

DGN Kongress Abstracts 2023

8. – 11. November 2023 | CityCube Berlin + digital
www.dgnkongress.org

Angaben für Zitate:

Titel des Abstracts

Abstract-Nummer, siehe Abstract

Namen der Autoren, siehe Abstract

Quelle: DGN-Kongress 2023 - Abstracts

URN: urn:nbn:de:101:1-2023102516281734685786

Inhaltsverzeichnis

- 4** Neuroimmunologie (inkl. Multiple Sklerose)

- 126** Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin (inkl. Neurotraumatologie, Hirnfunktionsausfall)

- 141** Bewegungsstörungen

- 192** Schlaganfall

- 232** Epilepsie

- 263** Neuroonkologie

- 273** Neuroinfektiologie

- 297** Demenzen

- 314** Erkrankungen von Rückenmark, Nerv & Muskel

- 354** Hirnnervenerkrankungen (inkl. Schwindel)

- 365** Neurogenetik & seltene Erkrankungen

- 395** Neuropsychologie & Rehabilitation

- 414** Schmerz

- 430** Sonstiges (Schlaf, Leitlinien, Evidenzbasierte Medizin, Ökonomie, Epidemiologie)

- 438** Pflege in der Neurologie

Neuroimmunologie (inkl. Multiple Sklerose)

51

Klinische Charakteristika des late- und early-onset bei Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

Julian Reza Kretschmer¹, Daria Tkachenko¹, Tania Kümpfel², Joachim Havla², Daniel Engels², Friedemann Paul³, Judith Bellmann-Strobl³, Achim Berthele⁵, Katrin Gighuber⁵, Martina Flaskamp⁵, Luisa Klotz⁶, Lisa Lohmann⁶, Eva Dawin⁶, Makhbule Senel⁷, Hayrettin Tumani⁷, Florian Then Bergh⁸, Clemens Warnke⁹, Markus Krämer¹⁰, Annette Walter¹¹, Antonios Bayas¹², Uwe K. Zettl¹³, Ann-Sophie Lauenstein¹⁴, Yavor Yalachkov¹⁵, Thorleif Etgen¹⁶, Matthias Kaste¹⁷, Felix Luessi¹⁸, Martin S. Weber¹⁹, Jörn-Peter Sieb²⁰, Axel Haarmann²¹, Patrick Oschmann²², Veit Rothhammer²³, Christian Geis²⁴, Markus Kowarik²⁵, Peter Kern²⁶, Matthias Grothe²⁷, Heike Stephanik²⁸, Klemens Angstwurm²⁹, Frank Hoffmann³⁰, Brigitte-Theresia Wildemann³¹, Sven Jarius³¹, Jan-Patrick Stellmann³², Vivien Häußler³², Thivya Pakeerathan³³, Carolin Schwake³³, Ilya Ayzenberg³³, Ingo Kleiter³³, Katinka Fischer³⁵, Orhan Aktas³⁵, Marius Ringelstein³⁵, Corinna Trebst¹, Martin Hümmert¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; ³Charite Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Experimental and Clinical Research Center and Max Delbrueck Center for Molecular Medicine, Berlin, Deutschland; ⁵TU München, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; ⁶Universität Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland; ⁷Universität Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ⁸Universität Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ⁹Universität Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ¹⁰Alfried Krupp Krankenhaus Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ¹¹Klinikum Herford, Klinik für Neurologie, Herford, Deutschland; ¹²Universität Augsburg, Klinik für Neurologie, Augsburg, Deutschland; ¹³Universität Rostock, Klinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; ¹⁴DKD Helios Klinik Wiesbaden, Klinik für Neurologie, Wiesbaden, Deutschland; ¹⁵Universität Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt, Deutschland; ¹⁶Kliniken Südostbayern-Klinikum Traunstein, Klinik für Neurologie, Traunstein, Deutschland; ¹⁷Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch, Klinik für Neurologie, Sande, Deutschland; ¹⁸Universität Mainz, Klinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; ¹⁹Universität Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²⁰Helios Hansekl. Stralsund, Klinik für Neurologie, Stralsund, Deutschland; ²¹Universität Würzburg, Klinik für Neurologie, Würzburg, Deutschland; ²²Klinikum Bayreuth, Klinik für Neurologie, Bayreuth, Deutschland; ²³Universität Erlangen, Klinik für Neurologie, Erlangen, Deutschland; ²⁴Universität Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ²⁵Universität Tübingen, Klinik für Neurologie, Tübingen, Deutschland; ²⁶Asklepios Fachklinikum Teupitz, Klinik für Neurologie, Teupitz, Deutschland; ²⁷Universität Greifswald, Klinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland; ²⁸Universität Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland; ²⁹Universität Regensburg, Klinik für Neurologie, Regensburg, Deutschland; ³⁰Krankenhaus Martha-Maria, Klinik für Neurologie, Halle, Deutschland; ³¹AG Molekulare Neurologie, Universität Heidelberg, Neurologische Klinik, Heidelberg, Deutschland; ³²UKE, Klinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ³³Ruhr Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ³⁴Marianne-Strauss-Klinik, Behandlungszentrum für Multiple Sklerose Kranke, Berg, Deutschland; ³⁵HHU Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ³⁶Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, LVR-Klinikum, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) sind seltene, schubförmig verlaufende chronische Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems, welche sich im Mittel im 40. Lebensjahr erstmanifestieren. Etwa 30 % der Patient:innen haben einen sogenannten late-onset (Lebensalter ≥ 50 bei Erkrankungsbeginn). Kleinere Studien und Fallserien konnten bereits zeigen, dass sich der late-onset deutlich vom early-onset (< 50 Jahre) in Hinblick auf klinischen Verlauf und Therapieansprechen unterscheidet. Allerdings waren die Fallzahlen oft klein oder schlossen keine europäischen Patient:innen ein.

Ziele: Ziel dieser Studie ist, NMOsD-Patient:innen mit late-onset und Patient:innen mit early-onset zu vergleichen in Hinblick auf klinische Symptomatik, Schubrate, Behinderungsprogress und Schubtherapieansprechen.

Methoden: Diese kombiniert pro- und retrospektive, multizentrische, longitudinale Beobachtungsstudie umfasst 447 Aquaporin4-IgG positive (85.5 %) und seronegative NMOsD-Patient:innen, die an 34 deutsch-sprachigen Zentren der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) rekrutiert wurden. Die klinischen und paraklinischen Daten wurden während jährlicher Studienvisiten erhoben. Die Erkrankungsschwere wurde anhand des *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ermittelt, und als Schub-assoziiert definiert, wenn dieser im Zeitraum von 30 Tagen nach einem Schubereignis erhoben wurde. Δ EDSS errechnete sich aus der Differenz zwischen dem EDSS-Wert ≥ 90 Tage nach Schub und dem EDSS vor Schub. Endpunkte der Erkrankungsschwere in der Überlebensanalyse wurden nur einberechnet, wenn diese außerhalb eines Schubes erhoben wurden.

Ergebnisse: Von 447 Patient:innen hatten 153 (34 %) einen late-onset. Frauen mit einem early-onset waren signifikant häufiger AQP4-IgG-positiv (93 % vs. 81 %, $p < 0.001$). Auch die Gesamtkohorte unterschied sich in der Antikörperverteilung zwischen late- und early-onset (AQP4-IgG-positiv: 94.1 % vs. 81.0 %, $p < 0.001$). Die beiden Gruppen differierten zudem hinsichtlich der Hauptsymptome signifikant: während 42 % der early-onset Patient:innen eine Optikusneuritis (ON) zu Erkrankungsbeginn erlitten, betraf dies nur 27 % der late-onset Fälle ($p = 0.002$). Dem hingegen erlitten signifikant mehr late-onset-Patient:innen initial eine Myelitis (56.8 % vs. 37.3 %, $p < 0.001$). Die Schubanalyse ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der *Annualized Relapse Rate* (0.64 vs. 0.59, $p = 0.670$). Der Schub-assoziierte Δ EDSS-Wert verdeutlichte eine langfristig schwerere Persistenz der Funktionseinschränkung bei Patient:innen mit einem late-onset ($\Delta 0.5$ vs. $\Delta 3$, $p < 0.001$). Die Evaluation der Remissionsrate zeigte, dass sich Patient:innen mit einem late-onset signifikant schlechter erholten, sowohl in der Gesamtkohorte (vollständige Erholung: 15.7 % vs. 27.4 % $p < 0.001$) als auch in der Subgruppe mit akuter Myelitis (11.8 % vs. 21.5 %, $p = 0.002$). Hingegen gab es bei Schüben, die den N. opticus betrafen, keinen relevanten Unterschied (25.3 % vs. 37.7 %, $p = 0.227$). Mit Blick auf den Krankheitsprogress fanden sich signifikante Unterschiede zwischen late-onset und early-onset bezüglich des Erreichens definierter Endpunkte der Erkrankungsschwere (EDSS 4, 6 oder 8) zuungunsten der late-onset.

Schlussfolgerungen: NMOsD-Patient:innen mit einem late-onset erlitten deutlich mehr Myelitiden und weniger Optikusneuritiden bei Erstmanifestation, waren im Schub schwerer betroffen, erholten sich schlechter und erreichten schneller klinisch funktionseinschränkende Endpunkte als Patient:innen mit einem early-onset. Die Anzahl der Gesamtschübe gemittelt durch die Patient:innenjahre war hingegen vergleichbar.

Clinical and real-world pharmacovigilance data of meningococcal infections in eculizumab or ravulizumab-treated patients

Sami Fam¹, Brian Werneburg¹, Shirali Pandya¹, Becky Parks¹, Yasmin Mashhoon¹, Kerstin Allen¹, Glen Frick¹, Alex Zodiatis¹, Vidya Chitikireddi¹, Hua Zhang¹, Guido Sabatella¹, Arshad Mujeebuddin¹

¹Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States

Background: Terminal complement inhibiting therapies (C5ITs) initially approved to treat rare hematological disorders, and more recently rare neurological disorders, are associated with increased *Neisseria meningitidis* (Nm) infection risk. Robust risk mitigation measures implemented worldwide include vaccination, education materials, and patient safety cards. A pharmacovigilance analysis of exposure-adjusted incidence and mortality data for Nm infections in eculizumab- or ravulizumab-treated patients in clinical trial and real-world settings evaluated infection and mortality rates over time as exposure has substantially increased.

Design/Methods: A cumulative search of the Alexion safety database was performed for eculizumab (Mar 2007–Oct 2022) and ravulizumab (Dec 2018–Jun 2022) across all indications, using the MedDRA High Level Term of *Neisseria* infection. Identified cases were reviewed to include only those associated with Nm.

Results: Cumulative clinical trial Nm infection rates for eculizumab- or ravulizumab-treated patients across four indications are approximately 0.30 and 0.21 cases per 100 patient-years, respectively (Table 1). Cumulative post-marketing reporting rates for Nm infections in eculizumab- or ravulizumab-treated patients are stable at approximately 0.24 and 0.08 cases per 100 patient-years, respectively (Figure 1 and Table 2).

Conclusions: While cumulative exposure to eculizumab has increased, including addition of rare neurological indications, Nm infection rates have steadily decreased, and mortality rates have remained stable since 2007. Comparable rates were observed in patients treated with ravulizumab. Raised infection awareness, risk mitigation strategies, and availability of additional vaccines effectively reduced the risk of Nm infections in C5IT-treated patients, underlining the importance of adhering to those measures.

Treatment	Cumulative exposure, PY	Nm infection, rate per 100 PY	Nm mortality, rate per 100 PY	Total Nm infections	Total Nm fatalities
Eculizumab ¹	2,331	0.30	0	7 cases per 2,331 PY	0
Ravulizumab ²	2,870	0.21	0.03	6 cases per 2,870 PY	1

¹Eculizumab first approvals: PNH in 2007, aHUS in 2011, gMG in 2017 and NMOSD in 2019. Data collected between March 2007–October 2022. ²Ravulizumab first approvals: PNH in 2018, aHUS in 2019 and gMG in 2022. Data collected between Dec 2018–June 2022. aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; gMG, generalized myasthenia gravis, Nm, *Neisseria meningitidis*; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder; PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; PY, patient-years

Table 1. Nm infection and mortality rates among eculizumab- and ravulizumab treated patients in the clinical trial setting.

Treatment	Cumulative exposure, PY	Nm infection, rate per 100 PY	Nm mortality, rate per 100 PY	Total Nm infections	Total Nm fatalities
Eculizumab ¹	78,416	0.24	0.03	191 cases per 78,416 PY	20
Ravulizumab ²	7,533	0.08	0.02	6 cases per 7,533 PY	1

¹Eculizumab first approvals: PNH in 2007, aHUS in 2011, gMG in 2017 and NMOSD in 2019. Data collected between March 2007–October 2022. ²Ravulizumab first approvals: PNH in 2018, aHUS in 2019 and gMG in 2022. Data collected between Dec 2018–June 2022
aHUS, atypical haemolytic uraemic syndrome; gMG, generalized myasthenia gravis, Nm, *Neisseria meningitidis*; NMOSD, neuromyelitis optica spectrum disorder; PNH, paroxysmal nocturnal haemoglobinuria; PY, patient-years

Table 2. Nm infection and mortality rates among eculizumab- and ravulizumab treated patients in the real-world setting.

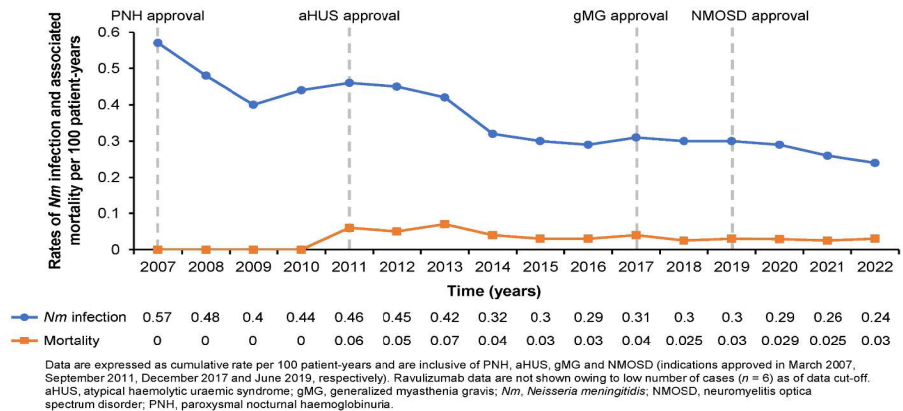


Figure: Rates of Nm infection and associated mortality for eculizumab per 100 patient-years from 2007 to 2022 in the real-world setting.

Activity Impairment and Support Needs in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: a Patient's Perspective

Benjamin Osborne¹, Evanthia Bernitsas², Natalie Taylor³, Fanyang Zeng³, Milena Anatchkova³, Adrian Kielhorn⁴

¹MedStar Georgetown University Hospital, Washington DC, United States; ²Wayne State University School of Medicine, Detroit, United States; ³Evidera, Bethesda, United States; ⁴Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States

Background: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) is a rare, complement-mediated autoimmune disease that damages the optic nerves and spinal cord. NMOSD is characterized by unpredictable attacks that cause symptoms such as visual impairment, paralysis, sensory loss, spasms, and pain. To date, there has been a lack of information on how NMOSD symptoms impair patients' daily lives and the support these patients require to cope with NMOSD.

Goal: To understand the patient perspective of NMOSD disease burden, caregiver support, and lifestyle adaptations required of patients with NMOSD.

Design/Methods: Adults (age ≥ 18 years) with NMOSD who received an immunosuppressant therapy or an approved treatment for NMOSD were recruited for the study. Patients were interviewed via telephone/teleconference by trained personnel who moderated the discussion using a semi structured interview guide. ATLAS.ti was used to organize the qualitative data transcripts, which were coded to identify narrative themes of living with NMOSD.

Results: A total of 34 patients with NMOSD were interviewed (mean age: 48.4 years; female: 82.4 %). Almost two-thirds (65 %) of patients reported stable activity impairment following their last attack, with physical function and impact on work as the most common. Many patients reported feeling uncomfortable engaging in daily activities (21 %–60 %) and with social/leisure involvement (26 %–53 %), and some patients felt uncomfortable performing family responsibilities (5 %–7 %). Forty-one percent of patients had to stop working or reduce work hours after their NMOSD diagnosis; only 26.9 % felt comfortable returning to work after their last attack.

Notably, over one third of patients (35.3 %) reported no longer being able to earn an income due to disability. In addition, almost all patients indicated relying on caregiver support (82.4 %), with 56.5 % needing daily support, most often with activities, transportation/driving, and mobility assistance.

Conclusions: This study demonstrated that many patients with NMOSD experience persistent and stable impairment following an attack, which affects multiple aspects of their lives, including ability to work and daily activities. Furthermore, reliance on caregiver support was almost always required among patients with NMOSD we interviewed. These findings highlight the need to prevent attacks to avoid the accumulation of symptoms that often lead to long-term disability.

59

Efficacy subgroup analyses from the phase 3 CHAMPION-NMOSD trial in adults with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder

Sean Pittock¹, Michael Barnett², Jeffrey L. Bennett³, Achim Berthele⁴, Jérôme de Seze⁵, Michael Levy⁶, Ichiro Nakashima⁷, Celia Oreja-Guevara⁸, Jacqueline Palace⁹, Friedemann Paul¹⁰, Kerstin Allen¹¹, Yasmin Mashhoon¹¹, Marcus Yountz¹¹, Ho Jin Kim¹²

¹Department of Neurology, Center MS and Autoimmune Neurology, Mayo Clinic, Rochester, United States; ²Department of Neurology, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia; ³Departments of Neurology and Ophthalmology, Programs in Neuroscience and Immunology, University of Colorado, Aurora, United States; ⁴Department of Neurology, School of Medicine, Technical University of Munich, München, Deutschland; ⁵Department of Neurology and Clinical Investigation Center, CHU de Strasbourg, Strasbourg, France; ⁶Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, United States; ⁷Division of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai, Japan; ⁸Department of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain; ⁹Nuffield Department of Clinical Neurosciences, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom; ¹⁰Experimental and Clinical Research Center and NeuroCure Clinical Research Center, Max Delbrueck Center for Molecular Medicine and Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ¹¹Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States; ¹²Department of Neurology, National Cancer Center, Goyang, Korea, Rep. of South

Background: CHAMPION-NMOSD (NCT04201262) is a global, open-label, multicenter, phase 3, externally controlled study of ravulizumab (Rav) in adults with anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Rav binds the same complement component 5 (C5) epitope as eculizumab (Ecu), but due to a longer elimination half-life, the dosing interval can be extended from 2 to 8 weeks while maintaining high specificity for C5 and a similar degree of terminal complement inhibition as Ecu. Here we report pre-specified efficacy analyses in clinically relevant patient subgroups.

Methods: Patients aged ≥ 18 years received a weight-based intravenous loading dose of Rav (2400–3000 mg) on day 1, followed by weight-based maintenance doses (3000–3600 mg) on day 15 and then once every 8 weeks thereafter. For ethical reasons, concurrent placebo (Pbo) treatment was precluded owing to availability of Ecu and other treatments; thus, the Pbo arm from PREVENT (NCT01892345) was used as an external comparator. Pre-specified efficacy subgroup analyses of time to first adjudicated on-trial relapse were conducted and safety outcomes were analyzed across subgroups.

Results: Of 58 patients in the Rav arm, at baseline, 30 were receiving monotherapy and 28 were receiving immunosuppressive therapy (IST): steroids (n=12), azathioprine (n=7), mycophenolate mofetil (n=6) or other (n=3). No Rav-treated patient experienced a positively adjudicated on-trial relapse. Based on time to first adjudicated on-trial relapse, Rav was superior to Pbo in the monotherapy (hazard ratio [HR]: 0.021; 95 % confidence interval [CI]: 0–0.176; relapse risk reduction [RRR]: 97.9 %; $p < 0.0001$) and IST groups (HR: 0.031; 95 % CI: 0–0.234; RRR: 96.9 %; $p < 0.0001$). Significant differences vs placebo were seen in patients who had previously received rituximab (n=20; RRR: 93.7 %; $p = 0.0078$) or had not (n=38; RRR 98.1 %; $p < 0.0001$). Rav was superior to placebo in pre-specified subgroups by age (< 45 years or ≥ 45 years: RRR: 95.7–97.9 %; $p \leq 0.0012$), sex (RRR: 94.3–98.2 %; $p \leq 0.0068$), Asian and white races (RRR: 95.1–97.8 %; $p \leq 0.0027$) and geographic region (RRR: 91.5–96.1 %; $p \leq 0.025$). The overall safety in the subgroups analyzed was consistent with that of Rav across other approved indications.

Conclusions: The robust treatment effect of Rav on RRR was observed across all pre-specified subgroups, including IST use as well as monotherapy, geographic region, age, race, and gender.

Ofatumumab, Interferon β 1 und Glatirameracetat als Erstlinientherapie im Praxisalltag: die AIOLOS-Studie

Gereon Nelles¹, Bert Wagner², Stephan Richter², Andreas Kowalik³, Carola Wagner⁴

¹Neuromed-Campus, Köln, Deutschland; ²mind mvz GmbH, Stuttgart, Deutschland; ³Neurologische und psychiatrische Praxis, Stuttgart, Deutschland; ⁴Novartis Pharma GmbH und Novartis Pharma Vertriebs GmbH, Nürnberg, Deutschland

Ziele: Die AIOLOS-Studie („Eine nicht-interventionelle Studie zur Evaluation von Injektionstherapien [Ofatumumab, Glatirameracetat und Interferon β 1] bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose“) hat das Ziel, die Behandlung von therapie-naiven RMS-Patienten mit mild/moderater Krankheitsaktivität mit Ofatumumab, Interferon β 1 [IFN- β 1] oder Glatirameracetat [GA] im klinischen Alltag zu evaluieren.

Methoden: AIOLOS ist eine prospektive, offene, multizentrische, nicht-interventionelle Studie, die in Deutschland durchgeführt wird und voraussichtlich 800 RMS-Patienten in einem von zwei Behandlungsarmen beobachten wird: Ofatumumab oder Standard-Erstlinientherapie (IFN- β 1 oder GA). Um eine vergleichbare Patientenpopulation in beiden Studienarmen zu gewährleisten, werden in dieser Studie nur Patienten ohne hochaktiven Krankheitsverlauf beobachtet. Das primäre Ziel dieser Studie ist die Retentionsrate der beiden Behandlungsarme nach 24 Monaten.

Ergebnisse: Hier präsentieren wir zum ersten Mal Effektivitätsdaten, von Patienten berichtete Ergebnisse (z. B. Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit, Komfort), Verträglichkeits- und Sicherheitsdaten aus einer Zwischenanalyse. Die Zwischenanalyse umfasst Daten der bisher aufgenommenen Patienten.

Schlussfolgerungen: Diese Zwischenanalyse zeigt, dass die Kombination aus klinischen Parametern und von den Patienten selbst berichteten Ergebnissen, einschließlich Lebensqualität und Sozioökonomie, einen detaillierteren Einblick in die RMS-Patientenpopulation ermöglicht, die mit verschiedenen selbstverabreichten Erstlinientherapien in der klinischen Praxis behandelt werden. Damit könnten die Daten der AIOLOS-Studie zu einem besseren Verständnis des RMS-Managements in der medizinischen Praxis in Deutschland beitragen.

71

Charakterisierung der Versorgung von MS-Erkrankten in Niedersachsen an Hand von Routinedaten

Alexander Stahmann¹, Fedor Heidenreich^{2,3}, Lara Marleen Fricke⁴, Anna Levke Brütt⁵ Nachwuchsgruppe Rehaforschung, Oldenburg, Elise-Marie Dilger⁵ Nachwuchsgruppe Rehaforschung, Oldenburg, Kerstin Eichstädt¹, Niklas Frahm¹, Anja Grau³, Melissa Hemmerling⁶, Dyon Hoekstra⁵, Kathrin Krüger⁴, Kristina Schaubert⁴, Jona Stahmeyer⁶, Annett Thiele⁷, Corinna Trebst⁸, Christian Krauth⁴

¹MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, MS-Register, Hannover, Deutschland; ²DIAKOVERE Henriettenstift, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Hannover, Deutschland; ³Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), Landesverband Niedersachsen e. V., Hannover, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Hannover, Deutschland; ⁵Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Department für Versorgungsforschung, Oldenburg, Deutschland; ⁶AOK - Die Gesundheitskasse für Niedersachsen, Hannover, Deutschland; ⁷Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland; ⁸Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Versorgung von an Multiple Sklerose (MS) Erkrankten ist regional unterschiedlich aufgestellt. Während in urbanen Zentren i. d. R. auf engem Raum unterschiedliche Strukturen sowohl für die Behandlung akuter Schübe, den Einsatz immunmodulatorischer und auch symptomatischer Therapien zur Verfügung stehen, sind die Behandlungszentren in ländlichen Gebieten oft weniger dicht vorhanden und mit längeren Anfahrtszeiten verbunden. Darüber hinaus werden Alter, Geschlecht und das Vorliegen von Komorbiditäten als Einflussfaktoren für therapeutische Entscheidungen bei MS analysiert.

Ziele: Die Unterschiede der Inanspruchnahme von immunmodulatorischen Therapien (DMT) sowie ambulanten ärztlichen Leistungen anhand von Routinedaten von Krankenversicherten aus Niedersachsen für den Zeitraum eines Jahres (4Q/2020-3Q/2021) darzustellen.

Fragestellung: Wie ist die Inanspruchnahme von DMT und ambulanter Versorgung in Niedersachsen in Abhängigkeit von den verfügbaren Versorgungsstrukturen zu charakterisieren?

Methoden: Grundlage der zunächst deskriptiven Analyse stellen die Routinedaten aller volljährigen MS-Erkrankten der AOK Niedersachsen mit durchgängiger Krankenversicherung und Wohnsitz in Niedersachsen dar (N=7013). Die Analysen bilden den Zeitraum 4Q2020-3Q2021 ab. Die im Untersuchungszeitraum verordneten DMT wurden entsprechend der DGN-S2k-Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS in drei Wirksamkeitskategorien aufgeteilt.

Als sonstige Therapien wurden Azathioprin und Siponimod identifiziert und für Auswertung zusammengefasst. Es wird die jeweils zuletzt verordnete DMT berücksichtigt. Die ambulante Leistungsanspruchnahme wird in den Bereichen Neurologie bzw. Allgemeinmedizin/hausärztliche Versorgung (Fachgruppencodes 51&53 bzw. 1,2&3), Hochschulambulanz (§117 SGB V) und hochspezialisierte Leistungen (§116b SGB V) untersucht. Komorbiditäten werden durch den Charlson Comorbidity Index abgebildet. Grundlage des Regionskennzeichens bilden die Typen der Bedarfsplanungsregionen. Die Stichproben werden mittels Pearson's Chi-Quadrat-Test auf Gruppenunterschiede und mit Cohen's W-Test auf die Effektstärke untersucht.

Ergebnisse: Qualitätskontrollen des Datensatzes führten zu einem Ausschluss von 85 MS-Erkrankten. Auf dieser Basis zeigen unsere ersten deskriptiven ungewichteten Analysen statistisch signifikante Unterschiede in den Kategorien der eingesetzten DMT zwischen MS-Erkrankten im ländlichen Raum und urbanen Gebieten ($p < 0,001$), wobei die urbanen Erkrankten häufiger mit MS-Medikamenten der Wirkstoffkategorien 2&3 sowie *sonstige* versorgt sind (Tabelle).

Q4 2020-Q3 2021	Immunmodulation nach Wirksamkeitskategorien innerhalb der therapierten Patienten						Ambulante Versorgung											
	1		2		3		Sonstige		p-Wert*	Chi-Quadrat	Effektstärke**	Allgemeinmedizin	Neurologie	Hochschulambulanzen	Hochspezialisierte Leistungen	p-Wert*	Chi-Quadrat	Effektstärke**
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)										
Alter in Gruppen							< 0,001	125	0,20						< 0,001	83	0,09	
18 bis 40 Jahre	580 (61,38)	173 (18,31)	183 (19,37)	9 (0,95)							1.200 (83,51)	1.139 (79,26)	115 (8,00)	27 (1,88)				
41 bis 55 Jahre	895 (68,27)	181 (13,81)	187 (14,26)	48 (3,66)							2.109 (87,91)	1.838 (76,62)	142 (5,92)	31 (1,29)				
über 55 Jahre	590 (72,66)	72 (8,87)	81 (9,98)	69 (8,50)	0,60	2	0,03				2.781 (89,94)	1.832 (59,25)	150 (4,85)	27 (0,87)	0,03	9,2	0,03	
Geschlecht																		
weiblich	1.427 (67,92)	293 (13,95)	298 (14,18)	83 (3,95)							4.265 (88,63)	3.380 (70,24)	280 (5,82)	47 (0,98)				
männlich	638 (65,98)	133 (13,75)	153 (15,82)	43 (4,45)							1.825 (86,25)	1.429 (67,53)	127 (6,00)	38 (1,80)	0,002	15	0,04	
Wohnregion																		
städtisch	384 (60,28)	106 (16,64)	103 (16,17)	44 (6,91)	< 0,001	27	0,09				1.213 (86,21)	1.014 (72,07)	108 (7,68)	10 (0,71)				
ländlich	1.681 (69,15)	320 (13,16)	348 (14,32)	82 (3,37)							4.877 (88,34)	3.795 (68,74)	299 (5,42)	75 (1,36)				
Komorbidität																		
keine	1.139 (68,57)	261 (15,71)	219 (13,18)	42 (2,53)	< 0,001	37	0,11				2.577 (84,94)	2.224 (73,30)	135 (4,45)	35 (1,15)				
mindestens eine	926 (65,81)	165 (11,73)	232 (16,49)	84 (5,97)							3.513 (90,22)	2.585 (66,38)	272 (6,99)	50 (1,28)	< 0,001	36	0,06	

*Prozente beziehen sich zeilenweise auf die Personen mit immunmodulatorischer Therapie der jeweiligen Subgruppe

**Prozente beziehen sich zeilenweise auf jeweilige Subgruppe

*Pearson's Chi-Quadrat

**Cohen's W (0,1-<0,3: klein, 0,3-<0,5: moderat, ≥0,5: groß)

Hochspezialisierte Leistungen: Versorgung nach §116b SGB V; Hochschulambulanzen: Versorgung nach §117 SGB V

Weiterhin zeigten die Analysen, dass MS-Erkrankte mit ≥ 1 Komorbidität (N=1407) häufiger mit Therapien der Kategorie 2,3 und sonstige versorgt sind als MS-Erkrankte ohne Komorbiditäten. Die Inanspruchnahme von ambulanten neurologischen Leistungen (sowohl niedergelassener Neurolog:innen als auch Hochschulambulanzen und hochspezialisierter Versorgung) nimmt mit zunehmendem Alter ab, wohingegen bei Allgemeinmediziner:innen eine Zunahme zu verzeichnen ist.

Schlussfolgerungen und Ausblick: Die Analysen zeigen bei MS-Erkrankten Unterschiede im Hinblick auf die Inanspruchnahme von Therapie- und Versorgungsleistungen in Abhängigkeit von der Lage des Wohnorts. Im Hinblick auf den höheren Anteil an Therapien der Kategorien 2&3 in der urbanen Population lässt sich die Hypothese aufstellen, dass dies in einer besseren Verfügbarkeit neurologischer Zentren begründet ist, in denen die aufwendigeren DMT, u.a. Infusionstherapien eingesetzt werden können. Da auf den Routinedaten keine Adjustierung, bspw. nach Schweregrad oder Erstsymptomatik möglich ist, können hier auch Verzerrungen innerhalb der Daten vorliegen. Im Rahmen des durch den Innovationsfonds geförderten Projektes MS-PoV wurden die hier analysierten MS-Erkrankten postalisch zu einer Onlinebefragung eingeladen. Aktuell werden die Routine- und Befragungsdaten, sowie sofern für den jeweiligen Patienten verfügbar, MS-Registerdaten zusammengeführt. Auf diesem zusammengeführten Datensatz werden vertiefende, adjustierte Analysen möglich und zum Kongress präsentiert.

