                                                                                                  | mechanische Thrombektomie (↑ ↑)                                                                                                                                                                     | mechanische Thrombektomie (↑ ↑) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      | Kriterien der Defuse-3-Studie erfüllt: <ul style="list-style-type: none"><li>• 6–12 h nach Ereignis</li><li>• Alter ≤ 90 J.</li><li>• NIHSS ≥ 6</li><li>• Mismatch (Kriterien s. u.) oder</li></ul> |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          | 6–24 h nach Ereignis                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                      | Kriterien der DAWN-4-Studie erfüllt: <ul style="list-style-type: none"><li>• 6–24 h nach Ereignis</li><li>• Alter ≥ 80 J.</li><li>• Mismatch (Kriterien s. u.)</li></ul>                            |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                     |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Verschluss einer großen Arterie im <b>hinteren</b> Kreislauf und</li><li>• klinisch relevantes Defizit</li></ul> | keine Kontraindikationen: <ul style="list-style-type: none"><li>• länger bestehendes Koma (z. B. &gt; 4 h)</li><li>• ausgefallene Hirnstammreflexe</li><li>• ausgedehnte irreversible Infarktzeichen (kein definiertes Zeitfenster; „möglichst frühzeitig“)</li></ul> |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                     | mechanische Thrombektomie (↑ ↑) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                     |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| Empfehlungsgrade: ↑ ↑ = starke Empfehlung („soll“), ↑ = schwache Empfehlung („sollte“), ↔ = offene Empfehlung („kann“), EK = Expertenkonsens                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                     |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |

Tab. 1.2 Zusammenfassung: leitliniengemäße Akuttherapie des Schlaganfalls (Forts.)

| Mismatch-Kriterien                                                                                                                                      |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| nach DAWN-4-Kriterien                                                                                                                                   | Alter ≤ 80 J.                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• NIHSS ≥ 10 und Infarktvolumen 31 ml oder</li><li>• NIHSS ≥ 20 und Infarktvolumen 31–50 ml</li></ul>                                              |
|                                                                                                                                                         | Alter > 80 J.                                                                                                   | NIHSS ≥ 10 und Infarktvolumen ≤ 20 ml                                                                                                                                                    |
| nach DEFUSE 3-Kriterien                                                                                                                                 |                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Infarktvolumen &lt; 70 ml und</li><li>• Penumbrevolumen &gt; 15 ml und</li><li>• Mismatch-Ratio (Minderperfusion/Kerninfarkt) &lt; 1,8</li></ul> |
| Entscheidung Dekompression                                                                                                                              |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                          |
| Raumfordernder Medianfarkt                                                                                                                              | Alter ≤ 60 J.                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• zusätzliche Osmotherapie (EK)</li><li>• Hemikraniektomie innerhalb von 48 h (↑ ↑)<sup>3</sup></li></ul>                                          |
|                                                                                                                                                         | Alter > 60 J.                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>• zusätzliche Osmotherapie (EK)</li><li>• Hemikraniektomie innerhalb von 48 h nach Abwägung des Nutzens (↔)</li></ul>                              |
| Raumfordernder Kleinhirnfarkt                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"><li>• drohender oder</li><li>• manifeste obstruktiver Hydrozephalus</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• zusätzliche Osmotherapie (EK)</li><li>• externe Ventrikeldrainage (↔)</li><li>• chirurgische Entlastung</li></ul>                                |
| NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale                                                                                                      |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                          |
| <sup>1</sup> Übernommen aus <a href="https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-046">https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-046</a> |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                          |
| <sup>2</sup> Alteplase (0,9 mg/kg, Maximaldosis 90 mg über 60 Min., initial 10 % der Dosis als Bolus über 1 Min.)                                       |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                          |
| <sup>3</sup> Verbesserung der Überlebenschance (↑ ↑), Verbesserung des neurologischen Funktionsniveaus (↑), EK = Expertenkonsens                        |                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                          |

schwer betroffenen Patienten und solchen mit Zeichen einer Schluck- oder Atemstörung sollen die Atemwege freigehalten und eine zusätzliche Oxygenierung mittels Sauerstoffgabe angestrebt werden.

In der Akutphase des Schlaganfalls sollen hypertensive Blutdruckwerte zunächst toleriert und erst ab einem Überschreiten der Blutdruckgrenzen von 220 mmHg systolisch bzw. 120 mmHg diastolisch mittels intravenöser Gabe von Antihypertensiva wie Urapidil behandelt werden. Hierbei sollte der Blutdruck in den ersten 24 Stunden um etwa 15 %, aber nicht mehr als 25 % gesenkt werden und danach allmählich auf den Zielwert der langfristigen Sekundärprävention eingestellt werden. Eine Hypotonie ist in der Frühphase des ischämischen Schlaganfalls zu vermeiden, da diese eine zerebrale Minderperfusion verursachen bzw. verstärken kann. Der Einsatz von Nifedipin und Nimodipin soll vermieden werden, da diese Substanzen einen drastischen Blutdruckabfall verursachen können.

Bei Hypovolämie sollen parenterale Flüssigkeitsgaben erfolgen; bei fortbestehender Hypotonie kann eine Katecholamintherapie erwogen werden. Kardiale Ursachen sollten frühzeitig abgeklärt werden; therapeutisch kann hier der Einsatz positiv inotroper Substanzen die Hypotonie verbessern. Kardiale Arrhythmien sollten frühzeitig detektiert und in Zusammenarbeit mit den Kardiologen therapiert werden.

Eine Hyperglykämie soll bei Serumglukosespiegeln über 180 mg/dl (= 11 mmol/l) durch eine geeignete Therapie behandelt werden, eine intensivierete Insulintherapie wird jedoch nicht empfohlen. Ebenso sollten Hypoglykämien mit Serumglukosespiegeln unter 60 mg/dl unmittelbar durch orale Gabe von zuckerhaltigen Lösungen oder intravenöse Gabe von z. B. 20–60 ml 40-prozentiger Glukoselösung ausgeglichen werden. So konnte zuletzt in der großen randomisierten SHINE-Studie keine Überlegenheit der intensivierten Insulintherapie auf das funktionelle Outcome gezeigt werden (Amarenco et al. 2020). Hierzu wurden hyperglykämie Patienten innerhalb von 12 Stunden entweder konventionell oder mittels intravenöser Insulintherapie behandelt. Insbesondere schwere Hypoglykämien traten nur in der Gruppe der intensiver behandelten Patienten auf. Körpertemperaturen über 37,5 °C sollten mit antipyretischen Maßnahmen (z. B. Paracetamol) behandelt werden.

## Rekanalisierende Therapie

Die systemische Thrombolyse mit rt-PA (Recombinant Tissue Plasminogen Activator; Alteplase, Actilyse®) ist zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls innerhalb eines Zeitfensters von 4,5 Stunden nach Symptombeginn wirksam und zur kausalen Behandlung seit vielen Jahren zugelassen. Seit Frühjahr 2024 steht zudem Tenecteplase (Metalyse®) als zweites zugelassenes Thrombolyticum zur Verfügung.

Bei Nachweis eines dafür ursächlichen akuten Verschlusses der proximalen Hirnarterien ist mit einer Reihe von randomisierten Studien die Überlegenheit einer zusätzlichen endovaskulären Rekanalisation gegenüber der alleinigen systemischen Thrombolyse nachgewiesen (Goyal et al. 2016) und wird in den aktualisierten Leitlinien zur Behandlung innerhalb eines Zeitfensters von 6 Stunden empfohlen. Bei ausgewählten Patienten ist sowohl die systemische Thrombolyse (EXTEND, Ma et al. 2019) als auch die mechanische Rekanalisationstherapie bei unklarem Zeitfenster oder im „späteren“ Zeitfenster wirksam, sofern mittels Perfusionsbildgebung (CT oder MR-Perfusion) ein potenziell rettbares Risikogewebe („Tissue at Risk“) identifiziert wird (DAWN Trial, Nogueira et al. 2018; DEFUSE-3 Trial, Albers et al. 2018).

## Systemische Thrombolyse

Die Wirksamkeit von intravenös appliziertem rt-PA zur Behandlung des ischämischen Schlaganfalls mit einer Dosis von 0,9 mg/kg KG (max. 90 mg) und einem Therapiebeginn innerhalb von 3 Stunden nach Symptombeginn konnte bereits Mitte der 1990er-Jahre belegt (NINDS-Group 1995) werden. Erst mit der ECASS-III-Studie wurde eine Wirksamkeit auch für das Zeitfenster 3–4,5 Stunden nach Symptombeginn nachgewiesen (Hacke et al. 2008), woraufhin im Jahr 2010 die Zulassungsbeschränkung entsprechend erweitert wurde. Ist dieser Zeitraum verstrichen, kann die systemische Thrombolyse nur noch als individueller Heilversuch durchgeführt werden und bleibt speziellen Situationen vorbehalten.

Seit Februar 2024 ist nun auch Tenecteplase (Metalyse®) zur Thrombolyse bei der Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls im 4,5 Stunden-

Zeitfenster zugelassen. Die Eigenschaften dieser genetisch modifizierten Version des körpereigenen Gewebeplasminogenaktivators sind seit vielen Jahren durch den bisherigen Einsatz in der Behandlung des akuten Myokardinfarkts bekannt: Tenecteplase besitzt eine höhere Fibrinspezifität, eine größere Resistenz gegenüber PAI-1 (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1) sowie insbesondere eine längere Halbwertszeit, was die Verabreichung als Bolus ermöglicht. Hervorzuheben ist bei den randomisierten Studien vor allem die internationale TASTE-Studie (Parsons et al. 2024), in deren Rahmen eine Metaanalyse gepoolter Daten aus Phase-II- und -III-Studien erfolgte und erstmalig die Überlegenheit von Tenecteplase gegenüber Alteplase demonstriert wurde. Für ein exzellentes neurologisches Outcome (Score 0–1 auf der modifizierten Rankin-Skala) geben die Autoren eine Number Needed to Treat von 25 aus, sodass bei der Behandlung von 100 Schlaganfallpatienten mit Tenecteplase statt Alteplase 4 Patienten zusätzlich frei von Behinderung wären. Ernüchternd sind jedoch nach wie vor die Daten zur Wirksamkeit von Tenecteplase bei Patienten mit geringem neurologischem Defizit (Coutts et al 2024) sowie im klar erweiterten Zeitfenster (Albers et al 2024).

Nach Ausschluss einer intrakraniellen Blutung mittels CT oder MRT (und sofern keine anderen Kontraindikationen vorliegen) werden bei Alteplase (Actilyse®) 10 % der Gesamtdosis als Bolus und die restlichen 90 % via Perfusor über 60 Minuten intravenös appliziert. Bei Tenecteplase (Metalyse®) erfolgt die Gabe als Einzelbolus, was insbesondere bei Thrombektomie-Kandidaten vorteilhaft sein kann. Hinsichtlich der Kontraindikationen sollte zwischen „harten Kriterien“, die eine intravenöse Thrombolyse aus medizinischer Sicht nicht zulassen, sowie den gemäß Zulassungskriterien festgelegten Beschränkungen unterschieden werden. Letztere sind nicht evidenzbasiert.

Allerdings sollte der Patient vorab über den Off-Label-Gebrauch und die damit verbundenen Risiken aufgeklärt werden, sofern dies in der Notfallsituation möglich ist. Immer empfiehlt sich eine genaue Dokumentation der Entscheidungsgründe.

Mittlerweile ist Alteplase sowohl für 16- bis 18-Jährige als auch für über 80-Jährige zugelassen.

## MERKE

Für die Entscheidung zur systemischen Thrombolyse ist das Ausmaß der potenziellen Behinderung ausschlaggebend und nicht der NIHSS-Wert. Letzterer kann trotz erheblich behinderndem Defizit gering sein.

Bei Patienten mit unklarem Zeitfenster oder aus dem Schlaf heraus aufgetretener Symptomatik (Wake-up Stroke) kann im Rahmen eines individuellen Heilversuchs anhand von MRT-basierten oder perfusionsbasierten Kriterien die Durchführung einer systemischen Thrombolyse mit Alteplase erwogen werden. So konnte zum einen im Rahmen der randomisierten multizentrischen WAKE-UP-Studie gezeigt werden, dass die systemische Thrombolyse vorteilhaft ist, wenn bei Patienten mit unklarem Symptombeginn in der MRT ein FLAIR-Diffusions-Mismatch besteht und somit der Symptombeginn wahrscheinlich innerhalb der letzten 4,5 Stunden liegt (Thomalla et al. 2018). Zum anderen zeigte sich in der EXTEND-Studie (Ma et al. 2019) eine Überlegenheit der systemischen Thrombolyse im Zeitfenster von 4,5–9 Stunden, wenn Patienten mittels Perfusionsbildgebung selektiert wurden, die ein Mismatch zwischen Infarktkern und hypoperfundiertem Gewebe aufwiesen (Risikogewebe, Tissue at Risk). Trotz Überlegenheit der systemischen Thrombolyse in den primären Endpunkten fanden sich in beiden Studien ein erhöhtes Blutungsrisiko und Mortalitätsrisiko in der Lyse-Gruppe.

Bei Patienten, die unter Therapie mit Antikoagulanzen stehen, ist die intravenöse Thrombolyse gemäß Zulassungsbeschränkungen kontraindiziert; jedoch kann im Einzelfall eine Off-Label-Behandlung mit rt-PA unter Berücksichtigung spezifischer Gerinnungstests erwogen werden.

## MERKE

Für Patienten unter Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten und einem INR-Wert < 1,7 zum Zeitpunkt der Aufnahme gilt die systemische Thrombolyse als ausreichend sicher.

Durch Verwendung eines Point-of-Care-Device (z. B. CoaguCheck®) kann der INR bereits in der Notaufnahme bestimmt und dadurch die Therapieentscheidung beschleunigt werden. Die gerinnungshemmende Wirkung der neuen (direkten) oralen Antikoagulanzen (NOAK) kann durch spezifische

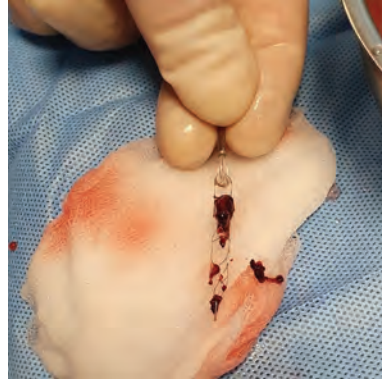
Gerinnungstests abgeschätzt werden. Bei Einnahme des direkten Thrombin-Inhibitors Dabigatran werden die Ecarinzeit und der Hemoclot-Test bestimmt, bei den Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban oder Edoxaban wird die substanzspezifische Faktor-Xa-Aktivität gemessen. Die bisherige Datenlage deutet darauf hin, dass die systemische Thrombolyse bei Patienten mit akutem Schlaganfall, die unter Therapie mit Dabigatran stehen, nach vorheriger Antagonisierung der antikoagulatorischen Wirkung mit Idaruzicumab ausreichend sicher ist.

## Mechanische Thrombektomie

Die endovaskuläre Rekanalisation des akuten Verschlusses einer proximalen Hirnarterie wurde bereits seit den 1980er-Jahren untersucht und als individueller Heilversuch in spezialisierten Zentren durchgeführt, jedoch stand die Evidenz zur Verbesserung des funktionellen Outcomes gegenüber der alleinigen intravenösen Thrombolyse lange Zeit aus. Anfang 2015 wurden dann in kurzer Zeit insgesamt 6 randomisierte Studien veröffentlicht, die den eindeutigen Nutzen einer kombinierten Rekanalisationstherapie mittels mechanischer Thrombektomie und intravenöser Thrombolyse gegenüber der alleinigen systemischen Thrombolyse bei Patienten mit akutem Verschluss einer proximalen Hirnarterie belegen konnten ( $\gg$  Abb. 1.1). Allen Studien gemeinsam war die Verwendung moderner Stent-Retriever, wodurch signifikant höhere Rekanalisationsraten erzielt wurden als durch eine alleinige systemische Thrombolyse, wovon insbesondere die Gruppe der initial schwer betroffenen Patienten profitieren konnte. Auch für ältere Patienten ( $> 80$  J.) konnte ein Nutzen der Thrombektomie gezeigt werden, der mit dem bei jüngeren Patienten vergleichbar war.

### ■ Leitlinien

In der aktuellen DGN-Leitlinie zur Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls wird die mechanische Rekanalisation mittels Stent-Retriever zur Behandlung von akuten Schlaganfällen mit relevantem neurologischem Defizit und Verschluss einer proximalen Hirnarterie des vorderen Kreislaufs (Carotis-T, M1-Segment, proximales M2-Segment) in einem Zeitfenster bis zu 6 Stunden nach Symptombeginn empfohlen, in ausgewählten Fällen auch danach. ■■



**Abb. 1.1** Mechanische Thrombektomie mit einem Stent-Retriever. Der Stent verbleibt dabei nicht dauerhaft im Blutgefäß, sondern wird zusammen mit dem Thrombus wieder herausgezogen. [M959]

Bei ausgesuchten Patienten (kleiner Infarktkern, großes kritisch minderperfundiertes Areal) kann eine mechanische Rekanalisationstherapie auch in späteren oder unklaren Zeitfenstern durchgeführt werden, wie in zwei multizentrischen Studien belegt werden konnte (DAWN Trial, Nogueira et al. 2018; DEFUSE-3 Trial, Albers et al. 2018). Bei Patienten im Zeitfenster zwischen 6 und 24 Stunden, akutem Gefäßverschluss und schwerem neurologischem Defizit sollte somit eine perfusionsbasierte Bildgebung durchgeführt werden, um solche Patienten zu identifizieren, die von einer mechanischen Rekanalisation profitieren können.

Sofern eine systemische Lysetherapie möglich ist, sollte diese auch erfolgen. Eine „Nichtunterlegenheit“ für die alleinige Thrombektomie konnte weder für Patienten in frühen Zeitfenstern (SWIFT-DIRECT, DIRECT Safe [Mitchell et al. 2022; Fischer et al. 2022]) nachgewiesen werden noch zeigt es sich in einer Analyse von Registerdaten für Wake-up-Stroke (Mitchell et al. 2022; Fischer et al. 2022).

Bei Nachweis eines akuten Basilarisverschlusses sollte die Indikation zur endovaskulären Therapie auch jenseits des 6-Stunden-Zeitfensters großzügig gestellt werden, da eine unbehandelte Basilaristhrombose mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht. Bei unklarem Zeitfenster oder länger andauernder schwerer Symptomatik (Koma  $> 4$  h) sollte vor Einleitung einer endovaskulären Therapie eine MRT-Bildgebung durchgeführt werden, um das Ausmaß der ischämischen Läsion zu bestimmen; bei ausgedehnter Infarzierung ohne relevantes Mismatch

## 4

Ines Sophie Schädlich und Tim Magnus

## Rückenmarkerkrankungen

|            |                                                   |     |
|------------|---------------------------------------------------|-----|
| <b>4.1</b> | <b>Klinisches Syndrom</b>                         | 121 |
| 4.1.1      | Komplettes Querschnittsyndrom                     | 122 |
| 4.1.2      | Inkomplettes Querschnittsyndrom                   | 125 |
| <b>4.2</b> | <b>Akute Rückenmarkschädigung</b>                 | 126 |
| 4.2.1      | Einführung                                        | 126 |
| 4.2.2      | Akute traumatische Rückenmarkverletzung           | 126 |
| 4.2.3      | Vaskuläre Rückenmarkschädigung                    | 136 |
| 4.2.4      | Transverse Myelitis                               | 143 |
| <b>4.3</b> | <b>Chronische Rückenmarkerkrankungen</b>          | 145 |
| 4.3.1      | Zervikale spondylotische Myelopathie              | 145 |
| 4.3.2      | Differenzialdiagnosen der ataktischen Gangstörung | 150 |
| 4.3.3      | Syringomyelie                                     | 152 |

## Wichtige Neuigkeiten auf einen Blick

- „Time is spine!“. Eine gepoolte Analyse von prospektiven, multizentrischen Registerdaten aus vier Datenbanken zu 1500 Patienten zeigte die Überlegenheit der frühzeitigen chirurgischen Dekompression binnen 24 Stunden bei akuter traumatischer Rückenmarkverletzung: Sie war mit einer signifikant besseren sensomotorischen Erholung und geringerer Funktionsbeeinträchtigung (AIS) ein Jahr nach dem Trauma assoziiert (Badhiwala et al. 2021).
- Die Myelopathie durch funktionellen Vitamin-B<sub>12</sub>-Mangel bei Lachgaskonsum ist eine zunehmend wichtige und häufige Differenzialdiagnose der akuten sensiblen Gangataxie bei jüngeren Patienten.

## 4.1 Klinisches Syndrom

Querschnittsyndrome sind gekennzeichnet durch i. d. R. bilaterale und höhenbezogene neurologische Defizite. Die klinische Präsentation hängt dabei von der genauen Schädigungshöhe und den betroffenen Leitungsbahnen (motorisch, sensibel, vegetativ) ab, worauf die Unterscheidung zwischen komplettem

und inkomplettem Querschnittsyndrom beruht (> Tab. 4.1). Die Läsionshöhe wird definiert als das letzte Rückenmarksegment mit komplett intakter motorischer und sensibler Funktion. In der Halswirbelsäule (HWS) liegen die Wirbelkörper noch auf derselben Höhe wie die korrespondierenden spinalen Segmente, sodass bei traumatischer Rückenmarkschädigung die Höhe der Wirbelkörperfraktur i. d. R. mit der spinalen Schädigungshöhe einhergeht

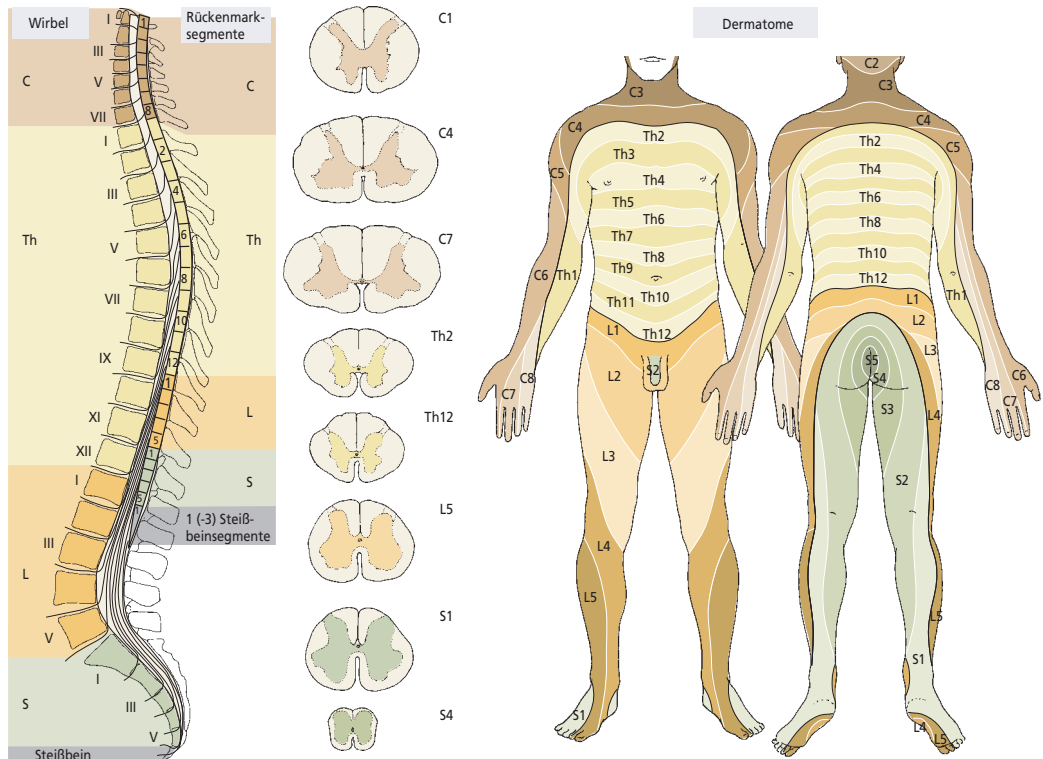
**Tab. 4.1** Querschnittsyndrome

| Syndrom                       | Motorik                        |                        | Sensibilität       |              | Blasen-/ Mastdarmfunktionsstörung | Neurologischer Befund                                                                                                                                                                                           | Ursachen                                                                               |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | Pyramidenbahn                  | Extrapyramidale Bahnen | Vorderseitenstrang | Hinterstrang |                                   |                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                        |
| Komplettes Querschnittsyndrom | beidseitig                     | beidseitig             | beidseitig         | beidseitig   | ja                                | schlaaffe Parese auf Läsionshöhe, kaudal spastische Para-/Tetraplegie und kompletter Sensibilitätsausfall                                                                                                       | Trauma<br>Ischämie<br>transverse Myelitis                                              |
| Brown-Séquard-Syndrom         | einseitig                      | einseitig              | einseitig          | einseitig    | variabel                          | schlaaffe Parese auf Läsionshöhe, kaudal ipsilateral spastische Hemiplegie und Ausfall der epikritischen Sensibilität, kontralateral Ausfall der protopathischen Sensibilität (dissoziierte Empfindungsstörung) | penetrierendes Trauma<br>seitliche Kompression (Bandscheibe, Epiduralblutung, Abszess) |
| Zentro-medulläres Syndrom     | Beidseitig Arme mehr als Beine | nein                   | eher nein          | variabel     | ja                                | schlaaffe Parese auf Läsionshöhe, kaudal armbetonte Tetraparese/Paraparese, Urinretention, variable sensible Ausfälle (epikritisch mehr als protopathisch) kaudal der Läsion                                    | Sturz mit Hyperextension bei zervikaler Spinalkanalstenose<br>Ischämie                 |
| Spinalis-anterior-Syndrom     | beidseitig                     | beidseitig             | beidseitig         | nein         | variabel                          | schlaaffe Parese auf Läsionshöhe, kaudal spastische Para-/Tetraparese und dissoziierte Empfindungsstörung                                                                                                       | Ischämie                                                                               |
| Spinalis-posterior-Syndrom    | nein                           | nein                   | nein               | beidseitig   | nein                              | kaudal Ausfall der epikritischen Sensibilität mit sensibler Ataxie                                                                                                                                              | funikuläre Myelose<br>Tabes dorsalis<br>Kompression (Tumor)<br>Ischämie                |

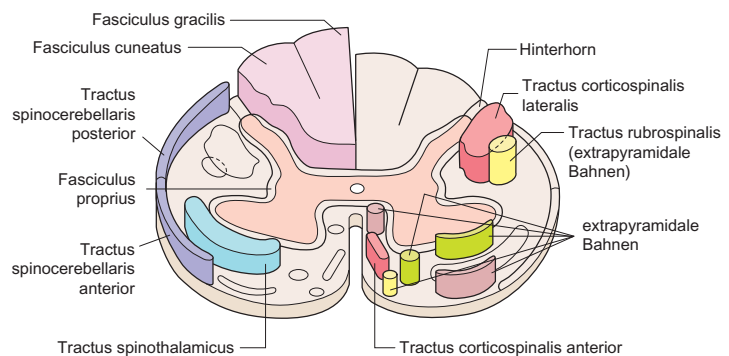
(➤ Abb. 4.1). Ab der unteren Brustwirbelsäule verändert sich diese Lagebeziehung jedoch und ein Wirbelkörper liegt auf einer Höhe mit einem 1–2 Level tieferen spinalen Segment. So führt eine Berstungsfraktur von Brustwirbelkörper 11 zu einer Schädigung lumbaler Rückenmarksegmente. Das Rückenmark endet beim Erwachsenen mit der Bildung der Cauda equina am Conus medullaris auf Höhe von Lendenwirbelkörper 1 oder 2.

#### 4.1.1 Komplettes Querschnittsyndrom

Durch die Schädigung sämtlicher afferenter und efferenter Leitungsbahnen des Rückenmarks (➤ Abb. 4.2) kommt es zu einem kompletten Funktionsverlust kaudal der Läsionshöhe.



**Abb. 4.1** Links: Lagebeziehung zwischen Wirbelkörpern und Rückenmarksegmenten. Mitte: Querschnitte des Rückenmarks zur Illustration des Verhältnisses von grauer zu weißer Substanz auf verschiedenen Höhen. Rechts: Dermatome der Spinalnerven an Hals, Rumpf und Extremitäten (der Hinterkopf wird von C2 versorgt, das Gesicht vom N. trigeminus). [L190]



**Abb. 4.2** Querschnitt des Rückenmarks. Gliederung der grauen und weißen Substanz mit den sensiblen aufsteigenden (Blau-/Lila-Töne) und motorischen absteigenden (Rot-/Gelb-Töne) Bahnen. [E406]

## Sensibilität

Die Schädigung sämtlicher sensibler Bahnsysteme (Vorderseitenstrang mit Tractus spinothalamicus anterior und lateralis und Hinterstrang mit Fasciculus

gracilis und cuneatus) führt zu einem kompletten Ausfall der protopathischen (Schmerz, Temperatur) und epikritischen Sensibilität (Tastsinn, Propriozeption) unterhalb der Läsion.

## Motorik

Im Akutstadium besteht je nach Läsionshöhe zunächst eine schlaffe Tetra- (zervikaler Querschnitt) oder Paraparese (thorakolumbalen Querschnitt) mit erloschenen Muskeigenreflexen, was als **spinaler Schock** bezeichnet wird. Bei komplettem Querschnittssyndrom kann dieser bis zu 4–5 Wochen anhalten. Danach resultiert die Schädigung der Pyramidenbahn (Tractus corticospinalis lateralis und Tractus corticospinalis anterior) in einer spastischen Tetra- oder Paraparese kaudal der Läsion gekennzeichnet durch gesteigerte Muskeigenreflexe und pathologische Reflexe. Auf Höhe der Läsion kann durch eine mögliche lokale Schädigung des motorischen Vorderhorns (2. Motoneuron) eine schlaffe Parese persistieren.

Bei Läsionen oberhalb von C5 ist die Innervation des Zwerchfells gestört. Die resultierende **Ateminsuffizienz** ist akut lebensbedrohlich und macht eine invasive Beatmung notwendig. Läsionen oberhalb von Th6 beeinträchtigen einen Großteil der relevanten Atemhilfsmuskulatur, sodass Betroffene häufig zumindest passager beatmet werden müssen. Auch Läsionen zwischen Th6 und Th12 sind durch eine Parese der Bauchmuskulatur mit einem insuffizienten Hustenstoß und einem hierdurch erhöhten Risiko für respiratorische Komplikationen verbunden.

## Autonome Störungen

Die sympathischen Fasern haben ihren Ursprung (1. Neuron, Nucleus intermediolateralis) in den Seitenhörnern des thorakolumbalen Rückenmarks (C8/Th1–L1/2). Von hier aus ziehen die Axone zu den sympathischen paravertebralen Ganglien, die über Rr. interganglionares zum Truncus sympathicus miteinander verbunden sind. Die postganglionären Fasern ziehen gemeinsam mit den Arterien zu einem im Zielorgan befindlichen vegetativen Plexus, in den dann auch parasympathische Fasern aus dem N. vagus einstrahlen. Die Thoraxorgane werden durch die Ganglia thoracica 2–5, die Abdominalorgane durch die Ganglia thoracica 5–11 versorgt. Komplette Läsionen oberhalb von Th6 beeinträchtigen daher die sympathische Innervation des Herzens, was zu einer Bradykardie und verminderten Herzleistung führt. Da zusätzlich auch die sympathische Innervation der

Gefäße gestört ist mit Verlust des peripheren Gefäßtonus und die schlaffe Parese kaudal der Läsion den venösen Rückstrom zum Herzen reduziert (ausgefallene Muskelpumpe), kommt es zu einem Blutdruckabfall. Diese Konstellation aus Bradykardie und Hypotonie mit peripherer Vasodilatation wird auch als **neurogener Schock** bezeichnet.

Da von allen thorakalen Ganglien auch Fasern mit den Interkostalnerven zur Thoraxwand ziehen, um hier Drüsen, Haare und Blutgefäße zu innervieren, ist die Regulation der Körpertemperatur (Schwitzen bei Hitze, periphere Vasokonstriktion bei Kälte) bei kompletten zervikothorakalen Läsionen gestört.

## Blasenfunktion

Während der Phase des spinalen Schocks liegt eine **Blasenatonie** vor, die einer umgehenden Katheterisierung bedarf. Mit Rückbildung des spinalen Schocks (Wiederkehr der Muskeigenreflexe bis hin zur Reflexsteigerung) entwickelt sich dann bei suprasakralen Läsionen eine sog. **Reflexblase**. Hierbei ist die Harnblase durch die Durchtrennung der Bahnen zwischen supraspinalen Miktionszentrum und sakralen Myelon von der Willkürkontrolle entkoppelt und entleert sich bereits bei geringem Füllvolumen selbstständig.

## Darmfunktion

Im Zuge des spinalen Schocks sistiert auch die Darmperistaltik mit der Gefahr des paralytischen Ileus. Die intestinale Motilität und die Rektumfunktion sind im weiteren Verlauf von der Höhe und dem Ausmaß der Rückenmarkverletzung abhängig.

Bei Schädigung des Conus medullaris sind die reflektorische Peristaltik jenseits der linken Kolonflexur und die Reflexentleerung gestört. Es besteht eine Unterbrechung der parasympathischen viszeromotorischen Innervation des M. sphincter ani internus und der viszerosensiblen Innervation der Dehnungsrezeptoren in der Rektumampulle (S2–4: Nn. splanchnici pelvici) mit der Folge des **areflexiven Darms** und der Notwendigkeit der manuellen Stuhlausräumung.

Bei Rückenmarkschädigung oberhalb des Conus medullaris entsteht ein **reflexiver Darm**. Durch spas-

tische Tonuserhöhung der Beckenbodenmuskulatur und des M. sphincter ani externus kommt es zu einer Stuhlentleerungsstörung. Die hieraus resultierende Inkontinenz wird als Überlauf- und Reflexinkontinenz bezeichnet. Bei thorakaler Läsionshöhe behindert zudem die fehlende Bauchpresse die Stuhlaustreibung. Eine Stuhlentleerung im Sinne einer Reflexentleerung über den intakten Conus medullaris ist aber durch rektale Stimulation zu geregelten Zeitpunkten möglich.

## Sexualfunktion

Es wird die psychogene von der reflektorischen Erektion/Lubrifikation unterschieden. Die psychogene Erektion/Lubrifikation ist Folge innerer Erregung oder sexueller Fantasien und wird durch absteigende parasympathische Bahnen vom Gehirn aus vermittelt. Die Fähigkeit hierzu bleibt erhalten, wenn die Läsionshöhe unterhalb von Th11-L2 liegt, selbst wenn das sakrale Myelon oder sakrale Wurzeln verletzt sind. Eine reflektorische Erektion/Lubrifikation wird durch genitale Stimulation erzeugt. Die Fähigkeit zur reflektorischen Erektion/Lubrifikation bleibt bei Läsionen oberhalb von Th11 erhalten. Bei einem Querschnitt unterhalb von Th11-L2 mit Schonung des sakralen Myelons können beide Erektionsformen erhalten sein. Bei isolierter Verletzung des Conus medullaris ist nur eine psychogene Erektion/Lubrifikation möglich. Unabhängig von der Läsionshöhe und dem Ausmaß der Rückenmarkschädigung (komplett/inkomplett) erleben 50 % der Querschnittgelähmten einen Orgasmus (Hess und Hough, 2012). Die für die Ejakulation notwendige synergistische Aktivität der glatten Muskulatur ist bei der überwiegenden Mehrzahl der Querschnittgelähmten gestört (u. a. retrograde Ejakulation in die Harnblase) und die Qualität der Spermien ist häufig vermindert (u. a. Überwärmung des Skrotums durch Sitzen).

## Grenzfall Konus-Kauda-Syndrom

Eine Schädigung der Cauda equina als Läsion peripherer Spinalnerven kann klinisch in frühen Erkrankungsstadien ggf. nicht von einer Läsion des zentralen Conus medullaris (Rückenmarksegmente

S3–5) unterschieden werden und wird wegen des überlappenden Ursachenspektrums und dem häufig kombinierten Auftreten mit einer Schädigung des Conus medullaris zu den Querschnittsyndromen gezählt. Der Symptomkomplex des Konus-Kauda-Syndroms zeichnet sich durch eine Störung der Blasen-, Mastdarm- und Genitalfunktion sowie perianale und genitale Sensibilitätsstörungen bis zur Reithosenanästhesie (Dermatome S3–5) aus. Da die Cauda equina auch lumbale Spinalnerven enthält, treten bei ihrer Schädigung schlaffe Paresen der unteren Extremität auf, was bei einer isolierten Läsion des Conus medullaris nicht der Fall ist. Hauptursache des Konus-Kauda-Syndroms sind ausgedehnte mediale Bandscheibenvorfälle.

### 4.1.2 Inkomplettes Querschnittsyndrom

Beim inkompletten Querschnittsyndrom kommt es aufgrund einer nicht den kompletten Rückenmarksquerschnitt betreffenden Läsion zu einem partiellen Verlust von Motorik und Sensibilität unterhalb der Schädigungshöhe (➤ Tab. 4.1). Die Ausfälle können dabei aufgrund der Topografie der Leitungsbahnen (➤ Abb. 4.2) definierten Mustern folgen, die Hinweise auf die Ätiologie der Rückenmarkschädigung geben.

## Brown-Séquard-Syndrom

Hierbei handelt es sich um ein halbseitiges Querschnittsyndrom, meist verursacht durch eine penetrierende traumatische Rückenmarkverletzung (Schusswunde, Stichverletzung).

Auf Segmentebene kommt es hierbei ipsilateral zu einer komplett aufgehobenen Sensibilität durch Schädigung der eintretenden epikritischen und protopathischen Afferenzen und zu einer schlaffen Parese durch Schädigung des Vorderhorns (2. Motoneuron). Kaudal der Läsion bestehen ipsilateral eine spastische Parese (Pyramidenbahn) und ein Ausfall der epikritischen Sensibilität (ungekreuzt aufsteigender Hinterstrang), wohingegen kontralateral die protopathische Sensibilität (Schmerz und Temperatur) erloschen ist (Kreuzung in den Vorderseitenstrang auf Segment-

ebene). Für die Vorderseitenstrangbahn gilt, dass die Fasern meist erst 2–3 Segmente oberhalb des Segmenteintritts kreuzen, was oft zu einem Mischbild aus kontra- und ipsilateralem Sensibilitätsausfall führt.

## Zentromedulläres/zentrospinales Syndrom

Hierbei handelt es sich um das häufigste inkomplette Querschnittssyndrom. Es entsteht zumeist durch einen Sturz mit Hyperextension der HWS bei Älteren mit einer vorbestehenden zervikalen Spinalkanalstenose.

Es ist durch eine armbetonte Tetraparese, eine Blasenfunktionsstörung mit Urinretention und variable sensible Ausfälle kaudal der Läsion charakterisiert. Die konzentrische somatotopie Gliederung des Tractus corticospinalis lateralis (70–90 % der Pyramidenbahn) mit Repräsentation der Arme innen und der Beine außen erklärt, dass die Motorik der Arme mehr als die der Beine betroffen ist. Außerdem bleiben extrapyramidale Bahnen (Tractus rubrospinalis, Tractus reticulospinalis, Tractus tectospinalis, Tractus vestibulospinalis) im Außenbereich des Myelons verschont und ermöglichen gröbere Bewegungen der Beine und der proximalen Arme. Die im Hinterstrang verlaufende epikritische Sensibilität ist lagebedingt mehr betroffen als die im Vorderseitenstrang verlaufende protopathische Sensibilität (➤ Abb. 4.2). Viele Patienten mit einem akuten zentromedullären Syndrom weisen nur eine geringfügige neurologische Beeinträchtigung auf.