73

Vergleich der Baseline-Charakteristika von SPMS-Patient*innen aus der AMASIA- und PANGAEA 2.0 Evolution-Studie: Ergebnisse zweier deutscher multi-center real-world evidence Studien

Herbert Schreiber¹, Olaf Hoffmann^{2,3}, Luisa Klotz⁴, Martin S. Weber^{5,6}, Cordula Weiß⁷, Tjalf Ziemssen⁸

¹Neurologisches Praxiszentrum Ulm, Ulm, Deutschland; ²St. Josefs-Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Potsdam, Deutschland;

³Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Neuruppin, Deutschland; ⁴Universitätskrankenhaus Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland; ⁵Medizinisches Zentrum der Universität Göttingen, Institut für Neurophatologie, Göttingen, Deutschland; ⁶Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Göttingen, Deutschland; ⁷Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Die Ergebnisse der randomisierten und kontrollierten EXPAND-Studie geben bereits Aufschluss über die klinische Wirksamkeit von Siponimod bei Patient*innen mit aktiver sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS). Daten aus dem klinischen Alltag, wo die potenzielle SPMS-Behandlungsgruppe wesentlich heterogener ist, liegen jedoch nur begrenzt vor. Daher werden in dieser Analyse die Studienpopulationen zweier deutscher nicht-interventioneller real-world evidence Studien - AMASIA und PANGAEA 2.0 Evolution verglichen, um daraus weitere Erkenntnisse über die Anwendung, die Akzeptanz und den Einfluss der Siponimod-Behandlung auf Krankheitsverlauf und Lebensqualität zu gewinnen.

Methoden: Von 2019 bis 2022 wurden 673 mit Siponimod behandelte SPMS-Patient*innen in die AMASIA-Studie eingeschlossen und seither über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren beobachtet (finale Ergebnisse voraussichtlich 2025). Alle 6 Monate werden die Entwicklung des Behinderungsgrades sowie die kognitiven Veränderungen anhand von EDSS und SDMT erfasst. Fragebögen zu Behinderungsprogression, kognitiver Verschlechterung und Lebensqualität werden aus ärztlicher und Patientensicht dokumentiert. In der PANGAEA 2.0 Studie (n=2.579) wurde im Studienarm PANGAEA 2.0 Evolution (n=609) für eine Subgruppe von 187 SPMS-Patient*innen ein identisches Datenprofil über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren aufgezeichnet.

Ergebnisse: Zu Studienbeginn waren beide überwiegend weiblichen Studienpopulationen im Durchschnitt etwa 54 Jahre alt. Die MS-Diagnose lag im Schnitt etwa 17 Jahre vor dem jeweiligen Studienbeginn. Beide Populationen wiesen bei Studienbeginn ähnliche EDSS-, SDMT- und FSMC-Werte auf (AMASIA: EDSS 5,3±1,4, SDMT: 39,7±13,5, FSMC: 68,5±16,3; PANGAEA 2.0 Evolution: EDSS 5,1±1,1, SDMT: 39,1±13,0, FSMC: 68,5±15,9).

Die meisten Patient*innen der PANGAEA 2.0 Evolution gaben an, vor Studienbeginn keine Therapie erhalten zu haben (34,6 %), gefolgt von kleineren Gruppen, die mit Interferonen (13,5 %), Fingolimod (9,6 %) oder Ocrelizumab (8,0 %) vorbehandelt worden waren. Während des Beobachtungszeitraums wechselten 28,3 % der Patient*innen ihre Therapie. Die AMASIA-Patient*innen erhielten Interferone (18,4 %), Fingolimod (12,7 %), Dimethylfumarat (12,1 %) oder waren therapie-naiv (10,3 %), bevor sie bei Studienbeginn auf Siponimod umgestellt wurden.

Schlussfolgerungen: Die Studienpopulationen beider real-world evidence Studien wiesen bei Studienbeginn ähnliche Merkmale bzgl. Alter, Behinderungsprogression, kognitiver und behavioraler Parameter auf. Vor diesem Hintergrund lässt ein longitudinaler Vergleich der Studienergebnisse wertvolle Erkenntnisse über die Auswirkungen von Siponimod auf das Fortschreiten und die Lebensqualität von SPMS-Patient*innen im Vergleich zu anderen Therapien erwarten.

Gender-specific analysis of efgartigimod efficacy in patients with gMG: Subanalysis of the randomized phase 3 ADAPT trial

Sarah Hoffmann¹, Sihui Zhao², Filip Callewaert², Silke Schoppe²

¹Charité - University Medicine Berlin, Berlin, Deutschland; ²argenx, Ghent, Belgium

Background: Generalised myasthenia gravis (gMG) is a rare, chronic autoimmune disease leading to potentially life-threatening muscular weakness. Efgartigimod is a human IgG1 antibody Fc-fragment that blocks the neonatal Fc receptor, leading to reduced IgG autoantibody levels. The ADAPT trial demonstrated that efgartigimod treatment resulted in clinically meaningful improvement (CMI) in gMG-specific outcome measures in the overall study population.

Goal: Considering the Sex and Gender Equity in Research (SAGER) guidelines, this analysis aimed to identify potential gender-specific differences in outcomes between efgartigimod and placebo.

Methods: ADAPT (NCT03669588), a randomised, phase 3 trial included gMG patients (MG-ADL ≥ 5 : ≥ 50 % non-ocular symptoms) regardless of autoantibody-status. Efgartigimod (10 mg/kg) or matching placebo was administered as four infusions per cycle (one infusion per week), repeated as needed depending on clinical response. The primary endpoint was percentage of AChR-Ab+ patients who were MG-ADL responders (≥ 2 points improvement sustained for ≥ 4 weeks) in the first treatment cycle. Secondary endpoints included Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) responders (≥ 3 point QMG improvement for ≥ 4 consecutive weeks). In this analysis, only AChR-Ab+ patients receiving a stable dose of ≥ 1 gMG treatment were included. The outcomes were analysed by Zelen's Exact test for homogeneous odds ratio between sex subgroups.

Results: Overall, 129 patients were analysed, 86 (66.7 %) were female. Differences are noted between females and males in age, disease duration, BMI and thymectomy (Table 1). There were no gender-specific treatment differences across gMG-specific outcome measures (Table 2).

Conclusion: These analyses suggest efgartigimod results in consistent improvement across gMG-specific measures, regardless of patient gender.

Baseline characteristic	Female (n=86)	Male (n=43)
Mean age, years (SD)	42.9 (14.27)	54.8 (14.52)
Mean no. of years since diagnosis (SD)	9.95 (8.40)	8.02 (7.74)
Mean BMI, kg/m ² (SD)	26.28 (6.13)	31.77 (7.57)
Thymectomy performed for gMG, n (%)	56 (65.1)	19 (44.2)
MGFA class at screening, n (%)		
2-2A	20 (23.3)	8 (18.6)
2-2B	15 (17.4)	10 (23.3)
3-3A	24 (27.9)	10 (23.3)
3-3B	25 (29.1)	12 (27.9)
4-4A	2 (2.3)	2 (4.7)
4-4B	0	1 (2.3)
Mean MG-ADL score at baseline (SD)	8.8 (2.19)	8.8 (2.60)
Mean QMG score at baseline (SD)	16.3 (4.83)	14.3 (4.44)

Table 1. Demographics and baseline disease characteristics in the AChR-Ab+ population, by gender.

Endpoint n (%)	Overall AChR-Ab+ population			Female (n=86)		Male (n=43)		Between-sex subgroup analysis
	EFG (n=65)	PBO (n=64)	Between- treatment analysis; OR (95 % CI)	EFG (n=46)	PBO (n=40)	EFG (n=19)	PBO (n=24)	
MG-ADL responders	44 (67.7)	19 (29.7)	4.95 (2.21–11.53) p<0.0001	31 (67.4)	13 (32.5)	13 (68.4)	6 (25.0)	p=0.7014
QMG responders	41 (63.1)	9 (14.1)	10.84 (4.18–31.20) p<0.0001	26 (56.5)	7 (17.5)	15 (78.9)	2 (8.3)	p=0.1595

a. Treatment effect was tested using exact conditional logistic regression.

b. Homogeneous odds ratios were tested using Zelen's Exact test.

Table 2. MG-ADL and QMG responders during the first cycle, in the AChR-Ab+, modified intent-to-treat population and by gender.

90

Diagnostic adjudication of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in the ADHERE trial: Updates on the first 200 cases

Peter Donofrio¹, Christian Eggers², Kenneth Gorson³, Erik Hofman⁴, Chafic Karam⁵, Jun-Ichi Kira⁶, Anna Kostera-Pruszyk⁷, Jean-Marc Léger⁸, Eduardo Nobile-Orazio⁹, Shahram Attarian¹⁰, Martin Markov¹¹, Anissa Tse¹, Murray Lowe¹², Richard A. Lewis¹³

¹Vanderbilt University Medical Center, Nashville, United States; ²Kepler Universitätsklinikum, Linz, Österreich; ³St. Elizabeth's Medical Center, Wellesley, United States; ⁴argenx, Ghent, Belgium; ⁵Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, United States; ⁶Kyushu University, Fukuoka, Japan; ⁷Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ⁸Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris, France; ⁹Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy; ¹⁰Timone Hospital, Marseille, France; ¹¹PPD, Sofia, Bulgaria; ¹²PPD, West Kilbride, United Kingdom; ¹³Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, United States

Background: Accurate diagnosis of CIDP can be challenging due to heterogeneous clinical presentation, relying heavily on electrodiagnostic acumen. EFNS/PNS 2010 criteria have been used to guide trial enrollment.

Goal: We previously reported on how a CIDP Confirmation Committee (CCC) verified accurate diagnosis for the first 100 cases enrolled in the ADHERE trial investigating efgartigimod alfa. This update covers the first 200 cases.

Methods: Nine neurologists with extensive experience in treating and researching CIDP comprise the CCC. They reviewed 200 de-identified cases via an electronic adjudication system. A patient was eligible for enrollment if 2 experts independently confirmed diagnosis as definite/probable CIDP. When diagnoses were discordant (eg, definite/probable vs possible/nonCIDP), the CCC chair provided the final decision.

Results: Of these 200 patients, 83 were ineligible (possible/nonCIDP [n=76], unknown [n=7]). NonCIDP (n=66) included various neuropathies (n=33), Guillain-Barré Syndrome (n=4), other diagnoses (n=10), and no alternative or discrepant diagnoses (n=19). The CCC confirmed definite/probable CIDP in 117 patients; of these, 78.6 % (92/117) had typical CIDP, 17.9 % (21/117) had atypical CIDP, and 3.4 % (4/117) met criteria without meeting specific phenotype. Rate of concordance among experts was higher for typical (66.7 % [66/99]) than atypical CIDP (37.5 % [9/24]), and higher for definite/probable CIDP (76.0 % [79/104]) than possible/nonCIDP (24 % [25/104]).

Conclusion: Diagnosing CIDP is difficult, particularly in complex cases where misdiagnosis and desire to offer treatment are more likely. Accordingly, discordant CCC diagnoses occurred more frequently in complex cases, suggesting misdiagnosis at screening. Having the CCC to verify accurate CIDP diagnoses in ADHERE may serve as a model for future CIDP trials.

91

Kindesentwicklung nach Anwendung von monoklonalen Antikörpern in der Stillzeit

Laura Witt¹, Andrea I. Ciplea¹, Sandra Thiel¹, Ralf Gold¹, Kerstin Hellwig¹

¹St. Josef-Hospital, Katholisches Klinikum Bochum, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Während die Multiple-Sklerose(MS)-Aktivität in der Schwangerschaft reduziert ist, kann diese postpartal wieder ansteigen. Besonders Frauen mit hochaktivem Erkrankungsverlauf sollten die krankheitsmodifizierende Therapie daher zeitnah nach der Geburt fortsetzen, jedoch sind die bei MS verwendeten monoklonalen Antikörper (mAb), mit Ausnahme von Ofatumumab, nicht für die Stillzeit zugelassen. Erste Daten zeigen einen geringen Übergang von Ocrelizumab, Rituximab und Natalizumab in die Muttermilch und keine Auffälligkeiten bei den gestillten Säuglingen, die klinische Datenlage ist allerdings noch gering.

Ziele: Zu berichten wie sich unter mAb gestillte Säuglinge innerhalb der ersten 36 Lebensmonate entwickeln.

Fragestellung: Ist die Entwicklung von Kindern, deren Mütter in der Stillzeit mit einem mAb behandelt wurden, vergleichbar mit der von Kindern deren Mütter in der Stillzeit keine MS-Therapie erhielten?

Methoden: Aus dem Deutschen MS und Kinderwunschregister (DSKW) wurden zwischen Februar 2014 und Mai 2022 Lebendgeburten mit (mindestens 1 Tag) oder ohne mAb-Exposition während der Stillzeit und einem Follow-up von ³ 6 Monaten identifiziert. Daten wurden in standardisierten Telefoninterviews mit der Mutter während der Schwangerschaft und postpartum erhoben. Primäre Endpunkte waren Hospitalisierungen, Antibiotikagaben, Entwicklungsverzögerungen sowie Gewicht, Größe und Kopfumfang bei den U-Untersuchungen. Der Chi²-Test oder exakte Fisher-Test wurde für kategoriale Variablen, der zweiseitige t-Test oder Kruskal-Wallis-Test für kontinuierliche Variablen verwendet. P-Werte < 0,05 galten als statistisch signifikant.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 140 exponierte Fälle (medianer postpartum Follow-up 1,7 Jahre, Spannweite: 0,5-6) mit der Diagnose MS oder Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung identifiziert, ohne signifikante Unterschiede bezüglich demografischer Charakteristika im Vergleich zur Kontrollgruppe (n=140). Während der Schwangerschaft gab es in der Kontrollgruppe mehr mAb-Expositionen (n=126/90,00 % vs. n=111/79,29 %), dafür weniger Expositionen mit nur nicht-mAb-MS-Therapien (n=5/3,57 % vs. n=19/13,47 %) oder mit mehr als einer MS-Therapie (n=2/1,43 % vs. n=5/3,57 %). Die mAb-Exposition in der Stillzeit begann im Median am 24. Tag (Spannweite: 0-293) postpartum (mediane Dauer 6 Monate, Spannweite: 1 Tag - 3 Jahre). Am häufigsten wurde unter Natalizumab gestillt (n=86/61,43 %), gefolgt von Ocrelizumab (n=30/21,43 %), Rituximab (n=10/7,14 %) und Ofatumumab (n=10/7,14 %); in 3 Fällen (2,14 %) wurde die mAb-Therapie von Natalizumab auf Ocrelizumab gewechselt und bei 1 (0,71 %) von Rituximab auf Ocrelizumab. Zwei Kinder wurden zuvor unter Glatirameracetat-, eins unter Interferongabe gestillt. Entwicklungsverzögerungen traten in der exponierten Gruppe nicht häufiger (n=1/0,71 % vs. n=3/2,14 %; p = 0,606) auf. Auch die Körpermaße waren im Nachbeobachtungszeitraum nicht signifikant unterschiedlich. Weder bei der durchschnittlichen Anzahl an Hospitalisierungen pro Jahr (exponiert: 0,09±0,26; Kontrollgruppe: 0,09±0,27; p = 0,893) noch beim Anteil der Kinder, die mindestens einmal hospitalisiert wurden (n=19/13,57 % vs. n=18/12,86 %; p = 1,000), gab es signifikante Unterschiede, auch nicht in den einzelnen Lebensjahren. Innerhalb der ersten 3 Jahre erhielten in der exponierten Gruppe 31 (22,14 %) Kinder mindestens eine systemische Antibiotikagabe, in der Kontrollgruppe 19 (13,57 %; p = 0,086), wobei die exponierten durchschnittlich pro Jahr mehr Antibiotikagaben erhielten (0,15±0,32 vs. 0,07±0,20; p = 0,020). In den einzelnen Lebensjahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Schlussfolgerungen: Die vorläufige Auswertung lässt darauf schließen, dass eine mAb-Exposition in der Stillzeit keinen negativen Einfluss auf die Entwicklung oder Gesundheit der gestillten Kinder hatte. Zur weitergehenden Beurteilungen folgen Subgruppen- und Regressionsanalysen.

98

Characterizing a neurologist's risk perception and its influence on treatment decisions for patients with multiple sclerosis - KLEOS

Bert Wagner¹, Michael Ernst², Marie Groth³, Katrin Schuh³, Josef Redolfi³

¹MIND MVZ GmbH, Neurologie & Psychiatrie, Stuttgart, Deutschland; ²Praxis für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie Verkehrsmedizinische Qualifikation, Sinsheim, Deutschland; ³Novartis Pharma Vertriebs GmbH, Nürnberg, Deutschland

Background: Treatment approaches in active Multiple Sclerosis (MS) are based on the evaluation of the risk of further MS progression and the risks vs. efficacy profile of disease modifying treatments (DMTs). Choosing the best first-line treatment or switch medications for MS patients are both complex and shared decision-making processes which are also strongly influenced by individual's risk perception. New therapies, especially those classified as high efficacy treatments (HET), are perceived as having greater safety concerns even if not supported by the findings from phase III clinical trial studies. This perception of HETs as higher risk treatments can potentially limit their use in clinical practice.

Aim: This data collection aims to characterize treatment journeys of MS Patients and the possible influence of individual risk perception on treatment decision utilizing an innovative and interactive digital approach.

Methods: Health care professionals (HCP) were interviewed about potential MS patient treatment journeys and their usual treatment approaches (n=16). Afterwards HCPs performed chart reviews and patient documentation including HCP perceptions on patient satisfaction and treatment efficacy (n=143). Lastly an online survey among MS patients evaluated preferences of application route, individual expectations of MS therapies, assessment of individual therapy success and treatment satisfaction (n=283).

Results: This multi-center patient-oriented program was conducted in 17 medical practices throughout Germany. The data collection will allow to explore whether sites which primarily base treatment decisions on safety considerations also influence patient perceptions and provide insights on the shared treatment decision processes. The full dataset will be available for presentation at the congress.

Baseline Characteristics in the Tolebrutinib Phase 3 Relapsing Multiple Sclerosis GEMINI 1 and 2 Trials

Jiwon Oh², [Heinz Wiendl](#)¹, Maria Pia Sormani³, Carolina Ionete⁴, Sana Syed⁵, Deborah Dukovic⁶, Patrick Benoit⁷, Luiza Popescu⁸, Ho Jin Kim⁹, Bruce Cree¹⁰

¹Münster University Hospital, Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, Münster, Deutschland;

²University of Toronto, Division of Neurology, Department of Medicine, St Michael's Hospital, Toronto, Canada; ³University

of Genoa and IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Department of Health Sciences, Genoa, Italy; ⁴University of

Massachusetts, Department of Neurology, Worcester, United States; ⁵Sanofi, Cambridge, United States; ⁶Sanofi, Bridgewater,

United States; ⁷Sanofi, Chilly-Mazarin, France; ⁸Sanofi, Bucharest, Romania; ⁹National Cancer Centre, Department of

Neurology, Goyang, Korea, Rep. of South; ¹⁰University of California, UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States

Introduction: GEMINI 1 (NCT04410978) and GEMINI 2 (NCT04410991) are two Phase 3 trials with identical designs, evaluating the efficacy and safety of tolebrutinib, an oral, brain-penetrant, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, compared with teriflunomide in participants with relapsing multiple sclerosis (RMS). Our objective is to present baseline characteristics of GEMINI 1 and 2 trial participants.

Methods: GEMINI 1 and 2 are randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group, event-driven (6-month confirmed disability worsening) trials in RMS participants aged 18-55 years, with an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤ 5.5 at screening and either ≥ 1 documented relapse within the previous year, ≥ 2 documented relapses within the previous 2 years, or ≥ 1 documented gadolinium-enhancing brain lesion on magnetic resonance imaging (MRI) within the previous year. Participants were randomised 1:1 to receive 60 mg oral tolebrutinib or 14 mg oral teriflunomide, once daily.

Results: 1873 participants were enrolled (974 in GEMINI 1 and 899 in GEMINI 2), with a mean age of 36.7 and 36.4 years, and a mean time since diagnosis of 4.7 and 3.8 years, respectively. The majority were female (67 % combined), more than half were treatment-naïve (66 %), and the mean number of relapses in the year prior to enrolment was 1.2. At baseline in both trials, the mean EDSS score was 2.4, and 35 % of participants had gadolinium-enhancing lesions.

Conclusion: GEMINI 1 and 2 trial cohorts have similar baseline characteristics, consistent with the tolebrutinib Phase 2b RMS trial (NCT03889639). These trials will provide a comprehensive assessment of tolebrutinib efficacy and safety in RMS. The original abstract has been submitted and accepted for presentation at the 9th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) July 1-4, 2023. No changes were made to the abstract content.

Study funding: Sanofi.

107

Safety And Clinical Efficacy Outcomes From The Long-term Extension Study Of Tolebrutinib In Participants With Relapsing Multiple Sclerosis: 2.5-Year Results

Jiwon Oh¹, Sana Syed², Naji Salloum³, Tong LI², Timothy Turner², Robert J. Fox⁴

¹University of Toronto, St. Michael's Hospital, Toronto, Canada; ²Sanofi, Cambridge, United States; ³Sanofi, Bridgewater, United States; ⁴Cleveland Clinic, Mellen Center for Multiple Sclerosis, Cleveland, United States

Objective: To report tolebrutinib's safety and efficacy at Week 120 (2.5 years) in a Phase 2b trial (NCT03889639) long-term safety (LTS) extension (NCT03996291).

Background: Phase 2b trial findings showed brain-penetrant Bruton's tyrosine kinase inhibitor tolebrutinib was well tolerated and elicited dose-dependent reductions in new gadolinium-enhancing T1 and new/enlarging T2 lesions in participants with relapsing multiple sclerosis.

Design/Methods: In LTS Part A, participants continued their core study tolebrutinib dose (5, 15, 30, or 60 mg/day) double-blind until Phase 3 study dose selection (60 mg/day). In Part B, participants received open-label tolebrutinib 60 mg/day. Safety was assessed via adverse events (AE). Efficacy outcomes included annualized relapse rate (ARR) and change in Expanded Disability Status Scale (EDSS) score from baseline.

Results: In the LTS extension, 107 (85.6 %) participants have ongoing treatment as of 7 July 2022. Reasons for treatment discontinuation were: perceived lack of efficacy (n=5), progressive disease (n=4), participant's decision (n=3), AEs (n=3), immigration (n=2), and planned pregnancy (n=1). At LTS Week 120, no new safety signals have been observed. The most common treatment-emergent AEs (TEAEs) were COVID-19 (24.8 % [31/125]), headache (13.6 % [17/125]), nasopharyngitis (12.8 % [16/125]), upper respiratory tract infection (11.2 % [14/125]), cystitis bacterial, arthralgia and back pain (7.2 % each [9/125]), and pharyngitis (6.4 % [8/125]).

There was no observed tolebrutinib dose effect for TEAEs or serious AEs in Part A and no safety signals emerged for participants switching to tolebrutinib 60 mg/day in Part B. For participants who received tolebrutinib 60 mg/day for ≥ 8 weeks (n=124), ARR was 0.20 (95 % CI: 0.14, 0.28) and 73.4 % remained relapse-free. Mean EDSS remained stable to Week 120.

Conclusions: Through LTS Week 120, tolebrutinib 60 mg/day continues to demonstrate a favorable safety profile, and is associated with low ARR and stable disability.

The original abstract has been submitted to and accepted for presentation at the Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), April 22-28, 2023. No changes were made to the abstract content.

Study funding: Sanofi.

Comparative CNS Pharmacology of Tolebrutinib Versus Other BTK Inhibitor Candidates for Treating MS

Timothy Turner¹, Olivier Nicolas², Priscilla Brun², Dimitri Ofengeim¹, Ross Gruber³

¹Sanofi, Cambridge, United States; ²Sanofi, Montpellier, France; ³Sanofi, Framingham, United States

Objective: Compare three BTK inhibitors in Phase 3 development in multiple sclerosis (MS) according to relative potencies and CNS exposure.

Background: Modulating CNS neuroinflammation represents a paradigm shift for treating MS. Tolebrutinib is a covalent BTK inhibitor designed and selected to optimize both potency and exposure to modulate BTK signalling within the CNS.

Design/Methods: We used in vitro kinase assays, cellular activation assays, and pharmacokinetic (PK) sampling of cerebrospinal fluid (CSF) in the non-human primate (NHP) cynomolgus to compare tolebrutinib, evobrutinib, fenebrutinib under identical conditions. We then evaluated the CSF PK of tolebrutinib in healthy volunteers.

Results: Kinase assays demonstrated that tolebrutinib reacted with BTK 65-times faster than evobrutinib ($K_{\text{inact}}/K_i = 4.37 \times 10^{-3}$ and $6.82 \times 10^{-5} \text{ nM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, respectively). Fenebrutinib, a reversible antagonist had a K_i value of 4.7 nM. Because of the slow off-rate ($1.54 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$), the forward rate was also very slow ($3.28 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$). Estimated cellular potency (using B cell activation) was consistent with kinase data (IC₅₀ = 0.7 nM, 34.5 nM, and 2.9 nM, respectively). In NHP, we observed similar levels of exposure in the CSF after oral doses of 10 mg/kg for each candidate. However, tolebrutinib CSF exposure (4.8 ng/mL) (kp,uu CSF=0.40) exceeded the IC₉₀, while evobrutinib (3.2 ng/mL) (kp,uu CSF=0.13) and fenebrutinib (12.9 ng/mL) (kp,uu CSF=0.15) failed to reach the IC₅₀. In healthy volunteers, a single oral dose of 60 or 120 mg resulted in bioactive CSF levels between 2 and 4 hrs. (0.51 and 1.03 ng/mL, respectively).

Conclusion: Next-generation drug candidates in MS must achieve pharmacologically-relevant concentrations in the CNS to address the existing treatment gap. In these NHP experiments, tolebrutinib was the only BTK inhibitor to show bioactive CSF levels, adding to the evidence that tolebrutinib has potential to slow disability accumulation via modulating neuroinflammation.

The original abstract has been submitted to and accepted for presentation at the Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN), April 22-28, 2023. No changes were made to the abstract content.

Study funding: Sanofi.

Evaluating Large Scale Proteomic Changes in Cerebrospinal Fluid of Multiple Sclerosis Patients Treated with Tolebrutinib

Anna Blazier¹, Gregory Wirak¹, Pavithra Krishnaswami¹, Mikhail Levit¹, Dimitry Ofengeim¹, Timothy Turner¹, Steven Jacobson², Daniel Reich²

¹Sanofi, Cambridge, United States; ²National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Bethesda, United States

Background: Molecular biomarkers are needed to measure multiple sclerosis (MS) disease activity and to evaluate therapeutic efficacy. Proteins measured in the cerebrospinal fluid (CSF) may serve as a window into the central nervous system and may provide accessible prognostic and/or predictive biomarkers for treatment response. Olink proteomics is a high-throughput, multiplex immunoassay technology that enables an unbiased interrogation of over 1000 proteins from microliter fluid sample volumes. In a pilot study, we employ Olink proteomics technology to evaluate alterations to the MS CSF proteome upon therapeutic intervention with tolebrutinib, a brain-penetrant Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor.

Objectives: Characterize the proteomic landscape in the CSF of MS patients in the context of treatment with tolebrutinib.

Methods: Olink proteomics was performed on the CSF of MS patients. This cohort included healthy controls, untreated MS patients (including clinically isolated syndrome, CIS, and radiologically isolated syndrome, RIS, patients), patients treated with ocrelizumab, a B-cell depleting agent, for at least six months, and patients 12 weeks after transitioning from ocrelizumab to tolebrutinib in Phase 2 clinical trial, NCT04742400.

Results: Over 1,400 unique proteins were measured in the CSF samples using Olink proteomic technology. Differential abundance analyses were performed to identify proteins with altered abundances in tolebrutinib-treated patients and ocrelizumab-treated patients compared to untreated MS patients. We identified decreased levels of several proteins, including CXCL13 and CD27, in tolebrutinib-treated patients compared to untreated MS patients.

Conclusions: Protein levels exhibit altered abundances in tolebrutinib-treated patients compared to untreated MS patients and ocrelizumab-treated MS patients. Our work contributes to an improved understanding of protein alterations in the CSF of MS patients and proposes molecular biomarkers for evaluating therapeutic efficacy.

The original abstract has been presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum, February 23-25, 2023. No changes were made to the original abstract content.

Study funding: Sanofi.

123

Efficacy and Safety of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Evobrutinib for Relapsing Multiple Sclerosis Over 3.5 Years of Treatment: An Ongoing Phase II Open-Label Extension

Xavier Montalban¹, on behalf of Xavier Montalban, Xavier Montalban, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Department of Neurology-Neuroimmunology Barcelona Spain, Jerry Wolinsky², Douglas L. Arnold^{3,4}, Martin S. Weber⁵, Karolina Piasecka-Stryczynska⁶, Davorka Tomic⁷, Andrea Seitzinger⁷, Hans Guehring⁸

¹Department of Neurology-Neuroimmunology, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ²Department of Neurology, McGovern Medical School, The University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX, United States; ³Montreal Neurological Institute, Montreal, Quebec, Canada; ⁴NeuroRx Research, Montreal, QC, Canada; ⁵Institute of Neuropathology and the Department of Neurology, University Medical Center, University of Göttingen, Göttingen, Deutschland; ⁶Department of Neurology and Cerebrovascular Diseases, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland; ⁷Ares Trading SA, Eysins, Schweiz; ⁸Merck Healthcare KGaA, Darmstadt, Deutschland

Background: Evobrutinib is a highly selective, central nervous system-penetrant, covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor. In a Phase II trial, the efficacy (relapses and disability) and safety profile of evobrutinib observed in patients with relapsing multiple sclerosis (PwRMS) in the double-blind period (DBP) were maintained over 2.5 years of the open-label extension (OLE; NCT02975349).

Goals: To report the long-term effect of evobrutinib on efficacy and safety in PwRMS over 3.5 years of the OLE of a Phase II trial.

Methods: During the 48-week (W) DBP, PwRMS (n=267) received placebo (switched to evobrutinib 25 mg once-daily [QD] after W24), evobrutinib 25 mg QD, 75 mg QD, 75 mg twice-daily (BID), or open-label dimethyl fumarate (120 mg BID for the first week, 240 mg BID thereafter). All doses were administered fasted. At W48, patients could enter the OLE and received evobrutinib 75 mg QD (mean [±SD] duration 49.8W [±6.2]) and then switched to 75 mg BID. Data are reported from W48/OLE baseline to either 228W of treatment (annualized relapse rate [ARR]) or ≥228W of treatment (treatment-emergent adverse events [TEAEs]).

Results: Of 213 patients who entered the OLE, 155 (72.8 %) completed ≥ 228 W of treatment. During the OLE, the pooled ARR was reduced with the post-switch evobrutinib 75 mg BID dose (0.10) compared with the pre-switch 75 mg QD dose (0.18). Overall, the pooled ARR remained low during the OLE up to W228 (0.13). TEAEs were reported by 178/213 patients (83.6 %); 60/213 (28.2 %) reported treatment-related TEAEs, 7/213 (3.3 %) reported serious treatment-related TEAEs. Severe/opportunistic infections (\geq Grade 3) were reported by 11/213 patients (5.2 %).

Conclusions: The ARR data before and after switch support BID dosing (75 mg fasted, comparable to 45 mg BID fed in Phase III) as the optimal dose for maximal efficacy. Evobrutinib efficacy and safety data over 3.5 years in the OLE continue to show maintained treatment benefits and acceptable tolerability, with no new safety signals.

138

Immune Response Following COVID-19 Vaccination (mRNA or Non-mRNA) In Patients with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Evobrutinib: An Update

Amit Bar-Or¹, Anne Cross², Anthony Cunningham³, Yann Hyvert⁴, Andrea Seitzinger⁴, Elise Drouin⁵, Nektaria Alexandri⁴, Davorka Tomic⁶, Xavier Montalban⁷

¹Department of Neurology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, United States;

²Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, United States; ³Centre for Virus Research, The Westmead Institute for Medical Research, The University of Sydney, Westmead, NSW, Australia; ⁴Merck Healthcare KGaA, Darmstadt, Deutschland;

⁵EMD Serono Research & Development Institute, Inc., Billerica, MA, United States; ⁶Ares Trading SA, Eysins, Schweiz;

⁷Department of Neurology-Neuroimmunology, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Background: Evobrutinib is a highly selective, central nervous system-penetrant, covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor being investigated for the treatment of relapsing multiple sclerosis (RMS). A preliminary analysis showed that patients with RMS (PwRMS) receiving evobrutinib (n=24) could mount an antibody response to mRNA COVID-19 vaccines.

Goals: To examine the humoral response to mRNA and non-mRNA COVID-19 vaccination in PwRMS receiving evobrutinib during the open-label extension (OLE) of a Phase II clinical trial (NCT02975349).

Methods: Post hoc analysis of PwRMS who received both evobrutinib 75 mg twice-daily (fasted, comparable to 45 mg twice-daily fed dose in Phase III) and COVID-19 vaccines during the OLE (n=45; mRNA n=37, non-mRNA n=8; booster n=14). Immunoglobulin G (IgG) anti-S1 and anti-S2 (domains of SARS-CoV-2 spike protein) specific antibodies to COVID-19 were measured using an indirect chemiluminescence immunoassay (DiaSorin Molecular LLC, USA; lower limit of quantification, 3.8 AU/mL; seronegative < 15.0 AU/mL, seropositive ≥ 15 AU/mL).

Results: Baseline mean (SD) age of patients was 46.0 (9.6) years, 68.9 % were female and mean/minimum evobrutinib exposure pre-vaccination was 105.2/88.7 weeks. Of 45 evobrutinib-treated patients, 43 developed or increased S1/S2 IgG antibody levels after vaccination (geometric mean [SD] pre-/post-vaccination: mRNA 8.5 [4.3]/247.7 [4.5] AU/mL, non-mRNA 12.1 [3.2]/197.1 [6.2]). Patients who were either S1/S2 IgG seronegative (n=32) or seropositive (n=13) pre-vaccination demonstrated an antibody response following vaccination (seronegative pre-/post-vaccination geometric mean [SD]: 4.3 [1.3]/133.6 [3.7] AU/mL; seropositive pre-/post-vaccination: 55.5 [4.0]/984.4 [2.9]). Most patients (n=36/45), whether seronegative or positive, demonstrated a 10–100-fold increase of S1/S2 IgG antibody levels from pre- to post-vaccination (geometric mean [SD] fold change of S1/S2 IgG antibody levels for total/seronegative/seropositive patients: 26.4 [3.4]/31.0 [3.4]/17.7 [3.3]). S1/S2 IgG levels post-booster were higher versus post-vaccination.

Conclusions: Previously reported observations that PwRMS treated with evobrutinib mounted an antibody response to mRNA COVID-19 vaccination are supported further by this larger population analysis. These results provide additional evidence that evobrutinib-treated PwRMS can mount a humoral response to COVID-19 vaccinations and that, with boosters, antibody levels increase further than after the first vaccination cycle.

147

Neurofilament Light Chain Levels and Disease Activity during Long-term Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis with the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor Evobrutinib

Jens Kuhle¹, Ludwig Kappos², Xavier Montalban³, Pascal Benkert⁴, Ying Li⁵, Karthinathan Thangavelu⁵, Yann Hyvert⁶, Davorka Tomic⁷

¹Neurologic Clinic and Policlinic, MS Center and Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), University Hospital Basel, and University of Basel, Basel, Schweiz; ²Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), Departments of Medicine, Clinical Research and Biomedical Engineering, University Hospital Basel, and University of Basel, Basel, Schweiz; ³Department of Neurology-Neuroimmunology, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁴Clinical Trial Unit, Department of Clinical Research, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Schweiz; ⁵EMD Serono Research & Development Institute, Inc., Billerica, MA, United States; ⁶Merck Healthcare KGaA, Darmstadt, Deutschland; ⁷Ares Trading SA, Eysins, Schweiz

Background: Evobrutinib is a highly selective, central nervous system (CNS)-penetrant, covalent Bruton's tyrosine kinase inhibitor, currently in Phase III for relapsing multiple sclerosis (RMS). The efficacy of evobrutinib (magnetic resonance imaging [MRI] and clinical outcomes) observed in the double-blind phase (DBP) of a Phase II trial (NCT02975349) in patients with RMS (PwRMS) was maintained in the open-label extension (OLE; beginning at week 48 from the DBP baseline).

Previous analyses of the Phase II trial showed sustained reductions in neurofilament light chain (NfL) levels, a biomarker of neuroaxonal damage, with evobrutinib up to week 144.

Goals: To evaluate NfL levels as a prognostic and a potential surrogate marker of evobrutinib treatment response (MRI and relapse outcomes) in PwRMS.

Methods: NfL levels were measured over time in the pooled OLE safety population and reported as control adjusted NfL Z-scores (expression of standard deviations [SDs] away from mean NfL level in a control population [participants without evidence of CNS disease]). The number of T1 Gd+ and new/emerging T2 lesions at week 96 and week 144 and qualified relapses over week 96 to week 144 were assessed, stratified by week 96 NfL Z-scores (<1; ≥1 [Z-score 1 being one SD above the control mean]). MRI outcomes at week 48 and week 96 and relapses over week 48 and 96 were also assessed using stratified week 48 NfL Z-scores [<1; ≥1].

Results: Stratified by week 48 NfL Z-scores (<1 [N=84]; ≥1 [N=40]), the proportion of patients with no T1 Gd+ lesions, no new/enlarging T2 lesions (both at week 96) and no relapse between week 48 to week 96 were 82.1 % (n=69/84) vs 48.7 % (n=19/39), 52.4 % (n=44/84) vs 20.5 % (n=8/39) and 90.5 % (n=76/84) vs 82.5 % (n=33/40), respectively. Similar findings were observed in patients stratified by week 96 NfL Z-scores (<1 [N=66]; ≥1 [N=34]), the proportion of patients with no T1 Gd+ lesions, no new/enlarging T2 lesions (both at week 144) and no relapse between week 96 and week 144 were 84.5 % (n=49/58) vs 57.1 % (n=16/28), 65.5 % (n=38/58) vs 28.6 % (n=8/28) and 95.4 % (n=62/65) vs 94.1 % (n=32/34), respectively.

Conclusions: Evobrutinib reduced NfL levels in a sustained manner (up to week 144). Low NfL levels were associated with improved MRI and relapse outcomes, supporting the role of NfL as a prognostic marker of disease activity and a potential surrogate marker for evobrutinib's treatment effect.

Altersabhängige Unterschiede der Remyelinisierung: Analyse von mRNA-Expressionsmustern zur Identifikation von Schlüsselfaktoren im Cuprizone Modell

Thiemo Möllenkamp¹, Stefan Gingele¹, Viktoria Gudi¹, Lara-Jasmin Schroeder¹, Thomas Skripuletz¹, Martin Stangel²
¹Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Novartis, Translational Medicine, Basel, Schweiz

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Die Remyelinisierung stellt einen effektiven endogenen Reparaturmechanismus nach der Demyelinisierung dar, ist jedoch bei MS-PatientInnen oft gestört oder inkomplett. Zur Erforschung von De- und Remyelinisierung ist das Cuprizone-Modell seit langem etabliert: Hier werden junge Mäuse mit dem Kupferchelator Cuprizone gefüttert, der eine toxische Demyelinisierung verschiedener Gehirnstrukturen auslöst.

Nach Beendigung dieser Fütterung tritt bei jungen Tieren umgehend eine ausgeprägte, schnelle und komplette Remyelinisierung auf, sodass die klinisch relevante Untersuchung der inkompletten Remyelinisierung, die der typischen humanen Pathologie entspräche, nicht möglich ist. Aus diesem Grund modifizierten wir das herkömmliche Cuprizone-Modell, in dem ältere Mäuse (6 Monate alt) experimentell genutzt wurden, welche nach Demyelinisierung eine langsamere und inkomplette Remyelinisierung im Vergleich zu jungen Tieren aufweisen, was der eingeschränkten Remyelinisierungskapazität im Patienten genauer entspricht.

Ziele: Um den Regenerationsprozess des Myelins im Cuprizone-Modell genauer zu charakterisieren, analysieren wir das Transkriptom junger und alter Mäuse nach Cuprizone-Exposition. Anhand dieser Daten möchten wir potenzielle Schlüsselfaktoren identifizieren, die im Cuprizone-Modell die Remyelinisierung regulieren und somit die verlangsamte und inkomplette Remyelinisierung gealterter Tiere erklären.

Fragestellung: Wieso verläuft die Remyelinisierung gealterter Mäuse im Cuprizone-Modell langsamer und ineffizienter? Welcher Dynamik unterliegen inflammatorische Prozesse während der Remyelinisierung, unter anderem im Hinblick auf astrozytäre und mikrogliale Reaktion? Welche Schlüsselfaktoren sind hier von Relevanz?

Methoden: Mäuse (6 Monate) wurden für 6.5 Wochen mit 0.4 % Cuprizone-haltigem Futter behandelt. Nach Expositionsende wurden die Mäuse für 1.5 Wochen nachbeobachtet, um die Remyelinisierung zu untersuchen. Parallel wurden junge Mäuse (8-10 Wochen) für 5 Wochen mit 0.2 % Cuprizone behandelt und für 1.5 Wochen nachbeobachtet. Anhand von bulk-RNA- und mikro-RNA-Sequenzierung werden im Vergleich dieser beiden Behandlungsgruppen relevante Gene identifiziert und ihr Expressionmuster im Gruppenvergleich charakterisiert.

Ergebnisse: Die Cuprizone-Behandlung führte bei jungen und gealterten Tieren zu einer signifikanten Demyelinisierung verschiedener Gehirnareale der weißen und grauen Substanz. Anschließend kam es bei jungen Tieren zu einer ausgeprägten und raschen Remyelinisierung, während die Remyelinisierung bei gealterten Tieren verlangsamt verlief und inkomplett verblieb. Die Transkriptom-Analyse ergab Unterschiede in der Expression verschiedener Faktoren zwischen jungen und gealterten Tieren während der De- und Remyelinisierung.

Schlussfolgerungen: Die detaillierte Analyse von De- und Remyelinisierungsprozessen ist grundlegende Voraussetzung für ein verbessertes Krankheitsverständnis der Multiplen Sklerose. In der vorliegenden Arbeit konnten Faktoren identifiziert werden, welche für die Remyelinisierung im Cuprizone-Modell eine wichtige Rolle spielen können. Diese Erkenntnisse bilden die Grundlage für ein genaueres Verständnis der Pathogenese demyelinisierender Erkrankungen und tragen so zur Erschließung neuer Therapieansätze bei.

Das Susac-Syndrom: 2 Fallberichte

Franziska Neu¹, Tobias Vollmar², Juraj Kukulja^{1,3}

¹Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Wuppertal, Deutschland;

²Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Wuppertal, Deutschland; ³Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Witten, Deutschland

Hintergrund: Das Susac-Syndrom ist ein seltenes Krankheitsbild. Seit der Erstbeschreibung im Jahr 1979 wurden ungefähr 400 Fälle diagnostiziert, wobei Frauen etwa dreimal häufiger betroffen sind als Männer.² Die klassische Symptomtrias aus Enzephalopathie, sensorinuraler Schwerhörigkeit und Sehstörungen tritt nur bei ca. 20 % der Patienten zeitgleich auf, was die Diagnostik zusätzlich erschwert.

Ein häufiges frühes Zeichen der ZNS Beteiligung sind neuartige, migräne-ähnliche Kopfschmerzen. Hinzu kommen Defizite der Kognition, der Konzentration und der exekutiven Funktionen. Der Verlauf der Erkrankung ist sehr variabel und kann von einem einmaligen Schub bis zur chronischen Progredienz reichen. Zur Diagnostik gehören ein cMRT, eine Funduskopie mit retinaler Fluoreszenzangiographie und eine Tonaudiometrie. Typische Läsionsorte sind neben Retina und Cochlea das Corpus Callosum, die Leptomeninx, die graue Substanz und das Cerebellum.

Zum Ausschluss relevanter Differenzialdiagnosen wie einer Multiplen Sklerose sollte auch eine Liquordiagnostik erfolgen. In der Regel zeigt das Susac-Syndrom keine oligoklonalen Banden und keine Pleozytose im Liquor. Pathophysiologisch liegt dem Susac-Syndrom nach heutigem Kenntnisstand eine autoimmun bedingte Endotheliopathie zugrunde, bei der zytotoxische CD8+ T-Zellen eine Apoptose von Endothelzellen kleiner Gefäße des ZNS, der Retina und des Innenohrs auslösen und so Mikrobloodungen und Gefäßverschlüsse verursachen. Ein Antigen ist bisher nicht bekannt. Therapeutisch stehen im Off-Label-Use immunsuppressive Medikamente zur Verfügung, welche nach dem Prinzip einer akuten Schubtherapie und einer Dauertherapie angewendet werden. Begonnen wird je nach Schwere der Erkrankung mit einem intravenösen Cortisonstoß und einer überlappenden Immunglobulingabe. Zur Dauertherapie werden dann Mycophenolat-Mofetil (MMF), Cyclophosphamid und Rituximab empfohlen.

Methoden: Wir stellen hier die Fälle zweier Frauen im Alter von 22 und 26 Jahren mit Susac-Syndrom vor.

Ergebnisse: In beiden Fällen stand die ZNS-Symptomatik im Vordergrund. Das MRT zeigte in jeweils Diffusionsstörungen und teils schrankengestörte Läsionen. Im Liquor fanden sich keine oligoklonalen Banden. Beide Patientinnen klagten über einen ungerichteten Schwindel, wobei sich in der Kipptischuntersuchung ein posturales Tachykardiesyndrom als Teilsache dieser Symptomatik zeigte. Das Tonaudiogramm verblieb ohne auffälligen Befund. Die 22-jährige Patientin zeigte zudem Absencen und eine erhöhte Anfallsbereitschaft im EEG. Obwohl zunächst keine Sehstörungen berichtet wurden, lagen bereits Gefäßabbrüche und Kaliberschwankungen der retinalen Gefäße vor. Unter intensiver immunsuppressiver Therapie mittels intravenösem Kortisonstoß, Immunglobulingabe und Einleitung einer Dauertherapie mittels MMF beziehungsweise Rituximab kam es zu einer Symptomkontrolle.

Schlussfolgerungen: Für die klinische Tätigkeit ergibt sich hieraus der besondere Stellenwert einer vollständigen, sorgfältigen Diagnostik, da auch bei fehlenden klinischen Symptomen auffällige Befunde vorliegen und so zur Diagnose hinleiten können. Eine frühe, zeitnahe immunsuppressive Therapie ist essentiell, um die Symptome zu kontrollieren und einem Progress entgegenzuwirken.

Evaluation of Patient reported outcomes: CLAWIR study 12-month interim analysis

Daniela Rau¹, Joachim Richter², Torsten Wagner², Beate Müller², Susanne Übler²

¹Nervenfachärztliche Gemeinschaftspraxis Ulm, Ulm, Deutschland; ²Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt, Deutschland

Background: Data on patient reported outcomes with cladribine tablets are rare; real-world data are so far only available for limited cases. This non-interventional study (NIS) aims to gain insight into patient's perspective evaluating the benefits or burdens associated with cladribine tablet therapy using standardized questionnaires and patient reported outcomes.

Objectives: To report on the results of a pre-planned interim analysis focusing on patient reported outcomes to evaluate alleviation of burden of treatment and work productivity over 12 months after start of treatment.

Study design: This is a non-interventional study in patients with RMS being treated with cladribine tablets. Records are produced for patients who received cladribine tablets for the first time. The recruitment period was 19,5 months and the monitoring period for each patient is 24 months.

This evaluation is based on a data extraction from January 2023.

The presented analysis is focused on the descriptive summary of PROs (PROMIS Fatigue MS & PROMIS Physical Function MS, TSQM1.4, WPAI) after completion of documentation of visit 4 (month 12). In addition, month-12 data are compared to baseline data and 6-month data.

Results: A pre-planned interim analysis was conducted after 128 patients (74.2 % female and 25.8 % male; mean (\pm SD) age at enrolment 36.7 (\pm 10.14) years) had completed the 12-month PROs assessment, after cladribine therapy start. Data used for this report cover a maximum observation period of 12 months under therapy with cladribine tablets. Only complete and valid data have been included in the analysis.

PROMIS MS Fatigue and PROMIS Physical Function MS scores remained stable over time (PROMIS Fatigue MS mean (\pm SD) score at baseline 54.6 (\pm 9.59), after 6 months 53.8 (\pm 9.12) and after 12 months 51.8 (\pm 10.3); PROMIS MS Physical Function mean score (\pm SD) at baseline 49.4 (\pm 10.69), after 6 months 49 (\pm 10.62) and after 12 months 50.3 (\pm 10.88)). At month 12, mean (\pm SD) global TSQM satisfaction score was 81.4 (\pm 17.06). Mean (\pm SD) change from baseline to month 12 was 31.2 (\pm 28.72).

From baseline to 12 months satisfaction increased in all TSQM domains.

For the WPAI scores a numerical improvement from baseline to 12 months was observed (mean score (\pm SD) absenteeism baseline 8.9 (\pm 25.08) and 12 month 3.1 (\pm 14.19); presenteeism baseline 24.8 (\pm 29.38) and 12 month 16.9 (\pm 22.67); work productivity loss baseline 26.6 (\pm 30.87) and 12 month 19 (\pm 24.61); activity impairment baseline 24.9 (\pm 26.83) and 12 month 18.1 (\pm 22.33)).

Conclusion: This evaluation of the study data (January 2023) provides additional evidence of the validated PRO instruments (i.e., PROMIS MS physical function and fatigue, WPAI, TSQM1.4) in a real-world setting. Consistent with the first interim analysis that was done at month 6, the data suggests that based on the PROs, the burden of treatment and work productivity might be affected in a positive manner by cladribine tablets.

174

Coping Strategien von NMOSD- und MOGAD-Betroffenen mit soziologischem und psychologischem Fokus (CoMMOnsense)

Anna Walz¹, Daria Tkachenko¹, Julian Reza Kretschmer¹, Martin Hümmert¹, Tanja Zimmermann¹, Corinna Trebst¹
¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und MOG-Antikörper assoziierte Erkrankungen (MOGAD) sind seltene autoimmun vermittelte Erkrankungen des zentralen Nervensystems, welche bereits nach kurzer Erkrankungsdauer zu bleibenden körperlichen Einschränkungen als auch zu psychischer Belastung führen können. Eine verminderte Lebensqualität, Depressivität und emotionaler Distress sind entsprechend häufig zu verzeichnen.

Wie Patient*innen und ihre Partner*innen die Krankheit bewältigen ist bislang unklar. Aus der Onkologie und Transplantationsmedizin ist jedoch bereits bekannt, dass die Art der Krankheitsbewältigung wandelbar und für den gesundheitlichen Outcome relevant ist.

Ziele: Die Identifikation von Risikofaktoren für eine ineffiziente Krankheitsbewältigung, um zukünftig Hilfestellungen in Bezug auf das Coping mit der Erkrankung im klinischen Setting anbieten zu können.

Fragestellung: Welche Coping-Strategien verwenden NMOSD- und MOGAD- Patient*innen und in welchem Zusammenhang stehen diese mit psychosozialen Faktoren?

Methoden: Es handelt sich um eine laufende prospektive, multizentrische, mehrarmige Querschnittsstudie in Form von einer Fragebogenerhebung. Die Erhebung umfasst krankheitsspezifische (EDSS, Krankheitsdauer etc.) und psychosoziale (Depressivität, Angst, Progredienzangst etc.) Aspekte sowie individuelle Coping-Strategien (Hamburger Krankheitsbewältigungsinventar) als auch dyadische Coping-Strategien (Dyadisches Coping Inventar).

Neben der Datenerhebung in Hannover erfolgt perspektivisch im Verlauf die Rekrutierung in weiteren deutschen Zentren der Neuromyelitis Optica Studiengruppe (NEMOS). Simultan werden soziodemographische und krankheitsbezogene Daten aus dem NEMOS-Register mit den neu erhobenen Coping-Daten dieser Studie verknüpft.

Ergebnisse: Bis März 2023 wurden insgesamt in Hannover 41 Patient*innen rekrutiert. Hiervon hatten 23 Patient*innen eine gesicherte MOG-Erkrankung (40,43 +/- 14,55 Jahre; 56,5 % weiblich) und 18 Patient*innen eine NMOSD-Erkrankung (53,5 +/- 15,5 Jahre; 72,2 % weiblich). Bei den psychosozialen Parametern zeigten sich in der Hannoverschen Stichprobe für Depressivität bei MOG-Patient*innen (PHQ9) (10,22 +/- 6,28) und für Angst (GAD7) (7,83 +/- 4,42). Bei NMOSD-Patient*innen ergab sich für Depressivität (PHQ9) (6,17 +/- 4,2) sowie für Angst (GAD7) (5,56 +/- 4,49). Bezüglich der individuellen Coping-Strategien ergab in Anbetracht der geringen Stichprobengröße (n=41) bisher im Vergleich der beiden Erkrankungen keinen Unterschied.

Schlussfolgerungen: Die CoMMOnsense-Studie adressiert den ungedeckten Bedarf an Erkenntnissen zum Thema der Krankheitsbewältigung bei Patienten mit der seltenen Erkrankung der NMOSD und MOGAD.

Untersuchung der Immunantwort nach SARS-CoV-2 mRNA Boosterimpfungen in SPMS Patienten unter Siponimod Behandlung (AMA-VACC, klinische Studie)

Tjalf Ziemssen¹, Tobias Bopp², Veronika Eva Winkelmann³, Lea Leist³

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; ²Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Institut für Immunologie, Mainz, Deutschland; ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: SARS-CoV-2-mRNA-Impfstoffe haben wesentlich zur Eindämmung der globalen COVID-19 Pandemie beigetragen. Für bestimmte Personengruppen besteht die Empfehlung diesen Impfschutz durch regelmäßige Auffrischimpfungen aufrechtzuerhalten. Zur Wirksamkeit dieser Auffrischimpfungen zum Auslösen einer zellulären und humoralen Immunantworten bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (SPMS), die auf krankheitsmodifizierende Therapien (DMTs) angewiesen sind, gibt es derzeit nur wenig Daten aus klinischen Studien.

Ziele: In der AMA-VACC Studie wurde die Auswirkung einer Siponimod-Therapie auf die Immunreaktion nach SARS-CoV-2 mRNA Impfung sowohl im Zeitverlauf als auch nach einer Auffrischimpfung untersucht.

Methoden: AMA-VACC ist eine prospektive, offene 3-Kohorten-Studie mit 41 Multiple-Sklerose-Patienten an zehn Standorten in Deutschland. Patienten in Kohorte 1 erhalten ihre initialen SARS-CoV-2-mRNA-Impfungen während einer kontinuierlichen Siponimod-Behandlung, Kohorte 2 unterbricht die Siponimod-Behandlung zum Zweck eines vollständigen Impfzyklus und Kohorte 3 wird während einer kontinuierlichen Behandlung mit Erstlinientherapeutika (Dimethylfumarat, Glatirameracetat, Interferone, Teriflunomid) oder ohne aktuelle Behandlung in der klinischen Routine geimpft. Die Entwicklung von neutralisierenden Antikörpern (primärer Endpunkt) sowie der Nachweis von SARS-CoV-2-spezifischen T-Zellen (sekundärer Endpunkt) werden nach der Erst- und Auffrischungsimpfung untersucht und bis zu 6 Monate lang überwacht.

Ergebnisse: Die Ergebnisse früherer Zwischenanalysen haben gezeigt, dass die Mehrheit (>70 %) der mit Siponimod behandelten Patienten nach der SARS-CoV-2-mRNA-Impfung eine Immunantwort entwickeln können. In der finalen Analyse wird das Niveau der zellulären und humoralen Immunantwort bis zu einem Monat nach Auffrischimpfung bei den eingeschlossenen Patienten beschrieben.

Über 90 % der Patienten erhielten im Verlauf der Studie eine Auffrischimpfung, bei über 80 % der kontinuierlich mit Siponimod behandelten Patienten waren einen Monat nach der Auffrischimpfung neutralisierende Antikörper vorhanden.

Schlussfolgerungen: Diese Analyse liefert Daten zur Aufrechterhaltung der humoralen und zellulären Immunantwort nach der SARS-CoV-2-mRNA-Impfung bei mit Siponimod behandelten Patienten und ermöglicht es Ärzten und Patienten, eine fundierte Entscheidung über die Koordinierung von SARS-CoV-2-mRNA-Impfung (Booster) und SPMS-Behandlung zu treffen.

178

Stammzelltherapie bei Multipler Sklerose - Zwischen Theorie und Wirklichkeit

Alice Willison¹, Melanie Korsen¹, Saskia Räuber¹, Robin Jansen¹, Sven Meuth¹, Marc Günther Pawlitzki¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (aHSZT) wird nur in seltenen Fällen als Therapieoption für Multiple Sklerose (MS) eingesetzt. Randomisierte, kontrollierte klinische Studien fehlen weitestgehend, sodass überwiegend auf die Ergebnisse von Beobachtungsstudien zurückgegriffen werden muss. Trotz zugelassener hochwirksamer Therapieoptionen besteht seitens der Betroffenen allerdings ein hoher Bedarf die aHSZT als potentielle Behandlung in Anspruch zu nehmen.

Ziele: Ziel dieses Projekts war daher eine Detailanalyse der aHSZT Anfragen sowie der Umsetzbarkeit der Kriterien der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) im klinischen Alltag.

Fragstellung: Wie hoch ist das aktuelle Patienteninteresse an einer aHSZT? Wie lassen sich die Patienten*innen klinisch charakterisieren? Erfüllen die Patient*innen die EBMT Kriterien?

Methoden: Es erfolgte die Auswertung der vom 01.05.2022 – 31.12.2022 in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Düsseldorf eingegangenen aHSZT Anfragen. Die klinischen Details wurden der Anamnese, Arztbriefen und MRT-Berichten entnommen. Die Eignung für eine aHSZT wurde gemäß der EBMT Leitlinien, nach oberärztlicher neurologischer Sichtung und nach interdisziplinärer Fallbesprechung mit den Kollegen der Hämatologie ermittelt. Bei bestehender Eignung erfolgten umfangreiche Voruntersuchungen zum Ausschluss von Kontraindikationen.

Ergebnisse: Es wurden 33 Anfragen ausgewertet, 32 Anfragen stammten von Patienten*innen mit Wohnsitz in Deutschland, eine Anfrage stammte aus Kanada. 53% der Patienten*innen waren weiblich, das mediane Alter betrug 51 Jahr. 32% der Patient*innen litten an einer schubförmig-remittierenden MS (RRMS), 71% an einer progredienten MS (PMS) [29% sekundär-progrediente MS (SPMS), 32% primär-progrediente MS (PPMS), 11% PMS ohne weitere Einteilung].

Der mediane EDSS betrug 6,5 (2,0-7,5), die mediane Krankheitsdauer 12 Jahre (1-40). 20% der Patient*innen nahmen zum Zeitpunkt der Anfrage keine verlaufsmodifizierende Therapie ein, bei 50% erfolgte eine Therapie mit Ocrelizumab, bei 14% mit Ofatumumab, bei 9% mit Siponimod, bei 5% mit Cladribin und bei 5% mit intrathekalem Kortison.

Im Median erfolgten vor Anfrage 1,5 Vortherapien (1-6). Von den 33 Patient*innen erlitten in den 12 Monaten vor Anfrage 8 Patient*innen einen Schub, bei 9 Patient*innen zeigten sich im MRT neue Läsionen, in 4 Fällen handelte es sich hierbei um kontrastmittelaufnehmende Läsionen.

10 Patient*innen beschrieben eine klinische Krankheitsprogression. Nach Überprüfung aller Unterlagen wurden 5 Fälle interdisziplinär diskutiert. Es erfolgte eine Stammzelltransplantation, eine weitere Transplantation befindet sich in der Vorbereitung.

Schlussfolgerungen: Die meisten Anfragen zur aHSZT stammten von Patient*innen mit PMS. Nur 15% der Patient*innen erfüllten grundsätzlich die EBMT-Kriterien, die meisten wurden aufgrund des Alters, der Krankheitsdauer, dem EDSS oder dem Fehlen von akuter Krankheitsaktivität nach Sichtung der Unterlagen für eine aHSZT ausgeschlossen. 15% der eingereichten Anfragen wurden interdisziplinär diskutiert, eine Patientin mit RRMS wurde für eine aHSZT angenommen.

Ein strukturiertes Assessment der Patientenfragen in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit ist somit dringend notwendig, um geeignet Patient*innen für eine aHSZT zu identifizieren.

Über ein Jahr B-Zell gerichtete Therapie mit Ofatumumab s.c.: Erste Ergebnisse einer prospektiven patientenzentrierten real-world Beobachtungsstudie

Rafael Klimas¹, Anna-Sophia Karl¹, Philip Lennart Poser¹, Melissa Sgodzai¹, Simon Theile-Ochel¹, Barbara Gisevius¹, Simon Faissner¹, Ilias Nastos², Ralf Gold¹, Jeremias Motte¹

¹Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ²Facharztpraxis für Neurologie, Bochum, Bochum, Deutschland

Einleitung: Ofatumumab (Kesimpta®) ist ein subkutan anwendbarer Anti-CD20-Antikörper, welcher seit September 2021 in Deutschland für die Behandlung der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose eingesetzt wird. Die häusliche Selbstanwendung bietet den Patienten ein hohes Maß an Unabhängigkeit von invasiven Applikationsformen bei gleichzeitig stark wirksamer B-Zell gerichteter Immuntherapie. In dieser Studie erfassten wir strukturiert die Epidemiologie und patientenzentrierte Erfahrung bei 99 von 127 Patienten, die seit der Zulassung durch uns auf das Medikament eingestellt wurden. Ziel der Arbeit war die Untersuchung der Analyse der Verträglichkeit und Akzeptanz aus Patientensicht.

Methoden: Die Datensammlung erfolgte mittels Arztdokumentationen, Fragebögen zur Verträglichkeit und Anwendung von Ofatumumab und ergänzenden Telefoninterviews.

Ergebnisse: Unsere Kohorte besteht aus 127 auf Ofatumumab eingestellten Patienten. Durchschnittlich erhielten die Patienten 2,8 (± SD: 1,7) Vortherapien. Die mittlere Therapiedauer Ofatumumab betrug 9,8 Monate (± SD: 3,5; min: 3; max: 15). Strukturiert erfasst wurden 99 Patienten. Hiervon wurden 15 Datensätze aus der klinik-internen Arztdokumentation entnommen, 70 Datensätze wurden durch Fragebögen erstellt und 14 Datensätze mittels Telefoninterviews ergänzt. 23 % der Patienten (n=23) gaben an während der ersten Applikation des Medikaments keine Nebenwirkungen gehabt zu haben. 19 % bewerteten die Nebenwirkungen als „sehr mild“ (n=16) und 18 % als 'mild' (n=15).

Zu den Nebenwirkungen zählten: 48 % Schüttelfrost und Fieber, 46 % Kopfschmerzen an, 45 % Gliederschmerzen. 19 % der Patienten führten andere Symptome auf, wobei hier Müdigkeit am häufigsten vorkam. Während der Folgeinjektionen gaben 72 % der Patienten keine Nebenwirkungen an. 87 % der Patienten empfanden die Handhabung mit dem Medikament als 'sehr einfach'. Es kam zu einem Schubereignis während der Therapie mit Ofatumumab, die Therapiedauer der Patientin betrug zu diesem Zeitpunkt vier Wochen.

Diskussion: Unsere prospektive Studie zeigt, dass Ofatumumab von den Patienten gut akzeptiert und vertragen wird. Im Beobachtungszeitraum ist es zu einem Schubereignis gekommen. Die Nebenwirkungen sind mild und treten vor allem während der Erstanwendung auf. Insbesondere konnte keine erhöhte Infektneigung beobachtet werden. Insgesamt legen die Daten nahe, dass Ofatumumab auch in der real-world Anwendung eine wirksame und sichere Therapieoption für Patienten mit einer schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose ist.

187

Exploring the role of BDNF levels in serum and CSF as a biomarker of disease activity in multiple sclerosis and other neurological diseases

Michelle Maiworm¹, Kimberly Körbel¹, Victoria Anschütz¹, Jasmin Jakob^{1,2}, Martin Schaller-Paule^{1,3}, Jan Hendrik Schäfer¹, Lucie Friedauer¹, Falk Steffen², Stefan Bittner², Christian Förch^{1,4}, Yavor Yalachkov¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; ³Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Mainz, Deutschland; ⁴RKH Klinikum Ludwigsburg, Klinik für Neurologie, Ludwigsburg, Deutschland

Background: Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has gained increasing attention as a key molecule controlling remyelination with a prominent role in neuroplasticity, neuroprotection, and memory. So far, lower BDNF concentrations in multiple sclerosis (MS) patients compared to healthy controls have been found, which might indicate dysfunctional remyelination in MS. MS relapses, however, are associated with increased BDNF concentrations and this has been hypothesized to reflect a repair mechanism. Still, it remains unclear how BDNF relates to clinical, laboratory and MRI characteristics relevant in the disease course of MS or other neurological diseases.

Aim: To explore the association of serum and CSF BDNF (sBDNF/cBDNF) concentrations with relevant clinical and MR-imaging parameters in treatment naïve patients with MS (pwMS) as well as other neurological diseases.

Methods: In this prospective cohort study we collected serum/CSF samples in 104 patients with clinically isolated syndrome, relapsing-remitting or progressive MS without disease modifying therapy as well as patients with other neurological (n=76) or somatoform diseases (n=22). For each patient BDNF, NFL and GFAP concentrations were assessed in serum and CSF using a single molecule array (SIMOA) HD-1 analyser (Quanterix).

Clinical and demographic data were collected for each patient. For the MS group, patients were characterized according to the criteria for active and aggressive disease course proposed byECTRIMS. BDNF, NFL and GFAP values were logarithmically transformed and compared across groups using one-way ANOVA, while correlations were calculated using Spearman's rank correlations.