## Spinalis-anterior-Syndrom

Ein Verschluss oder eine hochgradige Stenose im Verlauf der singulären Arteria spinalis anterior führt zum Spinalis-anterior-Syndrom (➤ Kap. 4.2.3). Das Spinalis-anterior-Syndrom führt durch die Schädigung des anterioren und lateralen Tractus corticospinalis (Pyramidenbahn) sowie sämtlicher extrapyramidalen Fasertrakte zu einem bilateralen und kompletten Ausfall der Motorik distal der Läsion mit sich im Verlauf entwickelnder Spastik. Auf Läsionshöhe kommt es durch Schädigung der Vorderhörner zu bilateralen schlaffen Paresen. Außerdem resultiert ein bilateraler Ausfall der protopathischen Sensibilität durch Schä-

digung des Vorderseitenstrangs bei erhaltener epikritischer Sensibilität (Hinterstrang) kaudal der Läsion. Den Ausfall der Schmerz- und Temperatursensibilität bei erhaltener Mechanosensorik bezeichnet man als **dissoziierte Empfindungsstörung**.

## Spinalis-posterior-Syndrom

Da die Arteria spinalis posterior mit vielen Anastomosen doppelt angelegt ist, sind Spinalis-posterior-Syndrome sehr selten. Das Spinalis-posterior-Syndrom ist komplementär zum Spinalis-anterior-Syndrom und ist gekennzeichnet durch intakte Motorik und protopathische Sensibilität aber bilateralen Ausfall der epikritischen Sensibilität durch Schädigung der Hinterstränge. Die Muskeleigenreflexe sind auf Höhe der Läsion aufgrund der Hinterhornläsion ausgefallen.

## 4.2 Akute Rückenmarksschädigung

### 4.2.1 Einführung

Die Anzahl akuter Rückenmarkverletzungen betrug in Deutschland laut der „Deutschsprachigen Medizinischen Gesellschaft für Paraplegiologie“ im Jahr 2018 ca. 2350, wobei von insgesamt ca. 140.000 Querschnittgelähmten ausgegangen wird. Global betrachtet zieht sich alle 1–2 Minuten ein Mensch eine Querschnittslähmung zu. Ursachen eines akuten Querschnittssyndroms sind in ➤ Tab. 4.2 aufgeführt.

### MERKE

Bei (sub)akuter Querschnittssymptomatik muss immer im ersten Schritt die zeitkritische Kompression des Myelons mittels Bildgebung ausgeschlossen werden.

### 4.2.2 Akute traumatische Rückenmarkverletzung

Von der akuten traumatischen Rückenmarkverletzung sind zu knapp 80 % Männer betroffen. In der Mehrzahl der Fälle (50–60 %) ist das Zervikalmark betroffen,

**Tab. 4.2** Ursachen des akuten (in)kompletten Querschnittssyndroms

| Kompression                                                 | Entzündung                                                                                                                      | Vaskuläre Schädigung                                            |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Wirbelkörperfraktur                                         | infektiöse Myelitis (bakteriell, viral)                                                                                         | Ischämie                                                        |
| Extramedulläre Blutung (epidural, subdural, subarachnoidal) |                                                                                                                                 |                                                                 |
| Hyperextensions-Trauma bei Spinalkanalstenose               | nichtinfektiöse/autoimmune Myelitis (Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Sarkoidose) | Gefäßmalformation (durale AV-Fistel, AV-Malformation, Kavernom) |
| Bandscheiben-Massenprolaps                                  |                                                                                                                                 |                                                                 |
| Spondylodiszitis, spinaler Abszess                          | paraneoplastische Myelitis                                                                                                      | intramedulläre Blutung                                          |
| Neoplasie                                                   |                                                                                                                                 |                                                                 |

in ca. einem Drittel der Fälle das Thorakalmark und in knapp 10 % lumbosakrale Myelonsegmente. Die Altersverteilung der akuten traumatischen Rückenmarkverletzung ist zweigipflig: Ein erster Peak betrifft die Altersgruppe von 15–29 Jahren, wobei hier als Ursache Hochrasanztraumata in Verkehr und Sport überwiegen, und eine zweite Häufung findet sich jenseits des 65. Lebensjahrs mit Stürzen als häufigster Ursache (➤ Tab. 4.3; Ahuja et al. 2017; Rau et al. 2023).

## Diagnostik

### MERKE

Jedes akute Querschnittssyndrom ist ein Notfall, der eine umgehende differenzialdiagnostische Abklärung erfordert. Auch bei vermeintlich milder klinischer Ausprägung (inkomplettes oder rein sensibles Querschnittssyndrom) kann eine dynamische Grunderkrankung ursächlich sein, die bei verzögerter Behandlung zu schwerer bleibender Behinderung führen kann.

## Neurologische Untersuchung

Die neurologische Untersuchung dient der Einordnung der Ausfälle als Querschnittssyndrom, der Differenzierung zwischen komplettem und inkomplettem

Querschnittssyndrom und der Höhenlokalisation. Bei Verdacht auf akute Rückenmarkschädigung sollten die einzelnen Kraftgrade (MRC 0–5) an oberer und unterer Extremität im Höhen- und Seitenvergleich erhoben werden. Dabei sollte anhand der **Muskelkraft in Kennmuskeln** eine orientierende Höhenlokalisation erfolgen. Zudem sollten die Muskeleigenreflexe untersucht und das Vorhandensein von Pyramidenbahnzeichen geprüft werden. Darüber hinaus sollte unbedingt der Analsphinktertonus mittels digital-rektaler Untersuchung (DRU) bestimmt werden.

Außerdem sollten die sensiblen Qualitäten Berührung, Schmerz und Temperatur entlang der **Dermatome** im Seitenvergleich untersucht werden. Die Höhenlokalisation (Identifikation des sensiblen Niveaus) gelingt dabei am besten anhand der Untersuchung des Schmerzempfindens, da sich die nozizeptiven Dermatome kaum überlappen und sich die Segmente hierüber am schärfsten voneinander abgrenzen lassen. Wichtig ist die Suche nach einer dissoziierten Empfindungsstörung, um auch innerhalb des Rückenmarks eine topografische Zuordnung treffen zu können (s. o.). Eine Blasenfunktionsstörung im Sinne einer Atonie lässt sich mittels (Restharn-)Sonografie darstellen.

Zur Abgrenzung der akuten Rückenmarkschädigung gegenüber möglichen Differenzialdiagnosen (➤ Tab. 4.4) sollten insbesondere bei einer Tetraparese zudem der Bewusstseins- und Hirnnervenstatus erhoben (Abgrenzung zur Hirnstammschädigung) und vor allem bei Paraparese die Durchblutung der Beine (Pulsstatus) geprüft werden (Abgrenzung zum Leriche-Syndrom).

Die motorischen und sensiblen Ausfälle werden mithilfe des international verbreiteten **American Spinal Cord Injury (ASIA) Scoring Systems** quantifiziert (Kirshblum et al. 2011; ➤ Abb. 4.3). Der erste Schritt ist auch hier die Bestimmung der Läsionshöhe (NLI = neurological level of injury). Die Sensibilität für leichte Berührung (Hinterstrang) und Spitzstumpf-Diskrimination (Vorderseitenstrang) wird in 28 Dermatomen (C2–S4/5) von 0 bis 2 bewertet (fehlend, verändert, normal [wie an der Wange]). Die Muskelkraft wird in definierten Kennmuskeln (➤ Tab. 4.5) gemäß MRC von 0–5 klassifiziert, wobei die Kennmuskeln gemäß ASIA Scoring System teilweise von anderen aus der Literatur bekannten Zuordnungen abweichen. Aus dem Ausmaß der Defizite

**Tab. 4.3 Akute traumatische Rückenmarkverletzung – Übersicht zum Krankheitsbild**

|                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Definition              | Schädigung des Rückenmarks durch knöcherne und/oder diskoligamentäre Verletzungen der Wirbelsäule mit der Folge eines kompletten oder inkompletten Querschnittsyndroms                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Epidemiologie           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz in Deutschland (2013–2020) 15,73 pro 1 Mio. (Rau et al. 2023)</li> <li>• Altersverteilung zweigipflig (15–29 Jahre und jenseits des 65. Lebensjahrs)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ätiologie               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hochrasanztrauma (Verkehrsunfälle, Sportunfälle)</li> <li>• Sturz</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Diagnostik              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung von Sensorik und Motorik sämtlicher Dermatome bzw. Kennmuskeln (ASIA Scoring System)</li> <li>• Computertomografie (knöcherne Verletzungen)</li> <li>• Magnetresonanztomografie (diskoligamentäre Verletzungen, Myelon)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Therapeutische Optionen | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immobilisation (Spine Board, Stiff Neck)</li> <li>• chirurgische Dekompression binnen 24 h</li> <li>• Weiterbehandlung auf einer Intensivstation</li> <li>• Methylprednisolon i. v. binnen 8 h nach Ereignis (Bolos von 30 mg/kg über 15 min, gefolgt von 45-minütiger Pause und dann kontinuierlicher Infusion von 5,4 mg/kg/h über 23 h) kann erwogen werden</li> <li>• intensive und spezialisierte Rehabilitationsbehandlung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Komplikationen          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• respiratorische Insuffizienz</li> <li>• autonome Störungen</li> <li>• Blasen-/Mastdarmfunktionsstörung</li> <li>• spastisches Syndrom</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Leitlinien              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AO Spine Leitlinie von 2017 (<a href="http://www.aofoundation.org/spine/clinical-library-and-tools/guidelines">www.aofoundation.org/spine/clinical-library-and-tools/guidelines</a>)</li> <li>• Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegiologie, Neuro-urologische Versorgung querschnittgelähmter Patienten, Entwicklungsstufe: S2k, Stand 09-2021, AWMF-Register-Nr.: 179-001 (<a href="http://www.dgn.org/leitlinien">www.dgn.org/leitlinien</a>)</li> <li>• Deutschsprachige Gesellschaft für Paraplegiologie, Neurogene Darmfunktionsstörung bei Querschnittlähmung, Entwicklungsstufe: S2k, Stand 08-2019, AWMF-Register-Nr.: 179-004 (<a href="http://www.dgn.org/leitlinien">www.dgn.org/leitlinien</a>)</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Therapie des spastischen Syndroms, Entwicklungsstufe: S2k, Stand 11–2018, AWMF-Register-Nr.: 030/078 (<a href="http://www.dgn.org/leitlinien">www.dgn.org/leitlinien</a>)</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Querschnittlähmung, Entwicklungsstufe S1, AWMF-Register-Nr.: 030/070, 2016 abgelaufen</li> <li>• S3 Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Diagnostik und Therapie der akuten Querschnittlähmung angemeldet (geplante Fertigstellung 31.12.2024)</li> </ul> |

**Tab. 4.4 Differenzialdiagnosen, die eine akute Rückenmarkschädigung imitieren können**

| Differenzialdiagnose                                                                                                            | Diagnostik                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leriche-Syndrom<br>(Verschluss der Aortenbifurkation durch Atherosklerose, Aortendissektion oder systemische Vaskulitis)        | Pulsstatus, Rekapillarisationszeit                                                                                     |
| Guillain-Barré-Syndrom (GBS)                                                                                                    | Anamnese der zeitlichen Dynamik, Elektrophysiologie, Liquordiagnostik, keine Blasen-/Mastdarmfunktionsstörung beim GBS |
| Bilaterales Mantelkantensyndrom<br>(sagittales Falxmeningeom, zentral lokalisierte Metastasen oder bilaterale Anteriorinfarkte) | Untersuchung: frontale kortikale Zeichen (psychomotorische Verlangsamung, Enthemmung), zerebrale Bildgebung            |
| Hirnstammsyndrom                                                                                                                | Untersuchung: Hirnnervenausfälle, Vigilanzstörung, zerebrale Bildgebung                                                |
| Psychogene Lähmung                                                                                                              | Ausschlussdiagnose!                                                                                                    |

**ASIA**  
AMERICAN SPINAL INJURY ASSOCIATION

**INTERNATIONAL STANDARDS FOR NEUROLOGICAL CLASSIFICATION OF SPINAL CORD INJURY**

**DATE/TIME OF EXAM** \_\_\_\_\_

**EXAMINER NAME** \_\_\_\_\_

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| C5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C6 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C7 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C8 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| T1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**UPPER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (25)

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| C5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C6 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C7 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C8 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| T1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**UPPER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (25)

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**KEY MUSCLES (scoring on anatomic side)**

|    | R                        | L                        |
|----|--------------------------|--------------------------|
| L2 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L3 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L4 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| L5 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| S1 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**LOWER LIMB TOTAL (Maximum)** ☐ + ☐ = ☐ (45)

**Abb. 4.3** ASIA Scoring System ([https://asia-spinalinjury.org/wp-content/uploads/2019/04/ASIA-ISCOS-IntlWorksheet\\_2019.pdf](https://asia-spinalinjury.org/wp-content/uploads/2019/04/ASIA-ISCOS-IntlWorksheet_2019.pdf)) [F654-002]

| Tab. 4.5 Kennmuskeln (gemäß ASIA Scoring System)                                                                                                                                                            |                                                                  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Segment                                                                                                                                                                                                     | Kennmuskel                                                       |
| C5                                                                                                                                                                                                          | Ellenbogenbeuger (M. biceps brachii, M. brachialis)              |
| C6                                                                                                                                                                                                          | Handgelenkstrecker (M. extensor carpi radialis longus et brevis) |
| C7                                                                                                                                                                                                          | Ellenbogenstrecker (M. triceps brachii)                          |
| C8                                                                                                                                                                                                          | Fingerbeuger (M. flexor digitorum profundus zum Mittelfinger)    |
| Th1                                                                                                                                                                                                         | Kleinfingerabduktion (M. abductor digiti minimi)                 |
| L2                                                                                                                                                                                                          | Hüftbeugung (M. iliopsoas)                                       |
| L3                                                                                                                                                                                                          | Kniestreckung (M. quadriceps femoris)                            |
| L4                                                                                                                                                                                                          | Fußheber (M. tibialis anterior)                                  |
| L5                                                                                                                                                                                                          | Großzehheber (M. extensor hallucis longus)                       |
| S1                                                                                                                                                                                                          | Fußsenker (M. triceps surae)                                     |
| S4–5                                                                                                                                                                                                        | Kontraktion des Analsphinkters (DRU)                             |
| Quelle: <a href="https://asia-spinalinjury.org/wp-content/uploads/2019/04/ASIA-ISCOS-IntlWorksheet_2019.pdf">https://asia-spinalinjury.org/wp-content/uploads/2019/04/ASIA-ISCOS-IntlWorksheet_2019.pdf</a> |                                                                  |

| Tab. 4.6 ASIA Impairment Score (AIS) |                                                                                                                                                                                                |              |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Score                                | Neurologischer Befund                                                                                                                                                                          | Querschnitt  |
| AIS A                                | Komplett erloschene sensible und motorische Funktion kaudal der Läsionshöhe inkl. erloschener Willkürkontraktion des M. sphincter ani externus und fehlender anogenitaler Sensibilität (S4–5). | komplett     |
| AIS B                                | Komplett erloschene Motorik bei (partiell) erhaltener Sensibilität kaudal der Läsionshöhe inkl. der distalen sakralen Segmente (S4–5).                                                         | inkomplett   |
| AIS C                                | Erhaltene motorische Funktionen distal der Schädigungshöhe (> 50 % der Kennmuskeln mit Kraftgrad < 3).                                                                                         |              |
| AIS D                                | Erhaltene motorische Funktionen distal der Schädigungshöhe (> 50 % der Kennmuskeln mit Kraftgrad ≥ 3).                                                                                         |              |
| AIS E                                | Komplette Erholung sämtlicher motorischer und sensibler Funktionen nach vormaligen Defiziten aufgrund einer Rückenmarkverletzung.                                                              | Normalbefund |

leitet sich dann der **ASIA Impairment Score (AIS)** ab (➤ Tab. 4.6).

Bildgebung

Wenn der neurologische Untersuchungsbefund eine akute Rückenmarkschädigung im Zuge eines Traumas vermuten lässt, muss nach der Erstversorgung umgehend eine Bildgebung zur exakten Darstellung des Schadens und zur Planung der weiteren (operativen) Versorgung erfolgen. Bei polytraumatisierten Patienten, die aufgrund der Verletzungsschwere oder des Bewusstseinszustands am Unfallort sediert und intubiert werden mussten, ist eine dezidierte Erhebung der motorischen und sensiblen Defizite zur Eingrenzung der Läsionshöhe nicht möglich. Bei diesen Patienten muss die gesamte Wirbelsäule per Computertomografie (CT) oder Magnetresonanztomografie (MRT) abgebildet werden.

Bestimmte Unfall- und Patientenkriterien können gemäß „Canadian C-spine rule“ als Indikatoren für ein hohes Risiko für Verletzungen der HWS herangezogen werden und sollten bei wachen (GCS 15 Punkte) und stabilen Patienten eine Bildgebung zumindest der

HWS indizieren, bevor eine Immobilisation aufgehoben wird (➤ Tab. 4.7; Stiell et al. 2001).

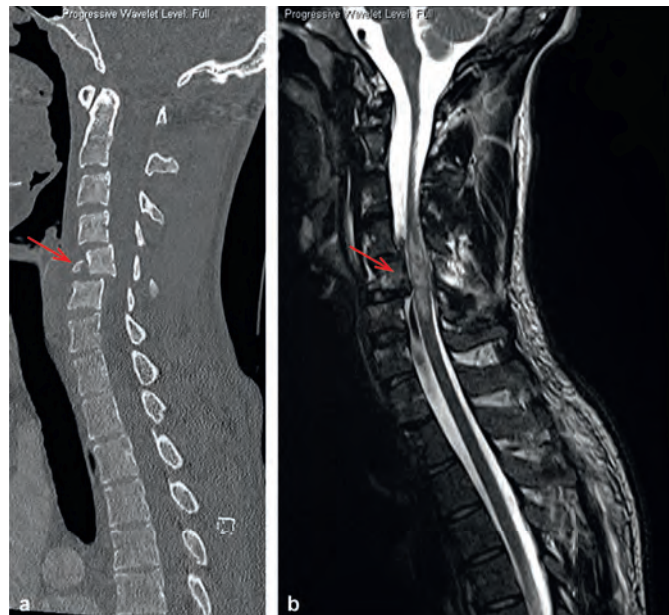
Aufgrund der hohen diagnostischen Sensitivität und Spezifität in der Darstellung knöcherner Verletzungen der HWS (Panczykowski et al. 2011), der flächendeckenden Verfügbarkeit und der kurzen Untersuchungsdauer genießt die CT den größten Stellenwert in der Akutdiagnostik akuter Wirbelsäulenverletzungen, v. a. bei Schwerverletzten. Wenn auch von nachgeordneter Priorität in der Akutversorgung polytraumatisierter Patienten, wird eine Bildgebung mittels MRT immer dann vordringlich, wenn neurologische Funktionsdefizite im Sinne eines Querschnittsyndroms im Vordergrund stehen (➤ Abb. 4.4). Der Zusatznutzen der MRT in der Diagnostik der akuten Rückenmarkschädigung besteht vor allem in der Darstellung

- des Myelons selbst (Ödem, Einblutung),
- fortwährender Myelon-Kompression (Knochenfragmente, Epiduralhämatom, Weichteilverletzung),

Tab. 4.7 Canadian C-spine rule

| Algorithmus                                                                                                                                                              | Kriterien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eine Bildgebung der HWS sollte erfolgen, wenn eines der <b>3 Hochrisikokriterien</b> erfüllt ist.                                                                        | Alter $\geq 65$ Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                          | Gefährlicher Unfallmechanismus: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sturz aus <math>&gt; 1</math> m oder <math>&gt; 5</math> Stufen Höhe</li> <li>• axiale Stauchung von Kopf und HWS (z. B. Badeunfall)</li> <li>• Hochrasanztrauma <math>&gt; 100</math> km/h</li> <li>• Unfall mit einem motorisierten Freizeitfahrzeug</li> <li>• Herausschleudern aus dem Fahrzeug</li> <li>• Fahrradkollision mit unbeweglichem Objekt wie Baum oder parkendem Auto</li> </ul> |
| Wenn keines der 3 Hochrisikokriterien erfüllt ist, müssen alle <b>5 Niedrigrisikokriterien</b> erfüllt sein, damit die Beweglichkeit der HWS sicher geprüft werden kann. | Sensibilitätsstörungen der Extremitäten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                          | Auffahrunfall (ohne Kollision mit dem Gegenverkehr, ohne Beteiligung eines Busses oder Lkw, kein Überschlagen, Auffahrgeschwindigkeit $< 100$ km/h)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                          | sitzende Position in der Notaufnahme                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                                                                                          | Gefähigkeit jederzeit erhalten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Wenn dann eine aktive Rotation der HWS um $45^\circ$ zu beiden Seiten möglich ist, muss keine Bildgebung der HWS erfolgen.                                               | verzögertes Auftreten der Nackenschmerzen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                          | keine Instabilität im Bereich der Dornfortsätze tastbar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Abb. 4.4** Berstungsfraktur von HWK 5. Links: CT der HWS: In der CT ist insbesondere die knöcherne Verletzung mit Einengung des Spinalkanals zu erkennen. Rechts: MRT der HWS: Die MRT bietet einen Zusatznutzen in der Darstellung der Kompression und Kontusion des Myelons. [T422]



- diskoligamentärer Verletzungen,
- der A. vertebralis zum Ausschluss einer Dissektion.