Results: sBDNF concentrations were significantly higher in treatment naïve pwMS with disease onset after the age of 40 years (p=0.029) as well as in pwMS with ≥ 2 Gadolinium-enhancing lesions (p=0.009) and with motor, cerebellar, cognitive or sphincter symptoms at onset (p=0.036). Furthermore, sBDNF showed a significant positive correlation with sNFL (r=0.198, p=0.014) and sGFAP (r=0.253, p=0.002) concentrations while no significant correlations with NFL and GFAP were found for cBDNF levels.

In general, patients with a neurological disease showed significantly higher sBDNF levels than somatoform controls (p=0.044). Sixty-one percent from the neurological controls suffered an acute relapse during data collection. In a sub-group analysis comparing BDNF concentrations only in neurological patients with an acute inflammatory relapse (e.g., pwMS, MOGAD, NMOOSD, neurosarcoidosis, etc.), sBDNF was still significantly higher (p=0.03), while neurological patients without acute relapse did not differ with regard to their sBDNF levels compared to somatoform controls (p=0.4). No significant differences were found regarding sex, age or kidney function parameters as well as EDSS, severe relapses, poor recovery or lesion count.

Conclusion: BDNF seems to play a relevant role in neurological diseases, especially in the context of acute inflammatory disease activity (i.e., acute relapse). It is increased when other biomarkers of neuroaxonal damage and neurodegeneration such as NFL and GFAP are elevated, possibly as a compensatory mechanism. In pwMS, BDNF serum levels vary depending on important disease-related characteristics, suggesting that not only inflammatory activity but also remyelination and reserve capacities might vary with disease severity. Future studies should focus on the mechanisms underlying these associations and their relevance for predicting the individual disease course.

Neurologen und Urologen wünschen Verbesserung bei der Versorgung von MS

Ruth Kirschner-Hermanns¹, Michael Gedamke², Quentin Leidl², Albert Kaufmann¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Neuro-Urologie, Bonn, Deutschland; ²FARCO-PHARMA GmbH AG Koeln HRB 513, Köln, Deutschland

Hintergrund: Nach Fatigue und Mobilitätseinschränkungen sind Miktionsstörungen das dritthäufigste Symptom, unter dem MS-Patienten leiden. Mehr als die Hälfte der Miktionsstörungen bleiben unbehandelt.

Ziele: Untersuchung der Versorgungssituation von MS-Patienten aus Sicht von Neurologen und Urologen hinsichtlich der, die Lebensqualität beeinflussenden Symptome einer Blasenfunktionsstörung.

Methoden: Webbasierte Umfrage zu MS-Patienten mit neurogener Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD). Per E-Mail und auf Fachkongressen wurde die Umfrage beworben Bitte fügen Sie hier Ihren Text ein.

Ergebnisse: Teilnehmer: 55, davon 26 Neurologen, 29 Urologen, davon Neuro-Urologe (20), Kinderurologe 1 und Urologe allgemein (8). Urologen und Neurologen betreuen im Median gleichviele MS-Patienten mit NLUTD (ca. 100/Jahr).

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität wird beim Urologen im Median mit 4 im Vergleich zum Neurologen (3) als schwerer eingeschätzt (Skala 1-4, 4 am schwersten). Blasenfunktionsstörungen werden vom Urologen als die vom Patienten am meisten beachtete Symptomatik angesehen, der Neurologe dagegen fokussiert am stärksten auf Muskelschwäche und Lähmung. Neurologen geben an, dass 90 % ihrer MS-Patienten mit einer NLUTD vom Urologen mitbetreut werden. Etwa die Hälfte der befragten Urologen gibt an, neuro-urologisch tätig zu sein. Die medikamentös, konservative Therapie und die Hilfsmittelversorgung werden unterschiedlich gehandhabt. 15 % der neurologisch betreuten Patienten üben den intermittierenden Katheterismus (ISK) aus, 8 % tragen einen Dauerkatheter (DK). 38 % der urologisch betreuten Patienten benutzen den ISK, 32 % tragen einen DK. Inkontinenz und durchgemachte Harnwegsinfekte werden sowohl von Urologen als auch Neurologen als entscheidend für die weitere Diagnostik oder die Überweisung zu einem Facharzt angesehen; der EDSS spielt hier eine untergeordnete Rolle.

In der Therapieabfolge schätzen Urologen das Verhaltenstraining und konservative Therapie wie Beckenboden- oder Blasenstraining als Erstlinien Therapie (85 %, bzw. 71 %), die intravesikale Oxybutynin-Instillation oder die orale Medikation als zweit Linien Therapie ein (64 %, bzw. 43 %). Die Injektion von Botulinumtoxin in den Detrusor oder die sakrale Neuromodulation werden als dritt Linien Therapie angewendet (57 %, bzw. 46 %). Im Gegensatz dazu ist bei den Neurologen die orale Medikation wesentliche therapeutische Option (63 %). Andere Verfahren wie die intravesikale Instillation von Oxybutynin (6 %), die Injektion von Botulinumtoxin in den Detrusor (19 %) oder die sakrale Neuromodulation (6 %) werden seltener in Erwägung gezogen. Urologen geben an, dass 72 % der Patienten, die sich selbst katheterisieren, eine begleitende orale Detrusor dämpfende Medikation erhalten.

Die Mehrheit der Urologen verwendet bei nicht ausreichender Wirksamkeit oder zu starken Nebenwirkungen zwei oder drei weitere Antimuskarinika, bevor eine Therapieeskalation erfolgt. Bei Wechsel verschiedener oraler Antimuskarinika sinkt die Therapieadhärenz bei etwa der Hälfte der Patienten. 57 % der Neurologen schätzen Ihr Wissen bezüglich der NLUTD als schlecht oder verbesserungsfähig ein. Zwar kannten 60 % der Neurologen den Begriff Neurogene Detrusor Überaktivität, etwa 40 % kannten diesen jedoch nicht. Mehr als 60 % sowohl der Neurologen als auch der Urologen sehen die Zusammenarbeit als ausbaufähig und deutlich ausbaufähig an.

Schlussfolgerungen: Blasenfunktionsstörungen sind häufig, werden von Neurologen und Urologen jedoch unterschiedlich behandelt. Eine bessere, frühzeitige Kooperation sowie gezielte Diagnostik und Therapie werden sowohl von Neurologen als auch Urologen gewünscht. Anzustreben ist ein gegenseitiges Lernen zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit MS

226

Comparison of correlations between serum and cerebrospinal fluid levels of NfL, GFAP, UCHL-1 and tTAU for patients with multiple sclerosis, neurological and somatoform controls

Kimberly Körbel¹, Michelle Maiworm¹, Martin Schaller-Paule^{1,2}, Jan Hendrik Schäfer¹, Jasmin Jakob³, Lucie Friedauer¹, Falk Steffen³, Stefan Bittner³, Christian Förch^{1,4}, Yavor Yalachkov¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Psychiatrie, Mainz, Deutschland; ³Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Neurologie, Mainz, Deutschland; ⁴Klinikum Ludwigsburg, Klinik für Neurologie, Ludwigsburg, Deutschland

Background: Biomarkers are gaining significance in the prognosis of disease activity and treatment response monitoring in neurological diseases, especially in the context of multiple sclerosis (MS). Neurofilament light chain (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) have been identified as markers of neuroaxonal damage, inflammation and neurodegeneration in the central nervous system (CNS). Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCHL1) and total tau (tTAU) have been suggested as neuronal injury biomarkers and indicators of neurodegeneration. The highest levels of those molecules can be measured in the cerebrospinal fluid (CSF), which is gained by a lumbar puncture. A lumbar puncture is an invasive procedure, which is done usually only as a part of the diagnostic procedure and is rarely repeated.

However, employing biomarkers in the clinical routine to monitor disease activity and treatment response requires measuring their concentrations on a regular basis. One possible solution is to use serum instead of CSF levels, since blood samples are more easily gained. This is feasible only for molecules with reliable correlations between serum and CSF concentrations.

Objective: To evaluate the utility of NfL, GFAP, UCHL1 and tTAU serum concentrations as approximation for CSF measurements in the context of MS and neurological diseases.

Question: How strong are the correlations between serum and CSF levels across different biomarkers (NfL, GFAP, UCHL1 and tTAU)?

Methods: We recruited patients with MS (n=106) as well as neurologic disease controls and somatoform disease controls (n=51). Serum and CSF samples were analyzed for NfL, GFAP, UCHL1 and tTAU concentration using the single molecule array HD-1 analyzer (Quanterix, Boston, MA). Statistical analyses were performed using Spearman's rank correlation using the data of all subjects.

In the next step, we employed partial correlation analysis on the log-transformed data of serum and CSF concentrations and adjusted the results for the covariates age, body mass index, gadolinium-enhancing lesions in MRI and CSF indications for blood brain barrier leakage. We repeated the analysis on the MS patients only.

Results: Serum and CSF concentrations were positively correlated for NfL ($\rho=0.705$, $p<0.01$) as well as for GFAP ($\rho=0.259$, $p<0.01$). Correlation coefficients were significantly higher for NfL than for GFAP ($z=5.492$, $p<0.01$). We found no significant serum-CSF correlations for UCHL1 ($\rho=0.096$, $p=0.256$) or tTAU ($\rho=0.067$, $p=0.437$). After adjusting for covariates, the results remained unchanged. In the analysis focusing only on MS patients, the results were replicated.

Conclusion: NfL and GFAP but not UCHL1 or tTAU serum concentrations seem to be an adequate substitute for CSF levels of the respective biomarker. NfL exhibits more robust correlations between its serum and CSF concentrations as compared to GFAP. Possible explanations for the negative results for UCHL1 and tTAU are discussed in the terms of different molecular size and structure of the four biomarkers as well as permeability of the blood-brain barrier.

Intravenöse Immunglobuline bei Autoimmunenzephalitis: Betrachtung des Outcomes in Abhängigkeit von der Behandlungsstrategie

Dominica Ratuszny¹, Joyce Christin Rittel¹, Claudia Sommer², Martin Lesser³, Orhan Aktas⁴, Michael Nagel⁵, Hagen Huttner⁶, Kevin Rostasy⁷, Simone Tauber⁸, Michael P. Malter⁹, Jan Lewerenz¹⁰, Albrecht Günther¹¹, Christian Geis¹¹, Andreas Moser¹², Klaus-Peter Wandinger¹³, Thorsten Bartsch¹³, Frank Leypoldt¹³, Franziska Thaler¹⁴, Tania Kümpfel¹⁴, Sven Meuth¹⁵, Nico Melzer⁴, Carsten Finke¹⁶, Harald Prüß¹⁶, Martin Stangel¹, Kurt-Wolfram Sühs¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Universitätsklinik Würzburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Würzburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Dresden, Klinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; ⁴Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Klinikum Osnabrück, Abteilung für Neurologie, Osnabrück, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; ⁷Universität Witten/Herdecke, Klinik für Neuropädiatrie, Witten, Deutschland; ⁸Universitätsklinik Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ⁹Universitätsklinik Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ¹²Universität zu Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland; ¹³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland; ¹⁴Medizinische Fakultät der Ludwig Maximilian Universität München, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; ¹⁵Universitätsklinik Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland; ¹⁶Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Eine autoimmun vermittelte Enzephalitis kann sich durch Wesensveränderungen, aggressive Durchbrüche, paranoide Tendenzen aber auch durch epileptische Anfälle und autonome Dysregulation sowie eine zentrale Hypoventilation manifestieren. Für die Akutbehandlung der Autoimmunenzephalitis (AE) werden Steroide oder eine Plasmaaustauschbehandlung empfohlen. Intravenöse Immunglobuline (IVIg) werden in den Leitlinien als zusätzliche Behandlungsoption genannt, es liegen jedoch nur wenige Daten bezüglich der Wirksamkeit einer Behandlung mit IVIg vor.

Ziele: Das übergeordnete Ziel unserer Studie war es, differenziertere Empfehlungen zur IVIg Anwendung bei Autoimmunenzephalitis geben zu können.

Durch die Analyse und die Vergleiche der einzelnen Behandlungsoptionen wollen wir die Therapieempfehlungen für Patienten mit Autoimmunenzephalitis optimieren.

Fragestellung: Welche Unterschiede lassen sich bei retrospektiver Analyse des Outcomes unterschiedlicher Therapiegruppen feststellen? Kann durch die Behandlung mit IVIg ein (zusätzlicher) Benefit für den Patienten erreicht werden?

Methoden: Wir haben retrospektiv 358 Patienten mit nachgewiesenen Antikörpern gegen NMDAR (n=222), LGI1 (n=103) oder CASPR2 (n=33) untersucht, die entweder mit hochdosierten Steroiden allein (ivMP; n=75) oder in Kombination mit IVIg (n=83), Plasmaaustauschverfahren (n=128) oder sowohl IVIg als auch Plasmaaustausch (n=72) behandelt wurden. Alle eingeschlossenen Patienten wurden zuvor in das GERMAN Network for Research on Autoimmune Encephalitis (GENERATE) aufgenommen. Das klinische Ergebnis nach sechs Monaten, dargestellt durch die modified Rankin Scale (mRS), wurde als primärer Endpunkt verwendet.

Ergebnisse: Wir konnten zeigen, dass bei jeder der in Betracht gezogenen Therapien, der mRS von Patienten mit Autoimmunenzephalitis, die durch die drei häufigsten Antikörper verursacht wird, eine signifikante Verbesserung zeigt, und zwar sowohl bereits zum Zeitpunkt der Entlassung als auch nach 6 und 12 Monaten.

Im Vergleich zur Steroid-Monotherapie unterscheiden sich die jeweiligen Therapieverfahren gemessen an der mRS Entwicklung zum Zeitpunkt der Entlassung signifikant (ivMP + IVIg n=70; p=0,017; ivMP + PE n=126; p=0,005; ivMP + PE + IVIg n=68; p<0,001). Vergleiche zwischen IVIg- und Plasmaaustauschbehandlungen zeigten keine signifikanten Unterschiede im mRS bei Entlassung, nach 6 oder 12 Monaten.

Schlussfolgerungen: Eine Therapie mit IVIg kann bei Patienten mit Autoimmunenzephalitis als gut begründbare Alternative zu Plasmaaustauschverfahren angesehen werden.

232

Fehlen geschlechtsspezifischer Unterschiede im Verlauf und der Immuntherapie der frühen Multiplen Sklerose - eine Analyse von 1268 Personen aus der NationMS-Kohortenstudie über bis zu 8 Jahre

Barbara Gisevius¹, Marianne Tokic², Philip Lennart Poser¹, Anna Lena Fisse¹, Thomas Grüter¹, Achim Berthele³, Katrin Giglhuber³, Martina Flaskamp³, Vinzenz Fleischer⁴, Stefan Bittner⁴, Sergiu Groppa⁴, Felix Lüssi⁴, Antonios Bayas⁵, Sven G. Meuth⁶, Christoph Heesen⁷, Corinna Trebst⁸, Brigitte-Theresia Wildemann⁹, Florian Then Bergh¹⁰, Gisela Antony¹¹, Tania Kümpfel¹², Friedemann Paul¹³, Sandra Nischwitz¹⁴, Hayretin Tumanli¹⁵, Uwe Zettl¹⁶, Bernhard Hemmer³, Heinz Wiendl¹⁷, Frauke Zipp⁴, Nina Timmesfeld², Ralf Gold¹, Jeremias Motte¹, Anke Salmen¹

¹Neurologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ²Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ³Neurologie, Klinikum rechts der Isar der TU München, München, Deutschland; ⁴Neurologie, Rhine Main Neuroscience Network (rmn2), Universitätsklinik der Johannes Gutenberg Universität Mainz, Mainz, Deutschland; ⁵Neurologie, Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland; ⁶Neurologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Neurologie, Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁸Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ⁹Molecular Neuroimmunology Group, Neurologie, Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹⁰Neurologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; ¹¹Central Information Office of the German Competence Network of Multiple Sclerosis, Philipps Universität Marburg, Marburg, Deutschland; ¹²Institut für klinische Neuroimmunologie, Universitätsklinik, Ludwig-Maximilian-Universität München, München, Deutschland; ¹³Neurologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin; Experimental and Clinical Research Center and NeuroCure Clinical Research Center, Max Delbrueck Center for Molecular Medicine and Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ¹⁴Max Planck Institut für Psychiatrie, München, Deutschland; ¹⁵Neurologie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ¹⁶Neurologie, Sektion Neuroimmunologie, Universität Rostock, Rostock, Deutschland; ¹⁷Neurologie, Institut für Translationale Neurologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinik Münster, Münster, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) hat eine zunehmende weibliche Prädominanz. Geschlechtsspezifische Unterschiede sind für das Erkrankungsrisiko und den Verlauf beschrieben, mit höherer Schubaktivität bei Frauen, jedoch rascherer Behinderungsprogression bei Männern.

Die NationMS-Kohortenstudie untersuchte über 1200 MS-Betroffene bis zu 8 Jahre.

Ziele/Fragestellung: Bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in MS-Charakteristika, Akut- oder Langzeittherapie? Gibt es Assoziationen zwischen diesen Faktoren?

Methoden: Wir analysierten 1268 Studienteilnehmende der NationMS-Kohortenstudie mit früher schubförmig-remittierender MS (RRMS, inkl. klinisch-isoliertes Syndrom (KIS)). Die deskriptive Datenanalyse beschreibt nach biologischem Geschlecht getrennt Charakteristika des ersten Schubs (Symptomatik, Akuttherapie), des Erkrankungsverlaufs (*Expanded Disability Status Scale* (EDSS), Schubanzahl) und der ersten Immuntherapie (gruppiert, Tab. 1).

Häufigkeitsvergleiche erfolgten mittels Chi-Quadrat-Test. Ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Behinderungsprogression wurde mittels Cox-proportional-Hazards-Regression (Hazard ratio (HR), 95 %-Konfidenzintervall (95 %-CI); Referenz: weiblich), korrigiert für Alter und Therapiegruppe, analysiert. Eine logistische Regression untersuchte Einflussfaktoren für eine hocheffektive Therapie als Initialbehandlung (Odds ratio (OR), 95 %-CI).

Ergebnisse: Charakteristika der Studienteilnehmenden sind in Tabelle 1 dargestellt. Das Geschlechterverhältnis (Frauen:Männer) beträgt 2.4:1.

	Männlich (n=378)	Weiblich (n=890)
Alter bei Einschluss (Jahre, Median [min; max])	33.0 [18.0; 66.0]	32.0 [18.0; 75.0]
Beobachtungsdauer (Jahre, Median [min; max])	4.0 [0; 8.3]	3.9 [0; 8.2]
Erster Schub, n (%)		
- Monosymptomatisch	286 (75.7)	676 (76.0)
- Polysymptomatisch	92 (24.3)	214 (24.0)
Behandlung des ersten Schubs, n (%)		
- Keine	75 (19.8)	189 (21.2)
- Nur Steroide	291 (77.0)	672 (75.5)
- Steroide und Plasmaaustausch	4 (1.1)	16 (1.8)
- Fehlende Angabe	8 (2.1)	13 (1.5)
EDSS bei Einschluss (Median [min; max])	1.5 [0; 6.0]	1.5 [0; 6.0]
- Fehlende Angabe, n (%)	2 (0.5)	5 (0.6)
Erreichter Behinderungsgrad über den Beobachtungszeitraum, n (%)		
- Max. EDSS<3.0	54 (14.3)	157 (17.6)
- Max. EDSS≥3.0	1 (0.3)	0 (0)
- Fehlende Angabe		
Immuntherapie, n (%)		
- Keine Therapie über den Beobachtungszeitraum	88 (23.3)	226 (25.4)
- Erstbehandlung „Basistherapie“	266 (70.4)	603 (67.8)
- Erstbehandlung „Hocheffektive Therapie“	19 (5.0)	45 (5.1)
- Andere Therapien	5 (1.3)	16 (1.8)
Gesamtzahl Schübe (Median [min; max])	2 [1; 8]	2 [1; 14]
- Fehlende Angabe, n (%)	1 (0.3)	5 (0.6)

Tabelle 1: Charakteristika der Kohorte

EDSS - expanded disability status scale, max - Maximum, min - Minimum.

Basistherapie: Dimethylfumarat, Glatiramerolide, Interferon-beta, Teriflunomide.

Hocheffektive Therapie: Alemtuzumab, B-Zell-Depletion, Natalizumab, Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulatoren. Andere Therapien: Azathioprin, Cyclophosphamid, Daclizumab, intrathekales Triamcinolon, intravenöse Immunglobuline, Methotrexat, Mitoxantron, Studienmedikation. Es zeigen sich keine signifikanten Geschlechtsunterschiede in der Frequenz unbehandelter Personen (Tab. 1, $p=0.47$) oder der Zeit bis zum Erreichen eines EDSS ≥ 3.0 (HR (95 %-CI): 1.36 (0.97-1.90), $p=0.07$). Für eine hocheffektive Therapie als Initialbehandlung ist das Geschlecht kein signifikanter Faktor ($p>0.9$), die Eingangsdiaagnose (RRMS vs. KIS: OR (95 % CI): 2.26 (1.28-4.17), $p=0.006$), das Alter (0.95 (0.92-0.98), $p<0.001$) und der Einschluss-EDSS (1.79 (1.40-2.27), $p<0.001$) jedoch schon.

Schlussfolgerungen: Klinische Manifestation und Akutbehandlung des ersten Schubes zeigen keine Geschlechtsdifferenzen. Auch in der initialen Immuntherapie oder dem Erreichen einer moderaten Behinderung ergeben sich in dieser Analyse einer großen deutschen Kohorte mit einer medianen Beobachtungszeit von 4 Jahren keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Eine hocheffektive Ersttherapie wurde vor allem bei jüngeren Personen mit einem höheren EDSS eingesetzt.

233

Anwenderfreundlichkeit („Userexperience“) einer Digitalen Gesundheitsanwendung (DiGA) bei Patienten (n=581) mit Multipler Sklerose (MS) und Fatigue; Zwischenauswertung nach 6 Monaten

Arnfin Bergmann¹, Ulrich Kausch¹, Monika Köchling¹, Philip Van Hövell², Anastasia Wolf¹

¹NeuroTransData GmbH, Neuburg, Deutschland; ²Rewoso AG, Zürich, Schweiz

Hintergrund: Mit dem Inkrafttreten des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) am 19. Dezember 2019 wurde die *App auf Rezept* für Patientinnen und Patienten in die Gesundheitsversorgung eingeführt (§§ 33a und 139e Fünftes Buch Sozialgesetzbuch). Digitale Gesundheitsanwendungen (DiGA) sind eine nicht medikamentöse Therapieoption für Patienten in definierten Indikationen. Sie können von Ärzten und Psychotherapeuten verordnet werden

Ziele: Ziel des prospektiven multizentrischen Forschungsvorhabens war es, das Anwenderverhalten und die Beurteilung von einer DiGA, die speziell für Patienten mit Multipler Sklerose und Fatigue entwickelt wurde, zu untersuchen.

Fragstellung: Die vorliegende Arbeit untersuchte die Zufriedenheit und die Anwenderhäufigkeit der DiGA, zusammen mit den häufigsten Abbruchgründen nach einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten (Visite 1).

Methoden: 581 Patienten, die der vorgegebenen Indikation (MS und Fatigue) entsprachen, wurden eingeschlossen. Nach einem ausführlichen ärztlichen Gespräch mit dem Patienten, wurde die DiGA rezeptiert und daraufhin noch einmal durch speziell geschulte Medizinische Fachangestellte (MFA) über Rezepteinlösung und Anwendung beraten. Bei ihren routinemäßigen ärztlichen Vorstellungen wurden die Patienten zur DiGA befragt. Einen Monat nach der Verordnung, wurden die Patienten durch eine speziell geschulte MFA kontaktiert, um Probleme bezüglich der Rezepteinlösungen zu erfragen und den Patienten hier gegebenenfalls zu unterstützen.

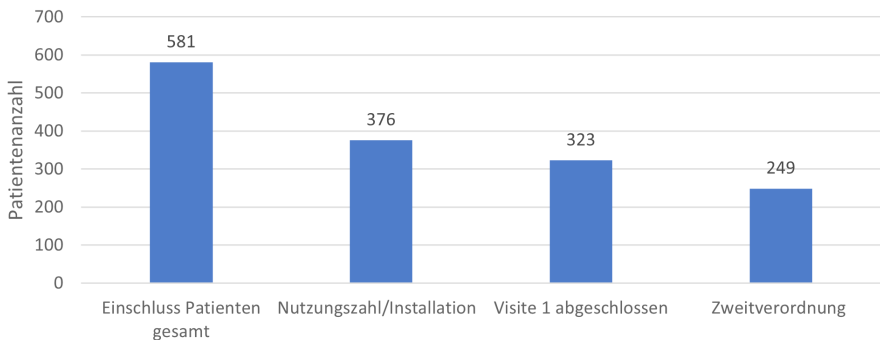


Abbildung 1: Übersicht der Patientenverteilung von Beginn bis zur ersten Visite nach 6 Monaten.

Ergebnisse: Die Patienten wurden hinsichtlich der Nutzungshäufigkeit, der Verbesserung ihrer Fatigue, ihrer Zufriedenheit mit der Anwendung und ihrer Weiterempfehlung befragt. Es stellte sich heraus, dass von 581 Patienten 376 die Anwendung starteten und 249 Patienten daraufhin eine weitere Verordnung nach drei Monaten wünschten. 18 % (n = 226) der Patienten gaben an, die Anwendung intensiv genutzt zu haben. 10 % (n = 217) gaben an, dass die Anwendung ihnen den Umgang mit Fatigue erleichtert habe und die Anwendung „eine ganze Menge half“ (Abb. 2), und 9 % (n = 215) waren sehr zufrieden mit der Anwendung und insgesamt würden 17 % (n = 217) sie definitiv weiterempfehlen. Die häufigsten Abbruchgründe waren das Ausbleiben der Wirksamkeit (25 von 79) und mangelnde Bereitschaft/Motivation (31 von 79, Abb. 3).

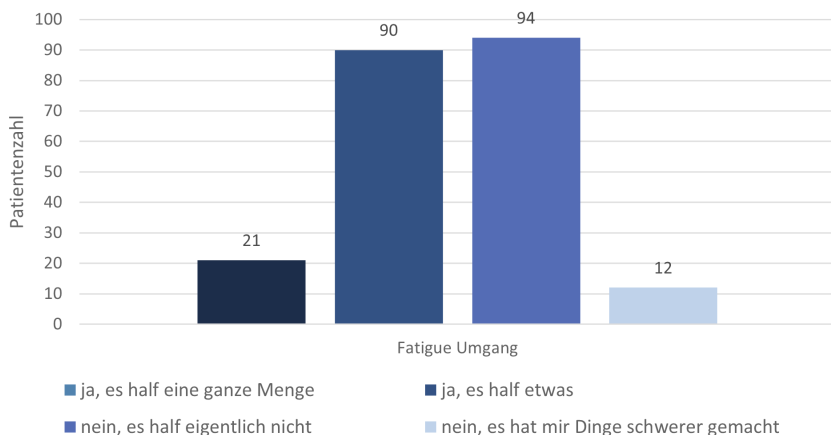


Abbildung 2: Auswirkung der DiGA auf den Umgang mit Fatigue.

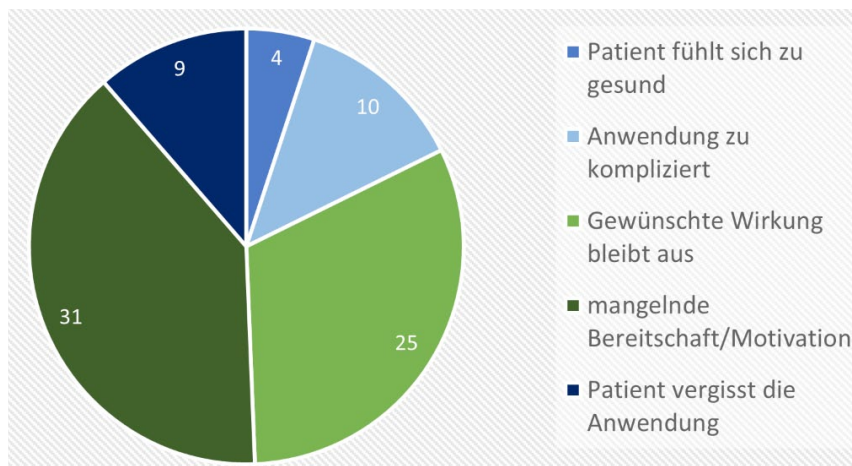


Abbildung 3: Abbruchgründe bei der DiGA-Nutzung.

Schlussfolgerungen: Bei DiGAs, aber auch bei Medikamenten ist das alleinige Rezeptieren der Verordnung nicht ausreichend. Um sicher zu stellen, dass diese auch von den Patienten angenommen und regelmäßig angewendet werden, muss in der Praxis ein entsprechendes unterstützendes Setting etabliert werden. Dabei ist es wichtig, den Patienten umfassend aufzuklären und ihm auch während der Anwendung routinemäßig (Recall) oder bei aufkommenden Fragen in Bezug auf Genehmigung durch die Krankenkassen, Installation und Anwendung zur Seite zu stehen. Zusätzlich sollte, um den Erfolg einer DiGA sicher zu stellen, sollten schon frühzeitig – vor Zulassung - Patienten und Verordner in die Entwicklung einbezogen werden. Die Anwenderfreundlichkeit und Einfachheit der Anwendung sind häufig entscheidender als die in Studien nachgewiesenen Wirksamkeit.

235

Clinical and vocational relevance of SDMT changes: 1-Year Follow-Up Results (Data) on the SDMT-PRO study population

Iris-Katharina Penner¹, Martin Mayr², Michael Lang³, Yekta Kus⁴, Veronika Eva Winkelmann⁴, Herbert Schreiber³

¹Inselspital, Universitätsspital Bern, Klinik für Neurologie, Bern, Schweiz; ²NeuroSys GmbH, Ulm, Ulm, Deutschland;

³Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis & Neuropoint Akademie, Ulm, Deutschland; ⁴Novartis Pharma GmbH, Clinical Research Neuroscience, Nürnberg, Deutschland

Background: Since cognitive problems may occur early in multiple sclerosis (MS) regular assessment of the cognitive status is recommended. The Symbol Digit Modalities Test (SDMT) is a validated, sensitive, widely used instrument to detect changes in cognitive processing speed and working memory and is part of BICAMS, the most widely used screening battery for neuropsychological deficits in multiple sclerosis (MS). A clinically meaningful change is actually defined as an 8-points difference in SDMT raw score (Weinstock et.al 2021) or a 10 % difference with respect to pretest values (Benedict et.al. 2017). The second essential part of the BICAMS is the Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R).

The combined application of these two tests has proven to be superior to the single application of the SDMT and showed the best agreement with the overall BICAMS score (Bätge et al. 2019). Whether and to which extent a clinically meaningful change in SDMT and BVMT-R translates into a relevant change in the every day and vocational functioning of patients has not been thoroughly investigated so far.

Aim: SDMT-PRO aims to evaluate the relevance of SDMT and BVMT-R changes on everyday life issues of patients with relapsing (RRMS) and secondary progressive MS (SPMS).

Methods: In total, 157 ambulatory RRMS and SPMS patients have been enrolled in the ongoing project. Patients' neuropsychological performance on SDMT and BVMT-R has been and will be assessed at baseline (T0), at 12 (T12) and 24 months (T24) follow-up, along with behavioral data collected from digitized patient-reported outcomes (PROs) by the PatientConceptApp at the respective time points. PROs are represented by fatigue (Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions/FSMC), mood (Hospital Anxiety and Depression Scale/HADS), vocational status (Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire/WPAI) and quality of life (Multiple Sclerosis Impact Scale/MSIS 29).

In addition, each of the PRO core dimensions (vocational status, fatigue, mood, cognition) will be continuously monitored throughout the study via the app by means of short ratings based on Visual Analog Scales (VAS).

Results: Recently presented baseline characteristics from the SDMT-PRO study population demonstrated that cognitive and mood deficits, fatigue and quality of life impairments are highly prevalent in both patient populations but even more pronounced in SPMS patients.

The present analysis will focus on 1-year-follow-up data from the SDMT-PRO cohort and elucidate how changes in cognitive function and fatigue may impact real-world quality of life and vocational status.

Discussion and Conclusion: Our study will provide further insights in how SDMT and BVMT-R changes translate into daily living and psychosocial functioning of patients with MS. We will hereby shed light on the ecological validity of changes in neuropsychological test results.