Sowohl die Darstellung einer fortwährenden Myelonkompression als auch der Nachweis diskoligamentärer

Verletzungen ziehen unmittelbare therapeutische Konsequenzen nach sich und beeinflussen die Dringlichkeit und das operative Vorgehen.

## Therapie

### Basismaßnahmen

- Sicherung der Vitalfunktionen gemäß ABC-Schema
- Immobilisation auf einem Spineboard und mittels Stiff Neck
- Versorgung durch ein interdisziplinäres Schockraumteam
- Anlage eines transurethralen Blasenkatheters (ggf. vorher orientierende Restharnbestimmung mittels Ultraschall)
- Schmerztherapie nach WHO-Stufenschema  
Im Anschluss besteht bei akuter (in)kompletter Querschnittssymptomatik die klare Indikation zur Weiterbehandlung auf einer Intensivstation.
- Anlage eines zentralen Venenkatheters
- Blutdruckmanagement: Hypotension vermeiden, um eine adäquate Perfusion des Myelons zu gewährleisten
- Gabe von Atropin bei Bradykardie in Folge einer Läsionshöhe über Th6
- Vorsicht bei zusätzlicher Vagusstimulation (Absaugen von Mund-Rachen-Raum und Trachea kann zur Asystolie führen)
- Beobachtung der Atemanstrengung und Messung der Vitalkapazität, (nicht)invasive Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz, Atemtherapie zur Sekretmobilisation
- Analgesie nach WHO-Stufenschema
- Thromboseprophylaxe mit niedermolekularem Heparin (hohes Thromboserisiko)
- Magenulkusprophylaxe (Gefahr des Stressulkus, ggf. unbemerkte Entwicklung durch Verlust der viszerale Schmerzempfindung)
- Blasendrainage (transurethral, suprapubisch)
- Kontrolle und Anregung der Darmtätigkeit (Gefahr des paralytischen Ileus)
- Enteraler Kostaufbau zur Vermeidung einer Zottenatrophie
- Regulation der Umgebungstemperatur (gestörte Regulation der Körpertemperatur)
- En-bloc-Lagerung alle 2–3 h zur Vermeidung von Druckulzera, Lagerung der Schultern in Abduktionsstellung und der Füße in Neutralnullstellung zur Vermeidung von Kontrakturen

- Methylprednisolon i. v. binnen 8 h nach Ereignis (Bolus von 30 mg/kg über 15 min, gefolgt von 45-minütiger Pause und dann kontinuierlicher Infusion von 5,4 mg/kg/h über 23 h) kann erwogen werden.

Drei randomisiert-kontrollierte Studien (Bracken et al. 1990, 1992; Otani et al. 1994; Pointillart et al. 2000) und eine prospektive Kohortenstudie (Evaniew et al. 2015) haben die Wirksamkeit von Methylprednisolon gegen Placebo untersucht. Eine Metaanalyse dieser Daten zeigte keinen Effekt von Methylprednisolon auf die motorische Funktion 6 Wochen, 6 Monate oder 12 Monate nach dem Ereignis. In der NASCIS-II-Studie zeigte sich jedoch eine moderate Verbesserung der motorischen Funktion in einer Subgruppe von Patienten, die binnen 8 Stunden nach Ereignis mit Methylprednisolon behandelt wurden (Bracken et al. 1992), was sich auch in einer Metaanalyse inklusive der anderen drei erwähnten Studien bestätigte (Fehlings et al. 2017). Hieraus ergab sich dann in der AO-Spine-Leitlinie von 2017 die Empfehlung (moderate Evidenz, schwache Empfehlungsstärke), eine 24-stündige Methylprednisolon-Infusion binnen 8 Stunden nach Ereignis als Therapieoption in Erwägung zu ziehen (Fehlings, Wilson, Tetreault, et al., 2017).

### Dekompressionschirurgie

#### MERKE

Time is spine.

Instabile knöcherne und diskoligamentäre Verletzungen, eine fortwährende Kompression des Myelons und progrediente über zwei Segmente aufsteigende Ausfälle oder fortschreitende initial inkomplette Ausfälle auf der Läsionshöhe stellen die wesentlichen Indikationen zur wirbelsäulenchirurgischen Versorgung dar.

Obwohl eine frühzeitige chirurgische Dekompression des traumatisch geschädigten Rückenmarks aus pathophysiologischen Erwägungen heraus sinnvoll erscheint, fehlte lange Zeit qualitativ hochwertige Evidenz für eine Überlegenheit der frühen Operation. Eine gepoolte Analyse von prospektiven, multizentrischen Registerdaten aus vier Datenbanken zu 1500 Patienten schließt nun diese Evidenzlücke. Die frühzeitige chirurgische Dekompression binnen

# 19

Anna Heidbreder und Peter Young

## Schlafstörungen

|             |                                                |     |
|-------------|------------------------------------------------|-----|
| <b>19.1</b> | <b>Einführung</b>                              | 488 |
| <b>19.2</b> | <b>Insomnie</b>                                | 488 |
| 19.2.1      | Diagnostik                                     | 489 |
| 19.2.2      | Therapie                                       | 490 |
| 19.2.3      | Komorbide Insomnien                            | 490 |
| <b>19.3</b> | <b>Schlafbezogene Atmungsstörungen</b>         | 491 |
| 19.3.1      | Diagnostik                                     | 491 |
| 19.3.2      | Obstruktive Schlafapnoe                        | 491 |
| 19.3.3      | Zentrale Schlafapnoe                           | 492 |
| 19.3.4      | Schlafbezogene Hypoventilationsstörung         | 493 |
| <b>19.4</b> | <b>Zentrale Störungen mit Hypersomnolenz</b>   | 493 |
| 19.4.1      | Narkolepsie                                    | 493 |
| 19.4.2      | Idiopathische Hypersomnie                      | 495 |
| 19.4.3      | Periodische Hypersomnie (Kleine-Levin-Syndrom) | 496 |
| <b>19.5</b> | <b>Parasomnien</b>                             | 496 |
| 19.5.1      | Non-REM-Parasomnien                            | 497 |
| 19.5.2      | REM-Parasomnien                                | 498 |
| 19.5.3      | Rezidivierende isolierte Schlafparalysen       | 498 |
| 19.5.4      | Alpträume                                      | 499 |
| <b>19.6</b> | <b>Schlafbezogene motorische Störungen</b>     | 499 |
| 19.6.1      | Restless-legs-Syndrom                          | 499 |
| 19.6.2      | Periodische Beinbewegungen im Schlaf           | 502 |

### Wichtige Neuigkeiten auf einen Blick

- Die primäre Behandlungsstrategie der chronischen Insomnie stellt nach den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien die kognitive Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I) dar. Dies wird auch durch die aktuellen Leitlinien für Insomnie, die 2025 veröffentlicht wurden, nochmals unterstützt.
- Neben den klassischen sedierenden Medikamenten (z. B. Benzodiazepine, Nichtbenzodiazepine, sog. Z-Substanzen, schlafanstoßende

Antidepressiva), deren Behandlungszeitraum auf 4 Wochen begrenzt ist, steht retardiertes Melatonin als Chronotherapeutikum in der Behandlung der Insomnie zur Verfügung. Seit 2022 ist mit Daridorexant ein erster Orexin-Rezeptor-Antagonist zur Behandlung der chronischen insomnischen Störung in Deutschland zugelassen. Es ist bislang das einzige Medikament, das für die Therapie über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten zugelassen ist.

- In der Behandlung der Narkolepsie steht weiterhin eine nur symptomspezifische Behandlung zur Verfügung. Als neuere Medikamente werden neben dem auf den Histaminstoffwechsel wirksame Pitolisant auch Solriamfetol, ein selektiver Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, zur Behandlung der exzessiv gesteigerten Tagesschläfrigkeit bei der Narkolepsie eingesetzt. Der erste Orexin-Rezeptor-Agonist befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung (Dauvilliers et al. 2025).

- Die isolierte REM-Schlafverhaltensstörung stellt als Schlafstörung einen Prädiktor neurodegenerativer Erkrankungen (insbesondere der Alpha-Synukleinopathien) dar.
- Schlafbezogene Atmungsstörungen finden sich bei vielen neurologischen Erkrankungen. Die obstruktive Schlafapnoe ist als unabhängiger Risikofaktor mit dem Schlaganfall assoziiert. Bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen besteht häufig ein nächtliches Hypoventilationssyndrom.
- In der Behandlung des Restless-legs-Syndroms (RLS) werden Gabapentinoide als mögliche primäre Behandlungsstrategie empfohlen. Außerdem spielt die Eisensubstitution eine zentrale Rolle in der Behandlung. L-Dopa wird in der Dauerbehandlung des RLS nicht mehr empfohlen.
- Die Augmentation stellt ein relevantes Behandlungsrisiko des RLS dar.

## 19.1 Einführung

In der klinischen Neurologie spielen Schlafstörungen als eigenständige und häufige komorbide Erkrankung immer noch eine untergeordnete Rolle. In der Schlafmedizin wird der Begriff der Schlafstörung als Erkrankung des Schlafs verstanden. Aus diesem Grund werden schlafbezogene Atmungsstörungen in diesem Sinn ebenfalls zu den Schlafstörungen gezählt. Zur diagnostischen Einordnung von Schlafstörungen bei neurologischen Erkrankungen sollten die diagnostischen Möglichkeiten der Schlafmedizin (z. B. Polygrafie, Videopolysomnografie und Aktimetrie) genutzt werden.

Da Schlafstörungen als eigene Entität einer eigenen Klassifikation – der International Classification of Sleep Disorders (4. A., daher ICSD-3-TR AASM 2023) – unterliegen (➤ Tab. 19.1), befasst sich dieses Kapitel mit den aktuellen Aspekten von Schlafstörungen auf Grundlage dieser Klassifikation.

## 19.2 Insomnie

In die Gruppe der Insomnien gehören die chronische Insomnie, die kurz andauernde akute Insomnie und

**Tab. 19.1** Liste der Schlafstörungen gemäß ICSD-3

|                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insomnien                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Chronische Insomnie</li><li>• Akute Insomnie</li><li>• Isolierte Symptome und Normvarianten<ul style="list-style-type: none"><li>– Exzessive Bettliegezeiten</li><li>– Kurzschläfer</li></ul></li></ul>                                                                                 |
| Schlafbezogene Atmungsstörungen | <ul style="list-style-type: none"><li>• Obstruktive Schlafapnoe</li><li>• Zentrale Schlafapnoe</li><li>• Schlafbezogene Hypoxämie</li><li>• Schlafbezogene Hypoventilation</li><li>• Isoliertes Symptom<ul style="list-style-type: none"><li>– Schnarchen</li><li>– Katathrenie (= schlafbezogenes Stöhnen)</li></ul></li></ul> |

**Tab. 19.1** Liste der Schlafstörungen gemäß ICSD-3 (Forts.)

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zentrale Störungen mit Hyper-somnolenz         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Narkolepsie Typ 1 (mit Kataplexie)</li> <li>• Narkolepsie Typ 2 (ohne Kataplexie)</li> <li>• Idiopathische Hypersomnie</li> <li>• Kleine-Levin-Syndrom</li> <li>• Chronisches Schlafmangelsyndrom</li> <li>• Hypersomnie durch andere körperliche oder psychiatrische Krankheiten</li> <li>• Hypersomnie durch Medikamente oder Substanzgebrauch</li> <li>• Schlafmangelsyndrom</li> <li>• Isoliertes Symptom und Normvariante – Langschläfer</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Störungen des zirkadianen Schlaf-wach-Rhythmus | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verzögertes Schlafphasensyndrom</li> <li>• Vorverlagertes Schlafphasensyndrom</li> <li>• Irregulärer Schlaf-wach-Rhythmus</li> <li>• Non-24-freilaufender Schlaf-wach-Rhythmus</li> <li>• Schichtarbeitersyndrom</li> <li>• Jetlag</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Parasomnien                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-REM-Parasomnien <ul style="list-style-type: none"> <li>– Schlafwandeln</li> <li>– Pavor nocturnus</li> <li>– Confusional Arousal</li> <li>– Schlafbezogene Essstörung</li> </ul> </li> <li>• REM-Parasomnien <ul style="list-style-type: none"> <li>– REM-Schlafverhaltensstörung</li> <li>– Isolierte Schlafähmung</li> <li>– Albträume</li> </ul> </li> <li>• Andere Parasomnien <ul style="list-style-type: none"> <li>– Exploding-Head-Syndrome</li> <li>– Schlafbezogene Halluzinationen</li> <li>– Schlafbezogene urologische Dysfunktion</li> <li>– Parasomnie bei anderen Erkrankungen</li> <li>– Parasomnie durch Medikamente oder Substanzen</li> </ul> </li> <li>• Isolierte Symptome oder Normvarianten <ul style="list-style-type: none"> <li>– Somniloquie (Sprechen während des Schlafs)</li> </ul> </li> </ul> |
| Schlafbezogene motorische Störungen            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Restless-legs-Syndrom</li> <li>• Periodische Beinbewegungen im Schlaf</li> <li>• Schlafbezogene Beinkrämpfe</li> <li>• Schlafbezogener Bruxismus</li> <li>• Schlafbezogene rhythmische Bewegungen</li> <li>• Propriospinaler Myoklonus</li> <li>• Schlafbezogene motorische Störung durch andere Erkrankungen, Medikamente oder Substanzen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

andere insomnische Störungen. Als einzelne Syndrome werden in diesem Kapitel exzessive Bettliegezeiten und der sogenannte Kurzschläfer mit aufgeführt. Die chronische Insomnie ist die häufigste interventionsbedürftige Form der Insomnien und wird gemäß den diagnostischen Kriterien in ➤ Tab. 19.2 diagnostiziert.

### 19.2.1 Diagnostik

Die chronische Insomnie ist eine klinische Diagnose. Das Hauptsymptom ist die Schwierigkeit, einzuschlafen (Einschlafstörung) oder durchzuschlafen (Durchschlafstörung). Zusätzliches Leitsymptom ist die Unzufriedenheit mit dem schlechten Nachtschlaf und die damit verbundenen Konsequenzen am Tag (Ali et al.

**Tab. 19.2** Diagnostische Kriterien der Insomnie gemäß ICSD-3

Diagnostische Kriterien A–F müssen erfüllt sein:

- A) Der Patient selbst oder die Umgebung beobachtet einen der folgenden Aspekte:
- a) Einschlafstörungen
  - b) Durchschlafstörungen
  - c) Vorzeitiges frühes Erwachen
- B) Der Patient berichtet eines der folgenden Symptome bezogen auf die Schlafstörung:
- a) Fatigue
  - b) Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen
  - c) Veränderte Leistungsfähigkeit in Bezug auf soziale, berufliche oder andere Leistungen
  - d) Erhöhte Irritabilität
  - e) Tageserschöpfung/-schläfrigkeit
  - f) Verhaltensverhaltensänderungen/-auffälligkeiten
  - g) Verminderte Motivation
  - h) Erhöhte Fehler- und/oder Unfallanfälligkeit
  - i) Ausgeprägtes Gefühl der Unzufriedenheit mit dem Schlaf
- C) Der unerholbare Schlaf kann nicht allein durch ungenügende Schlaf Gelegenheit oder Schlafmangel erklärt werden.
- D) Schlafstörungen oder Tagessymptome treten häufiger als 3 x/Wo. auf.
- E) Die Schlafstörung oder die verbundenen Tagessymptome halten länger als 3 Mon. an.
- F) Die Schlafschwierigkeiten sind nicht durch eine andere Schlafstörung erklärbar.

2009). Differenzialdiagnostisch müssen neben der allgemeinen Krankheitsanamnese, der neurologischen und psychiatrischen Anamnese (Dornberger 2008; Sarsour et al. 2010) sowie der Medikamentenanamnese immer die Zeitdauer der geschilderten Schlafstörung und die assoziierten Symptome berücksichtigt werden (Bhaskar et al. 2016). Ein diagnostisch wichtiger und wegweisender Aspekt ist, dass die Insomnie typischerweise am Tage nicht mit einer Tagesschläfrigkeit verbunden ist, sondern, wenn überhaupt mit einer allgemeinen Erschöpfung einhergeht (Bjorvatn et al. 2015; Eldevik et al. 2013; Im et al. 2016; Merimigis et al. 2015). Diese gleicht eher einer Fatigue und entspricht nicht der mittels Fragebögen (z. B. Epworth Sleepiness Scale) evaluierbaren Tagesschläfrigkeit. Neben der klinisch-anamnestischen Diagnostik kann es bei der Insomnie notwendig sein, auch andere assoziierte schlafbezogene Störungen, z. B. die obstruktive Schlafapnoe oder andere Atmungsstörungen während des Nachtschlafs, bzw. eine schlafbezogene Bewegungsstörung oder Parasomnie auszuschließen (Glidewell 2013; Kukwa et al. 2016; Lavie 2007), da sie eine chronische Insomnie bedingen können (Hasler et al. 2014; Loh et al. 2016). Bei der therapierefraktären Insomnie ist eine Polysomnografie sinnvoll, um komorbide, die Insomnie unterhaltende Ursachen auszuschließen (z. B. Schlafatmungs- oder Bewegungsstörungen).

### 19.2.2 Therapie

Die grundlegende therapeutische und leitlinien-gerechte Behandlung von Insomnien besteht in der kognitiven Verhaltenstherapie für Insomnie (KVT-I; CBT-I; Spiegelhalter et al. 2025). Hierzu werden neuerdings auch internetbasierte Verfahren bzw. digitale Gesundheitsapplikationen (DiGA) eingesetzt (Hagatun et al. 2018). Die Hauptsäulen der verhaltenstherapeutischen Maßnahmen ist die Schlafedukation die Umsetzung schlafhygienischer Maßnahmen und die Eingrenzung und Reduktion der Bettliegezeit (Schlafrestriktion/Schlafkompression). Die Bettliegezeit richtet sich dabei nach der mittleren subjektiven Schlafdauer, die zuvor durch Führen eines Schlafstagebuchs bestimmt wurde. Diese ermittelte Schlafdauer ist dann die therapeutisch festgelegte Bettliegezeit. Die Bettliegezeit, die auch als „Schlafenster“ bezeichnet

wird, sollte dabei allerdings fünf Stunden nicht unterschreiten, auch wenn die subjektive Schlafzeit kürzer ist (Johnson et al. 2016; Kyle et al. 2015; Shaughnessy 2016). Andere Elemente der CBT-I sind das Erlernen von Entspannungstechniken, die Stimuluskontrolle und kognitive Therapieverfahren.

Grundsätzlich gilt, dass die medikamentöse Therapie einer Insomnie zeitlich begrenzt und bestenfalls in Kombination mit verhaltenstherapeutischen Maßnahmen erfolgen sollte. Benzodiazepine oder Nichtbenzodiazepin-Agonisten (sog. Z-Substanzen) sollen unter strenger Indikationsstellung und regelmäßiger ärztlicher – im Idealfall psychiatrischer, neurologischer oder schlafmedizinischer – Begleitung eingenommen werden (Cheung et al. 2016; Edmonds und Swanoski 2017; Kaplan et al. 2014). Andere Medikamente wie schlafanstoßende bzw. antriebsmindernde Antidepressiva und niedrig- oder hochpotente Neuroleptika in geringer Dosierung sind in der Regel Optionen der 2. Wahl. Retardiertes Melatonin ist zur Behandlung der Insomnie bei Menschen über 55 Jahre zugelassen (Golombek et al. 2015; Kawabe et al. 2014; Lyseng-Williamson 2012). Dabei handelt es sich nicht um ein klassisches Schlafmedikament, sondern vielmehr um ein Chronotherapeutikum, das den physiologischen zirkadianen Rhythmus unterstützen soll. Es ist für einen Zeitraum von 13 Wochen in der Indikation chronischer Insomnie anzuwenden, wenn verhaltenstherapeutische Maßnahmen keine ausreichenden Therapieerfolge zeigen. Das seit 2022 verfügbare Daridorexant, der erste in Europa und Deutschland zugelassene Orexin-Rezeptor-Antagonist, ist in der Behandlung der chronischen insomnischen Störung auch für einen Behandlungszeitraum von mehr als 3 Monaten zugelassen (Mignot et al. 2022).