Longitudinal evaluation of elevated CSF-CXCL13 in a young female with Neuro-Behçet's disease

Deborah Katharina Erhart¹, Mahmoud Alkhatib¹, Tanja Fangerau¹, Hayretin Tumani¹, Makbule Senel¹
¹University of Ulm, Department of Neurology, Ulm, Deutschland

Background: Due to ongoing globalization and migration, Behçet's disease (BD) can no longer be referred to only as "Silk Road" disease. The pathophysiology of the vascular-inflammatory disease is still unclear. Main symptoms include recurrent oral and genital aphthae, uveitis, abdominal complaints, skin changes and migraine-like headaches. In about 9 % of cases, the nervous system may be involved (Neuro-Behçet's disease; NBD). A distinction is made between parenchymal and non-parenchymal (mainly sinus vein thrombosis) subtypes.

With regard to possible differential diagnoses such as multiple sclerosis, neuro-myelitis optica spectrum disorders (NMOSD), infectious meningoencephalitis and lymphoma, magnetic resonance imaging (MRI) and cerebrospinal fluid (CSF) analyses are the cornerstones of diagnostics. Treatment of NBD consists of high-dose intravenous glucocorticoids followed by oral maintenance therapy and immunosuppressants, e.g. azathioprine, mycophenolate or biologicals such as TNF-alpha inhibitors or rituximab.

Case report: A 17-year-old Syrian female patient presented multiple times in our hospital with recurrent oro-genital aphthae, migraine-like headaches, abdominal pain and neurological deficits, e.g. left subacute hemiparesis, right abducens palsy, hemihypaesthesia on the left. Repeated brain MRI revealed acute inflammatory, contrast-enhancing lesions involving left mesodiencephalic junction, right cerebellar peduncle and right pontomesencephalic junction. A first lumbar puncture (LP) revealed CSF pleocytosis (63 leukocytes/ μ l), moderately elevated protein levels (845 mg/dl), normal lactate with no evidence of oligoclonal IgG bands in the CSF or intrathecal immunoglobulin synthesis and high CSF CXCL13-levels (1150 pg/ml). Any virological/microbiological or CNS-autoantibody diagnostics remained unremarkable.

In the course, we added high-dose intravenous glucocorticoids to an anti-infective therapy. Under this combination therapy, the patient's symptoms were completely regressed. In synopsis of the typical MRI-findings with ponto-mesodiencephalic emphasis, as well as the CSF-findings, recurrent oro-genital aphthae and the presence of HLA-B51, a strong genetic association factor for BD, we assumed NBD with parenchymal involvement. She fulfilled the 2006 revised criteria of having a Behçet's disease. We added mycophenolate mofetil to a glucocorticoid maintenance therapy (20mg prednisolone/day). Since then, the patient has been clinically and radiographically stable. The longitudinal comparison of the CSF analyses showed a marked reduction in CXCL13 levels (71 pg/ml) under this treatment. The decrease in CXCL13 was greater and faster than the reduction in leukocyte count or total protein levels. Likewise, CXCL13-concentration correlated with clinical and radiological improvement, but also with deterioration.

Conclusion: The etiopathogenesis of NBD remains unclear. So far, an exaggerated activation of the innate and adaptive immune system with strong genetic association is assumed. In studies, NBD-patients showed significantly elevated CSF-levels of CXCL8, CXCL10, IL-6, IL-10 and interferon-gamma compared to non-inflammatory controls. In perivascular infiltrates, mononuclear cells were found. These cells are generally capable of producing the B- and T-helper lymphocyte chemoattractant CXCL13. To date, raised CXCL13-levels have not been described in NBD-patients. The highly elevated CXCL13-levels found in our patient at baseline, the dependence on clinical/radiological findings, and the marked decrease on therapy in longitudinal studies could make CXCL13 a possible surrogate marker.

243

Die Rolle von Infektionen & Impfungen für die Krankheitsaktivität von Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein Antikörper-assoziiierter Erkrankung

Carolin Schwake¹, Kaan Kasap¹, Thivya Pakeerathan¹, Ingo Kleiter^{1,2}, Tania Kümpfel³, Daniel Engels³, Vivien Häußler⁴, Marius Ringelstein^{5,6}, Orhan Aktas⁵, Martin Hümmert⁷, Corinna Trebst⁷, Julian Kretschmer⁷, Anne-Katrin Proebstel⁸, Ana Beatriz Ayroza Galvão Ribeiro Gomes⁹, Laila Kulsvehagen⁹, Mirjam Korporal-Kuhnke⁹, Sven Jarius⁹, Brigitte-Theresia Wildemann⁹, Makbule Senel¹⁰, Annette Walter¹¹, Felix Luessi¹², Clemens Gödel¹³, Florian Then Bergh¹³, Markus Kowarik¹⁴, Patricia Schwarz¹⁴, Leila Husseini¹⁵, Martin S. Weber¹⁵, Justina Dargvainiene¹⁶, Frank Leypoldt¹⁶, Klaus-Peter Wandler¹⁶, Refik Pul¹⁷, Markus Krämer¹⁸, Luisa Klotz¹⁹, Matthias Grothe²⁰, Alexander Winkelmann²¹, Patrick Schindler^{22,23}, Judith Bellmann-Strobl²³, Friedemann Paul^{22,23}, Ralf Gold¹, Ilya Ayzenberg¹

¹Klinik für Neurologie, St. Josef Hospital Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ²Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum für Multiple Sklerose Kranke, Berg, Deutschland; ³Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU-Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie, UKE Hamburg, Hamburg, Deutschland; ⁵Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; ⁶Klinik für Neurologie, Zentrum für Neurologie and Neuropsychiatrie, LVR-Klinikum, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ⁸Neurologische Klinik and Poliklinik und Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel, Department Neurologie, Biomedizin, und Klinische Forschung, Universitätsspital Basel, Universität Basel, Basel, Schweiz; ⁹Klinik für Neurologie, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹⁰Klinik für Neurologie, Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ¹¹Klinik für Neurologie, Klinikum Herford, Herford, Deutschland; ¹²Klinik für Neurologie, Universität Mainz, Mainz, Deutschland; ¹³Klinik für Neurologie, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; ¹⁴Klinik für Neurologie, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁵Klinik für Neurologie, Universität Göttingen, Göttingen, Deutschland; ¹⁶Institut für klinische Chemie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel/Lübeck, Deutschland; ¹⁷Klinik für Neurologie, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ¹⁸Klinik für Neurologie, Alfried Krupp Krankenhaus, Essen, Deutschland; ¹⁹Klinik für Neurologie, Universität Münster, Münster, Deutschland; ²⁰Klinik für Neurologie, Universität Greifswald, Greifswald, Deutschland; ²¹Klinik für Neurologie, Universität Rostock, Rostock, Deutschland; ²²Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²³Experimental and Clinical Research Center, Charité Universitätsmedizin Berlin, and Max Delbrueck Center for Molecular Medicine, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Für die Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein Antikörper-assoziierte Erkrankung (MOGAD) liegen im Vergleich zur Multiplen Sklerose nur wenig Kenntnisse über mögliche krankheits- bzw. schubauslösende Faktoren vor. Ein Auftreten von MOGAD in zeitlichem Zusammenhang mit einer Infektion oder Impfung wurde in Fallberichten (zuletzt insbesondere im Kontext von SARS-CoV-2-Impfungen) mehrfach beschrieben. Sowohl die Bedeutung von infektiösen Triggern als auch Impfungen wurde bei MOGAD bisher nicht systematisch untersucht.

Ziele: Die Analyse von impf-/infektassoziierter Krankheitsaktivität innerhalb einer umfangreichen multizentrischen MOGAD-Kohorte.

Fragestellung:

- Wie ist die Prävalenz von impf-/infektassozierten Schüben bei MOGAD?
- Liegt eine zeitliche Assoziation (≤ 6 Wochen) von akuten Infektionen/Impfungen mit der Erstmanifestation vor?
- Unterscheiden sich Krankheitsverläufe bei Patient:innen mit und ohne impf-/infektassoziierter Schubaktivität?

Methoden: Patient:innen wurden über die Neuromyelitis-optica-Studiengruppe (NEMOS) in Deutschland und einem weiteren Zentrum in der Schweiz rekrutiert. Die Diagnosestellung erfolgte an den entsprechenden Zentren. Angaben zu Schüben in zeitlichem Zusammenhang mit einer Infektion und/oder Impfung (≤ 6 Wochen) wurden fragebogengestützt retrospektiv erhoben (Studienzeitraum 01.01.2021 bis 01.03.2023).

Ergebnisse: Von den befragten $n=150$ MOGAD Patient:innen (66 % Frauen, medianes Alter 39J, range 19-84, 9 % Erstmanifestation im Kindesalter, mediane Krankheitsdauer 4.4J) erlitten insgesamt 39 % ($n=59$) niemals einen impf- und/oder infektassozierten Schub. Einen zeitlichen Zusammenhang zu einem Infekt gaben 27 % ($n=41/150$) sowie zu einer

Impfung 17 % (n=25/150) an. Alter bei Befragung und Erstmanifestation sowie Geschlecht unterschieden sich zwischen Betroffenen mit und ohne impf-/infektassoziierter Schubaktivität nicht. Bei den meisten infekts- (82 %) und impfassozierten Schüben (80 %) handelte es sich um die Erstmanifestation der Erkrankung.

Die Mehrheit der Patient:innen mit infektassoziierter Schubaktivität berichtete Atemwegsinfekte (27/41, 66 %), gefolgt von gastrointestinalen (5/41, 12 %), fieberhaften Infekten ohne Fokus (3/41 7 %), Harnwegs- (n=2, 5 %) und weiteren selteneren Infekten (n=4, 10 %).

Diphtherie/Pertussis/(Polio)/Tetanus (DP(P)T) Impfungen (10/25, 40 %) gingen einem impfassozierten Schub am häufigsten voraus, gefolgt von Grippe-, Hepatitis-B-Impfungen (jeweils n=4, 16 %) und vereinzelt anderen Impfungen (n=8, 32 %). Bei 16 Betroffenen mit impfassoziierter Erstmanifestation war der detaillierte Impfstoff bekannt. Interessanterweise erhielt die Mehrheit (10/16, 62.5 %) eine DP(P)T Impfung, 2/16 (12.5 %) eine Impfung gegen SARS-CoV-2 und der Rest jeweils eine andere Impfung.

Patient:innen mit impfassozierten Schüben hatten eine signifikant höhere mediane jährliche Schubrate (0.7 vs. 0.4, $p=0.044$) ohne Assoziation zu einem bestimmten Schubtyp und ohne Unterschied im medianen Follow-up im Vergleich zur restlichen Kohorte (3.7 vs. 4.3J, $p=0.349$). Die Schubrate bei Betroffenen mit und ohne infektassoziierter Krankheitsaktivität unterschied sich nicht (0.3 vs. 0.5, $p=0.133$) bei ebenfalls ähnlichem medianen Follow-Up (4.0 vs. 4.8J, $p=0.863$). Bei Erstmanifestation traten Myelitiden im Zusammenhang mit einer Infektion signifikant häufiger auf als in der restlichen Kohorte (50 % vs. 28 %, $p=0.032$) und führten zu einer signifikant kürzeren Gehstrecke in dieser Gruppe (Median 350m vs. 1000m, $p=0.029$).

Schlussfolgerungen:

- Infekte und Impfungen scheinen bei der MOGAD Erstmanifestation, als möglicher auslösender Faktor, eine größere Rolle zu spielen als für spätere Schübe.

- Es ergeben sich Hinweise auf eine Assoziation zwischen einer stattgehabten Infektion mit dem Auftreten einer Myelitis mit konsekutiv höherer Gehbehinderung.

Eine potenzielle Assoziation einer MOGAD mit Impfungen muss in größeren und idealerweise prospektiven Studien re-evaluiert werden.

246

Deep characterization of immune checkpoint inhibitor associated polyneuropathies in blood and cerebrospinal fluid

Louisa Müller-Miny¹, Svea Haessner¹, Michael Heming¹, Andreas Schulte-Mecklenbeck¹, Heinz Wiendl¹, Oliver Grauer¹, Gerd Meyer zu Hörste¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland

Background: While immune checkpoint inhibitors (ICI) have revolutionized cancer therapy, they come with a severe risk of immune related adverse events (irAE). Neurological irAE often manifest as immune checkpoint inhibitor associated polyneuropathy (ICI PNP) with rapidly progressive and severe sequelae similar to Guillain-Barré syndrome (GBS).

Objective: We aimed to identify disease-specific mechanisms of immune checkpoint inhibitor associated neurological irAE by studying the immune cell composition. We sought to distinguish one of neurological irAE most frequent manifestations, ICI PNP, from other differential diagnosis.

Methods: Using retrospective collection of flow cytometry data, we investigated the immune cell composition of paired cerebrospinal fluid (CSF) and blood samples of neurological irAEs (n=11) with non-neurological irAEs (n=7) or no irAE (n=8). We then compared patients with ICI PNP patients (n = 8) with a confirmed cerebral tumor progression (n = 7) and GBS (n = 7). We additionally deeply characterized CSF and blood of one patient with ICI PNP with single cell RNA sequencing.

Results: We detected a disease-specific cellular composition of CSF cells of neurological irAE patients. T cells increased in proportion and were strongly activated only in the CSF specific of neurological irAE patients but not in the CSF of other irAE ($p=0.0006$). ICI PNP patients showed significant differences in the CD4⁺ ($p=0.006$) and CD8⁺ ($p=0.002$) T cell activation compared to GBS patients. T cells in the CSF exhibited a unique transcriptional profile in one ICI PNP patient.

Conclusion: Strong T cell activation in the CSF thus only occurs when T cell-mediated irAE affect the nervous system. The organ specificity of ICI-autoimmunity may thus not only be determined by tumor type, but also by the site of T cell disinhibition. This provides a clinically relevant biomarker that can distinguish ICI PNP from differential diagnosis and possibly guide further treatment decisions.

263

Clinical Outcomes of COVID-19 Infection Among Patients with NMOsD Receiving Inebilizumab Treatment in the N-Momentum Trial and Safety Database in the United States

Friedemann Paul¹, Mary Rensel², Sean Pittcock³, Aram Zabeti⁴, Ho Jin Kim⁵, Bruce Cree⁶, Derrick Robertson⁷, Kristina Patterson⁸, Qing Li⁸, Quinn Dinh⁸, Michael Levy⁹

¹Experimental and Clinical Research Center, Max Delbrück Center for Molecular Medicine and Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Other; ²Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, United States; ³Mayo Clinic, Rochester, United States; ⁴University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, United States; ⁵Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Goyang, Korea, Rep. of South; ⁶UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, University of California San Francisco, San Francisco, United States; ⁷University of South Florida, Morsani College of Medicine, Tampa, United States; ⁸Horizon Therapeutics plc, Deerfield, United States; ⁹Harvard Medical School, Boston, United States

Background: Inebilizumab is an anti-CD19, B-cell-depleting monoclonal antibody approved for the treatment of patients with aquaporin-4-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOsD). Although immunoglobulin and B-cell levels are decreased with inebilizumab, patients receiving long-term treatment did not show an increased risk of infections.¹

Objectives: To describe the risk and outcomes of COVID-19 infection in patients receiving inebilizumab.

Methods: Adverse reaction reports of COVID-19 infections were analyzed for participants receiving inebilizumab in the N-Momentum clinical trial during the COVID-19 pandemic (overlapping period of March–November 2020) and in a post-approval safety database (data cutoff: July 31, 2022) in the United States (US).

Results: In all, confirmed COVID-19 infections were reported in 17 inebilizumab-treated patients with NMOsD (women, $n=15$; unknown, $n=2$) from March 2020 to July 2022. Median (range) age was 57 (32–68) years ($n=15$). Among 182 participants in N-Momentum, 2 COVID-19 infections were reported between March and November 2020, prior to vaccine availability. The incidence rate was 0.024 (E/PY). In the safety database, 15 events were reported as of July 31, 2022. Median inebilizumab exposure was 123 days (range 10–2379 days, $n=11$) from first infusion to COVID-19 diagnosis. Of the 17 events, 10 were reported as serious. COVID-19 vaccination status was not known. Five patients had pneumonia. Of 10 patients with known outcomes, 6 were reported as “recovered/resolved,” 2 were not recovered/resolved at the time of reporting, and 2 died. The deaths included a 62-year-old patient in Peru who died in May 2020 before vaccine availability with possible COVID pneumonia and possible renal failure; the patient received antibiotics, hydroxychloroquine, and ivermectin.

The second was a 32-year-old patient in the US who died in February 2021; was possibly partially vaccinated; had a history of obesity, deep vein thromboembolism (DVT), and sickle cell trait; and was treated for possible COVID pneumonia complicated by pulmonary embolism (PE) with acute cor pulmonale. Inebilizumab treatment was reported as not changed in 3 patients and discontinued in 1 patient; action was unknown for the rest.

Conclusions: In a 28-month period, a low incidence of COVID-19 infections was reported in patients with NMOSD receiving inebilizumab in the trial and in clinical settings in the US. All cases reported to the safety database were included. Because of the nature of reporting, milder COVID cases might be underreported. Vaccination status and comorbidities of these patients are being investigated. Of the 2 fatalities, 1 was unvaccinated and treated with non-FDA-approved therapy; the other had a history of DVT and was complicated by PE.

Reference: 1. Greenberg et al. *Int J MS Care*. 2021;23(suppl 2):18. Abstract DMT14.

Disclosures: This study was sponsored by Horizon Therapeutics. Medical writing and editorial support were provided by Naina Barretto of Horizon Therapeutics and by MedThink SciCom under the direction of the authors and funded by Horizon Therapeutics.

266

Rezidivierende aseptische Meningitiden nach Einnahme von Amoxicillin/Clavulansäure

Thilo Hell¹, Max Nedelmann¹

¹Regio Klinik Pinneberg, Klinik für Neurologie, Pinneberg, Deutschland

Rezidivierende aseptische Meningitiden sind ein Phänomen, das vor allem in Verbindung mit dem Herpes-simplex-Virus Typ 2 unter dem Namen *Mollaret-Meningitis* bekannt ist. Zu den weiteren, selteneren, Entitäten zählt die *drug-induced aseptic meningitis* (DIAM), die durch diverse Medikamente ausgelöst werden kann unter der Gefahr eines Rezidivs bei erneuter Einnahme.

Wir berichten im Folgenden über einen Patienten mit mehrfach rezidivierenden Meningitiden, die sich letztlich als medikamenteninduziert diagnostizieren ließen. Ein 66-jähriger Patient stellte sich nach HNO-ärztlicher Einweisung aufgrund von Kopfschmerzen und Fieber vor.

In der Woche zuvor war eine Parotitis mit Amoxicillin/Clavulansäure behandelt worden. Während die Schwellung sich zurückgebildet habe, sei es zunehmend zu Fieberschüben und stärksten Kopf- und Ohrenschmerzen gekommen. Die klinisch-neurologische Untersuchung sowie die Routine-Laboruntersuchungen verblieben unauffällig; die Liquordiagnostik erbrachte eine Pleozytose von 49 Zellen/ μ l mit lymphomonozytärem Zellbild mit einzelnen Eosinophilen, eine normwertige Glukosekonzentration und ein Gesamteiweiß von 723 mg/l, sodass wir die Diagnose einer Meningitis stellten.

Die Suche nach gängigen Erregern mittels PCR-Panel oder intrathekaler Antikörpersynthese blieb ergebnislos. Auffällig war, dass die beschriebene Episode die vierte bei unserem Patienten darstellte. Zweimal zuvor war er in unserem Hause behandelt worden, einmal unter der Auffassung einer Sinusitis (bei allerdings vergleichbaren Symptomen; keine Liquoranalyse), einmal einer Meningitis ohne klare Zuordnung, bei der wir aufgrund eines leichtgradig erhöhten VZV-Titers, bei allerdings negativer PCR eine mögliche VZV-Meningitis diskutiert hatten.

Der weitere Liquorbefund hatte zur aktuellen Episode vergleichbare Ergebnisse erbracht (Tabelle 1).

Eine dritte Episode hatte zur Aufnahme in einem weiteren Krankenhaus mit Diagnose einer aseptischen Meningitis geführt. Eine erneute gezielte Anamnese ergab dann, dass jeweils kurz zuvor Amoxicillin eingenommen worden war.

Nach Literaturrecherche konnten wir die Diagnose einer DIAM durch Amoxicillin/Clavulansäure stellen, sodass die zuvor begonnene Therapie mit Aciclovir beendet wurde. Die klinische Symptomatik war nach Absetzen des Antibiotikums innerhalb weniger Tage regredient.

	2015	2018	2021	2022
Zellzahl, / μ l	?	154	81	49
Eiweiß, mg/l	?	1050	770	723
Glukose, mg/dl	?	61	62	63
Zellbild	?	L, M, E	?	L, M, E
Oligoklonale Banden	?	negativ	negativ	negativ

Tabelle 1: Liquorbefunde der einzelnen Episoden der drug-induced aseptic meningitis.

Anmerkung: ? = nicht analysiert, L = Lymphozyten, M = Monozyten, E = Eosinophile.

Eine DIAM stellt eine seltene unerwünschte Arzneimittelwirkung dar. Die Diagnosestellung bedarf des Ausschlusses gängigerer Ätiologien. Verschiedene Medikamente, insbesondere NSAR, Immunglobuline, Antibiotika, Impfstoffe, Antikonvulsiva und intrathekale Antimetabolite, wurden als Auslöser beschrieben. Derzeit ist die aseptische Meningitis mit nicht bekannter Häufigkeit als Nebenwirkung in der Fachinformation von Amoxicillin/Clavulansäure gelistet. Der Pathomechanismus der DIAM ist nicht vollständig verstanden.

Eine derzeit vertretene Hypothese ist eine Hypersensitivität durch eine T-Zell-vermittelte Typ-IV- oder antikörpervermittelte Typ-III-Reaktion. Im Zellbild unseres Patienten interessant ist das wiederkehrende Auftreten von Eosinophilen mit derzeit unklarer Bedeutung, was jedoch für DIAM vorbeschrieben ist und einer eosinophilen Hypersensitivität im Rahmen einer Typ-IV-Th2-Reaktion entsprechen könnte. Der Schlüssel zur Diagnose war die akkurate Medikationsanamnese und das Hinterfragen des Nebenwirkungsprofils eines gängigen Medikaments.

Die von uns ebenfalls in Betracht gezogene *Mollaret-Meningitis* war bei wiederholt negativem Erregernachweis unwahrscheinlich. Eine Impfung gegen VZV war zwischenzeitlich erfolgt. Insgesamt unterstreicht der Fall die Notwendigkeit der Medikamentenanamnese bei nicht vollständig verstandener aseptischer Meningitis.

Effect of Inebilizumab on Vaccine-Generated Antibody Titers in NMOSD Participants: Results From N-MOmentum Study

Hans-Peter Hartung^{1,2,3}, Brian Weinshenker⁴, Sean Pittock⁵, Jeffrey L. Bennett⁶, Michael Smith⁷, Nanette Mittereder⁷, William Rees⁷, Daniel Cimbora⁷, Kristina Patterson⁷, Friedemann Paul⁸, Romain Marignier⁹, Dean Wingerchuk¹⁰, Gary Cutter¹¹, Ari Green¹², Ho Jin Kim¹³, Kazuo Fujihara¹⁴, Michael Levy¹⁵, Orhan Aktas¹, Bruce Cree¹⁶

¹Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Other; ²Brain and Mind Centre, University of Sydney, Sydney, Australia; ³Department of Neurology, Medical University Vienna, Vienna, Österreich; ⁴University of Virginia, Charlottesville, United States; ⁵Mayo Clinic and Center for MS and Autoimmune Neurology, Rochester, United States; ⁶University of Colorado School of Medicine, Anschutz Medical Campus, University of Colorado, Aurora, United States; ⁷Horizon Therapeutics, Gaithersburg, United States; ⁸Experimental and Clinical Research Center, Max Delbrück Center for Molecular Medicine and Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Other; ⁹Service de Neurologie, Sclérose en Plaques, Pathologies de la Myéline et Neuroinflammation, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France; ¹⁰Department of Neurology, Mayo Clinic, Scottsdale, United States; ¹¹University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States; ¹²UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology and Department of Ophthalmology, University of California San Francisco, San Francisco, United States; ¹³Department of Neurology, Research Institute and Hospital of National Cancer Center, Goyang, Korea, Rep. of South; ¹⁴Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima Medical University and Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Center, Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience, Koriyama, Japan; ¹⁵Department of Neurology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, United States; ¹⁶UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, University of California San Francisco, San Francisco, United States

Background: Inebilizumab (INEB), a selective anti-CD19 B-cell–depleting monoclonal antibody, is approved for treatment of adults with aquaporin-4–seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD).¹

A robust depletion of circulating B-cells impacting NMOSD was observed within 4 weeks of INEB treatment in the phase 2/3 N-MOmentum trial (NCT02200770) and maintained ≥ 4 years with continued dosing every 6 months.²

This post hoc analysis assessed whether selective B-cell depletion over the long term affects antibody titers from prior measles, mumps, rubella, varicella-zoster, and tetanus toxoid vaccinations.

Objectives: To determine the impact of long-term depletion of CD19+ B-cells on childhood vaccine-generated humoral responses in participants from N-MOmentum.

Methods: Participants received INEB (300 mg, intravenous) or placebo (PBO, 3:1 randomization) on days 1 and 15 of the 28-week randomized controlled period and then every 6 months during the optional open-label period.³

Measles, mumps, rubella, and varicella IgG levels were measured in a central laboratory via sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. Anti-tetanus toxoid IgG levels were measured in a central laboratory via enzyme immunoassay. The median percent change from baseline (CFB) at week 156 was evaluated for measles, mumps, rubella, and varicella; all IgG mg/dL and tetanus toxoid IgG IU/mL.

Results: The median (min, max) percent CFB to week 156 for measles was 3.4 % (-97.1, 204.7; n=7) for INEB and -5.4 % (-92.7, 69.2; n=10) for PBO. Mumps median (min, max) percent CFB was 5.9 % (-59.3, 158.2; n=47) for INEB and 11.3 % (-26.1, 94.8; n=12) for PBO. Rubella median (min, max) percent CFB was 3.9 % (-69.2, 204.1; n=55) for INEB and -19.7 % (-86.1, 111.1; n=15) for PBO. Varicella median (min, max) percent CFB was 9.6 % (-86.3, 280.6; n=40) for INEB and 11.5 % (-25.9, 133.6; n=13) for PBO. Tetanus toxoid median (min, max) percent CFB was -1.0 % (-92.9, 160.7; n = 65) for INEB and -17.2 % (-61.3, 45.2; n=20) for PBO. The IgG levels decreased over the study duration with a median (min, max) decrease of -13.2 % (-81.1 %, 21.8 %) at week 52 ($P=0.005$) and -20.5 % (-81.1, 21.8) at week 156 ($P=0.0004$) for INEB participants.

Conclusions: Vaccine titers did not show a meaningful reduction after 3.5 years of INEB treatment even with nearly complete peripheral B-cell depletion throughout this period.

Reference: 1. UPLIZNA® [package insert]. Deerfield, IL: Horizon Therapeutics USA, Inc; 2021. 2. Rensel et al. *Mult Scler.* 2022;28:925-932. 3. Cree et al. *Lancet.* 2019;394:1352-1363.

Disclosure: This study was sponsored by Horizon Therapeutics. Editorial assistance was provided under the direction of the authors by MedThink SciCom and funded by Horizon Therapeutics.

277

Diagnostischer Algorithmus zur Detektion von Myositis als Grunderkrankung bei Patienten mit Dysphagie ungeklärter Ätiologie

Bendix Labeit¹, Thalia Grond², Achim Beule², Maik Boehmer², Christian Thomas², Paul Muhle², Inga Claus², Malte Roderigo², Claudia Rudack², Heinz Wiendl², Rainer Dziewas³, Tobias Warnecke³, Sonja Suntrup-Krueger²

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ³Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland

Hintergrund: Idiopathische entzündliche Myopathie (IIM), auch Myositis genannt, kann sich mit Dysphagie als führendem oder einzigem Symptom manifestieren. In solchen Fällen stellt die differentialdiagnostische Abklärung oftmals eine Herausforderung dar, insbesondere in Fällen, in denen die serologischen und elektromyographischen Befunde nicht weitgehend sind.

Ziele: Optimierung der Stufendiagnostik von Patienten mit Dysphagie ungeklärter Ätiologie.

Fragestellung: In dieser Beobachtungsstudie wird ein diagnostischer Algorithmus vorgeschlagen, um IIM als Grunderkrankung für ungeklärte Dysphagie zu identifizieren.

Methoden: Über einen Zeitraum von 4 Jahren wurde Patienten mit ungeklärter Dysphagie eine diagnostische Abklärung gemäß einem spezifischen Algorithmus angeboten: Das Störungsmuster der Dysphagie wurde durch instrumentelle Diagnostik (Flexible Endoskopische Evaluation des Schluckens [FEES], Videofluoroskopie, hochauflösende Manometrie) charakterisiert. Patienten mit einem IIM-kompatiblen Dysphagiestörungsmuster wurden weiterer IIM-fokussierter Diagnostik unterzogen, darunter Ganzkörpermuskel-MRT, Elektromyographie, CK-Blutspiegel, IIM-Antikörperpanel und als letztem diagnostischen Schritt einer Muskelbiopsie. Muskelbiopsien wurden von klinisch betroffenen Muskeln entnommen. In Fällen, in denen keine anderen Muskelgruppen Auffälligkeiten gezeigt hatten, wurde die cricopharyngeale Muskulatur biopsiert.

Ergebnisse: 72 Patienten zeigten eine mit IIM kompatible Dysphagie als führendes oder einziges Symptom. Als Ergebnis des spezifischen diagnostischen Algorithmus wurde bei 19 dieser Patienten eine IIM nach den Kriterien der European League Against Rheumatism diagnostiziert. 18 Patienten erhielten aufgrund der Diagnose eine immunmodulatorische Therapie. Von 10 Patienten mit Verlaufsuntersuchung der Schluckfunktion verbesserte sich die Dysphagie bei 3 Patienten nach der erkrankungsspezifischen Therapie, während sie bei 6 Patienten stabil blieb.

Schlussfolgerungen: IIM stellt eine potenziell behandelbare Ätiologie bei Patienten mit ungeklärter Dysphagie dar. Der in dieser Studie vorgestellte diagnostische Algorithmus kann dazu beitragen, Patienten mit IIM-kompatiblen Dysphagiestörungsmustern zu identifizieren und diese Patienten weiteren IIM-fokussierten diagnostischen und therapeutischen Verfahren zuzuführen.

Novel insights into the genetic architecture of intrathecal IgG synthesis in patients with MS

Albert Pukaj¹Klinikum rechts der Isar der TU MünchenKlinik und Poliklinik für NeurologieMünchenDeutschland, Adil Harroud², Sinéad Moylett³, Steffan Daniel Bos³, Benedicte Dubois³, Klementy Shchetynsky⁵, Kimmo Pääkkönen⁶, Chris Cotsapas⁵, Janna Saarela^{6,7}, An Goris³, Hanne-Cathrin Flinstad Harbo⁶, Sergio E Baranzini⁸, Ingrid Kockum⁹, Bernhard Hemmer^{1,10}, Christiane Gasperi¹

¹Technische Universität München, TUM School of Medicine, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland; ²McGill University, Montreal Neurological Institute, Department of Neurology and Neurosurgery, Montreal, Canada; ³KU Leuven, Department of Neurosciences, Laboratory for Neuroimmunology, Leuven, Belgium; ⁴University of Oslo, Oslo University Hospital, Department of Neurology, Oslo, Norway; ⁵Yale University, Yale School of Medicine, Department of Neurology, New Haven, CT, United States; ⁶University of Helsinki, Institute for Molecular Medicine Finland, HiLIFE, Helsinki, Finland; ⁷University of Oslo, Center for Molecular Medicine Norway, Oslo, Norway; ⁸University of California, UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, CA, United States; ⁹Karolinska Institutet and Centrum for Molecular Medicine, Karolinska University Hospital, Department of Clinical Neuroscience, Stockholm, Sweden; ¹⁰Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland

Background: Intrathecal synthesis of immunoglobulin G (IgG) is commonly observed in patients with multiple sclerosis (MS) and can be quantitatively assessed by calculation of the IgG index. The IgG index has been shown to remain relatively stable over a patient's disease course even under disease modifying therapy which suggests genetic contribution. Previous studies could identify two genetic regions associated with intrathecal IgG synthesis in MS: the major histocompatibility (MHC) region on chromosome 6 and the immunoglobulin heavy chain constant (IGHC) locus on chromosome 14. However, deeper understanding of the underlying genetic architecture including effects of low frequency variants remain lacking.

Aim: Investigating the genetic architecture of intrathecal IgG synthesis in MS using the largest available dataset so far.

Scientific question: Investigation of genetic factors contributing to quantitative intrathecal IgG synthesis in patients with MS besides known associations.

Methods: Our discovery cohort comprised 3958 individuals with MS from the MultipleMS dataset with available phenotypic and genotyping data from five European centers. We performed GWAS using linear and logistic regression models adjusting for sex, population structure, and age at and year of lumbar puncture. The logistic model required binarization of IgG indices by categorizing patients with (IgG index ≥ 0.7) or without (IgG index < 0.7) quantitative intrathecal IgG synthesis. The discovery cohort was stratified by center and genotyping platform and analyzed independently, followed by a fixed-effect meta-analysis.

To investigate the previously associated but scarcely genotyped IGHG locus the analysis was repeated on a separately imputed MultipleMS dataset with sufficient coverage of the chromosome 14 region ($n=1428$ patients). The replication cohort consisted of 215 patients with MS from Munich, analyzed in similar fashion.

Results: We detected two independent genome-wide significant association signals on chromosome 6. The strongest associated lead variant was rs3135461 ($p_{\text{LinReg}}=6.79 \times 10^{-31}$, $p_{\text{LogReg}}=3.91 \times 10^{-23}$) – showing linkage disequilibrium (LD) with the previously reported IgG-associated variant rs6457617 ($r^2=0.42$) and the tag variant for HLA allele HLA-DRB1*15:01 (rs3135388, $r^2=0.65$), the major genetic MS risk factor. The second association signal on chromosome 6 is novel and located outside of the MHC region. The lead variant rs844586 ($p_{\text{LogReg}}=1.48 \times 10^{-8}$) is intronic to *SAMD5*, exhibiting a minor allele frequency of 0.03. We successfully replicated this association in the independent cohort ($p_{\text{rep}}=0.026$, $p_{\text{joint}}=3.39 \times 10^{-09}$) and observed a weaker association using the linear model ($p_{\text{LinReg}}=1.85 \times 10^{-05}$).

We could replicate the previously identified set of signals at the *IGHC* locus with lead variant rs1407 ($p_{\text{LinReg}}=3.80 \times 10^{-11}$) showing LD of $r^2=0.6-0.9$. We further found suggestive evidence for a second – yet unreported - independent association signal at this locus (rs148746585, $p_{\text{LinReg}}=3.20 \times 10^{-5}$).

Conclusions: We report genetic contributions to intrathecal IgG synthesis in MS on the largest data set analyzed so far and identified a novel genetic variant intronic to *SAMD5* as well as a novel suggestive association signal at the *IGHC* locus. We found evidence for a previously unreported variant in LD with the HLA-DRB1*15:01 tag variant showing the strongest association at the MHC locus. Further analyses will be performed to functionally characterize the new association and investigate genetic contributions to intrathecal IgG synthesis in other neurological diseases.

281

Klinische Charakteristika von Patient:innen mit Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierten Erkrankungen (MOGAD) im NEMOS-Register

Vivien Häußler^{1,2}, Carolin Schwake³, Daniel Engels⁴, Orhan Aktas⁵, Judith Bellmann-Strobl⁶, Achim Berthele⁷, Joachim Havla⁸, Martin Hümmert⁹, Sven Jarius⁹, Matthias Kaste¹⁰, Ingo Kleiter¹¹, Luisa Klotz¹², Lisa Lohmann¹², Friedemann Paul⁶, Marius Ringelstein⁵, Patrick Schindler⁶, Makbule Senel¹³, Jan-Patrick Stellmann¹, Florian Then Bergh¹⁴, Daria Tkachenko⁹, Corinna Trebst⁹, Hayrettin Tumanli¹³, Annette Walter¹⁵, Brigitte-Theresia Wildemann⁹, Ilya Aizenberg³, Tania Kümpfel⁴

¹Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ²INIMS, Hamburg, Deutschland;

³Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ⁴Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut für Klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁶NeuroCure Clinical Research Center Charité, Berlin, Deutschland; ⁷Klinikum rechts der Isar der TU München - Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland; ⁸Medizinische Hochschule Hannover (MHH) Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Heidelberg, Molekulare Neuroimmunologie, Heidelberg, Deutschland; ¹⁰Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch, Sande, Deutschland; ¹¹Marianne-Strauss-Klinik, Klinik für Neurologie, Berg, Deutschland; ¹²Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland; ¹³Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm - Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ¹⁴Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ¹⁵Neurologische Klinik, Herford, Deutschland

Hintergrund: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper (MOG-IgG)-assoziierte Erkrankungen (MOGAD) stellen eine eigene Krankheitsentität dar und sind von den Neuromyelitis-Optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und der klassischen Multiplen Sklerose (MS) abzugrenzen. Sie sind ähnlich wie die NMOSD häufig charakterisiert durch das schubförmige Auftreten ein- oder beidseitiger Optikusneuritiden (ON) und langstreckiger und/oder kurztreckiger transverser Myelitiden (TM). Es kann aber auch zu Hirnstammsyndromen, ADEM (akute disseminierte Encephalomyelitis) und kortikalen Enzephalitiden kommen. Die Neuromyelitis-Optica-Studiengruppe (NEMOS) erfasst deutschlandweit seit über 10 Jahren Patient:innen mit NMOSD und MOGAD in einem prospektiven Register

Ziele: Beschreibung der klinischen Charakteristika von Patient:innen mit MOGAD im NEMOS Register.

Methoden: Retrospektive multizentrische Analyse von MOGAD-Patient:innen aus 13 Zentren der nationalen Kohorte des NEMOS-Register, die im Zeitraum von Oktober 2016 bis Oktober 2022 eingeschlossen wurden.

Ergebnisse: Es wurden 165 Patient:innen (61,2 % weiblich, mittleres Alter 39,1 Jahre bei Einschluss) aus der NEMOS-Datenbank in die Analysen eingeschlossen. Das mittlere Erkrankungsalter lag bei 34,2 Jahren und das prospektive follow-up für die eingeschlossenen Patient:innen bei 1,9 Jahren. MOG-IgG wurde bei 81,8 % der Patient:innen mittels eines Zell-basierten-Assays gemessen.

Die meisten Patient:innen präsentierten sich initial mit einer ON (49,1 %), gefolgt von TM (25,5 %) und gleichzeitiger ON und TM (6,7 %). Kortikale Enzephalitiden traten initial nur bei 5 Patient:innen (3,0 %) auf. Bislang zeigt sich bei 63 (47,1 %) der Patient:innen ein monophasischer Verlauf, wobei der follow-up seit Manifestation dieser Patient:innen nur 2,6 Jahre beträgt.

Im Gegensatz dazu steht der follow-up der Patient:innen mit mehr als einem Schubereignis mit 10,1 Jahren. Co-morbide Autoimmunerkrankungen wurden bei 32 (19,4 %) Patient:innen erfasst. Daten zur Art und Häufigkeit der verwendeten Immuntherapien und zum Erkrankungsverlauf werden aktuell ausgewertet und werden bei dem DGN-Kongress präsentiert.

Schlussfolgerungen: Die MOGAD-Kohorte im NEMOS-Register bietet die Möglichkeit für langfristige Verlaufsuntersuchungen des Erkrankungsverlaufes sowie Analysen der angewendeten Immuntherapien in Deutschland, aber auch für Untersuchungen hinsichtlich Lebensqualität und Versorgung. Hierdurch können gezielt Therapieempfehlungen erarbeitet werden mit der Perspektive, die Versorgung von Patient:innen mit MOGAD in Deutschland zu verbessern.

286

Physical activity and diet influence brain metabolism and structure in a region-specific manner

Anne Ladwig^{1,2,3} Deutschland, Anna-Lena Cremer², Johannes Romer³, Valentina Zimmermann³, Stefan Blaschke³, Maria A. Rüger³, Klarissa Hanja Stuermer¹, Gereon R. Fink³, Claus Brandt^{2,4}, Michael Schroeter³, Heiko Backes²

¹University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Neurology, Kiel, Deutschland; ²Max Planck Institute for Metabolism Research, Köln, Deutschland; ³University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Köln, Deutschland;

⁴University of Copenhagen, Rigshospitalet, Centre of Inflammation and Metabolism/Centre for Physical Activity Research (CIM/CFAS), Copenhagen, Denmark

Background: Lifestyle is critical for health and lifespan. A healthy diet and exercise attenuate the risk of cardiovascular disease, cancer, and neurodegeneration by reducing meta-inflammation. In contrast, an unhealthy “western” lifestyle consisting of physical inactivity and a hypercaloric diet is becoming increasingly common. Microglia and astrocyte activation function as CNS pathology sensors but their activation may also reflect unhealthy environmental conditions. Environmentally triggered glia activation and neuronal dysfunction foster each other in a feed-forward manner.

Goal: To assess the CNS’s region-specific metabolic and glial responses to high-fat diet and physical activity.

Methods: Male mice were housed in an enriched environment (EE) with the opportunity for voluntary wheel running/physical activity present or under control conditions (CC) with high-fat (HFD) or normal chow diet (NCD). One week before, one day, and five weeks after the start of the intervention, we assessed glucose metabolism via [18F]FDG -PET. During weeks 6 – 8, metabolic (glucose and insulin tolerance tests) and behavioral tests (phenomaster, open-field test) were conducted.

After 8 weeks, mice were sacrificed, and brains were collected for immunohistochemical analysis. Principal component analysis and correlation analyses were performed to assess the individual influences of environment, diet and cluster parameters in a region-specific manner.

Results: Firstly, we found that while physical activity protected from obesity during HFD, glucose intolerance was still present, regardless of the environment. Behaviorally, EE animals displayed less anxiety than CC animals.

Secondly, PET images revealed region-specific chronic changes in brain metabolism: While HFD reduced glucose uptake, particularly in subcortical areas including the striatum, corpus callosum, hypothalamus, parts of the hippocampus, brainstem, and cerebellum, exercise ameliorated metabolism most pronounced in the cortex, cerebellum, and thalamus. Thirdly, microglia and astrocytic activation reflected metabolic disturbance. Specifically, we found that microglial activation correlated with elevated blood glucose, fat mass, hypothalamic astrocytosis, and increased body weight. By contrast, neuronal density correlated with cortical glucose consumption.

Conclusion: Our data show that an obesogenic diet has far-reaching metabolic effects on the brain that exercise can ameliorate in a region-specific manner with pronounced structural changes. Our results demonstrate that an enriched environment and exercise can, at least in part, compensate for a high-fat diet’s adverse effects. However, the regional dif-

ferences in metabolic disturbances may unbalance neuronal activity in brain-wide networks, which may add substantially to the vulnerability of CNS neuronal networks and may impede functional compensation and recovery of the diseased CNS. These differential effects warrant further investigation.

291

Evaluation of specific unmet medical needs in relapsing MS patient care: Final results from the PROFILE RMS study

Iris-Katharina Penner^{1,2}, Herbert Schreiber³, Tanja Maier⁴, Jost Leemhuis⁴, Stefanie Hieke-Schulz⁴, Tjalf Ziemssen⁵

¹Bern University Hospital, University of Bern, Department of Neurology, Bern, Schweiz; ²COGITO Center, Düsseldorf, Deutschland; ³Neurologische Gemeinschaftspraxis, Neurosys & NTD, Ulm, Deutschland; ⁴Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Clinic of Neurology, Dresden, Deutschland

Background: Patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) differ by individual necessities and courses of disease. Although treatment options are manifold, unmet medical needs may persist. To identify these needs, PROFILE RMS (ML39348) captured real-world data on five predefined RMS patient subgroups.

	Profile 1 (n=248)	Profile 2 (n=186)	Profile 3 (n=69)	Profile 4 (n=215)	Profile 5 (n=242)
	Disease activity on current DMT in the past 12 months	Significant side effects or findings of theoretical safety concerns	Low treatment satisfaction	Treatment-naïve	Previously treated with a DMT but without current treatment
Age (years), mean (range)	41.7 (19–74)	43.2 (20–70)	45.1 (19–68)	44.3 (18–85)	45.0 (21–75)
Female, n (%)	195 (78.6)	145 (78.0)	48 (69.6)	170 (79.1)	200 (82.6)
Time since first MS symptoms					
n	232	177	65	205	216
years, mean (range)	9.84 (0.2–38.9)	13.28 (0.1–40.1)	12.01 (1.0–30.6)	10.67 (0.0–60.0)	14.42 (0.7–42.3)
Time since first MS diagnosis					
n	241	186	69	210	237
years, mean (range)	8.14 (0.0–38.9)	11.31 (0.1–37.4)	9.93 (0.8–30.5)	7.16 (0.0–49.2)	12.34 (0.3–42.0)
Affected functional systems at first MS symptoms, n (%)					
Pyramid	46 (18.5)	22 (11.8)	10 (14.5)	28 (13.0)	35 (14.5)
Visual acuity	68 (27.4)	50 (26.9)	24 (34.8)	61 (28.4)	74 (30.6)
Sensibility	113 (45.6)	99 (53.2)	37 (53.6)	97 (45.1)	102 (42.1)
Ambulatory ability	35 (14.1)	14 (7.5)	5 (7.2)	24 (11.2)	22 (9.1)
Affected functional systems at first MS diagnosis, n (%)					
Pyramid	55 (22.2)	26 (14.0)	10 (14.5)	40 (18.6)	41 (16.9)
Visual acuity	80 (32.3)	52 (28.0)	20 (29.0)	66 (30.7)	69 (28.5)
Sensibility	121 (48.8)	105 (56.5)	43 (62.3)	101 (47.0)	116 (47.9)
Ambulatory ability	37 (14.9)	19 (10.2)	5 (7.2)	26 (12.1)	27 (11.2)

DMT, disease-modifying treatment; MRI, magnetic resonance imaging; MS, multiple sclerosis; SD, standard deviation. Profile 1, disease activity on current DMT in the past 12 months (occurrence of confirmed relapse, new/enlarged MRI lesions, or disease progression); Profile 2, significant side effects (infections, injection problems) or findings of theoretical safety concerns as assessed by the treating physician; Profile 3, low treatment satisfaction (measured by the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication version 1.4 Global, score <75). If more than one profile was applicable, profile 1 was given the highest priority followed by profile 2. Profile 3 was given the lowest priority and did not include disease activity nor safety issues.

Table 1. Baseline characteristics of the five predefined subgroups in PROFILE.

Methods: The German prospective, multi-centre, non-interventional PROFILE RMS study enrolled patients ≥18 years with RRMS (relapsing remitting MS) or relapsing secondary progressive MS (rSPMS) according to McDonald 2010 criteria. Treatment-naïve patients or patients formerly/currently treated with disease-modifying treatments (DMTs) were analysed in five predefined subgroups:

1. Disease activity on current DMT.
2. Significant adverse effects or safety concerns.
3. Low treatment satisfaction.
4. Treatment-naïve patients.
5. Previously treated with DMT but without current treatment.

The primary outcome was 48-week failure rate (confirmed relapse, EDSS progression, MRI activity or treatment change). Secondary outcomes comprised patients with treatment change, patient-reported outcomes, and MS symptoms.

Results: From 960 patients enrolled, 776 completed the study (763 RRMS and 13 rSPMS). The overall mean (range) age was 43.6 years (18–85) and 79.0 % of patients were female. Further baseline characteristics are presented in **Table 1**. Treatment failure rates, therapy changes, adverse events, and other outcomes for the five profiles will be presented at the congress.

Conclusions: PROFILE was designed to elucidate RMS patient care and unmet medical needs in Germany. In-depth final analysis of safety and effectiveness data from PROFILE RMS will be presented.

294

Long-term safety, efficacy & self-injection satisfaction with zilucoplan in myasthenia gravis: RAISE-XT interim analysis

Jens Schmidt¹, Maria Isabel Leite², Saskia Bresch³, Miriam Freimer⁴, Angela Genge⁵, Channa Hewamadduma⁶, Yessar Hussain⁷, Angelina Maniaol⁸, Renato Mantegazza⁹, Marek Smilowski¹⁰, Kimiaki Utsugisawa¹¹, Tuan Vu¹², Petra Duda¹³, Babak Boroojerdi¹⁴, Mark Vanderkelen¹⁵, Guillemette de la Borderie¹⁶, Jos Bloemers¹⁶, James Howard¹⁷

¹University Medical Center Göttingen, Göttingen, Deutschland; ²Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; ³Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Nice, France; ⁴Department of Neurology, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, OH, United States; ⁵Clinical Research Unit, The Montreal Neurological Institute, Montreal, QC, Canada; ⁶Department of Neuroscience, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom;

⁷Department of Neurology, Dell Medical School, The University of Texas at Austin, Austin, United States; ⁸Department of Neurology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ⁹Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy; ¹⁰Medical University of Silesia, Katowice, Poland; ¹¹Department of Neurology, Hanamaki General Hospital, Hanamaki, Japan; ¹²Department of Neurology, University of South Florida, Morsani College of Medicine, Tampa, FL, United States; ¹³UCB Pharma, Cambridge, MA, United States; ¹⁴UCB Pharma, Monheim, Deutschland; ¹⁵UCB Pharma, Braine-l'Alleud, Belgium; ¹⁶UCB Pharma, Brussels, Belgium; ¹⁷The University of North Carolina at Chapel Hill, Department of Neurology, Chapel Hill, NC, United States

Background: RAISE-XT (NCT04225871) was a Phase 3, multicentre, open-label extension study of zilucoplan, a C5 complement inhibitor with dual mechanism of action, in patients with generalised myasthenia gravis (gMG).

Objectives: We assessed long-term safety, efficacy and self-injection satisfaction of zilucoplan in patients with gMG.

Methods: Adults (aged 18–75 years) with gMG who completed a qualifying zilucoplan study (Phase 2 NCT03315130/ Phase 3 NCT04115293 [RAISE]) self-administered daily subcutaneous injections of zilucoplan 0.3 mg/kg. Primary outcome: incidence of treatment emergent adverse events (TEAEs). Secondary efficacy outcomes included change from qualifying study double-blind baseline in Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) score. The Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ; domain scores 0–10; higher scores indicate more positive experience) was completed by US patients directly after self-injection and measured patient satisfaction with self-injection.

Results: At data cut-off (8 September 2022), 200 patients had enrolled in RAISE-XT. Median (range) exposure was 1.2 (0.11–4.45) years. TEAEs occurred in 188 (94.0 %) patients; 64 (32.0 %) patients experienced a serious TEAE (Table 1). Mean (standard deviation) changes from double-blind baseline in MG-ADL score continued to decrease through Exten-

sion Week 12 and were maintained through to Extension Week 48 (Week E48) for the zilucoplan and placebo-switch groups: -5.95 (4.14) and -6.85 (5.13) at Week E48, respectively (Fig. 1). In the SIAQ domain of satisfaction with self-injection, median score was 8.20 (range: 3.9–10.0; $n=63$; Fig. 2).

Conclusions: In this interim analysis of RAISE-XT, zilucoplan demonstrated a favourable long-term safety profile and sustained efficacy through to Week E48. High satisfaction rates with self-injection were reported. Funding: UCB Pharma.

All zilucoplan doses
(N=200)

Any TEAE, n (%)	188 (94.0)
Serious TEAE, n (%)	64 (32.0)
TEAE resulting in permanent withdrawal from IMP, n (%)	17 (8.5)
Treatment-related TEAE, n (%)	67 (33.5)
Severe TEAE, n (%)	57 (28.5)
TEAEs leading to death, n (%)	4 (2.0)

Table 1. Overview of TEAEs

Safety set.

IMP, investigational medicinal product.

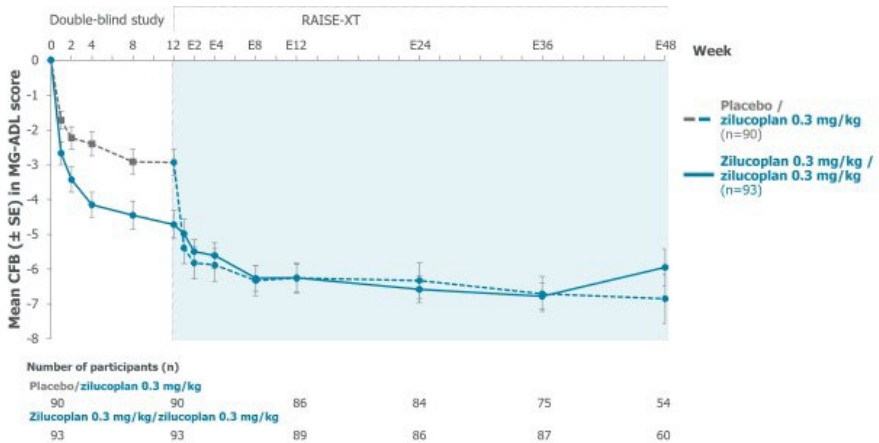


Fig. 1: Mean CFB in MG-ADL score to Week E48

mITT population. Baseline is defined as the baseline before entering the double-blind study.

CFB, change from baseline; mITT, modified intention-to-treat; SE, standard error.

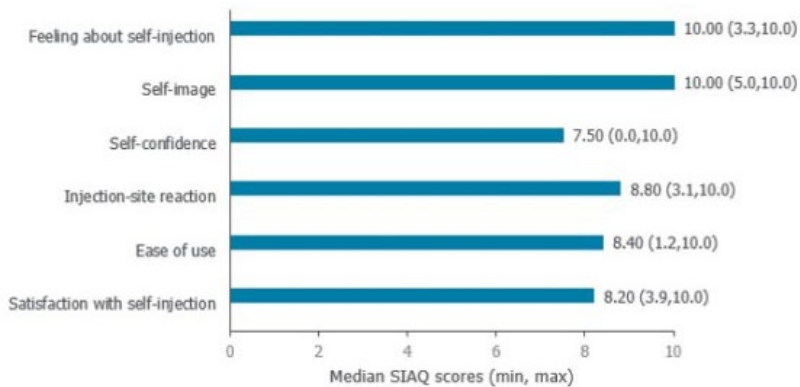


Fig. 2: SIAQ reported outcomes

All zilucoplan doses, n=63.

For the domain of 'Satisfaction with self-injection', scores ≥ 8 are indicative of high or very high satisfaction.

299

Infektionssymptomdauer nach SARS-CoV-2-Infektion bei Menschen mit Multipler Sklerose

Niklas Frahm^{1,2}, Firas Fneish¹, Melanie Peters^{1,3}, Judith Haas⁴, Micha Löbermann⁵, Dieter Pöhlau⁴, Anna-Lena Röper^{1,4}, Sarah Schilling¹, David Ellenberger¹, Alexander Stahmann¹, Herbert Temmes⁴, Friedemann Paul⁶, Uwe K. Zettl²

¹MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V., Hannover, Deutschland;

²Universitätsmedizin Rostock, Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland;

³Gesellschaft für Versorgungsforschung mbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V., Hannover, Deutschland; ⁴Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V., Hannover, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Tropenmedizin und Infektionskrankheiten, Rostock, Deutschland; ⁶Experimentelles und Klinisches Forschungszentrum, Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin und Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Infektion mit *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) stellt besonders für ältere Menschen und Autoimmunerkrankte ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar. Die überwiegende Mehrheit der Menschen hat ≥ 1 SARS-CoV-2-Infektion (S-INF) durchlebt. Weitestgehend ungeklärt ist das Auftreten von Long-/Post-COVID-Symptomen bei Menschen mit Multipler Sklerose (MS).

Ziele: Identifizierung von Unterschieden zwischen MS-Patienten mit kürzerer oder längerer Infektionssymptomdauer nach S-INF.

Fragestellung: Unterscheiden sich MS-Patienten mit einer Infektionssymptomdauer von <4 Wochen von denen mit ≥ 4 Wochen andauernden Infektionssymptomen nach S-INF hinsichtlich Soziodemografie, Klinik und Infektionssymptomatik?

Methoden: Die Grundlage dieser Analyse stellt eine longitudinale Beobachtungsstudie zur Sicherheit/Verträglichkeit der SARS-CoV-2-Impfungen (S-VACC) bei MS-Patienten dar. Die Erhebung soziodemografischer, klinischer und impfbezogener Daten erfolgte mittels longitudinaler Online-Befragungen. Ein Alter von ≥ 18 Jahren, eine MS-Diagnose und ≥ 1 S-VACC waren Einschlusskriterien. Die Häufigkeit von S-INF nach S-VACC, die Medianzeit von der S-VACC bis zur S-INF

und die Häufigkeit spezifischer Infektionssymptome wurden berechnet. Außerdem wurden Patienten mit einem Long-/Post-COVID-Syndrom (Infektionssymptomdauer: 4–12/≥12 Wochen) hinsichtlich ihrer Symptomatik charakterisiert. Das Auftreten von S-INF wurde in folgenden Zeiträumen analysiert: von der ersten bis zur nächsten S-VACC (P1), von der zweiten bis zur nächsten S-VACC (P2) und von der ersten Booster-S-VACC bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Wenn nach der ersten oder zweiten S-VACC keine weitere dokumentiert wurde, wurden P1 und P2 für die jeweiligen MS-Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums betrachtet. Mit Long-/Post-COVID-Symptomen assoziierte Variablen wurden mittels multivariabler logistischer Regression identifiziert.

Ergebnisse: Die Beobachtungszeit der Studienpopulation (N=2438) seit der ersten S-VACC betrug im Median (25 %-Quantil; 75 %-Quantil) 1,2 (1,1; 1,25) Jahre. S-INF traten bei 34,8 % (N=848) der Studienpopulation auf (1 S-INF: N=792; 2 S-INF: N=51; 3 S-INF: N=5). In P1 berichteten 31, in P2 77 und in P3 770 MS-Patienten von ≥1 S-INF (Patienten können gleichzeitig mehreren Untersuchungszeiträumen zugeordnet sein).

Die Zeit von der S-VACC bis zur S-INF danach betrug im Median 14,9 (9,8; 22,2) Wochen (P1: 26,8 [23,4; 43,9]; P2: 22,0 [18,9; 33,0]; P3: 13,8 [9,1; 20,4]). Die häufigsten Infektionssymptome der 848 Infektionspatienten waren Abgeschlagenheit (82,4 %), Husten (67,8 %), Kopfschmerzen (66,0 %), verstopfte Nase (64,3 %) und Halsschmerzen (62,3 %). Insgesamt wurden 26 S-INF mit antiviralen Arzneimitteln behandelt. Bei 175/848 Infektionspatienten (20,6 %) traten Long- (N=92)/Post-COVID-Symptome (N=83) auf. Patienten mit länger anhaltenden Infektionssymptomen von ≥4 Wochen (N=175) wiesen häufiger einen moderaten (40,0 % vs. 28,8 %)/schweren (9,7 % vs. 6,1 %) Behinderungsgrad und ≥1 Komorbidität (24,6 % vs. 17,5 %) auf als Patienten mit einer Infektionssymptomatik von <4 Wochen (N=673) (Tabelle 1).

Erhöhte Temperatur, Gelenk-, Knochen- oder Muskelschmerzen, Halsschmerzen, Husten, Kopfschmerzen, Schüttelfrost und verstopfte Nase hielten häufiger <4 Wochen an, wohingegen Kurzatmigkeit und andere Symptome häufiger ≥4 Wochen andauerten (Abbildung 1). Das Auftreten von Long-/Post-COVID-Symptomen war mit einem moderaten (Odds-Ratio: 2,11; 95 %-Konfidenzintervall: 1,41–3,15; p<0,001) und schweren (3,30; 1,43–7,62; p=0,005) Behinderungsgrad assoziiert (Abbildung 2).

Tabelle 1. Vergleich von MS-Patienten mit kürzer (<4 Wochen; N=673) und länger anhaltender (≥4 Wochen; N=175) Infektionssymptomatik nach einer SARS-CoV-2-Infektion hinsichtlich soziodemografischer und klinischer Variablen

Variablen	MS-Patienten mit Infektionssymptomatik <4 Wochen (N=673)	MS-Patienten mit Infektionssymptomatik ≥4 Wochen (N=175)	p
Alter zu BL [Jahre], Median (25%; 75%-Quantil)	42,0 (34,4; 50,9)	43,3 (36,6; 50,5)	0,460
Geschlecht, N (%)			0,063
Männlich	158 (23,5)	28 (16,0)	
Weiblich	514 (76,4)	147 (84,0)	
Divers	1 (0,1)	0 (0,0)	
Krankheitsdauer zu BL [Jahre], Median (25%; 75%-Quantil)	31,2 (25,3; 38,0)	31,2 (26,0; 38,7)	0,415
MS-Verlaufsform zu BL, N (%)			0,364
RRMS	543 (80,7)	142 (81,1)	
SPMS	77 (11,4)	25 (14,3)	
PPMS	22 (3,3)	4 (2,3)	
Nicht bestimmbar	31 (4,6)	4 (2,3)	
DMT zu BL, N (%)	616 (91,5)	155 (88,6)	
PDDS zu BL, N (%)			0,001
Mild (PDDS 0–1)	438 (65,1)	88 (50,3)	
Moderat (PDDS 2–4)	194 (28,8)	70 (40,0)	
Schwer (PDDS ≥5)	47 (6,1)	17 (9,7)	
≥1 Komorbidität zu BL; N (%)	118 (17,5)	43 (24,6)	0,045

BL – baseline; DMT – krankheitsmodifizierende Therapie; MS – Multiple Sklerose; N – Anzahl der Patienten; p – p-Wert; PDDS – patient determined disease steps; PPMS – primär progrediente MS; RRMS – schubförmig-remittierende Therapie; SPMS – sekundär progrediente MS.

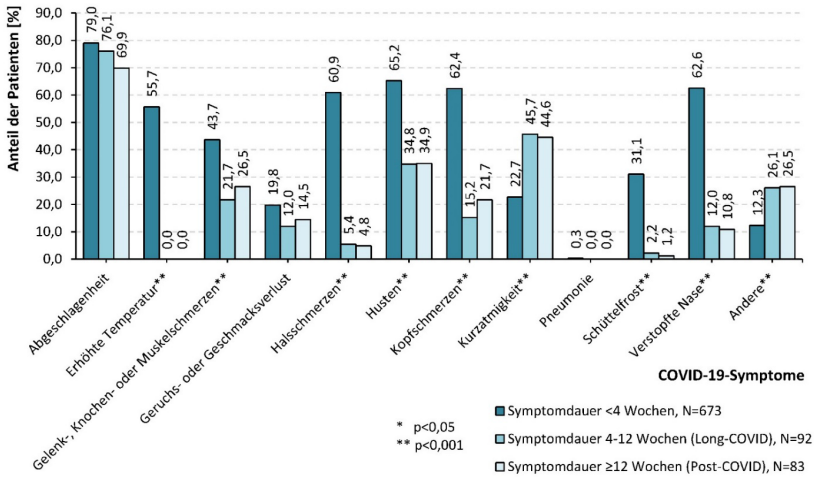


Abbildung 1. Häufigkeit von kürzer und länger anhaltenden Symptomen nach einer SARS-CoV-2-Infektion bei MS-Patienten. In dieser Abbildung ist die Häufigkeit von Infektionssymptomen, stratifiziert nach der Symptombdauer (MS-Patienten mit Symptombdauer von <4 Wochen: N=673; 4-12 Wochen: N=92; ≥12 Wochen: N=83), in Form von Säulen dargestellt. Die x-Achse präsentiert die Symptome und die y-Achse die Symptombhäufigkeit (%). Zur Berechnung der statistischen Unterschiede wurden der Chi-Quadrat-Test und der exakte Fisher-Test verwendet. MS – Multiple Sklerose; N – Anzahl der Patienten; p – p-Wert; SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2.

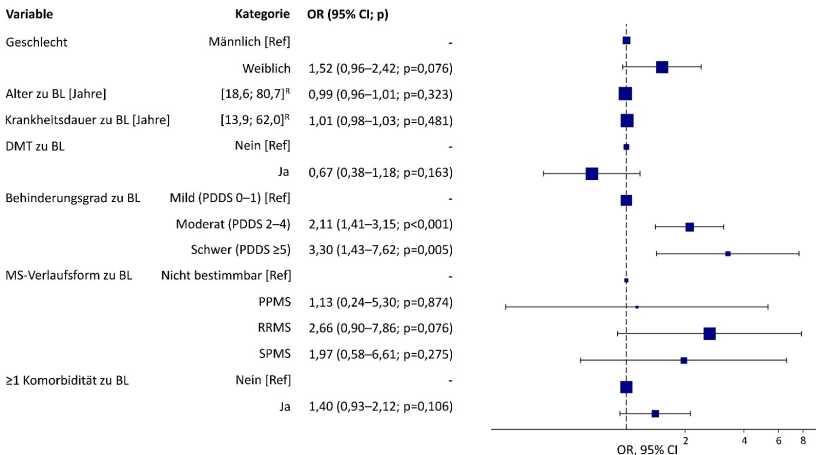


Abbildung 2. Assoziationen zwischen dem Auftreten von Long-/Post-COVID-Symptomen und soziodemografischen sowie klinischen MS-Patientencharakteristika. Die multivariable logistische Regressionsanalyse wurde als Forest-Plot visualisiert. Die blauen Boxen stellen die ORs der mit dem Auftreten von Long-/Post-COVID-Symptomen assoziierten Variablen dar. Die Boxgröße spiegelt die Anzahl der inkludierten MS-Patienten wider. Die 95%-CIs der ORs werden durch die Whisker links und rechts der Boxen repräsentiert. BL – baseline; DMT – krankheitsmodifizierende Therapie; MS – Multiple Sklerose; p – p-Wert; OR – Odds-Ratio; PDDS – patient determined disease steps; PPMS – primär progrediente MS; RRMS – schubförmig-remittierende Therapie; R – Range; SPMS – sekundär progrediente MS; Ref – Referenz; 95% CI – 95%-Konfidenzintervall.