### 19.2.3 Komorbide Insomnien

Unterschiedliche Erkrankungen wie Schlaganfall, neurodegenerative Erkrankungen, Demenzen und schlafbezogene Atmungsstörungen können zum Auftreten einer komorbiden Insomnie führen. Welche Mechanismen ursächlich für eine Insomnie nach einem Schlaganfall sind, ist bislang nicht ausreichend bekannt. Interessanterweise gibt es keine spezifischen Läsionen, die die Insomnie in diesem Zusammenhang

erklären. Die Therapie der Insomnien bei neurologischen Erkrankungen ist von der Behandlung der Grunderkrankung unabhängig und sollte frühzeitig begonnen werden.

Die früher als symptomatische Insomnien bezeichneten Schlafstörungen werden mittlerweile nicht mehr als solche bezeichnet. Die ICSD-3 TR unterscheidet nur noch die akute oder chronische Insomnie, auch wenn Ein- und Durchschlafstörungen im Zusammenhang mit anderen körperlichen bzw. psychischen Erkrankungen auftreten können (Altinyazar und Kiyloglu 2016; de Almondes et al. 2016; Rao et al. 2008).

## 19.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Die schlafbezogenen Atmungsstörungen stellen in der Schlafmedizin und der Neurologie eine der häufigsten Formen von Schlafstörungen dar. Zu ihnen gehören die obstruktive Schlafapnoe, die zentrale Schlafapnoe, das nächtliche Hypoventilationssyndrom und die zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung als besondere Form der zentralen Störung der Atmung. In der ICSD-3 TR wird eine Untergliederung der verschiedenen Atmungsstörungen über diese vier Kategorien hinaus vorgenommen. In der klinischen Neurologie spielen die hier genannten Atmungsstörungen die wichtigste Rolle.

### 19.3.1 Diagnostik

Die Diagnostik der schlafbezogenen Atmungsstörungen basiert auf drei wichtigen Grundpfeilern:

1. Klinische Anamnese und Erhebung des körperlichen und psychiatrischen Untersuchungsbefundes (beobachtetes Schnarchen, Atmungspausen, Schlaffragmentierung, nicht erholsamer Nachtschlaf, Nachtschweißbildung, Mundtrockenheit, morgendliche Kopfschmerzen)
2. Screening-Verfahren wie kardiorespiratorische Polygrafie, periphere Tonometrie, die mögliche Atmungsstörungen vordiagnostizieren (ambulante Untersuchung)

3. Videopolysomnografie zur Beurteilung der Respiration in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Schlafstadien und deren Einfluss auf die Schlafqualität und -quantität, ggf. ergänzt durch z. B. Kapnografie (v. a. bei neuromuskulären Erkrankungen oder Adipositas)

Durch die Ermittlung der Anzahl von Atmungspausen (Apnoe) oder Episoden einer unzureichenden/insuffizienten Atmungsanstrengung oder des Atmungsflusses (Hypopnoe) lässt sich der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) errechnen. Dieser ergibt sich aus dem Quotienten respiratorischer Ereignisse pro Stunde Schlaf. Eine Atmungspause ist definiert als ein Sistieren der Atmung für mindestens 10 Sekunden unabhängig von einer Sauerstoffsättigung; eine Hypopnoe ist definiert als eine Reduktion der Atmungsamplitude von mindestens 30 % und ist assoziiert mit einer Sauerstoffsättigung von mindestens 3 %. Ein AHI von 0 bis 5 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde liegt im Normalbereich; zwischen 5 bis 15 pro Stunde wird dieser als pathologisch bewertet, wenn gleichzeitig eine Tagesschläfrigkeit besteht; ab einem AHI von 15/h liegt eine Atmungsstörung unabhängig von weiteren Symptomen vor. Diese Schweregradeinteilung gilt vor allem für das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom. Der AHI korreliert dabei mit dem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, nicht aber mit dem Ausmaß der Tagesschläfrigkeit.

### 19.3.2 Obstruktive Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe ist die häufigste Form der schlafbezogenen Atmungsstörung. Pathophysiologisch kommt es durch einen Kollaps der oberen Atemwege zu deren wiederkehrenden partiellen oder kompletten Verlegung und damit zu einer unzureichenden oder vollständigen Verhinderung der Lungenbelüftung. Die Prävalenz beträgt wahrscheinlich zwischen 1 und 6 % in der Bevölkerung (Senaratna et al. 2017) und steigt mit zunehmendem Alter an. Das Verhältnis zwischen erkrankten Männern und Frauen < 50 Jahren liegt bei 8 : 1. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist definiert als das wiederkehrende Auftreten von Obstruktion der oberen Atemwege, die zu Apnoen und Hypopnoen führen. Durch die wiederkehrenden Atmungspausen kommt es häufig zu assoziierten Weckreaktionen (Mikroarousals: maximal für 3 Sekunden

andauernde Frequenzbeschleunigungen im EEG), die zu einem qualitativ minderwertigen Schlaf führen. Am Tage kann dies eine exzessive Schläfrigkeit bewirken, die nicht durch andere Ursachen (z. B. internistische oder neurologische Erkrankung, Medikamente) erklärbar ist.

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und obstruktiver Schlafapnoe. Diese stellen somit einen Risikofaktor für einen Schlaganfall dar. Man nimmt an, dass zwischen 50 und 70 % der Patienten mit Schlaganfällen an einer obstruktiven Schlafapnoe leiden (Barone und Krieger 2013; Kim et al. 2016; King und Cuellar 2016). Aber auch bei anderen neurologischen Erkrankungen mit zerebralen Läsionen, z. B. der Multiplen Sklerose (Braley et al. 2014a, b; Kaminska et al. 2012) oder neurodegenerativen Erkrankungen (z. B. idiopathisches Parkinson-Syndrom, Lewy-Körper-Demenz; Buratti et al. 2016; O'Hara et al. 2009; Sung et al. 2017), findet sich gehäuft eine obstruktive Schlafapnoe. Weiterhin gehen verschiedene neuromuskuläre Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko für eine obstruktive Schlafapnoe einher, z. B. die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (Boentert et al. 2010, 2014; Dematteis et al. 2001; Dziewas et al. 2008; Reilly 2014), die Myasthenia gravis (Fernandes Oliveira et al. 2015; Ji und Bae 2014; Oliveira et al. 2017; Yeh et al. 2015), die Muskeldystrophie Duchenne (Hoque 2016; LoMauro et al. 2017; Polat et al. 2012) und die fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (Della Marca et al. 2007, 2009).

Zur diagnostischen Einordnung sollte eine nächtliche Videopolysomnografie, zumindest aber eine kardiorespiratorische Polygrafie erfolgen. Bei dieser werden Apnoe- und Hypoapnoephasen mit einem Sistieren des Atemflusses aus Mund und/oder Nase, als Zeichen des Kollapses der pharyngealen Muskelgruppen, bei gleichzeitiger Aufzeichnung von Abdomen- und Thoraxbewegungen registriert. Durch eine obstruktive Hypopnoe bzw. Apnoe kommt es dabei zu einem Sistieren des Atemflusses gemessen an Mund/Nase bei einer fortgesetzten Exkursion von Thorax und Abdomen. Goldstandard der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe ist die nächtliche kontinuierliche positive Atemweg-Drucktherapie (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). Durch den kontinuierlichen positiven Druck werden die oberen Atemwege offen gehalten (innere Luftschienung). Dabei ist meist ein

Druck von 6 bis max. 18 cmH<sub>2</sub>O notwendig, der auch in einem automodulierenden Therapiemodus (Auto-adjust-Modus) eingesetzt werden kann. Anders als bei einer Beatmung wird durch die CPAP-Therapie kein Atemzug initiiert oder unterstützt (Veasey et al. 2006; Wu et al. 2015). Liegt ein lageabhängiges (meist rückenlageassoziiert) obstruktives Schlafapnoe-Syndrom vor, kann die Behandlung mit einer Rückenlageverhinderungsweste ausreichend sein.

Ein weiteres alternatives Behandlungsverfahren sind Unterkieferprotrusionsschienen. Für Menschen, die nicht ausreichend auf eine CPAP-Therapie ansprechen oder die sich nicht an eine CPAP-Therapie gewöhnen können, oder wenn andere Kontraindikationen vorliegen, stellt die Nervus-hypoglossus-Stimulation ein alternatives Verfahren dar. Hierbei wird mittels eines elektronischen Stimulators der linke oder rechte N. hypoglossus gereizt, was zu einer Tonisierung des Zungengrundes und somit zu einer Erweiterung der oberen Atemwege und Reduktion der Kollapsneigung der oropharyngealen Wände führt (Malhotra 2014; Mwenge et al. 2015; Woodson et al. 2016). Mittlerweile stehen auch bilaterale Stimulationsverfahren zur Verfügung (Eastwood PR et al. 2020).

### 19.3.3 Zentrale Schlafapnoe

Die zentrale Schlafapnoe ist eine Atmungsstörung, die ebenfalls über die Polysomnografie oder Polygrafie diagnostiziert werden kann. Bei dieser Form der Atmungsstörung sistiert der Atemfluss aus Nase und Mund bei gleichzeitigem Sistieren der Thorax- und Abdominalexkursion. Zentrale Schlafapnoen finden sich gehäuft nach Schlaganfall oder anderen zerebralen Läsionen (Nigam et al. 2016). Hirnstammläsionen sind besonders häufig mit einer zentralen Apnoe assoziiert. Die zentrale Schlafapnoe findet sich darüber hinaus häufig bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Prävalenz für diese Erkrankung ist unbekannt. Typischerweise führen zentrale Apnoen nicht zu Schnarchen oder kurzfristigem Erwachen. Trotzdem berichten die Patienten über eine unzureichende Erholung durch den Nachtschlaf.

Die Behandlung der zentralen Schlafapnoe besteht in der nächtlichen Beatmungstherapie (Bi-Level-Therapie). Im Gegensatz zur CPAP-Thera-

pie führt diese Beatmungstherapie durch die Wahl von zwei Druckniveaus und einer Atemfrequenz (meist: 4–12 cmH<sub>2</sub>O während der Expiration und 16–28 cmH<sub>2</sub>O während der Inspiration, Atemfrequenz der physiologischen Atemfrequenz des Patienten angepasst) zu einer direkten Initiierung eines Atemzugs und einer Aufrechterhaltung der Atmung, wenn diese sistiert.

### 19.3.4 Schlafbezogene Hypoventilationsstörung

In die Gruppe der schlafbezogenen Hypoventilationsstörungen gehören in erster Linie die sekundären Formen der schlafbezogenen Hypoventilation, die auf dem Boden neurologischer Erkrankungen, insbesondere neuromuskulärer und zerebraler Erkrankungen, auftreten können. Führendes Kennzeichen der Hypoventilation ist ein schlafbezogener und später im Krankheitsverlauf auch im Wachen auftretender erhöhter Kohlendioxid-Partialdruck im Blut, der auch transkutan gemessen werden kann. Partialdruckwerte über 45 mmHg werden als diagnostisches Kriterium verwendet (pCO<sub>2</sub> > 45 mmHg in der Blutgasanalyse am Tag, transkutanes CO<sub>2</sub> > 50 mmHg in der Nacht). Die weiteren Symptome der schlafbezogenen Hypoventilation entsprechen in der Regel denen anderer schlafbezogener Atmungsstörungen. Zu ihnen gehören eine Fragmentierung des Nachtschlafs, Alpträume, Durchschlafstörungen, besonders am frühen Morgen auftretende Kopfschmerzen, eine vermehrte Schläfrigkeit und autonome Symptome v. a. nachts (z. B. Schwitzen, Tachykardie; Ognä et al. 2016; Orlikowski et al. 2017). Klinisch sollte besonders auf die Frühzeichen eines sich entwickelnden Hypoventilationssyndroms im Rahmen von neuromuskulären Erkrankungen geachtet werden. Frühes Zeichen der schlafbezogenen Hypoventilation ist eine Hyperkapnie in REM-Schlafphasen, die nur durch eine Polysomnografie mit gleichzeitiger Kapnografie zu detektieren ist.

Die Behandlung der Hypoventilation erfolgt ebenfalls wie bei der zentralen Apnoe durch eine Beatmungstherapie im Bi-Level-Modus. Mittlerweile gibt es gute Daten, dass die Bi-Level-Therapie auch bei anderen Grunderkrankungen (z. B. Multisystematrophie, entzündliche ZNS-Erkrankungen, Skoliose) eine

hilfreiche symptomatische Therapie der Hypoventilation darstellt und zu einer Verbesserung der Schlafqualität, der Lebensqualität und der Überlebenszeit führt (Ognä et al. 2016; Orlikowski et al. 2017; Arens und Muzumdar 2010; Vazquez-Sandoval et al. 2009).

## 19.4 Zentrale Störungen mit Hypersomnolenz

Narkolepsien und Hypersomnien werden nach schlafmedizinischer Klassifikation in die Gruppe der Zentralen Störungen mit Hypersomnolenz eingeordnet. Leitsymptom aller Hypersomnolenz-Erkrankungen ist die exzessiv gesteigerte Tagesschläfrigkeit. Im Folgenden werden die Krankheitsbilder Narkolepsie, idiopathische Hypersomnie und periodische Hypersomnie (Kleine-Levin-Syndrom) vorgestellt. Die bei diesen Erkrankungen auftretende exzessive Schläfrigkeit ist dabei nicht durch andere körperliche Erkrankungen oder durch einen Substanzgebrauch zu erklären.

### 19.4.1 Narkolepsie

Die Narkolepsie wird in zwei Unterformen unterschieden:

- Narkolepsie Typ 1 mit den typischen Leitsymptomen Tagesschläfrigkeit, Kataplexie und fakultativen Symptomen wie hypnagogische Halluzination, Schlaflähmung und automatisches Handeln
- Narkolepsie Typ 2 mit dem Leitsymptom exzessive Tagesschläfrigkeit ohne Kataplexie, fakultative Symptome sind ebenfalls möglich (Ruoff und Rye 2016)

Für beide Formen der Narkolepsie gilt, dass die Tagesschläfrigkeit nicht durch andere Ursachen erklärbar ist. Es darf also keine andere neurologische, psychiatrische oder sonstige körperliche Grunderkrankung ursächlich sein. Die Häufigkeit der Narkolepsie Typ 1 und 2 ohne Unterklassifikation beträgt 25–50/100.000 (Ohayon et al. 2002).

Für die Narkolepsie Typ 1 ist eine erhöhte Assoziation zum HLA-Locus DQB1\*0601 (Coelho et al. 2009) bekannt, die bei bis zu 98 % der Patienten vorliegt. Die HLA-Typisierung ist immer nur als stützendes

diagnostisches Kriterium zu werten. Weiterhin findet sich bei der Narkolepsie Typ 1 ein erniedrigter Wert für das Polypeptid Hypokretin (auch als Orexin bezeichnet) im Liquor. Als Grenzwert gilt hier 110 pg/ml, bei Werten zwischen 110 und 200 pg/ml liegt der Befund in der Grauzone, die diagnostisch nicht sicher zuzuordnen ist (Liblau et al. 2015; Mignot et al. 2002). Die diagnostischen Kriterien für eine Narkolepsie sind klinisch und polysomnografisch (➤ Tab. 19.3).

In der Videopolysomnografie zeigen sich häufig eine Fragmentierung des Nachtschlafs, außerdem kommt es auch nachts häufig zu einer frühen REM-Schlaf-Phase (d. h. innerhalb der ersten 15 Minuten nach dem Einschlafen), was als Sleep-Onset-REM-Schlaf (SOREM) bezeichnet wird. In der polysomnografischen Tagschlaf-Testung, dem Multiplen Schlaflatenz-Test (MSLT), wird neben der mittleren Einschlafatenz (MSL) das Auftreten von Sleep-Onset-REM-Schlaf untersucht. In 4 bis 5 aufeinanderfolgenden Testdurchgängen, die am Tag im Abstand von 2 Stunden durchgeführt werden, wird der Patient zum Einschlafen aufgefordert. Die MSL wird errechnet aus der Differenz der Summe der einzelnen Einschlafatenzen durch die Anzahl der erfolgten Testdurchläufe. Sleep-Onset-REM-Schlaf ist definiert als das Auftreten von REM-Schlaf in den ersten 15 Minuten nach dem Einschlafen. Für die Diagnose einer Narkolepsie darf die MSL maximal 8 Minuten betragen und es muss mindestens zweimalig SOREM auftreten,

wobei auch das Auftreten von SOREM während der nächtlichen Polysomnografie gezählt wird. Nach den überarbeiteten Diagnosekriterien reicht es für die Diagnose der Narkolepsie Typ 1 neben dem Vorhandensein einer exzessiven Tagesschläfrigkeit und dem Auftreten von Kataplexien aus, nur SOREM in der Nachtschlafregistrierung zu zeigen. Alternativ kann die Diagnose der Narkolepsie auch durch den Nachweis des Hypokretin-/Orexinmangels bei Vorhandensein von Tagesschläfrigkeit gestellt werden. Für die Diagnose der Narkolepsie Typ 2 gelten die Kriterien des MSLT weiterhin unverändert, mit einer durchschnittlichen MSL von unter 8 Minuten und dem Auftreten von zwei SOREM-Episoden, wobei auch ein SOREM in der Nachtschlafregistrierung gewertet werden kann.

**M E R K E**

Bedacht werden muss immer, dass eine HLA-Typisierung in Deutschland dem deutschen Gendiagnostik-Gesetz unterliegt und einer entsprechenden dokumentierten Aufklärung bedarf.

**Zusatzdiagnostik**

Wichtige Differenzialdiagnose der Narkolepsie ist das Vorliegen eines Schlafmangelsyndroms, das durch eine Untersuchung des Schlaf-wach-Rhythmus mittels

**Tab. 19.3** Klinische und polysomnografische Unterscheidung der Narkolepsien

|                                               | Narkolepsie Typ 1 | Narkolepsie Typ 2     | Idiopathische Hypersomnie                         |
|-----------------------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|
| exzessive Tagesschläfrigkeit                  | +                 | +                     | +<br>Schlaftrunkenheit<br>exzessiver Schlafbedarf |
| Kataplexie                                    | +                 | –                     | –                                                 |
| hypnagoge und hypnopompe Halluzinationen      | +                 | (+)                   | –                                                 |
| Schlaflähmungen                               | +                 | (+)                   | –                                                 |
| automatisches Handeln                         | +                 | (+)                   | (+)                                               |
| verkürzte Einschlafatenz im MSLT              | ≤ 8 min           | ≤ 8 min               | ≤ 8 min                                           |
| Sleep-Onset-REM                               | +                 | +                     | –                                                 |
| Genetik HLA DQB01*0601                        | + (> 98 %)        | + (23 %) <sup>1</sup> | + (23 %) <sup>1</sup>                             |
| Hypokretin < 110 pg/ml oder 1/3 des Standards | +                 | –                     | –                                                 |

<sup>1</sup> Allelfrequenz bei schlafgesunden Kaukasiern

Aktigrafie über mindestens 14 Tage möglich ist. Eine ausführliche Drogen- und Medikamentenanamnese und ggf. weiterführende Screeninguntersuchungen sind ebenfalls notwendig.

Es wird angenommen, dass nur bei wenigen Narkolepsien symptomatische Ursachen zugrunde liegen. Ursächliche Erkrankungen können z. B. Multiple Sklerose, Neuromyelitis optica, antikörpervermittelte Immunezephalitiden (Kanbayashi et al. 2009; Culebras 2005; Nishino und Kanbayashi 2005), hypothalamische Tumoren oder der Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma sein (Kritikou et al. 2018; Landolfi und Nadkarni 2003). Zur Differenzialdiagnostik potenziell ursächlicher bzw. anders symptomatisch zu behandelnden Ursachen sollten Narkolepsie-Patienten eine bildgebende Diagnostik des Gehirns, z. B. MRT, mit der Frage nach morphologischen Veränderungen insbesondere der hypothalamischen Regionen erhalten.