Schlussfolgerungen: MS-Patienten mit Long-/Post-COVID-Symptomen nach S-INF waren schwerer behindert und häufiger komorbid als Patienten mit kürzerer Infektionssymptomdauer. Kurzatmigkeit stellte neben Abgeschlagenheit die wichtigste postinfektiöse Langzeitsymptomatik dar. Der Anteil von MS-Patienten mit Langzeitnachwirkungen nach S-INF ist nicht vernachlässigbar und stellt die Forschungsgemeinschaft hinsichtlich der Ursachenforschung und Therapieentwicklung vor große Herausforderungen.

300

Immunmodulation mit Interferonen: Zeit für intensivere laborchemische Kontrollen?

Maria Protopapa¹, Muriel Schraad¹, Stefan Bittner¹, Timo Uphaus¹

¹Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Die therapeutischen Möglichkeiten zur Kontrolle der entzündlichen Aktivität bei Patienten mit MS haben sich in den letzten Jahren enorm weiterentwickelt. Interferon- β (IFN- β) Präparaten gelten weiterhin als Medikamente der ersten Wahl bei Patienten mit leichter Krankheitsaktivität. Um das Injektionsintervall der Interferon-Therapie zu verlängern und die Anwendung zu vereinfachen, wurde ein pegyliertes Interferon-Präparat entwickelt (pegyliertes IFN β -1a, Plegri[®]). Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen unter anderem grippeähnliche Symptome, Kopfschmerzen, Depressionen und lokale Symptome an der Injektionsstelle.

Fragestellung und Methoden: Aufgrund der erforderlichen Interferon-Dosiserhöhung bei Plegri[®] wurde ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen vermutet. In einer retrospektiven Patientenkohorte, der neuroimmunologischen Ambulanz der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz, wurden Patienten unter Behandlung mit Plegri[®] und unpegyliertem Interferon β -1a (Rebif[®]) im Hinblick auf das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht. Hierfür wurde über einen Zeitraum von 9 Jahren das Blutbild von 128 Patienten unter Plegri[®] (n = 68) oder Rebif[®] (n = 65) retrospektiv im Hinblick auf das Auftreten von Laborveränderungen untersucht. Laborveränderungen waren wie folgt definiert: (Leukopenie: Leukozyten < 3,5/nL und Neutropenie: Neutrophile Leukozyten < 33 % bzw. 1500/L). Darüber hinaus nahmen die Teilnehmer an einem telefonischen Follow-up teil, welches die klinische Relevanz der Leukopenie (wie z. B. grippale Infekte) sowie unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Medikation (wie z. B. lokale Hautreaktionen) erfasste.

Ergebnisse: Die Patienten unter einer Therapie mit Plegri[®] zeigten im Vergleich zu den Patienten unter Rebif[®] ein signifikant häufigeres Auftreten sowohl von Leukopenie (30,8 % vs. 11,1 %, p=0,006) als auch von Neutropenie (21,5 % vs. 7,9 %, p=0,03). Die Absolute Leukozytenzahl vor Therapiebeginn konnte als Risikofaktor für das Auftreten einer Leukopenie und Neutropenie unter Therapie mit Interferon-Präparaten identifiziert werden (Abbildung 2). Im Rahmen des telefonischen Follow-ups zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Leukopenie und klinisch-relevanten Infektionen.

Schlussfolgerungen: Unter pegylierten Interferon-Präparaten (Plegri[®]) treten im Vergleich zu unpegylierten Präparaten (Rebif[®]) häufiger Neutropenien und Leukopenien, welche mit dem Auftreten von Infektionen assoziiert waren. Anhand dieser Beobachtung lässt sich ableiten, dass insbesondere in speziellen Patientengruppen (niedrige absolute Leukozytenzahlen bei Therapiebeginn) regelmäßige Laborkontrollen unter Therapie mit pegyliertem Interferon erfolgen sollten.

Riesenzelleriitis mit Beteiligung der Arteria vertebralis – Charakteristika und Verlauf einer monozentrischen Patientenkohorte

Mona Prünste¹, Anne Naumann², Monika Christ¹, Markus Naumann¹, Antonios Bayas¹

¹Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Bei der Riesenzelleriitis (RZA) handelt es sich um eine granulomatöse Vaskulitis mit Entzündung der (mittel-)großen Gefäße, selten sind hirnversorgende Arterien befallen. Charakteristika und Krankheitsverläufe von RZA-Betroffenen mit einer Beteiligung der Arteria vertebralis (AV) sind nur spärlich vorhanden.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung von Patienten mit RZA und AV-Beteiligung im Vergleich zu Betroffenen ohne AV-Beteiligung, die Beurteilung des Stellenwertes verschiedener diagnostischer Methoden sowie das Ansprechen auf Immuntherapien bei Patienten mit AV-Beteiligung.

Methoden: In unsere monozentrische, überwiegend retrospektive Studie wurden Patienten, die zwischen Januar 2011 und März 2021 in unserer Klinik aufgrund einer neu diagnostizierten RZA behandelt wurden, eingeschlossen. Erhoben wurden die Basischarakteristika der Patienten sowie klinische, laborchemische und bildgebende Daten, und zwar die Farbduplexsonographie (FKDS), Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und Computertomographie (CT) / Computertomographie-Angiographie (CTA) bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) / Magnetresonanztomographie-Angiographie (MRA). Patienten mit AV-Beteiligung wurden hinsichtlich der Wirksamkeit der eingesetzten Immuntherapien beurteilt und Verlaufsdaten über einen Zeitraum von 12 Monaten ab Diagnosestellung bzw. Therapiebeginn erhoben.

Ergebnisse: Unsere Suche ergab 77 RZA-Patienten, von diesen hatten 29 Patienten (37,7 %) eine AV-Beteiligung, die durch bildgebende Verfahren (FKDS, MRT/MR-A, CT/CTA, PET) und/ oder Symptome bzw. neurologische Defizite, welche eindeutig auf eine Ischämie im vertebrobasilären Stromgebiet hinwiesen, diagnostiziert wurde. Eine AV-Beteiligung wurde am häufigsten im FKDS diagnostiziert. Die Geschlechterverteilung und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) waren in den Gruppen mit und ohne AV-Beteiligung unterschiedlich, wobei in der Gruppe ohne AV-Beteiligung sowohl signifikant mehr Frauen betroffen waren ($\chi^2=4,968$, $df=1$, $p=0,026$) als auch die mittlere BSG signifikant höher war (62 vs. 46 mm/h; $p=0,012$). Das MRT und/ oder CT zeigte in 11 Fällen bei Diagnosestellung der RZA einen Schlaganfall im vertebrobasilären Stromgebiet. 67/77 Patienten (87 %) erhielten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hochdosierte intravenöse Glukokortikosteroide (GKS), die anschließend oral reduziert wurden. Sechs Patienten wurden mit Methotrexat behandelt, ein Patient mit Rituximab und fünf Patienten mit Tocilizumab (TCZ). Insgesamt lag im Nachbeobachtungszeitraum von ca. 12 Monaten bei Patienten mit AV-Beteiligung die Schlaganfall-Rezidivrate unter Immuntherapie bei 11 % und die krankheitsbezogene Mortalität bei 7 %. 2/5 TCZ-Patienten waren ein Jahr nach Beginn der Immuntherapie in klinischer Remission ohne Krankheitsrezidiv. Eine Ischämie im vertebrobasilären Stromgebiet innerhalb des ersten Jahres der TCZ-Behandlung trat bei 2/5 Patienten auf. Ein Patient erhielt TCZ aufgrund erhöhter Leberwerte nur einen Monat lang.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie stellt eine der größten Kohorten von RZA-Betroffenen mit AV-Beteiligung dar und trägt damit maßgeblich zum Verständnis dieses Krankheitsbildes bei. Risiko einer AV-Beteiligung ist eine Ischämie im vertebrobasilären Stromgebiet, welche mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Die Bestimmung systemischer Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, BSG) sowie eine Bildgebung der Vertebralarterien sollte bei älteren Patienten mit Schlaganfall auch im vertebrobasilären Stromgebiet und RZA-Symptomen routinemäßig durchgeführt werden, um eine RZA als potentielle Ätiologie des Schlaganfalls nicht zu übersehen. Die Effektivität einer Kombination von TCZ und GKS im Vergleich zu einer alleinigen GKS-Therapie kann anhand der nur geringen Fallzahlen nicht beurteilt werden. Rezidive mit zum Teil schwerem Verlauf sind unter TCZ jedoch möglich, so dass eine sorgfältige Überwachung der Patienten wichtig ist.

316

Dynamic Multi-Omics analyses of EAE to identify molecular pathomechanisms and potential therapeutic targets in Multiple sclerosis

Antonia Henes¹, on behalf of AG RuckAG RuckUniversitätsklinikum DüsseldorfNeurologieDüsseldorfDeutschland, Christina Barbara Schroeter¹, Alexander Herrmann¹, Stefanie Bock¹, Derya Cengiz¹, Vera Dobelmann¹, Niklas Huntemann¹, Tobias Ruck¹, Sven G. Meuth¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Background: To date, the molecular mechanisms behind the transmission from neuroinflammation to neurodegeneration in multiple sclerosis (MS) have not been fully elucidated. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) is the most common murine model for MS sharing many clinical and pathophysiological features and is frequently used in order to develop new treatment strategies.

Research goals: Our research goals include the identification of relevant key players of transmission from neuroinflammation to neurodegeneration together with an analysis of neuronal networks and pathological signaling cascades. We aim to characterize the role of CNS resident cells in MS pathology and undertake analyses at protein, metabolite, and enzyme levels to identify clinical and potential therapeutic targets.

Methods: All principal CNS-resident cell types (microglia, oligodendrocytes, astrocytes, and neurons) will be isolated simultaneously via magnetic labeling in EAE mice at different time points of the disease course. Therefore, we will use a newly developed protocol for the simultaneous isolation of all resident CNS-cell types in EAE and healthy mice. These single-cell types will be studied with regard to their transcriptome, proteome, and metabolome. In parallel with each EAE mouse group, we will also examine a naive mouse replicate for each time point.

Results: We were able to isolate functional microglia, oligodendrocytes, astrocytes and neurons from the same CNS homogenate making it possible to investigate the structure of complex neuronal networks together with central cellular interactions. Flow cytometry demonstrated a purity of each cell type of at least 90% and a viability of approximately 80%. Further analysis of transcriptome, proteome, and metabolome is ongoing.

Conclusion: Our research approach offers significant advances, which can be used to further decipher pathophysiological pathways and to develop new treatment strategies for MS.

319

Wechsel des Zielproteins und der Antikörper-Subklasse im Krankheitsverlauf einer Patientin mit Nodo-Paranodopathie

Helena Glenewinkel¹, Luise Appeltshauer¹, Sophia Rohrbacher¹, Lena Wessely², Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹

¹Uniklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ²Neurologische Praxis Drs. Wessely, Menden, Deutschland

Hintergrund: Die Nodo-Paranodopathie ist eine Autoimmunerkrankung des peripheren Nervensystems, bei der Antikörper gegen Bestandteile der Ranvier-Schnürringe nachgewiesen werden können. Diese zerstören die Schnürring-Architektur und führen so zu einer schweren Neuropathie. Zusätzlich wird das Zielantigen Contactin-1 auch im Nierenepithel exprimiert. Bei Einzelfällen seropositiver Patient*innen wurde eine Nierenbeteiligung im Sinne einer membranösen Nephropathie beschrieben. Der Antikörpertiter dient im Verlauf als Biomarker für die Krankheitsaktivität und das konsequente Therapieregime.

Fallpräsentation: Wir beschreiben einen Fall einer 66-jährigen Patientin mit IgG-Antikörpern gegen das Schnürring-Protein Contactin-1. Als vorbestehende Komorbiditäten waren eine Autoimmun-Thyreoiditis und eine Psoriasis-Arthropathie bekannt. Zusätzlich erkrankte die Patientin zwei Jahre vor neurologischem Symptombeginn an einer diffusen mem-

branösen Glomerulonephritis. Die Neuropathie manifestierte sich erstmals im Januar 2021 mit einer akut einsetzenden sensorischen hochgradigen Tetraparese und Hirnnervenbeteiligung mit beidseitiger Fazialisparese, Doppelbildern und leichter respiratorischer Insuffizienz. Bei korrespondierender zytoalbuminärer Dissoziation im Liquorbefund und elektroneurographisch ausgeprägten demyelinisierenden Veränderungen wurde ein Guillain-Barré Syndrom diagnostiziert. Unter Therapie mit intravenösen Immunglobulinen kam es zu einer Stabilisierung, im Verlauf jedoch zu einer erneuten graduellen Verschlechterung mit nun zusätzlich Tremor und neuropathischen Schmerzen.

Drei Monate nach Symptombeginn wurden Anti-Contactin-1-Antikörper mittels ELISA nachgewiesen und über Bindungsversuche an Zupfnervenpräparaten und zellbasierten Verfahren bestätigt. Weitere nodo-paranodale Antikörper inklusive Contactin-1/Caspr Komplex-Antikörper waren negativ. Als Antikörper-Subklasse konnte IgG2 nachgewiesen werden. Bei Diagnosestellung lag der Antikörpertiter bei 1:500.

Unter immunmodulatorischer Therapie mit fünfmaliger Plasmapherese und B-Zell-Depletion mit Rituximab kam es nach einem Jahr zu einer serologischen Remission und parallel einer deutlichen klinischen Besserung. Die Patientin war für 500m frei gehfähig, als Residuum bestand weiterhin eine distale multimodale Sensibilitätsstörung und eine sensible Ataxie. 2,5 Jahre nach dem initialen Symptombeginn zeigte sich eine erneute elektrophysiologische und klinische Verschlechterung mit zunehmenden Sensibilitäts- und Koordinationsstörungen sowie neuropathischen Schmerzen.

Der Anti-Contactin-1 ELISA war weiterhin negativ, jedoch zeigte sich nun wieder eine Bindung von IgG an die Schnürring-Region im Zupfnervenpräparat. Mittels zellbasiertem Verfahren konnten nun Antikörper gegen das benachbarte Protein Contactin-1 assoziiertes Protein 1 (Caspr-1) nachgewiesen werden. Die Antikörper wurden mittels Caspr-1 ELISA bestätigt, der Titer lag bei 1:5.000, die prädominante Subklasse war IgG4. Als Therapie wurden eine erneute Plasmapherese und ein erneuter Therapiezyklus mit Rituximab durchgeführt.

Schlussfolgerungen: Der oben beschriebene Fall zeigt, dass die Autoimmunität gegen nodo-paranodale Proteine im Verlauf der Erkrankung nicht auf ein einzelnes Zielprotein beschränkt ist, sondern bei Patient*innen mit autoimmuner Diathese im Verlauf auch Antikörper gegen weitere Schnürring-Bestandteile auftreten können.

Zusätzlich zeigte sich bei unserer Patientin ein Wechsel der IgG-Subklasse, wie vorher nur in einem weiteren Einzelfall beschrieben (Appelthausen et al., JNNP 2020). Der erneute Nachweis der Antikörper hat direkte Konsequenzen auf das weitere Therapieregime. Im Falle einer klinischen Verschlechterung trotz serologischer Remission sollten daher andere nodo-paranodale Zielproteine untersucht werden und eine erweiterte Analyse in einem spezialisierten Labor erwogen werden.

322

Impact of ocrelizumab on patient-reported fatigue and quality of life in patients with relapsing multiple sclerosis in a real world setting: First interim analysis of the observational study MoOzaRt

Iris-Katharina Penner^{1,2}, Jost Leemhuis³, Tanja Maier³, Enya Weber³, Herbert Schreiber⁴

¹COGITO Center for applied neurocognition and neuropsychological research, Düsseldorf, Deutschland; ²Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Department of Neurology, Bern, Schweiz; ³Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ⁴Neurological Practice Center, Ulm, Deutschland

Background: Fatigue is considered the most common and one of the most debilitating symptoms in multiple sclerosis (MS), affecting patients' daily lives and representing a major disease burden. In patients with primary progressive multiple sclerosis (PPMS), the recombinant, humanized monoclonal anti-CD20-antibody ocrelizumab reduced patient-reported physical, cognitive, and psychosocial aspects of fatigue (ORATORIO trial). However, real world data on the impact of ocrelizumab in patients with relapsing forms of MS (RMS) on long term (trait) and infusion-related, transient (state) fatigue and on factors that may influence fatigue (e.g. depression) are limited.

Objective: MoOzaRt aims to assess the impact of ocrelizumab on patient-reported trait and state fatigue and its impact on daily life in RMS patients receiving standard clinical care.

Methods: The ongoing prospective, multicentre, non-interventional study (NIS) MoOzaRt (ISRCTN55332718) plans to collect data of a total of 740 RMS patients treated for the first time with ocrelizumab in a real world setting. The primary endpoint is the change in the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) total score from baseline to month 24 for evaluation of trait fatigue.

Secondary endpoints include the assessment of change of trait fatigue in the FSMC cognitive and motor subscores vs. baseline and the change in state fatigue from time narrow reference points prior to, during and after ocrelizumab infusions via ratings on a Visual Analogue Scale (VAS).

Quality of life (MSIS-29), work productivity and activity (WPAI:MS), depression (HADS), self-perceived cognitive deficits (PDQ20), disease activity (EDSS) and safety will also be assessed. Patients will regularly complete questionnaires and scales during visits performed at months 0, 6, 12, 18 and 24 using a web-based electronic patient-reported outcome (PRO) system, allowing straightforward online data collection.

Results: A first interim analysis of MoOzaRt will be presented at the DGN annual meeting, including 6- and 12-months-follow-up data of approximately 80-90 RMS patients. To date, 141 RMS patients have been recruited by 25 centres in Germany and Switzerland. Baseline data from 67 patients (85.1 % female, mean age 38.2 years) recruited by 8 centres in Germany and Switzerland (previous data cut-off, Aug 02, 2022) showed that trait fatigue was highly prevalent and moderate in intensity with mean (range) FSMC total score, cognitive and motor subscore of 53.3 (20-95), 26.5 (10-50), and 26.8 (10-45), respectively. Assessing state fatigue before premedication, a mean (range) baseline VAS score of 3.8 (0-9) was determined.

Conclusion: We will provide extensive baseline and first follow-up data of approximately 80-90 RMS patients participating in the MoOzaRt non-interventional trial. This study will provide deep insights into the impact of ocrelizumab therapy on trait and state fatigue and on factors that may influence fatigue in RMS patients receiving standard clinical care.

Validierung des „Multiple Sclerosis Treatment Decision Scores (MS-TDS)“ mit der prospektiven Kohortenstudie ProVal-MS zur Therapieentscheidung für Patient:innen mit klinisch isoliertem Syndrom und früher schubförmiger Multipler Sklerose

Joachim Havla¹, Irmak On Seker², Markus Kowarik³, Makbule Senel⁴, Mark Mühlau⁵, Verena Steuerwald⁶, Markus Naumann⁶, Martin Kerschensteiner¹⁷, Ulf Ziemann³, Hayretin Tumanı⁴, Julia Hartberger⁵, Eva Oswald¹, Markus Krumbholz^{2,8,9}, Christoph Ruschil², Ioannis Vardakas⁴, Jan Kirschke¹⁰, Lars Behrens¹¹, Hanna Zimmermann¹², Benjamin Bender¹³, Nico Sollmann¹⁴, Eva-Maria Strauss⁵, Fady Albashiti¹⁵, Frank Kramer¹⁶, Inaki Soto Rey¹⁷, Helmut Spengler¹⁸, Hans Armin Kestler¹⁹, Oliver Kohlbacher^{20,21,22}, Marlien Hagedorn¹⁵, Martin Boeker²³, Florian Kohlmayer²³, Klaus Kuhn²³, Stefan Buchka², Verena Hoffmann², Ulrich Mansmann², Antonios Bayas⁶, Bernhard Hemmer^{5,7}

¹Institute of Clinical Neuroimmunology, University Hospital, Ludwig-Maximilians University Munich, Munich, Deutschland; ²Institute of Medical Information Processing, Biometry, and Epidemiology, Faculty of Medicine, LMU Munich, Munich, Deutschland; ³Department of Neurology and Hertie Institute for Clinical Brain Research, Eberhard Karl University, Tübingen, Deutschland; ⁴Department of Neurology, University Hospital Ulm, Ulm, Deutschland; ⁵Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Deutschland; ⁶Department of Neurology and Clinical Neurophysiology, Medical Faculty, University of Augsburg, Augsburg, Deutschland; ⁷Munich Cluster of Systems Neurology (SyNergy), Munich, Deutschland; ⁸Department of Neurology and Pain Treatment, MS Center, Center for Translational Medicine, Immanuel Klinik Rüdersdorf, University Hospital of the Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland; ⁹Faculty of Health Sciences Brandenburg, Brandenburg Medical School Theodor Fontane, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland; ¹⁰Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Deutschland; ¹¹Diagnostic and interventional Neuroradiology, Faculty of Medicine, University of Augsburg, Augsburg, Deutschland; ¹²Institute of Neuroradiology, LMU Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Deutschland; ¹³Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁴Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Ulm, Ulm, Deutschland; ¹⁵Medical Data Integration Center, LMU Hospital, Munich, Deutschland; ¹⁶IT-Infrastructure for Translational Medical Research, University of Augsburg, Augsburg, Deutschland; ¹⁷Medical Data Integration Center, Institute of Digital Medicine, University Hospital Augsburg, Augsburg, Deutschland; ¹⁸Medical Data Integration Center, University Medical Center rechts der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Deutschland; ¹⁹Institute of Medical Systems Biology, Ulm University, Ulm, Deutschland; ²⁰Institute for Translational Bioinformatics, University Hospital Tübingen, Tübingen, Deutschland; ²¹Dept. of Computer Science, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ²²Institute for Bioinformatics and Medical Informatics, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ²³Institute of Artificial Intelligence and Informatics in Medicine, University Medical Center rechts der Isar, School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Deutschland

Hintergrund: Nach dem Grundsatz „treat to target“, der notwendigen Risikominimierung der Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) und unter Berücksichtigung des individuellen Krankheitsverlaufes sollte idealerweise sowohl eine Über- als auch eine Unterbehandlung von Patienten mit MS vermieden werden. Weltweite Anstrengungen werden unternommen, um prädiktive Marker des MS-Verlaufes im Rahmen der Prognoseforschung zu etablieren.

Ziele: Der MS-TDS (Multiple Sclerosis Treatment Decision Score; Hapfelmeier et al., 2023) ist ein multidimensionaler und individualisierter Behandlungsentscheidungs-Score zur Unterstützung einer informierten und individuellen Therapieentscheidung. Die prospektive Kohortenstudie ProVal-MS dient dabei als externe Validierungskohorte.

Methoden: ProVal-MS ist eine prospektive, nicht-interventionelle, diagnostische, multizentrische Phase-II-Kohortenstudie zur Validierung des MS-TDS, der basierend auf einer separaten, retrospektiven MS-Studienkohorte erstellt wurde (Retro-MS; Hapfelmeier et al., 2023). Ziel des Behandlungsentscheidungs-Scores ist die Vorhersage des Outcomes nach 24 Monaten bei zum Zeitpunkt des Einschlusses unbehandelten Patient:innen mit klinisch-isoliertem Syndrom (KIS) oder

früher schubförmiger MS (RRMS). Alle Patient:innen wurden in fünf akademischen Zentren in Deutschland innerhalb des DIFUTURE-Konsortiums (Data Integration for Future Medicine; Medizininformatik-Initiative BMBF (MI-I); www.difuture.de) rekrutiert. Die Validierung nutzt die Datenstruktur der neu etablierten medizinischen Datenintegrationszentren (MeDIC/DIZ) der MI-I und demonstriert die Funktionalität einer dezentralen Datenanalyse über verteiltes Rechnen. Die ProVal-MS Studie ist im „Deutschen Register klinischer Studien“ unter der Nr. DRKS00014034 registriert.

Ergebnisse: Die Baseline-Charakteristika aller eingeschlossenen Patient:innen sind derzeit unter Begutachtung (Bayas et al., in revision). Zum Zeitpunkt des DGN-Kongress 2023 wird die Zwischenanalyse der MS-TDS Validierung auf Basis der in den Datenintegrationszentren verfügbaren klinischen Routine-Daten präsentiert.

Als primärer Outcome-Parameter wird die Vorhersage der Freiheit von neuen T2 Läsionen bzw. von sich vergrößernden T2-Läsionen im cMRT zwischen Monat 6 und Monat 24 berichtet. Eine sich vergrößernde T2-Läsion ist definiert als eine hyperintense Läsion auf einem T2-gewichteten MRT-Scan, die in der Längsachse mindestens 3 mm groß ist. Das individuelle binäre primäre Ergebnis wird mit dem individuellen MS-TDS-Score verglichen. Diese Assoziation und das prädiktive Potenzial werden durch die AUC der ROC-Kurve und Kalibrierungsplots quantifiziert.

Schlussfolgerungen: Der MS-TDS soll zur Unterstützung von Behandlungsentscheidungen herangezogen werden. Er wurde entwickelt, um bei Patient:innen mit KIS oder früher RRMS das Ergebnis zum Monat 24 ohne neue oder sich vergrößernde cMRT-Läsionen vorherzusagen (Hapfelmeier et al., 2023). Mit ProVal-MS wurde eine Validierungskohorte nach den Prinzipien der MI-I etabliert und analysiert. Eine Zwischenauswertung zur Anwendung des MS-TDS auf die Studienkohorte wird im Rahmen des DGN-Kongresses 2023 präsentiert.

333

A simplified murine model of experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG)

Lukas Theissen¹, Christopher Nelke¹, Christina Barbara Schroeter¹, Amin Polzin², Norbert Gerdes², Sven Meuth¹, Tobias Ruck¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Background and aims: Myasthenia gravis (MG) is an antibody-mediated autoimmune disease of the neuromuscular synapse characterized by aberrant activation of the complement system. To enable optimized characterization of the underlying pathophysiology, an informative and robust mouse model of the disease is needed. Current models require extensive antigen preparation (mostly extracted from *Torpedo californica*). To circumvent this roadblock, we employed an immunization model with recombinant human acetylcholine receptor subunit alpha-1 (CHRNA1) protein.

Methods: We induced experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) in a total of eight male C57BL/6 mice at 8 and 12 weeks of age, by injecting (s.c.) 40 µg CHRNA1 and Complete Freund's Adjuvant (CFA). Controls (n=8) received CFA and PBS only. The mice were rated daily according to the established EAMG score and by the forefoot grip strength before and after exercise twice a week using a grip-strength meter (GSM). To validate our model, we used triple immunofluorescence staining of the muscle sections with DAPI, C3 and α-bungarotoxin.

Results: We detected decreased grip strength in six out of eight EAMG mice as compared to controls starting with the second immunization in week 12. six out of eight mice displayed an EAMG score of at least one.

Analysis of three muscle specimens by immunofluorescence staining demonstrated accumulation of complement (C3) at the neuromuscular junction at all three as evidenced by alpha-bungarotoxin labeling. C3 deposition was not detected in controls.

Conclusion: Taken together, our protocol allows for the induction of EAMG using recombinant CHRNA1 as a simplified and robust model of MG. In addition, the sensitivity of the applied EAMG scoring appears insufficient to reliably detect the disease in mice.

Vorstellung und erste Ergebnisse der Electronic Monitoring of Disease Activity in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (EMDA CIDP) Studie

Jan Voth¹, on behalf of AG Digitale TranslationAG Digitale TranslationUniversitätsklinikum DüsseldorfNeurologieDüsseldorfDeutschland, Lars Masannek^{1,2}, on behalf of AG Digitale TranslationAG Digitale TranslationUniversitätsklinikum DüsseldorfNeurologieDüsseldorfDeutschland, Niklas Huntemann¹, Menekse Öztürk¹, Christina Barbara Schroeter¹, Tobias Ruck¹, Sven Meuth¹, Marc Günther Pawlitzki¹, on behalf of AG Digitale TranslationAG Digitale TranslationUniversitätsklinikum DüsseldorfNeurologieDüsseldorfDeutschland
¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Hasso-Plattner-Institut (HPI), Potsdam, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) ist eine der häufigsten Immunneuropathien und kann zu starken Alltagsbeschränkungen bei Patienten/-innen führen. Aktuelle Therapiemöglichkeiten sehen vor allem den Einsatz von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) vor, welche in Abständen von meist 4-12 Wochen verabreicht werden. Dabei gestaltet sich die Intervallfindung schwierig, da bestehende klinische Scores kleinere, subjektive Symptomveränderungen im Sinne von therapieassoziierten Fluktuationen oder end-of-dose Phänomenen kaum detektieren können. Deswegen ist es aus medizinischer und sozioökonomischer Sicht (potenzielle Nebenwirkungen, hohe Kosten, rückläufige Verfügbarkeit) notwendig, neue Biomarker zu finden, welche den Symptomverlauf klarer reflektieren. Hierfür könnten digitale Biomarker in Form von Wearables von Nutzen sein, welche dazu in der Lage sind Bewegungsmuster, Schrittzahlen und auch den Schlafrhythmus zu dokumentieren. Ein Monitoring kann dabei durchgehend erfolgen, während klassische klinischen Untersuchungen eher als Momentaufnahmen fungieren.

Ziele: Ziel der Electronic Monitoring of Disease Activity in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (EMDA CIDP, NCT05723848) Studie ist es zu evaluieren, ob sich digitale Messungen zur Überwachung von Krankheitsaktivität eignen und sie dabei mit etablierten klinischen Scores und Blutanalysen zu vergleichen. Weiterhin soll herausgearbeitet werden, inwieweit Krankheitsverläufe durch die kontinuierlich von Wearables gesammelten Daten phänotypisiert werden können.

Methoden: In dieser prospektiven, beobachtenden Studie werden CIDP Patienten/-innen, welche mit IVIG an der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt werden, über einen Zeitraum von 6 Monaten überwacht.

Im Zuge von 3 Visiten, werden bei Baseline, nach 3 Monaten sowie nach 6 Monaten klinische Untersuchungen sowie Blutanalysen (Proteomics, Metabolomics, neuroaxonale Schädigungsmarker) durchgeführt und Fragebögen (Lebensqualität, Schlafqualität, Auftreten von end-of-dose Phänomenen) erhoben. Für die klinische Untersuchung werden der Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability score, der Medical Research Council (MRC)-Sumscore, die Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) sowie die Griffkraft abgefragt.

Gleichzeitig werden Aktivitäts-, Schlaf- und kardiale Parameter über den gesamten Zeitraum mithilfe einer ScanWatch der Firma Withings aufgezeichnet. Zur Klärung eventueller technischer Probleme erfolgt eine Telefonvisite eine Woche nach Studieneinschluss. Ein Patientenkollektiv von n=60 wird angestrebt.

Ergebnisse: Bis Ende März 2023 wurden seit Studienstart (20. Januar 2023) 16 Patienten/-innen eingeschlossen. Erste Analysen haben ergeben, dass die Adhärenz zum digitalen Wearable bisher mehr als 97 % beträgt. Das rekrutierte Patientenkollektiv ist dabei mittelschwer betroffen und weist zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Median (Interquartilsabstand) einen MRC-Summscore von 54,5 (9,5) sowie einen I-RODS von 40 (14) und einen INCAT Score von 3 (2,5) auf. Erste Analysen zu longitudinalen Verläufen digitaler, laborchemischer und klinischer Parameter im Verhältnis zu Therapieintervallen stehen noch aus und werden auf dem Kongress im November vorgestellt.

Schlussfolgerungen: Die EMDA CIDP Studie zielt darauf ab, klinische Fluktuationen und end-of-dose Effekte bei der Therapie der CIDP mit IVIG mittels multimodaler Messungen zu objektivieren. Die insgesamt hohe Adhärenz zu den eingesetzten digitalen Wearables verspricht eine gute Auswertbarkeit der Daten.