### Therapie

Für die Narkolepsie stehen bis heute nur symptomatische Therapien zur Verfügung. Dabei ist bei der Auswahl des Medikamentes das im Vordergrund stehende Symptom entscheidend.

Medikamente zur Behandlung der Tagesschläfrigkeit werden in ➤ Tab. 19.4 aufgelistet.

Wichtig ist, dass einige Medikamente ausschließlich die Tagesschläfrigkeit reduzieren, während andere Medikamente außerdem auf die anderen Narkolepsiesymptome wirken (Barateau et al. 2016). Sodiumoxybat sowie Pitolisant haben dabei sowohl einen Effekt auf die Tageswachheit als auch eine antikataleptische Wirkung (Dauvilliers et al. 2013). Das seit 2020 ver-

fügbare Solriamfetol, ein selektiver Dopamin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, zeigt eine Verbesserung der exzessiven Tagesschläfrigkeit (Thorpy et al. 2019). Der erste Orexin-Rezeptor-Agonist befindet sich derzeit in der klinischen Prüfung (Dauvilliers Y et al. 2025).

Neben der pharmakologischen Therapie spielen verhaltensmodifizierende, schlafhygienische und tagesstrukturierende Maßnahmen eine zentrale Rolle in der Behandlung der Narkolepsie. Insbesondere die Verordnung von 2–4 Nickerchen („Naps“) für ca. 20 Minuten über den Tag verteilt können helfen, die Tagesschläfrigkeit bei den Patienten zu reduzieren. Begleitende Symptome wie eine mögliche Depressivität sollten verhaltenstherapeutisch und, falls nötig, mit geeigneten Antidepressiva (z. B. Venlafaxin) behandelt werden (Barateau et al. 2016; Garma und Marchand 1994).

### 19.4.2 Idiopathische Hypersomnie

Leitsymptom der idiopathischen Hypersomnie ist wie bei den Narkolepsien die exzessiv gesteigerte Tagesschläfrigkeit bzw. eine mangelnde Tageswachheit. Der Nachtschlaf ist meist nicht beeinträchtigt, wird aber trotz ausreichender, sogar verlängerter Dauer als nicht erholsam empfunden. Betroffene beklagen zudem eine v. a. morgendliche Schlaftrunkenheit. Im Gegensatz zur Narkolepsie Typ 1 treten bei der idiopathischen Hypersomnie keine Kataplexien auf, hypnagog Halluzinationen und Schlafparalysen können genauso wie in der gesunden Normalbevölkerung vorkommen, gehören aber nicht zum typischen Krankheitsbild. (Billiard und Sonka 2016; Sonka et al. 2015).

19

| Tab. 19.4 Medikamente zur Behandlung der Narkolepsie Typ 1 und Typ 2                                   |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Symptom                                                                                                | Arzneistoff                                                                                                                                                                                            | Dosierung                                                                                                                                                                |
| Tagesschläfrigkeit, imperativer Schlafdrang                                                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Modafinil</li><li>• Methylphenidat</li><li>• Pitolisant</li><li>• Solriamfetol</li></ul>                                                                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• 100–400 mg/d</li><li>• 10–60 mg/d</li><li>• 9–36 mg/d</li><li>• 75–150 mg/d</li></ul>                                            |
| Kataplexien und andere REM-assoziierte Symptome (hypnagog/hypnopompe Halluzinationen, Schlafparalysen) | <ul style="list-style-type: none"><li>• Gammahydroxybutyrat (Natriumoxybat, GHB)</li><li>• Pitolisant</li><li>• Fluoxetin<sup>1</sup></li><li>• Venlafaxin<sup>1</sup></li><li>• Clomipramin</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• 4,5–9 g/d verteilt auf 2 ED/Nacht</li><li>• 9–36 mg/g</li><li>• 20–60 mg/g</li><li>• 75–300 mg/g</li><li>• 25–200 mg/g</li></ul> |
| <sup>1</sup> in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen                                      |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                          |

Die Differenzierung zwischen der idiopathischen Hypersomnie und der Narkolepsie Typ 2 ist z. T. sehr schwierig (➤ Tab. 19.3). Diagnostisch wird auch bei der idiopathischen Hypersomnie der MSLT (s. o.) eingesetzt. Anders als bei der Narkolepsie finden sich bei der idiopathischen Hypersomnie keine bzw. weniger als zwei Sleep-Onset-Episoden (SOREM) während des Multiplen-Schlaflatenz-Tests (MSLT) oder der Nachtschlafregistrierung. Die mittlere Einschlafatenz ist genauso wie bei der Narkolepsie kürzer als 8 Minuten. Die Hypokretin-Liquorwerte sind bei der idiopathischen Hypersomnie aber immer normal. Alternativ zu einer pathologisch erniedrigten Einschlafatenz im MSLT kann die idiopathische Hypersomnie auch über den Nachweis von  $\geq 660$  min Schlaf/24 Stunden diagnostiziert werden, die in einer 24-Stunden-Polysomnografie nachgewiesen oder durch die Aktigrafie über mindestens 14 Tage ermittelt werden.

## Therapie

Die idiopathische Hypersomnie lässt sich mit denselben Medikamenten behandeln, die auch gegen die Tagesschläfrigkeit bei der Narkolepsie angewandt werden.

### ACHTUNG

Für die Behandlung der idiopathischen Hypersomnie sind in Deutschland derzeit weiterhin keine Medikamente zugelassen, auch wenn die Wirksamkeit einiger Substanzen in kleinen Fallserien nachgewiesen wurde.

Für Modafinil und Pitolisant liegen allerdings nur kleine Beobachtungsstudien vor, die zeigen, dass diese Substanzen das Symptom Tagesschläfrigkeit bei idiopathischer Hypersomnie verbessern (Barateau et al. 2016; Mayer et al. 2015). Seit 2022 ist in den USA natriumreduziertes Sodiumoxybat für die Behandlung der idiopathischen Hypersomnie zugelassen. Dies ist in Europa bisher jedoch nicht verfügbar.

### 19.4.3 Periodische Hypersomnie (Kleine-Levin-Syndrom)

Die Prävalenz des seltenen Kleine-Levin-Syndroms mit einer periodischen Hypersomnie wird mit

1–5/1.000.000 angegeben. Leitsymptom des Kleine-Levin-Syndroms ist ein phasenweise auftretendes exzessives Schlafbedürfnis, das über mehrere Tage bis Wochen anhalten kann (Arnulf et al. 2005; Lavault et al. 2015; Mayer 2015; Miglis und Guilleminault 2014). Weitere Symptome sind Hypersexualität und Hyperphagie, die aber nicht immer auftreten (Groos et al. 2018). Im Weiteren finden sich Depersonalisierungserleben und eine häufig auftretende Persönlichkeitsveränderung (Aggressivität, infantiles Verhalten) während der Episoden.

## Therapie

Die Behandlungsoptionen für das Kleine-Levin-Syndrom werden durch einige Fallserien und einzelne Berichte gestützt. In der Akutphase zeigte sich eine Hochdosiskortisontherapie effektiv in der Verkürzung der Episoden. Zur Reduktion der Phasenfrequenz und Reduktion der Phasendauer kommen Lithium (Mayer 2015), Topiramat und Carbamazepin zum Einsatz (Groos et al. 2018). Diese wirken sich somit eher langfristig aus und sind in einer akuten Phase nicht effektiv zur Senkung von Tagesschläfrigkeit oder anderen assoziierten Symptomen (Miglis und Guilleminault 2014; Groos et al. 2018).

## 19.5 Parasomnien

Parasomnien sind Schlafstörungen, bei denen es zu z. T. komplexen, unwillkürlichen Aktivitäten und Verhaltensauffälligkeiten während des Schlafes und oder im Schlaf-wach-Übergang kommt. Die große Gruppe der Parasomnien wird unterteilt in die Parasomnien, die aus dem Non-REM-Schlaf auftreten, und in diejenigen, die an den REM-Schlaf gebunden sind (Markov et al. 2006; Raggi et al. 2013). Zu der Gruppe der Non-REM-Parasomnien werden das Schlafwandeln, der Pavor nocturnus und das verwirrte Erwachen gezählt, während in die Gruppe der REM-assoziierten Parasomnien unter anderen die REM-Verhaltensstörungen, rezidivierende isolierte Schlafparalysen und die Albträume eingeordnet werden (➤ Tab. 19.5).

**Tab. 19.5** Klinischer Vergleich: REM-Schlaf-Verhaltensstörung und Schlafwandeln

|                                             | REM-Schlaf-Verhaltensstörung                                                                               | Schlafwandeln                                                             |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Manifestationsalter                         | > 50 J.                                                                                                    | v. a. Kindesalter                                                         |
| Familienanamnese                            | selten                                                                                                     | 69–90 %                                                                   |
| Zeitpunkt des Auftretens während der Nacht  | v. a. 2. Nachthälfte                                                                                       | v. a. im 1. Nachtdrittel                                                  |
| Trigger-Faktoren                            | Alkoholentzug, Einnahme von einem SSRI oder einem trizyklischen Antidepressivum oder einem Betablocker     | Schlafentzug, Lärm, Stress, schlafbezogene Atmungs- oder Bewegungsstörung |
| Amnesie für Ereignis                        | Wiedergabe von Träumen oft möglich                                                                         | meistens                                                                  |
| Dauer des Ereignisses                       | 1–10 min                                                                                                   | 1–30 min, oft verzögerte Reorientierung                                   |
| Semiologie                                  | häufig ruckartige Bewegungen von Armen und Beinen in Assoziation zu Trauminhalten, Augen meist geschlossen | variabel, häufig zielorientiert, Augen meist geöffnet                     |
| Vegetative Reaktion während des Ereignisses | wenig bis mäßig ausgeprägt                                                                                 | bei Pavor nocturnus häufig Tachypnoe, Tachykardie                         |

### 19.5.1 Non-REM-Parasomnien

Die Gruppe der Non-REM-Parasomnien wird in drei klinische Unterformen unterteilt.

1. Schlafwandeln (Somnambulismus): Dabei wird das Bett verlassen, die Augen sind während der Episode meist geöffnet, der Versuch des Erweckens ist meist prolongiert.
2. Nachtschreck (Pavor nocturnus): Die Episoden sind gekennzeichnet durch einen von vegetativen Symptomen (Tachypnoe, Tachykardie, Mydriasis etc.) begleiteten Aufschrei; häufig geht der Nachtschreck auch mit Schlafwandeln einher.
3. Verwirrtes Erwachen (Confusional Arousal): Ist gekennzeichnet durch ein plötzliches Aufschrecken aus dem Schlafstadium N3; meist kann ein Aufsitzen im Bett und ein Umherschauen beobachtet werden.

Die Gesamtprävalenz der Non-REM-Parasomnien wird bei Erwachsenen mit 1–3 % angegeben. Im Kindesalter ist sie deutlich höher und soll bis zu maximal 18 % betragen. Diagnostische Kriterien für die Non-REM-Parasomnien sind das abrupte motorische Verhalten aus dem Non-REM-Schlaf (Tiefschlaf; Agargun et al. 2004; Bjorvatn et al. 2010; Oluwole 2010). In der Regel tritt eine Non-REM-Parasomnie nur einmal pro Nacht in der ersten Nachthälfte auf, da die erste Nachthälfte durch Tiefschlaf (N3-Schlaf) prädominiert ist.

Für alle Formen der Non-REM-Parasomnien besteht in der Regel eine Amnesie für die Episode. Die Patienten leiden jedoch zu etwa 40 % an Tagesschläfrigkeit und können auch Träume erinnern (Heidbreder et al. 2016). Hinweise auf das Verhalten gibt insbesondere die Fremdanamnese. Die wichtigste diagnostische Maßnahme ist die Videopolysomnografie. Das erweiterte EEG-Monitoring dient vor allem dem Ausschluss einer schlafbezogenen hypermotorischen Epilepsie (SHE; Lobbo et al. 2020), die semiologisch z. T. ähnlich sind (Proserpio et al. 2019; Provini et al. 1999; Zucconi und Ferini-Strambi 2000).

### Therapie

Die Therapie umfasst verhaltenstherapeutische Maßnahmen. Das antizipatorische Wecken wird vor allem bei Kindern angewandt. Da diese meist feste Schlaf- und Zubettgehzeiten einhalten, treten die parasomnischen Ereignisse oft zu vorhersehbaren Zeiten auf. Vor antizipiertem Schlafwandeln werden die Kinder ca. 15 Minuten vorher geweckt. Bei Erwachsenen kann antizipatorisches Erwachen versucht werden. Dabei wird trainiert, abends beim Zubettgehen den Vorsatz zu fassen, bei besonderen Handlungen zu erwachen. Pharmakologische Therapien sind bisher nicht in Studien belegt. In Fallserien wurde die Wirksamkeit von Benzodiazepinen, Antikonvulsiva und Melatonin

beschrieben (Heidbreder und Möddel 2016; Heidbreder et al. 2016).

auffälligkeiten (REM-Schlaf ohne Atonie) können beobachtet werden.

## 19.5.2 REM-Parasomnien

REM-Parasomnien treten während des REM-Schlafs oder aus den REM-Schlaf heraus auf. Eine sichere Zuordnung und damit eine Diagnose kann nur mittels Videopolysomnografie gestellt werden.

### REM-Schlaf-Verhaltensstörung

Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung hat in den letzten Jahren zunehmend an Beachtung gewonnen. Es ist bekannt, dass bei idiopathischem Parkinson-Syndrom etwa 50 % der Patienten an einer REM-Schlaf-Verhaltensstörung leiden (Schenck et al. 1987, 1992; Trenkwalder 1998). Ebenfalls hat die REM-Schlaf-Verhaltensstörung einen hohen prädiktiven Wert für das Auftreten einer neurodegenerativen Erkrankung. Der klinischen Manifestation einer neurodegenerativen Erkrankung kann eine isolierte REM-Schlafverhaltensstörung mit einer Latenz von Jahren bis Jahrzehnten vorausgehen. Zu diesen neurodegenerativen Erkrankungen zählen vor allem, das idiopathische Parkinson-Syndrom, die Lewy-Körper-Demenz und die Multisystematrophie (Postuma et al. 2019).

Die diagnostischen Kriterien für die REM-Schlaf-Verhaltensstörung sind aus dem REM-Schlaf heraus auftretende, meist ruckartige Bewegungen oder komplexe Handlungen; die Augen sind während der Episoden in der Regel geschlossen. Derartige, zum Teil sehr kurz andauernde Episoden treten auch mehrmals in der Nacht auf und werden von den Betroffenen oft nicht bemerkt. Es kann zur Vokalisation und zu ausfahrenden Bewegungen der Arme und Beine kommen, die nicht selten ein Selbst- und Fremdgefährdungsrisiko darstellen. Sehr häufig können fremdanamnestic beobachtete Verhaltensauffälligkeiten mit Trauminalten verbunden werden, die von den Betroffenen am nächsten Morgen erinnert werden. Die Trauminalte passen zu den nächtlichen Bewegungen (Sixel-Döring et al. 2011; Trotti 2010).

Polysomnografisch fehlt die physiologische Muskeltonusabsenkung während des REM-Schlafs und Muskelzuckungen oder auch komplexe Verhaltens-

### Therapie

Wichtig ist die Aufklärung der Patienten und deren Bettpartnern über das potenzielle Verletzungsrisiko durch das nächtliche Verhalten. In diesem Zusammenhang werden Bettsicherungsmaßnahmen wie das Entfernen potenziell verletzungsgefährdender Gegenstände und das Abpolstern von scharfen/spitzen Ecken und Kanten empfohlen. Gegebenenfalls ist das Einrichten getrennter Schlafbereiche notwendig.

Kontrollierte randomisierte Studien zur medikamentösen Behandlung der REM-Schlaf-Verhaltensstörung fehlen bisher. Clonazepam 0,5–1 mg zeigte sich in Fallserien als wirksam. Eine Alternative ist unretardiertes Melatonin (2–8 mg/d). Zu beachten ist, dass verschiedene Medikamente eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung auslösen können. Hierzu zählen vor allem Antidepressiva wie Mirtazapin, trizyklische Antidepressiva und SSRIs und verschiedene niedrig- und hochpotente Neuroleptika. Auch Beta-blocker können eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung auslösen (Högl et al. 2018). Zudem sollten die Betroffenen und deren Angehörige über das mit einer REM-Schlafverhaltensstörung bestehende Risiko einer sich in der Zukunft entwickelnden neurodegenerativen Erkrankung aufgeklärt werden (Teigen et al. 2021).

## 19.5.3 Rezidivierende isolierte Schlafparalysen

Die isoliert auftretenden rezidivierenden Schlafparalysen zählen ebenfalls zu den REM-Schlaf-Parasomnien. Sie treten häufig im Zusammenhang mit der Narkolepsie auf. Es gibt allerdings auch isolierte Formen. Während des Schlaf-wach-Übergangs besteht dabei die Unfähigkeit, sich willentlich zu bewegen oder zu sprechen bei völlig erhaltenem Bewusstsein; dieser Zustand kann Sekunden bis Minuten anhalten. Gelegentlich sind Schlafparalysen auch von hypnopompen oder hypnagogen Halluzinationen (Halluzination beim Erwachen oder Einschlafen) begleitet (Högl und Iranzo 2017). Da die Atemhilfs-

muskulatur ebenfalls von der Muskelatonie betroffen ist, wird gelegentlich Luftnot empfunden. Von den Betroffenen werden Schlafparalysen deshalb häufig als sehr bedrohlich wahrgenommen. Da Schlafentzug Trigger von Schlafparalysen sein kann, sollten schlafhygienische Maßnahmen zur Behandlung eingehalten werden. Insbesondere die Aufklärung über die Gutartigkeit der Störung ist für viele Patienten bereits erleichternd (Buskova et al. 2013; Oluwole 2010).

### 19.5.4 Alpträume

Alpträume können grundsätzlich bei jedem Menschen auftreten und haben wahrscheinlich eine Lebenszeitprävalenz von 50–70 %. Gelegentlich auftretende Alpträume finden sich vor allem bei Kindern. In der Klassifikation der Schlafstörungen wird hiervon jedoch die Alptraum-Störung differenziert. Bei dieser treten wiederholt Träume mit belastenden und gut erinnerten Traumgehalten auf. Anders als bei der NREM-Parasomnie sind die Betroffenen nach dem Erwachen schnell orientiert, sind jedoch durch das Geträumte schwer belastet. Folgen können affektive Störungen, unter anderem Angst vor dem Schlafen, kognitive Beeinträchtigungen am Tage und Tageserschöpfung bzw. Tagesschläfrigkeit, sein. Alpträume treten aus dem REM-Schlaf auf und werden deshalb zu den REM-Schlaf-assoziierten Phänomenen gezählt. Sie treten aufgrund der Prädominanz von REM-Schlaf in der zweiten Nachthälfte meist in den frühen Morgenstunden auf. Die Pathophysiologie der Alpträume ist bisher unklar. Alpträume treten sehr häufig bei Patienten mit posttraumatischen Belastungsstörungen (PTSD) auf und persistieren auch, wenn die PTSD bereits gut behandelt wurde. Auch die Einnahme von Medikamenten, die den Serotonin-, Dopamin- und oder die Noradrenalin-stoffwechsel beeinträchtigen (z. B. SSRI, Antihypertensiva, Dopaminrezeptor-Agonisten) können Alpträume triggern. Zur Behandlung werden neben verhaltenstherapeutischen Maßnahmen (z. B. Imagery Rehearsal Therapy, IRT; Progressive Muskelrelaxation) in schweren Fällen auch Benzodiazepine und Antipsychotika oder auch Clonidin eingesetzt (Aurora et al. 2010; Kahn et al. 1989; Morgenthaler et al. 2018; Oluwole 2010).

## 19.6 Schlafbezogene motorische Störungen

In der Klassifikation von Schlafstörungen werden die schlafbezogenen motorischen Störungen in verschiedene Untergruppen unterteilt. Die in der klinischen Neurologie häufigste und relevanteste motorische Störung ist das Restless-legs-Syndrom. Hinzu kommen die periodischen Beinbewegungen im Schlaf, die häufig mit dem Restless-legs-Syndrom assoziiert sind. Andere motorische Störungen, wie schlafbezogene Wadenkrämpfe, Bruxismus, schlafbezogene rhythmische motorische Störungen und propriospinaler Myoklonus zum Schlafbeginn, sind in der klinischen Neurologie weniger häufig.

### 19.6.1 Restless-legs-Syndrom

Leitsymptom des Restless-legs-Syndroms ist eine Bewegungsunruhe der (meistens) Beine, die mit unangenehmen Sensationen einhergeht und die besonders am Abend und in der Nacht auftritt und in Ruhe zunimmt. Ein wichtiges differenzialdiagnostisches Kriterium ist, dass sich die Beschwerden durch Bewegung zumindest vorübergehend bessern (Allen et al. 2014; Marelli et al. 2015). Andere Ursachen, die zu ähnlichen Symptomen führen, müssen ausgeschlossen werden oder werden als zusätzlich bestehende Erkrankung differenziert. Die Prävalenz des Restless-legs-Syndroms wird mit 5–10 % angegeben (Innes et al. 2011). Frauen sind häufiger betroffen als Männer und die Häufigkeit der Erkrankung nimmt mit dem Lebensalter zu.

Assoziierte Kriterien sind neben den klinischen Symptomen (Missempfindungen, Bewegungsdrang, Auftreten am Abend und in Ruhe, Verbesserung durch Bewegung) periodische Beinbewegungen im Schlaf, die in bis zu 85 % auftreten, und das Ansprechen auf eine dopaminerge Therapie mit z. B. L-Dopa (Allen et al. 2014; Marelli et al. 2015). Pathophysiologisch spielt neben einer genetischen Prädisposition der Eisenstoffwechsel eine wesentliche Rolle. Mittlerweile sind über 20 Risikogene für das Restless-legs-Syndrom bekannt, wobei das MEIS-1-Gen der stärkste genetische Risikofaktor zu sein scheint. Dieses Gen spielt offensichtlich eine Schlüsselrolle in der Neuro-

genese und neuronalen Differenzierung (Schormair et al. 2017). Aufgrund eines mitochondrialen Eisenmangels und Dysfunktion ist ein ausreichendes Angebot an Eisen beim Restless-legs-Syndrom therapeutisch geboten. Angestrebt wird eine Ferritin-Serumkonzentration von mindestens 75 µg/l (Allen et al. 2017; Haschka et al. 2019; Lee et al. 2014).

**Diagnosekriterien nach ICSD-3 TR:**

- 1. Bewegungsdrang der Beine, meist assoziiert mit unangenehmen Missempfindungen.
- 2. Bewegungsdrang beginnt oder verschlechtert sich in Phasen von Ruhe, Inaktivität bei Hinlegen oder Sitzen.
- 3. Der Bewegungsdrang verringert sich oder verschwindet bei Bewegung.
- 4. Die Beschwerden treten ausschließlich oder hauptsächlich am Abend oder in der Nacht auf.
- 5. Das Auftreten der o. g. Beschwerden ist nicht Symptom einer anderen Erkrankung.

Die Diagnose eines Restless-legs-Syndroms erfolgt klinisch, wenn die fünf o. g. Diagnosekriterien erfüllt sind. Patienten können häufig die Beschwerden

schwer in Worte fassen. Oft werden Beschreibungen wie Brennen, Stechen, Kribbeln, Stromschläge u. a. verwendet. Selten können die Beschwerden auch nur einseitig auftreten. Viele Patienten berichten, dass Kühlung (kalte Fußabgüsse, Gehen auf kaltem Untergrund) ihre Beschwerden verbessert.

Neben den klinisch-diagnostischen Kriterien kann mittels Videopolysomnografie die Diagnose unterstützt werden, da mehr als 80 % der Patienten mit einem Restless-legs-Syndrom polysomnografisch periodische Beinbewegungen im Schlaf zeigen. Periodische Beinbewegungen werden als fakultativ stützendes Diagnosekriterium angesehen.

Zur medikamentösen Therapie des Restless-legs-Syndroms stehen derzeit die in ➤ Tab. 19.6 genannten Präparate zur Verfügung. L-Dopa soll nicht zur kontinuierlichen Behandlung eingesetzt werden, sondern nur intermittierend und/oder zu diagnostischen Zwecken mit einer maximalen Dosis von 100 mg (Heidbreder et al. 2022). Neben den dopaminergen Therapieprinzipien stellen auch Gabapentinoide (alpha-2-Delta-Liganden) mittlerweile das Mittel der

**Tab. 19.6** Präparate zur Therapie des Restless-legs-Syndroms

|                                                                       | Initiale Tagesdosis [mg]                                    |                                                             | Max. empfohlene Dosis [mg]                                      | Normalerweise effektive Tagesdosis [mg]                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                       | < 65 J.                                                     | > 65 J.                                                     |                                                                 |                                                                 |
| Gabapentinoide                                                        |                                                             |                                                             |                                                                 |                                                                 |
| Gabapentin enacarbil <sup>1</sup>                                     | 600                                                         | 300                                                         | n. a.                                                           | 600–1200                                                        |
| Pregabalin <sup>2</sup>                                               | 75                                                          | 50                                                          | n. a.                                                           | 150–450                                                         |
| Gabapentin <sup>2</sup>                                               | 300                                                         | 100                                                         | n. a.                                                           | 900–2400                                                        |
| Dopaminagonisten <sup>3</sup>                                         |                                                             |                                                             |                                                                 |                                                                 |
| Pramipexol                                                            | 0,088                                                       | 0,088                                                       | 0,52                                                            | n. a.                                                           |
| Ropinirol                                                             | 0,25                                                        | 0,25                                                        | 4                                                               | n. a.                                                           |
| Rotigotin                                                             | 1                                                           | 1                                                           | 3                                                               | 2 mg/24 h                                                       |
| Opiate                                                                |                                                             |                                                             |                                                                 |                                                                 |
| Oxycodon-Naloxon                                                      | 5–10                                                        | 5                                                           | 60                                                              | 20–40                                                           |
| Eisen (wenn Serum-Ferritin < 75 µg/l und Transferrinsättigung < 45 %) |                                                             |                                                             |                                                                 |                                                                 |
| Eisensulfat <sup>4</sup>                                              | 80–100 mg Eisenionen (Fe <sup>2+</sup> ) + 100 mg Vitamin C | 80–100 mg Eisenionen (Fe <sup>2+</sup> ) + 100 mg Vitamin C | 2 × 80–100 mg Eisenionen (Fe <sup>2+</sup> ) + 100 mg Vitamin C | 2 × 80–100 mg Eisenionen (Fe <sup>2+</sup> ) + 100 mg Vitamin C |

<sup>1</sup> keine Zulassung in der EU  
<sup>2</sup> bisher in Deutschland für die Behandlung des RLS noch nicht zugelassen  
<sup>3</sup> L-Dopa soll nicht zur kontinuierlichen Behandlung eingesetzt werden, sondern nur intermittierend und/oder zu diagnostischen Zwecken mit einer max. Dosis von 100 mg (Heidbreder et al. 2022).  
<sup>4</sup> frühzeitige Erwägung einer intravenösen Eisensubstitution, falls orale Gabe nicht effektiv oder nicht toleriert wird

1. Wahl zur Behandlung des Restless-legs-Syndroms dar (Allen et al. 2010; Aurora et al. 2012; Fujishiro 2014; Garcia-Borreguiro et al. 2014; Griffin und Brown 2016; Hening et al. 1999; Klingelhofer et al. 2014; Kume 2014; Misra et al. 2011; Pratt 2016; Scott 2012; Sommer et al. 2007). In Deutschland sind diese Präparate bisher jedoch nicht für die Behandlung des RLS zugelassen. Seit 2014 liegt die Zulassung für Oxycodon in Kombination mit Naloxon in der Behandlung des schweren Restless-legs-Syndroms vor (Frampton 2015; Oertel et al. 2016; Trenkwalder et al. 2013). Der Einsatz von Opiaten wird als Mittel der 2. Wahl v. a. im Zusammenhang der Augmentation und bei fehlendem Therapieansprechen der erstgenannten Therapeutika eingesetzt. Die Substitution von Eisen sollte immer erwogen werden, setzt jedoch regelmäßige Verlaufsuntersuchungen voraus, **Zielwert ist ein Serumferritin über 75 µg/l und eine Transferrinsättigung > 20 %** (Heidbreder et al. 2022).

## ■ Leitlinien

### Therapeutisches Vorgehen des Restless-legs-Syndroms gemäß Leitlinie der DGN (Heidbreder et al. 2022)

Bei der initialen Therapie sollte zunächst bei leichtgradigem RLS und Ferritin  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  eine orale Eisensubstitution mit 80–100 mg Eisen-Ionen ( $\text{Fe}^{2+}$ ) zweimal täglich mit jeweils 100 mg Vitamin C erfolgen.

Bei mittel- bis schwergradigem RLS oder oraler Eisenunverträglichkeit/Kontraindikation sollte bei Ferritin  $\leq 75 \mu\text{g/l}$  oder einer Transferrinsättigung  $< 20 \%$  frühzeitig eine i. v. Behandlung mit Ferrocaboxymaltose

(FCM) einmal 1000 mg oder zweimal 500 mg innerhalb einer Woche durchgeführt werden.

Wenn unter Eisensubstitution keine suffiziente RLS-Behandlung erreicht wird oder die Voraussetzungen für eine Eisensubstitution nicht erfüllt sind, sind für die Behandlung des RLS in Deutschland, Österreich und der Schweiz die Non-Ergot (NE)-Dopaminagonisten zur Behandlung des RLS als Medikamente der 1. Wahl zugelassen und nachweislich wirksam. ■■

Außerdem sollte auf Medikamente, die ein Restless-legs-Syndrom verstärken oder auslösen können, geachtet werden. Dazu gehören Sedativa, wahrscheinlich Antihistaminika, zentral wirksame Dopaminantagonisten und Antidepressiva (➤ Tab. 19.7).

### Restless-legs-Syndrom bei neurologischen und anderen Erkrankungen

Das Restless-legs-Syndrom tritt sowohl bei komorbiden neurologischen als auch bei internistischen Erkrankungen auf. Zu den neurologischen Erkrankungen gehören z. B. Polyneuropathien wie Morbus Charcot-Marie-Tooth, Nervenwurzelerkrankungen, Rückenmarkserkrankungen, aber auch Migräne, Multiple Sklerose oder ein behandeltes Parkinson-Syndrom. Eisenmangel, chronische Nierenerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen (vor allem bei Frauen) und Diabetes sind internistischer Erkrankungen, bei denen ein Restless-legs-Syndrom häufig vorkommt (Holmes et al. 2007; Miri et al. 2014; Rijsman und de Weerd 1999; Sieminski 2013; Trenkwalder et al. 2016).

**Tab. 19.7** Einfluss antidepressiver Medikation auf PLMS und RLS (mod. n. Kolla 2018); ↑ Zunahme, ↓ Abnahme, ↘ moderate Abnahme möglich, ↔ keine Veränderung

| Wirkstoff/Präparat | Evidenzlevel | PLMS | RLS | Referenz                   |
|--------------------|--------------|------|-----|----------------------------|
| Duloxetin          | III          | ?    | ↑   | Harmark et al. 2013        |
| Venlafaxin         | III          | ↑    | ↑   | Salin-Pascual et al. 1997  |
| Fluoxetin          | III          | ↑    | ↔   | Armitage et al. 1997       |
| Trazodon           | III          | ↓    | ?   | Saletu-Zyhlarz et al. 2001 |
| Amitriptylin       | II           | ↑    | ?   | Goerke et al. 2013         |
| Mirtazapin         | III          | ↑/↘  | ↑/↘ | Fulda et al. 2013          |
| Bupropion          | II           | ↔ ↓  | ↓   | Bayard et al. 2011         |
| Doxepin            | II           | ↔    | ?   | Hornyak et al. 2005        |
| Sertralin          | III          | ↑    | ?   | Zhang et al. 2013          |

Die frühere Unterteilung in primäre und in sekundäre RLS-Formen wurde mittlerweile durch ein Konzept ersetzt, nach welchem das Krankheitsbild RLS durch Interaktionen zwischen genetischen, sozioökonomischen und Umweltfaktoren sowie Komorbiditäten entsteht, weshalb die Bezeichnung „sekundäres RLS“ nicht mehr verwendet werden soll (Heidbreder et al. 2022). Die Behandlung orientiert sich dabei an den Behandlungsempfehlungen der Grunderkrankung und der o. g. des Restless-legs-Syndroms (s. o.).

## Augmentation

Behandlungsrisiko des Restless-legs-Syndroms stellt die Augmentation dar. Bisher ist diese vor allem als Behandlungsrisiko der dopaminergen Therapie beschrieben. Dabei handelt es sich um eine Verstärkung der klinischen Symptome, eine zeitliche Vorverlagerung der Symptome in den Tag hinein und/oder eine Ausweitung der Beschwerden auf andere

Körperregionen. Zur Therapie der Augmentation wird ein sukzessives Umstellungsregime empfohlen (> Abb. 19.1).

## 19.6.2 Periodische Beinbewegungen im Schlaf

Periodische Beinbewegungen im Schlaf lassen sich mittels Polysomnografie diagnostizieren. Sie können auch unabhängig von einem Restless-legs-Syndrom auftreten (Aurora et al. 2012a, b; Hening et al. 1999; Lesage und Hening 2004). Tritt im Zusammenhang mit periodischer Bewegung ein unerholsamer Nachtschlaf mit assoziierter Tagesschläfrigkeit auf, spricht man von einer Periodic Limb Movement Disorder (PLMD). Die Diagnose kann somit nur gestellt werden, wenn periodische Beinbewegungen im Schlaf mit Arousals assoziiert sind und so zu einer Störung des Nachtschlafs mit konsekutiver Tagesschläfrigkeit führen.

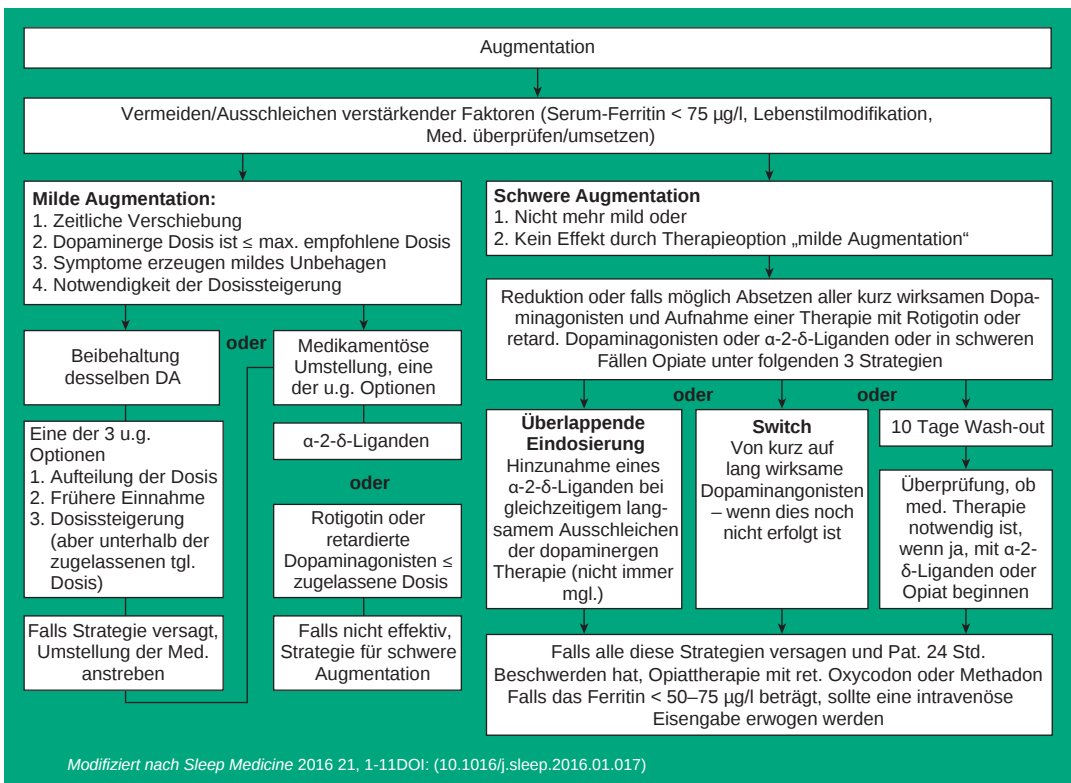


Abb. 19.1 Therapie der Augmentation beim Restless-legs-Syndrom (Garcia-Borreguero et al. 2016) [W1079]

Das PLMD ist eine Rarität. Häufig treten periodische Beinbewegungen auch im Zusammenhang anderer Erkrankungen des Schlafs auf (z. B. Narkolepsie), die in diesem Zusammenhang ebenfalls ausgeschlossen werden sollten. Eine Behandlung der periodischen Beinbewegungen sollte nur erwogen werden, wenn gleichzeitig ein beeinträchtigendes Restless-legs-Syndrom vorliegt oder die periodischen Beinbewegungen im Schlaf zu einer relevanten Störung des Schlafes mit konsekutiver Tagesschläfrigkeit führen. Das Vorgehen dabei orientiert sich an den Empfehlungen zum Restless-legs-Syndrom. Zusätzlich kommt Clonazepam in niedriger Dosierung (0,5–1 mg) zum Einsatz (Aurora et al. 2012a, b; Hening 1999; Lesage und Hening 2004).

## LITERATUR

Im Buch sind nur die neuesten Literaturstellen aufgeführt. Über den nebenstehenden QR-Code bzw. Kurzlink haben Sie Zugriff zum gesamten Literaturverzeichnis.



<https://www.elsevier.com/books-and-journals/book-companion/9783437213341>

- American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorder. 3rd ed, text revision. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2023.
- Dauvilliers Y, Plazzi G, Mignot E et al. Oveporexton, an Oral Orexin Receptor 2-Selective Agonist, in Narcolepsy Type 1. *N Engl J Med* 2025;392: 1905–1916.
- Spiegelhalder et al. 2025 Leitlinie „Insomnie bei Erwachsenen“ – Update 2025 (AWMF-Reg.-Nr. 063-003) Version 2.0 (2024). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/063-003>.

|             |                                                                              |     |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>20.1</b> | <b>Augenbewegungsstörungen</b> .....                                         | 507 |
|             | Wolfgang Heide                                                               |     |
| 20.1.1      | Einleitung .....                                                             | 507 |
| 20.1.2      | Klinische Untersuchung und Diagnostik von Augenbewegungsstörungen .....      | 508 |
| 20.1.3      | Sakkadenstörungen .....                                                      | 514 |
| 20.1.4      | Störungen von Augenfolgebewegungen und optokinetischem Nystagmus (OKN) ..... | 522 |
| 20.1.5      | Infranukleare Augenbewegungsstörungen .....                                  | 525 |
| 20.1.6      | Therapie von Augenbewegungsstörungen .....                                   | 528 |
| <b>20.2</b> | <b>Zerebrale Sehstörungen</b> .....                                          | 529 |
|             | Björn Machner                                                                |     |
| 20.2.1      | Einführung .....                                                             | 529 |
| 20.2.2      | Homonyme Gesichtsfeldausfälle .....                                          | 530 |
| 20.2.3      | Räumlicher Neglect .....                                                     | 532 |
| 20.2.4      | Balint-Syndrom .....                                                         | 538 |
| 20.2.5      | Anton-Syndrom .....                                                          | 538 |
| 20.2.6      | Visuelle Agnosie .....                                                       | 538 |
| <b>20.3</b> | <b>Pupillenstörungen</b> .....                                               | 539 |
|             | Helmut Wilhelm und Wolfgang Heide                                            |     |
| 20.3.1      | Anatomische Grundlagen .....                                                 | 539 |
| 20.3.2      | Die Untersuchung der normalen Pupille .....                                  | 540 |
| 20.3.3      | Anisokorie mit normaler Lichtreaktion .....                                  | 541 |
| 20.3.4      | Gestörte Lichtreaktion .....                                                 | 542 |

## Wichtige Neuigkeiten auf einen Blick

### Augenbewegungsstörungen

Auszug aus den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN; Helmchen et al. 2021):

Augenbewegungsstörungen treten bei zahlreichen Erkrankungen als klinisch wegweisende Zeichen auf, sie können daher in der klinischen Differenzialdiagnose von Erkrankungen weiterhelfen oder sogar das klinisch führende Symptom

(z. B. Oszillopsien) erklären. Daher werden klinische Zeichen (z. B. Nystagmus) und Erkrankungen hier aufgeführt.

- **Downbeat-Nystagmus:** Fampridin (als retardiertes 4-Aminopyridin,  $2 \times 10$  mg/d) reduziert den Downbeat-Nystagmus und kann für den individuellen Heilversuch empfohlen werden (Kalla und Strupp 2019), alternativ Chloroxazon ( $3 \times 500$  mg/d). Besonders gut wirkt 4-Amino-

pyridin bei der SCA 27B mit GAA-Expansionen im FGF-14-Gen (Pellerin et al. 2024).

- **Makrosakkadische Oszillationen:** Makrosakkadische Oszillationen können mit Memantin (20 mg/d) oder Clonazepam reduziert und die Sehschärfe verbessert werden.
- **Rebound-Nystagmus:** Der Rebound-Nystagmus sollte nur bei lateralen Blickpositionen unter 30° getestet und dann als Hinweis für eine zerebelläre Störung gewertet werden, da bei noch exzentrischeren Blickzielen auch bei Gesunden ein Blickrichtungsnystagmus und ein anschließender Rebound-Nystagmus auflösbar ist. Der Rebound-Nystagmus ist klinisch am besten in einer von der Geradeaus-Position seitlich abweichenden Blickposition zu sehen.
- **Seesaw-Nystagmus:** Der Seesaw-Nystagmus kommt bei Läsionen des mesenzephalen Nucleus interstitialis Cajal, bei medullären und zerebellären Läsionen vor.

## Erkrankungen

- **Lysosomale Speichererkrankungen:** Diese, wie die Niemann-Pick-Typ-C-Erkrankung, führen typischerweise zunächst zu vertikalen und dann zu horizontalen Verlangsamungen der Sakkadengeschwindigkeiten. In Therapiestudien mit Miglustat oder Acetyl-DL-Leucin konnte keine signifikante Zunahme der Sakkadengeschwindigkeit erreicht werden, mit Acetyl-L-Leucin jedoch eine leichte neurologische Verbesserung.
- **Parkinson-Syndrome:** Anhand der blickmotorischen Störungen lassen sich die verschiedenen Parkinson-Syndrome differenzieren: idiopathisches Parkinson-Syndrom (PD), progressive supranukleäre Blicklähmung (PSP), Multisystematrophie (MSA) und das X-bezogene Dystonie-Parkinson-Syndrom (XDP). Sie korrelieren mit neuroanatomischen funktionellen und strukturellen Degenerationsmarkern und lassen sich auch bereits bei asymptomatischen genetischen Mutationsträgern von hereditären Parkinson-Syndromen erkennen.
- **Wernicke-Enzephalopathie:** Bei der Wernicke-Enzephalopathie kommt es oftmals zu einem die Richtung wechselnden vertikalen Nystag-

mus, bei dem aus einem initialen Upbeat-Nystagmus ein chronischer Downbeat-Nystagmus wird. Er trägt bei nicht bzw. nicht rechtzeitig mit Thiamin behandelten Patienten neben der bilateralen Vestibulopathie, der archizerebellären Standataxie und einer eventuellen Polyneuropathie wesentlich zur chronischen Stand- und Gangataxie der Patienten bei.

- **Neuromyotonie:** Bei der Neuromyotonie der für die Augenmuskeln zuständigen Hirnnerven sind membranstabilisierende Medikamente wirksam.

## Zerebrale Sehstörungen

- Zerebrale Sehstörungen inklusive **homonymer Gesichtsfeldausfälle** und Defiziten visueller räumlicher Wahrnehmung (**räumlicher Neglect**) sind häufige und behindernde Folgen akuter Hirnschädigungen.
- **Visuelles Explorationstraining** kann bei homonymen Gesichtsfeldausfällen eine Verbesserung in Alltagsfunktionen erbringen, während das „visuelle Restitutionstraining“ bei fehlendem Wirksamkeitsnachweis nicht empfohlen ist.
- Aktuelle Übersichtsarbeiten der Cochrane Library kommen zu dem Schluss, dass eine **Wirksamkeit kognitiver wie pharmakologischer Interventionen für den räumlichen Neglect** hinsichtlich Verbesserung der Alltagsfunktionen und funktionellen Unabhängigkeit **noch immer unbewiesen** ist.
- Die Leitlinie „Raumkognition“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie weist auf den bestehenden **Mangel aussagekräftiger randomisierter kontrollierter Studien** hin, empfiehlt auf Basis kleinerer Therapiestudien aber für den Neglect die **optokinetische Stimulation** mit Induktion kontraläsionaler Augenfolgebewegungen, die Unterstützung des **aktiven Explorierens kontraläsional** sowie die **Nackermuskelvibration**.

## Pupillenstörungen

- **Normale Pupillen** sind isokor und reagieren seitengleich auf Licht. Die Routineuntersuchung besteht in der Inspektion und im Vergleich der direkten Lichtreaktionen zur vergleichenden

Beurteilung der Afferenz, wobei zur Frage einer relativen afferenten Pupillenstörung bei Optikus-Läsion der **Swinging-Flashlight-Test** der genaueste ist.

- Im Fall einer deutlichen **Anisokorie** lässt sich die Afferenz nur durch Vergleich der direkten mit der konsensualen Lichtreaktion beurteilen. Bei einer Anisokorie mit normaler Lichtreaktion ist ein Horner-Syndrom von einer physiologischen Anisokorie abzugrenzen. Dabei helfen der **Dilatationstest** und der **Apraclonidin-Test**.
- Im Fall einer **gestörten Lichtreaktion** ist es am wichtigsten, eine **Okulomotoriusparese** und ein **dorsales Mittelhirnsyndrom** (mit Aufblickparese) durch Untersuchung der Okulomotorik auszuschließen. Eine Pupillotonie erkennt man an einer tonischen Nahreaktion und segmentalen Paresen des Sphinkters. Bei Mydriasis nach lokalem Kontakt mit Anticholinergika verengt sich die Pupille nicht oder nur leicht nach Gabe von Pilocarpin-1 %-Augentropfen.

## 20.1 Augenbewegungsstörungen

Wolfgang Heide

### 20.1.1 Einleitung

Die klinische Neuroophthalmologie beschäftigt sich mit Erkrankungen des Nervensystems, die zu Störungen des Sehens und der Augenbewegungen führen. Dieses Kapitel behandelt schwerpunktmäßig Störungen der Augenbewegungen. Führende Leitsymptome sind auch hierbei Sehstörungen wie z. B. verschwommenes Sehen, Doppelbilder, Bildwackeln (Oszillopsie), Störungen der visuellen Raumorientierung oder Scheinbewegungen (Bewegungsillusionen bei Drehschwindel, Schwankschwindel oder Liftschwindel). Dies zeigt, dass intakte Augenbewegungen eine wichtige Voraussetzung für ungestörtes, scharfes Sehen sind. Physiologisch erreichen sie dies, indem sie die Abbilder unserer Sehobjekte und unserer Umwelt auf unserer Retina stabilisieren. Dafür sind zwei wichtige Funktionen erforderlich: erstens die Fovealisierung des Sehobjekts, das heißt die rasche zielgerichtete Positionierung des Auges, um das Sehobjekt auf der Fovea, der Stelle des schärfsten Sehens, abzubilden, und zweitens die foveale/retinale Stabilisierung, um das Sehobjekt auch während Bewegungen auf der Fovea zu halten. Diesen Zielen dienen sechs verschiedene Typen von Augenbewegungen, die physiologisch

entweder wie Sakkaden einem schnellen Modus (Augengeschwindigkeiten von 100–700/s) oder wie alle anderen Typen von Augenbewegungen einem langsamen Modus (1–100/s) folgen:

1. **Sakkaden** sind schnelle konjugierte Augenbewegungen für die rasche binokulare Fovealisierung neuer Blickziele. Sie benötigen dafür eine möglichst kurze Latenz, eine rasche Geschwindigkeit und eine zielgenaue Amplitude, d. h., der Quotient (Gain) aus Sakkadenamplitude und Stimulusamplitude/-exzentrizität sollte annähernd 1,0 betragen. Während der Sakkade wird das Sehen unterdrückt (sakkadische Suppression).
2. **Langsame Augenfolgebewegungen** stabilisieren das bewegte Objektbild auf der Fovea, indem die Augengeschwindigkeit genau der Objektgeschwindigkeit angeglichen wird, was beim Gesunden bis max. 90/s möglich ist. Deren Quotient (Gain) ist ihr wichtigster Messparameter.
3. Der **optokinetische Nystagmus (OKN)** stabilisiert den sich bewegenden, visuellen Hintergrund auf der Retina, er besteht aus einer visuellen Folgebewegung (langsame Phase) und einer Rückstellsakkade (schnelle Phase). Seine Richtung wird wie bei jedem Nystagmus nach der schnellen Phase benannt.
4. Der **vestibulookuläre Reflex (VOR)** stabilisiert mit sehr kurzer Latenz (ca. 8 ms) das Sehobjekt auf der Fovea während schneller Kopfbewegungen bis zu Kopfgeschwindigkeiten von ca. 300/s. Durch den VOR wird das Eingangssignal

einer Kopfbeschleunigung (Änderung der Kopfgeschwindigkeit) in das Ausgangssignal einer gegenläufig gerichteten Augengeschwindigkeit überführt, sodass bei einem optimalen Geschwindigkeitsquotienten Auge/Kopf (Gain) von 1,0 das Bild der visuellen Welt auf der Retina stabil bleibt. Fällt der VOR aus, kommt es zu Bildwackeln (Oszillopsie) und Unscharfsehen bei jeder Kopfbewegung. Der VOR generiert die langsame Phase des vestibulären Nystagmus.

5. **Vergenz-Bewegungen** stabilisieren das Sehobjekt auf der Fovea während Bewegungen in der Raumtiefe, dazu gibt es eine schnelle Vergenz-Komponente für die Fovealisierung in der Tiefe und eine langsame Komponente für die retinale Stabilisierung.
6. Die **Fixation** ist eine aktive Augenbewegung und stabilisiert das Sehobjekt auf der Fovea in Ruhe. Unwillkürliche Augenbewegungen liegen vor, wenn sich das Auge während der Fixation eines stationären Blickzielreizes bewegt. Dabei können sie in Abhängigkeit von Blickposition und visuellen Einflüssen variieren. Ihr Auftreten ist paroxysmal, episodisch oder chronisch. In Abhängigkeit von der Amplitude unwillkürlicher Augenbewegungen kommt es zu einer Reduktion der Sehschärfe. Dies kann zu einer illusorischen Bewegung der Umwelt (Oszillopsie) führen. Sie unterteilen sich in pathologische Nystagmus-Formen (z. B. pendulärer oder Rucknystagmus, monokulär oder binokulär, horizontal oder vertikal, vestibuläre oder nicht vestibuläre Nystagmen wie z. B. der infantile Nystagmus), und in sakkadische Intrusionen (Gegenrucke, Ocular Flutter, Opsoklonus), bei denen das Auge durch krankhafte sakkadische Signale vom Blickziel weggeführt wird. Ein Rucknystagmus, gekennzeichnet durch die Abfolge einer langsamen und schnellen Phase der unwillkürlichen periodischen Augenbewegung, kann sowohl peripher- als auch zentral-vestibulären Ursprungs sein. Er zeigt aber nicht automatisch einen vestibulären Ursprung an (z. B. infantiler Nystagmus).

Die okulomotorischen Systeme inklusive der Sakkaden benutzen eine **gemeinsame Endstrecke**: die drei optomotorischen Hirnnerven (N. oculomotorius, trochlearis und abducens) und die zwölf Augenmuskeln. Deshalb werden sie durch myogene, myasthene

oder peripher-neurogene Läsionen alle in gleicher Weise beeinträchtigt, was **infranukleäre Augenbewegungsstörungen** prinzipiell von supranukleären unterscheidet. Ähnlich ist es bei **nukleären** Läsionen in den Kernen (Motoneuronen) der 3 Hirnnerven. Eine Sonderform der myogenen Läsionen sind **restriktive Augenbewegungsstörungen**, bei denen infolge von Entzündung und Fibrose (z. B. bei endokriner Orbitopathie oder okulärer Myositis) Augenmuskeln nicht mehr hinreichend erschlaffen bzw. gedehnt werden können, wodurch eine Parese des Antagonisten vorgetäuscht wird.

Im Zentralnervensystem dagegen werden die einzelnen Typen von Augenbewegungen durch jeweils eigene neuronale Strukturen gesteuert und können bei **supranukleären Augenbewegungsstörungen** isoliert betroffen sein. Über sie hat man in den letzten Jahrzehnten durch Tierexperimente und klinische Beobachtungen genaue Kenntnisse gewonnen. Daher erlaubt die Analyse von Störungsmustern aller Ebenen okulomotorischer Funktionen dem erfahrenen Untersucher meist eine genaue topodiagnostische Zuordnung der verantwortlichen Läsion, wie sie selbst durch moderne bildgebende Verfahren nicht immer erreicht werden kann. Beispielsweise sind reine Sakkadenstörungen immer Ausdruck einer zentralen Läsion, die sich je nach Störungsmuster in den Hirnstamm, das Kleinhirn oder das Großhirn lokalisieren lässt. Augenbewegungsstörungen sind häufig und klinisch relevant, nicht nur wegen ihrer topodiagnostischen Bedeutung, sondern auch weil einige Formen therapierbar sind. Bei neurodegenerativen (zerebellären, extrapyramidalen) Erkrankungen können sie diagnostisch wegweisend sein, vor allem unter Zuhilfenahme von quantitativen Registrierverfahren (Videookulografie), da hier die bildgebende Diagnostik häufig nicht weiterführt (Jung und Kim 2019).

## 20.1.2 Klinische Untersuchung und Diagnostik von Augenbewegungsstörungen

Grundsätzlich unterscheidet man konjugierte von diskonjugierten Augenbewegungsstörungen. Bei den konjugierten Störungen sind die Bewegungen beider Augen in gleicher Weise und gleichem Ausmaß betroffen, der Patient nimmt keine Doppelbilder wahr

und die verantwortliche Läsion ist supranukleär im ZNS lokalisiert. Diskonjugierte Augenbewegungsstörungen betreffen beide Augen in unterschiedlichem Ausmaß und führen meist zu Doppelbildwahrnehmungen und Fehlstellungen (Strabismus). Die verantwortliche Läsion ist entweder peripher im Bereich der okulomotorischen Hirnnerven bzw. der Augenmuskeln lokalisiert oder zentral im Hirnstamm bzw. im Vergenzsystem (Huber und Kömpf 1998; Leigh und Zee 2015; Thömke 2016).

Im Einzelnen erfordert der klinische Untersuchungsgang der Blickmotorik die folgenden Schritte (Helmchen et al. 2021 und 2023; Strupp et al. 2021):

- Augenstellung und Bulbusmotilität, Doppelbildanalyse
- Mon- und binokuläre Fixation (geradeaus und exzentrisch)
- Blickrichtungsabhängige Fixationsinstabilitäten
- Sakkaden (schnelle Augenbewegungen)
- Langsame Blickfolgebewegungen und optokinetischer Nystagmus (OKN)
- Vestibulookulärer Reflex (VOR), visuelle Suppression des VOR
- Provozierte Nystagmen, Lagerungstests
- Vergenzbewegungen (langsame und schnelle)

## Spontane Augenstellung und allgemeine Bulbusmotilität

Bei der spontanen Augenstellung achtet man auf die **Primärposition** von Augen- und Kopfhaltung. Zunächst wird beurteilt, ob ein **Exophthalmus** vorliegt. Dabei steht der Untersucher über dem sitzenden Patienten beurteilt von oben den Brauen-Wimpern-

Abstand. Die normale Position des Hornhautscheitels in Bezug auf den seitlichen Orbitalrand beträgt 14–21 mm, bei dunkelhäutigen Menschen kann sie etwas darüber liegen; eine Seitendifferenz bis zu 2 mm ist noch normal. Etwas genauer und standardisiert erfolgt diese Messung mit dem Exophthalmometer nach Hertel.

An weiteren pathologischen Phänomenen gibt es einerseits konjugierte Blick- oder Kopfdeviationen nach horizontal oder vertikal, andererseits diskonjugierte Augenfehlstellungen im Sinne eines **manifesten Strabismus** divergens (**Exotropie**) oder convergens (**Esotropie**) oder einer **Vertikaldeviation**. Geringe Strabismen lassen sich auch an der unterschiedlichen Position des kornealen Lichtreflexes der Untersuchungs Lampe erkennen, ein latenter, d. h., durch binokuläre Fixation suppressibler Strabismus (**Esophorie** oder **Exophorie**) an einer Einstellbewegung beim alternierenden monokulären Abdecktest. Die allgemeine Bulbusmotilität prüft man mit geführten **Fingerfolgebewegungen** bis in die 8 möglichen Extrempositionen und achtet dabei einerseits auf Fehlstellungen bzw. ein Zurückbleiben eines Auges, andererseits auf subjektive Doppelbildwahrnehmungen (> Tab. 20.1).

Prinzipiell unterscheidet man den frühkindlichen **Strabismus concomitans** („angeborenes Begleitschielen“), bei dem der Schielwinkel in allen Positionen etwa gleich ist und meist keine Doppelbilder wahrgenommen werden, von dem durch **Parese eines Augenmuskels** bedingten **paretischen Strabismus** (**Lähmungsschielen**) mit Bewegungs- und Blickfeld einschränkung des paretischen Auges. Dieses Schielen ist nicht komitant: Schielwinkel, Schielabweichung und Abstand der Doppelbilder ändern sich in Ab-

**Tab. 20.1** Funktionen und Zugrichtungen der Augenmuskeln

| Muskel               | Nerv | Primärfunktion         | Sekundärfunktionen               |
|----------------------|------|------------------------|----------------------------------|
| M. rectus lateralis  | VI   | Abduktion              | –                                |
| M. rectus medialis   | III  | Adduktion              | –                                |
| M. rectus superior   | III  | Hebung                 | Intorsion > Adduktion            |
| M. rectus inferior   | III  | Senkung                | Extorsion > Adduktion            |
| M. obliquus superior | IV   | Intorsion <sup>1</sup> | Senkung <sup>2</sup> > Abduktion |
| M. obliquus inferior | III  | Extorsion <sup>1</sup> | Hebung <sup>2</sup> > Abduktion  |

<sup>1</sup> in Abduktionsstellung  
<sup>2</sup> in Adduktionsstellung

# Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen

**State of the Art 2025/26**

Uwe Zettl / Jörn Peter Sieb (Hrsg.)



## Das State of the Art-Wissen in der Neurologie

In „Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen“ haben renommierte Autorinnen und Autoren die Recherche und Sichtung von Fachjournalen für Sie übernommen. Das Wesentliche in diesem Fachbereich ist editiert und übersichtlich zusammengefasst. So erlangen Sie auf einen Blick neueste Erkenntnisse zu Diagnostik und Therapie der häufigsten neurologischen Erkrankungen.

- Informationen sind kompakt tabellarisch dargestellt
- Optimal für den schnellen Überblick über ein Krankheitsbild
- inklusive Hinweisen, wie Sie leitliniengerecht am besten vorgehen und mögliche Fallstricke vermeiden.
- Valides, evidenzbasiertes Wissen hilft Ihnen, Ihre Patientinnen und Patienten bestmöglich zu diagnostizieren und zu behandeln.
- Neueste Studien, Forschungsergebnisse und Diskussionen zeigen Ihnen mögliche Perspektiven auf.

7. Auflage 2025.  
966 Seiten, 154 farb. Abb.  
ISBN 9783437213441

Ein MUSS für alle Neurologinnen und Neurologen, die sich fort- und weiterbilden sowie up to date bleiben wollen!



[elsevier.de](http://elsevier.de)