340

Long-term efficacy and safety of symptom-driven cyclic rozanolixizumab treatment in patients with generalised myasthenia gravis: A pooled analysis of a Phase 3 study and two open-label extension studies

Julian Großkreutz¹, Vera Brill², Artur Drużdż³, Ali Habib⁴, Renato Mantegazza⁵, Kimiaki Utsugisawa⁶, John Vissing⁷, Tuan Vu⁸, Marion Boehnlein⁹, Maryam Gayfieva¹⁰, Bernhard Greve⁹, Franz Woltering⁹

¹Precision Neurology, Department of Neurology, University of Lübeck, Lübeck, Deutschland; ²University Health Network, Toronto, Canada; ³Department of Neurology, Municipal Hospital, Poznań, Poland; ⁴MDA ALS and Neuromuscular Center, University of California, Irvine, Orange, CA, United States; ⁵Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy; ⁶Department of Neurology, Hanamaki General Hospital, Hanamaki, Japan; ⁷Department of Neurology, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁸Department of Neurology, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, FL, United States; ⁹UCB Pharma, Monheim, Deutschland; ¹⁰UCB Pharma, Slough, United Kingdom

Objectives: Assess efficacy of cyclic rozanolixizumab treatment for generalised myasthenia gravis (MG).

Background: In the Phase 3 MycarinG (NCT03971422; MG0003) study, 1 cycle (6 weekly subcutaneous infusions) of the humanised immunoglobulin G4 monoclonal antibody neonatal Fc receptor inhibitor rozanolixizumab 7 mg/kg or 10 mg/kg significantly improved Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), Myasthenia Gravis Composite (MGC) and Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) scores versus placebo. After MycarinG, patients could enrol in open-label extension studies (OLEs; MG0004 then MG0007, or directly in MG0007).

Methods: MG0004 (NCT04124965) was an OLE of up to 52 weeks of weekly rozanolixizumab infusions. In MG0007 (NCT04650854), after an initial cycle, subsequent cycles were administered on symptom worsening (investigator's discretion; e.g., MG-ADL increase ≥ 2 /QMG increase ≥ 3 ; "symptom-driven cycles").

Pooled data are reported across MycarinG, MG0004 (first 6 weeks) and MG0007 (interim analysis) for patients with ≥ 2 symptom-driven cycles (up to 6 cycles; efficacy); safety pool: patients with ≥ 1 cycle across MycarinG (symptom-driven) and MG0007 (fixed/symptom driven).

Results: 127/196 (64.8 %) patients received ≥ 2 symptom-driven cycles of rozanolixizumab (69 patients 7 mg/kg and 58 patients 10 mg/kg). Treatment response was consistent across Cycles 1–6: Mean Day 43 change from baseline (CFB) in MG-ADL score for all rozanolixizumab-treated patients was: Cycle 1 (n=127): -3.7; Cycle 2 (n=127): -3.9; Cycle 3 (n=98): -3.4; Cycle 4 (n=75): -3.8; Cycle 5 (n=51): -3.9; Cycle 6 (n=32): -4.5. Mean Day 43 CFB in QMG score was: Cycle 1 (n=127): -5.4; Cycle 2 (n=125): -4.7; Cycle 3 (n=97): -4.7; Cycle 4 (n=74): -5.1; Cycle 5 (n=51): -4.5; Cycle 6 (n=32): -6.3.

MGC reductions were consistent across cycles. Patients with >1 year participation initiated a median of 4 cycles per year in the first year. 169/188 (89.9 %) patients receiving ≥ 1 cycle of rozanolixizumab reported ≥ 1 treatment-emergent adverse event (TEAE), with 103 (77.4 %) and 120 (91.6 %) patients experiencing TEAEs with a rozanolixizumab dose of 7 mg/kg and 10 mg/kg, respectively (most were mild to moderate).

Conclusions: Rozanolixizumab efficacy was maintained over up to six 6-week treatment cycles across multiple MG-specific outcomes, with an acceptable safety profile following repeated cyclic treatment. Funding: UCB Pharma.

The ultrastructural characterization of Schwann cell – T cell interactions in inflammatory neuropathies using FIB/SEM

Kai C. Liebig¹, Fabian Szezanowski¹, Anne-Kathrin Mausberg¹, Mike Hasenberg², Christoph Kleinschnitz¹, Mark Stettner¹

¹University Medicine Essen, Department of Neurology, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ²University Medicine Essen, Imaging Center Essen (IMCES), Electron Microscopy Unit (EMU), Essen, Deutschland

Hintergrund: Immune-mediated neuropathies such as the Guillain-Barré-Syndrome display infiltration of T-lymphocytes and macrophages in nerve biopsies. An emerging body of evidence indicates that Schwann cells can act as antigen presenting cells and therefore may feature immunocompetence.

Here, we aim to examine the interaction between T-cells and Schwann cells by using high resolution electron microscopy to investigate the possible immunologically relevant nature of this contact, which could further represent a therapeutic target.

Ziele: Characterization of the interaction between neuritogenic T-cells and Schwann cells by high resolution electron microscopy and immunostaining.

Fragestellung: Do Schwann and immune cells interact by means of building an immunological synapse?

Methoden: Our approach utilizes a co-culture model of murine embryonal dorsal root ganglia sensory neurons and primary Schwann cells isolated from Lewis rats. Following at least 4 weeks of myelination, fully myelinated cultures were exposed to neuritogenic T-cells extracted from Lewis rats immunized with myelin protein 2 peptide (P255-78). Cultures were monitored by live cell bright-field microscopy to identify contact sites displaying interaction of cells. Focused ion beam scanning electron microscopy was used to trace the Schwann cell-T-cell contact in 3D at high resolution. Alternatively, cultures were used for immunostaining or supernatant was analyzed for inflammatory cytokines.

Ergebnisse: Interaction sites between T-cells and Schwann cells displayed cellular membrane regions of higher electron densities indicating recruitment of membrane bound molecules specifically limited to these contacts. In accordance to that, interaction sites showed accumulation of immunological relevant markers. Reconstructed 3D models showed the spatial size of contact sites in comparison to cell sizes.

Schlussfolgerungen: This combination of advanced cell culture techniques and state-of-the-art multimodal imaging approaches offers a deeper insight into the complex cellular mechanisms underlying myelin destruction seen in immune-mediated neuropathies. The morphological alterations of the T-cell, its stable bond to the Schwann cell and the seemingly activated binding site observed by electron microscopy and immunostaining indicate an immunologically relevant interaction. Deciphering the nature of this interaction requires further investigation in order to define its potential role in disease pathology.

348

Von Hindernissen auf dem Weg zur Diagnose einer MOG-Antikörper-positiven, gutartigen, einseitigen, zerebralen kortikalen Enzephalitis mit Epilepsie

Falk Steffen^{1,2,3}, Yasmin Mörschel^{1,2,3}, Johannes Piepgras^{1,2,3}, Justina Dargvainiene⁴, Frauke Zipp^{1,2,3}, Stefan Bittner^{1,2,3}

¹Universitätsmedizin der JGU Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; ²Focus Program Translational Neuroscience (FTN) and Immunotherapy (FZI), Mainz, Deutschland; ³Rhine Main Neuroscience Network (rmn2), Mainz, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Klinische Chemie - Neuroimmunologie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Wir berichten über einen 27-jährigen Patienten vorstellig mit dem Verdacht auf einen ersten generalisierten tonisch-klonischen Anfall (GTKA) in unserer Epilepsie-Ambulanz. Erstmals durch Ogawa et al. als *“Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy”* bezeichnet, gibt es mittlerweile Bemühungen den hier aufgeführten Befundkomplex als FLAMES (*fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging showing hyperintense cortical lesions, in MOG associated Encephalitis with Seizures*) in die Gruppe der MOG antibody associated diseases (MOGAD) einzuordnen. Aufgrund unterschiedlicher Tests zur Anti-MOG-Antikörper-Bestimmung kann die Diagnose dieser Spektrumerkrankungen eine Herausforderung darstellen.

Fallvorstellung: Eine noch prästationär erfolgte Schädel-MRT war unauffällig, bei jedoch Alpha-Rhythmus im EEG mit intermittierenden linkshemisphärischen temporo-okzipitalen Sharpwaves erfolgte die Planung zum stationären Video-EEG in unserer Klinik. Noch vor Aufnahme kam es jedoch zu einer neuen Episode mit expressiver Aphasie, retrograder Amnesie und rhythmischen, motorischen Entäuberungen der Extremitäten ohne Zungenbiss oder Enuresis, sodass eine notwendige Aufnahme erfolgte. Hier berichtet der Patient von einem allgemeinen Unwohlsein seit Erstereignis sowie parietal stechenden Cephalgien beidseits. An Vorerkrankung bestand eine Migräne mit Aura.

Die klinisch-neurologische Untersuchung ergab bis auf eine psychomotorische Verlangsamung kein fokalneurologisches Defizit. In der ersten Lumbalpunktion zeigt sich eine Pleozytose (69 Leukozyten/ μ l), positive oligoklonale Banden und ein gemischtes Zellbild. In der Verlaufs-LP (81 Leukozyten/ μ l; lymphozytäres Zellbild mit Plasmazellen ohne Hinweis auf Klonalität in der Durchflusszytometrie) dann intrathekale IgM-Synthese. Die MRT ergab eine kortikale Schwellung mit T2-Signalsteigerung und leptomeningealer KM-Anreicherung linkshemisphärisch. Das EEG zeigt linksseitige intermittierende Delta-Verzögerung fronto-temporal mit Anreicherung nach Hyperventilation.

Trotz antiepileptischer Therapie kam es stationär zu einem erneuten GTKA. Die Erreger- und Umfelddiagnostik verlief negativ. Insbesondere auch unser hauseigener Anti-MOG-Antikörper-Assay. Es erfolgte die Einsendung von Liquor/Serum nach Kiel für weitere Diagnostik mithilfe hippocampaler Rattenhirnschnitte. Nach Besserung auf Kortisonpulstherapie erfolgte die Entlassung mit Verdacht auf Autoimmun-Enzephalitis (DD beginnende Rasmussen Enzephalitis) mit oralem Prednisolon-Schema, Doxycyclin und Lacosamid. Eine Woche später zeigt sich der Patient klinisch verbessert, MRT stabil, die kraniale PET-CT ohne Hinweis auf linkshemisphärischen Glukosehypermetabolismus.

Die Biomarker für neuro-axonale oder astrozytäre Schädigung (NFL, GFAP) waren fallend. In der Zwischenzeit zeigte sich in Kiel ein Färbemuster passend zu Anti-MOG-Antikörpern in der indirekten Immunhistochemie, was in einem Life-Cell Assay bestätigt werden konnte. Es erfolgte somit die Diagnose einer *MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy* bzw. heute FLAMES.

Schlussfolgerung: Rückblickend erfolgte trotz diagnostischer Lücke eine Therapie nach aktueller Literatur. Eine frühere Diagnose hätte vermutlich psychische Belastung und Kosten reduziert. Mit diesem Fallbericht soll neben einer Sensibilisierung für dieses Krankheitsbild auch auf die Limitationen der verschiedenen MOG-Antikörper-Bestimmungen hingewiesen werden.

Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod in AChR-Ab– Patients With Generalized Myasthenia Gravis: Interim Analysis of ADAPT/ADAPT+ Studies

Deborah Gelin¹, Sarah Hoffmann², Tuan Vu³, Vera Brill^{4,5}, Chafic Karam^{6,7}, Stojan Peric⁸, Jan De Bleecker⁹, Hiroyuki Murai¹⁰, Mamatha Pasnoor¹¹, Francesco Sacca¹², Andreas Meisel^{13,14}, Caroline T'Joen¹⁵, Kimiaki Utsugisawa¹⁶, Renato Mantegazza¹⁷, James Howard¹⁸

¹argenx, Ghent, Belgium; ²Charité – University Medicine Berlin, Berlin, Deutschland; ³USF Health Morsani College of Medicine, Tampa, United States; ⁴University Health Network, Toronto, Canada; ⁵University of Toronto, Toronto, Canada; ⁶Penn Neuroscience Center Radnor - Neurology, Radnor, United States; ⁷Krankenhaus der University of Pennsylvania, Philadelphia, United States; ⁸University Clinical Centre of Serbia, Beograd, Serbia; ⁹Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ¹⁰International University of Health and Welfare Tokyo Akasaka Campus, Minato City, Japan; ¹¹University of Kansas, Lawrence, United States; ¹²Università Neapel Federico II, Napoli, Italy; ¹³NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; ¹⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ¹⁵argenx BVBA, Ghent, Belgium; ¹⁶Hanamaki General Hospital, Hanamaki, Japan; ¹⁷Istituto Neurologico “Carlo Besta” | Fondazione IRCCS, Milano, Italy; ¹⁸UNC: Department of Neurology, Chapel Hill, United States

Background: Efgartigimod is a human IgG1 antibody Fc-fragment that reduces pathogenic autoantibody and total IgG levels through neonatal Fc receptor blockade. Patients with anti-acetylcholine receptor antibody–negative (AChR-Ab–) generalized myasthenia gravis (gMG) comprise 15 %-20 % of the gMG population and have limited approved treatment options owing to historical exclusion from clinical trials.

Goal: To evaluate long-term safety and efficacy of efgartigimod in AChR-Ab– patients using data pooled from the phase 3 ADAPT study and ongoing long-term extension, ADAPT+.

Methods: ADAPT evaluated the safety and efficacy of efgartigimod versus placebo in AChR-Ab+ (n=129) and Ab– (n=38; 6 MuSK-Ab+) patients with gMG. This integrated analysis includes data from 37 AChR-Ab– patients (5 MuSK-Ab+) who received ≥1 dose of efgartigimod in ADAPT/ADAPT+ through October 2020 (median[range] follow-up: 453[85-721] days). Efficacy was assessed using Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) and Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) scores. Responder status was defined as ≥2-point (MG-ADL) and ≥3-point (QMG) improvement for ≥4 consecutive weeks (with first improvement ≤1 week after last infusion).

Results: Among AChR-Ab– patients in ADAPT, 68.4 % (13/19) of patients treated with efgartigimod were MG-ADL responders (placebo, 63.2 % [12/19]), and 52.6 % (10/19) were QMG responders (placebo, 36.8 % [7/19]) in cycle 1. In cycle 1 of the integrated analysis, AChR-Ab– patients (including 18 placebo patients who received efgartigimod during ADAPT+) improved from cycle baseline in both MG-ADL (≥2- to ≥7-point improvements of 87.9 %-35.1 %, respectively) and QMG (≥3- to ≥9-point improvements of 86.5 %-27.0 %). Consistently similar improvements in both efficacy measures occurred through at least 7 cycles. Safety and efficacy outcomes in AChR-Ab– patients were similar to those observed in AChR-Ab+ patients.

Conclusion: Long-term treatment (median >1 year) with efgartigimod was associated with clinically meaningful improvements in MG-ADL/QMG scores in AChR-Ab– patients in ADAPT/ADAPT+.

353

Delir und progrediente Tetraparese als Erstmanifestation einer paraneoplastischen NMO bei primär pulmonalem Adenokarzinom

Tessa Kanefendt¹, Mazen Abu-Mugheisib¹, Alexander Sieke¹, Abdelouahed El Mountassir², Ansgar Dellmann³, Dan- Nicolae Borchina⁴, Jan Kielstein⁵, Jürgen Krauter⁶, Annette Spreer¹

¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Neurologie, Braunschweig, Deutschland; ²Städtisches Klinikum Braunschweig, Insitut für Radiologie, Braunschweig, Deutschland; ³Städtisches Klinikum Braunschweig, Institut für Pathologie, Braunschweig, Deutschland; ⁴Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Nephrologie und Blutreinigungungsverfahren, Braunschweig, Deutschland; ⁵Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig, Deutschland; ⁶Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Hämatookologie, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund und Zusammenfassung: Das Krankheitsbild der mit Antikörpern gegen den astrocytären Wasserkanal Aquaporin-4 assoziierten NMO-Spektrum-Erkrankungen umfasst neben der klinischen Manifestation der Optikusneuritis und longitudinalen transversen Myelitis auch zerebrale Symptome einschließlich Bewusstseinsstörungen. Diese Erkrankung ist nicht typischerweise mit einer Neoplasie assoziiert. Anhand eines Fallberichts stellen wir die interdisziplinäre diagnostische Herausforderung dieser Erkrankung dar und diskutieren eine paraneoplastische Genese bei neudiagnostiziertem Adenokarzinom der Lunge.

Fallvorstellung: Die notfallmäßige Vorstellung der 65-jährigen Patientin erfolgte in der hiesigen Klinik für Urologie aufgrund eines Harnverhalts. Zudem fiel kurz nach Aufnahme eine progrediente Allgemeinzustandsverschlechterung und ausgeprägte Hyponatriämie bei Syndrom der inadäquaten ADH Synthese (SIADH) auf, es erfolgte eine intensivmedizinische Behandlung. Wenige Tage nach Aufnahme kam es zu einer COVID-19 Infektion. An klinischen Symptomen bot die Patientin im Verlauf zunächst generalisierte Schmerzen vor allem im epigastrischen Bereich, passagere Wortfindungsstörungen und ein delirantes Bild. Liquoranalytisch ergab sich ein akut entzündlicher Befund mit einer Liquorpleozytose von 268 Zellen/ μ l und deutlich erhöhtem Laktat (4,72 mmol/l).

Bei erhöhtem CEA-Wert und V. a. SIADH wurde frühzeitig der Verdacht auf eine paraneoplastische Genese geäußert und es erfolgte eine breite Diagnostik auf paraneoplastische Antikörper. Der klinische Zustand verschlechterte sich progredient mit einer qualitativen und quantitativen Bewusstseinsstörung sowie Entwicklung eines hochgradigen thorakolumbalen Querschnittssyndroms. MR-morphologisch zeigten sich initial als Meningeosis neoplastica interpretierte supravie auch infratentorielle und spinale Parenchymläsionen mit unter anderem meningealem Kontrastmittelenhancement. Spinal imponierte der Befund als longitudinale transverse Myelitis (LETM). Neben einer Antibiotikatherapie erfolgte auch frühzeitig der Einsatz einer Immuntherapie mittels 5 Zyklen einer Plasmapherese und anschließend, wegen ausbleibendem Therapieansprechens, eine kombinierte Gabe einer hochdosierten Kortikoidstoßtherapie mit intravenösen Immunglobulinen.

Nach Nachweis von Aquaporin-4-Antikörpern im Liquor (Titer 1:64) und Serum (Titer 1:3200) konnte die Diagnose einer NMO-Spektrum Erkrankung gestellt werden, der V. a. eine Meningeosis neoplastica konnte sich im weiteren Verlauf nicht bestätigen.

Mittels umfangreicher Tumordiagnostik ließ sich letztendlich ein nicht- kleinzelliges Bronchialkarzinom diagnostizieren, welches initial mit Carboplatin AUC 5/Pemetrexed behandelt wurde. Nach septischer Komplikation und erneuter klinischer Verschlechterung erfolgte bei Nachweis einer EGFR- Mutation die Umstellung auf Osimertinib. Zunächst kam es zur erneuten Verschlechterung der klinisch-neurologischen Symptomatik mit erneuter quantitativer und qualitativer Bewusstseinsstörung.

Aus diesem Grund erfolgte erneut eine Behandlung mittels Plasmaaustauschtherapie sowie die Einleitung einer B-Zell-depletierenden Therapie mit Rituximab. Hierunter kam es zu einer guten Verbesserung des Allgemeinzustandes bei persistierender hochgradiger Paraparese. Hinsichtlich des Bronchialkarzinoms kam es unter der Therapie mit Osimertinib zu einer sehr guten Remission, sodass 9 Monate nach Erstmanifestation in kurativer Absicht eine Radio-Chemotherapie durchgeführt wurde.

Diskussion und Schlussfolgerung: Der von uns berichtete Fall einer NMO als paraneoplastischen Syndroms bei Adeno-Bronchialkarzinom demonstriert nicht nur das breite Symptomenspektrum dieser Erkrankung, sondern auch die sich hieraus ergebende Herausforderung an eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit. Zudem handelt es sich um ein Beispiel einer als paraneoplastisch zu klassifizierende NMO, eine Erkrankung, die bisher weitgehend als nicht tumorassoziiert beschrieben wurde. Allerdings wurde insbesondere bei älteren Patienten mit initialer Präsentation mit Übelkeit/ Erbrechen ein erhöhtes Risiko für einen paraneoplastischen Ursprung berichtet, ebenso wie in unserem Fall in Assoziation mit Adenokarzinomen¹.

¹Dinoto et al. Eur J Neurol. 2022;29:3466–3472.

359

Vorstellung erster Zwischenergebnisse der SATURATE-MS Studie und der Entwicklung einer digitalen Plattform zur Synchronisation von Wearable Daten

Lars Masannek^{1,2}, on behalf of Digitale Translation Digitale Translation Universitätsklinikum Düsseldorf Klinik für Neurologie Düsseldorf Deutschland, Jan Voth¹, Judith Pavel¹, Elaine Trautmann¹, Niklas Huntemann¹, Melanie Korsen¹, Christin Henning³, Ksenija Schirduan³, Sven Meuth¹, Marc Günther Pawlitzki¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Hasso-Plattner-Institut (HPI), Potsdam, Deutschland; ³Biogen GmbH, München, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems, die in der Regel durch Schübe und eine kontinuierliche klinische Verschlechterung gekennzeichnet ist. Zur Immuntherapie bei Patienten mit MS stehen Dank der wissenschaftlichen Bemühungen in den vergangenen Jahrzehnten vielfältige Optionen zur Verfügung, beispielsweise der monoklonale Antikörper Natalizumab, welcher durch eine Bindung von $\alpha 4\beta 1$ Integrin die Leukodiapedese in das Zentrale Nervensystem einschränkt. Trotz hoher klinischer Stabilität unter der Therapie mit Natalizumab berichten manche PatientInnen im Verlauf von einer subjektiven Verschlechterung der Symptome gegen Ende des Therapieintervalls.

Die Objektivierung sogenannter End-of-dose Phänomene (EOD) ist dabei mit herkömmlichen klinischen Scores kaum möglich, weshalb eine temporal höher aufgelöste Verlaufsdarstellung von Symptomen zur Untersuchung von EOD Phänomenen notwendig erscheint. Ein durchgehendes Monitoring mittels sogenannter Digitaler Gesundheitstechnologien (DGT) wie bspw. Wearables kann dabei kontinuierlich erfolgen und die herkömmliche Untersuchung mittels klinischen, radiologischen und laborchemischen Markern sinnvoll ergänzen.

Ziele: Ziel der End of dose phenomena in Subcutaneous nAtalizUmab tReAtED MS patients (SATURATE-MS) Studie (NCT05701423) ist es, die pathophysiologischen Hintergründe der EOD besser zu verstehen und dadurch den Prozentsatz der Teilnehmer zu bestimmen, die EOD unter Natalizumab (NTZ) als Beispiel für eine Intervalltherapie bei MS entwickeln. Weiterhin soll untersucht werden, inwiefern multimodale Analysen, einschließlich radiologischer, Blut- und digitaler Gesundheitsmessungen in der Lage sind, spezifische Veränderungen zu erkennen und in Zukunft als potenzielle Biomarker zur Abbildung von EOD verwendet werden können.

Methoden: In dieser prospektiven, beobachtenden Studie werden MS Patienten, welche mit intravenös oder subkutan verabreichtem Natalizumab an der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt werden, über einen Zeitraum von 6 Monaten überwacht.

Im Zuge von vier- oder sechswöchigen Visiten (entsprechend der Applikationsintervalle fünf oder sieben Visiten insgesamt), werden klinische Untersuchungen, Blutanalysen (Proteomics, Metabolomics, neuronale Schädigungsmarker) durchgeführt. Parallel werden kontinuierlich Aktivitäts-, Schlaf- und kardiale Parameter über den gesamten Zeitraum mithilfe einer ScanWatch (Withings) aufgezeichnet. Ein Patientenkollektiv von n=100 wird angestrebt. Neben klinischen Scores (Expanded Disability Status Scale, Multiple Sclerosis Functional Composite-Index) werden auch Fragebögen zur

Schlafqualität (Pittsburgh Sleep Quality Index), zur Lebensqualität (WHOQOL-BREF) und zu subjektiven Symptomen abgefragt. Die Nutzbarkeit des verwendeten Wearables im Alltag wird mittels des System Usability Scores erhoben. Für die Studie wird dabei eine an der Universitätsklinik Düsseldorf entwickelte Studienplattform verwendet, welche die Daten aus den Wearables für PatientInnen datenschutzkonform abrufen und regelmäßig synchronisiert. Die Daten der Plattform sollen anschließend die Basis für Zeitserienanalysen hinsichtlich des Auftretens von EOD bieten, welche durch klinische und laborchemische Daten ergänzt werden.

Ergebnisse: Erste Erfahrungen mit der Studienplattform sind positiv und zeigen große Adhärenz der PatientInnen zu digitalen Messinstrumenten. Da die Rekrutierung der Studie erst in den letzten Wochen begonnen hat, stehen Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt noch aus. Erste Zwischenergebnisse werden auf dem Kongress präsentiert werden können.

Schlussfolgerungen: Detaillierte Schlussfolgerungen werden sich nach den Zwischenergebnissen richten.

373

OPTIMUM Trial: Patients Treated with Ponesimod Show Less Atrophy of Deep Gray Matter Over Time Compared with Patients Treated with Teriflunomide

Ritobrato Datta¹, Tina Wang¹, Ibrahim Turkoz², Maria Ait Tihyaty³, Ziad Saad¹, Hartmuth Kolb¹

¹Janssen Research & Development, San Diego, United States; ²Janssen Research & Development, LLC, Raritan, United States;

³Janssen Global Medical Affairs, Raritan, United States

Background: This abstract is an encore presentation of the original work presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS), February 23-25, 2023, San Diego, United States.

“The Phase 3, randomized, double-blind OPTIMUM study compared ponesimod (20 mg), a highly selective S1P1 receptor modulator, with teriflunomide (14 mg). Ponesimod treated multiple sclerosis (MS) patients showed significant reductions in the annualized relapse rate and mean number of combined unique active lesions (CUALs). In addition, patients treated with ponesimod had lower brain volume loss (exploratory endpoint) and lesser ventricular enlargement than patients treated with teriflunomide.

Objectives: This analysis evaluates the treatment effects of ponesimod and teriflunomide on regional atrophy by quantifying changes in the volume of deep gray matter structures.

Methods: Volumes of deep gray matter structures were estimated using the longitudinal stream in Free Surfer 7 from lesion filled T1 images from magnetic resonance images collected at baseline (BL), week 60 and week 108 for 428 pts treated with ponesimod and 427 with teriflunomide. For each patient, scaled volumes of deep gray matter structures (V) were computed as the total sum of the volumes of thalamus, putamen, caudate, globus pallidus, hippocampus, amygdala, accumbens and ventral diencephalon divided by the intracranial volume (ICV) and expressed as a percentage. Average V (V) and average change in V (ΔV) from baseline at weeks 60 and 108 were compared between treatment arms.

Results: At baseline, V was similar ($p=0.25$) between groups at 3.69 % (SD 0.46), and 3.66 % (SD 0.45) for ponesimod and teriflunomide, respectively. In both arms, average deep gray matter volumes expressed as a percentage of ICV, decreased from baseline throughout the double-blind period: $\Delta 60V_{pon} = -0.007\%$, $p < 0.05$, $\Delta 60V_{Ter} = -0.034\%$, $p < 0.0001$, $\Delta 108V_{pon} = -0.034\%$, $p < 0.0001$, $\Delta 108V_{Ter} = -0.07\%$, $p < 0.0001$. These decreases however were significantly lower in the ponesimod arm, compared to the teriflunomide arm at both week 60 ($\Delta 60V_{pon} - \Delta 60V_{Ter} = 0.027\%$, $p < 0.0001$) and week 108 ($\Delta 108V_{pon} - \Delta 108V_{Ter} = 0.036\%$, $p < 0.0001$).

Conclusions: Decrease in MRI-based deep gray matter volume throughout the double-blind phase was observed in both treatment arms. However, the rate of decrease with ponesimod was 78 % lower at week 60 and 51 % lower at week 108 compared to teriflunomide, suggesting a reduced rate of neurodegeneration with ponesimod.

Strukturelle Hirnnetzwerke auf dem Individuallevel spiegeln frühe Fatigue und kognitive Defizite bei Patienten mit Multipler Sklerose wider

Vinzenz Fleischer¹, Gabriel Gonzalez-Escamilla¹, Dumitru Ciolac¹, Maren Person¹, Stefan Bittner¹, Frauke Zipp¹, Sergiu Groppa¹

¹University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Netzwerkanalysen von zerebralen Strukturen ermöglichen einen systemischen Zugang zu wesentlichen Organisationsprinzipien des Gehirns. Dabei geht es um die Abstraktion (Modellbildung) von Informationsverarbeitung und die Beschreibung von Netzwerken mittels Graphentheorie. Bei der Multiplen Sklerose (MS) hat diese detaillierte Betrachtungsweise relevante Veränderungen in der strukturellen MR-Bildgebung zu Tage gebracht. Inwiefern sich diese Veränderungen im klinischen, insbesondere kognitiven Phänotyp, widerspiegeln, ist bisher nur unzureichend erforscht.

Ziele: In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang von frühen zerebralen Veränderungen im MRT mit MS-assoziiierter Fatigue sowie kognitiven Defiziten untersucht. Ziel war es folglich, die Vorhersagekraft von individuellen Hirnnetzwerken auf den kognitiven Phänotyp zu bestimmen, um somit den Weg in Richtung einer personalisierten Medizin zu öffnen.

Methoden: Diese retrospektive Querschnittsstudie beinhaltete 104 Patienten mit einer schubförmig-remittierend verlaufenden MS (mittleres Alter 34.4 ± 10.1 Jahre, 67 (64.4 %) weiblich und 37 (35.6 %) männlich). Alle Patienten hatten eine Krankheitsdauer von weniger als 5 Jahren. Die Fatigue-Symptomatik wurde anhand des Functional Scores for Motor and Cognition (FSMC) bestimmt. Darüber hinaus wurde als Maß für frühe kognitive Defizite im Rahmen der Informationsverarbeitung der Symbol Digit Modalities Test (SDMT) gewählt. Bildgebend erfolgten 3-Tesla MRT-Aufnahmen mit 3D T1-gewichteten und 3D FLAIR-gewichteten Sequenzen für jeden Patienten (Schichtdicke: 3mm). Anhand der MRT-Bilder wurde die strukturelle Kovarianz zwischen zwei Regionen der grauen Substanz berechnet.

Die generierten Korrelationsmatrizen beinhalteten den Korrelationskoeffizienten zwischen den Werten der grauen Substanz, dessen Höhe ein indirektes Maß für die Stärke der Verbindung darstellt. Diese Matrizen wurden dann in die Netzwerkanalyse mithilfe der Graphentheorie eingespeist und Netzwerkparameter (unter anderem Modularität, Netzwerkgrad) bestimmt. Die klinischen Daten wurden mit den kalkulierten Netzwerkparametern statistisch ausgewertet (ROC-Analyse und Regression).

Ergebnisse: In der gesamten Kohorten hatten 52 (50 %) Patienten eine nachweisliche Fatigue-Symptomatik (FSMC > 43 Punkte) und 64 (62 %) Patienten eine im Mittel verlängerte Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT z-score > 0). Der Netzwerkparameter Modularität differenzierte Patienten mit Fatigue von denen ohne Fatigue-Symptomatik (AUC = 0.655, SE = 0.054, $p = 0.007$). Darüber hinaus klassifizierte der Parameter Netzwerkgrad Patienten mit und ohne kognitiven Defiziten in der Informationsverarbeitung anhand des SDMTs (AUC = 0.343, SE = 0.053, $p = 0.007$). Eine stärkere Fatigue-Symptomatik ging mit einer niedrigeren Modularität einher ($r = -0.332$, $p < 0.001$) und eine langsamere Informationsverarbeitung mit einem schlechteren Netzwerkgrad ($r = 0.304$, $p = 0.002$).

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen, dass strukturelle Hirnnetzwerke auf dem Individuallevel relevante Informationen über die klinische Symptomatik in der frühen Phase der Erkrankung beinhalten. Eine frühe Restrukturierung hin zu einer ineffizienteren Netzwerkstruktur spiegelt sich in einer stärkeren Fatigue und langsameren Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wider.

379

Serum Neurofilament Light Chain Levels Show Marked Reduction in Patients Treated with Ponesimod: Exploratory Analysis from the OPTIMUM Study

Jens Kuhle¹, Maria Ait Tihyaty², Amita Singh³, Ibrahim Turkoz⁴, Ziad Saad⁵, Gallen Triana-Baltzer⁵, Michel Burcklen³, Janice Wong³, Philippe Linscheid³, Tatiana Sidorenko³, Ludwig Kappos¹

¹Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz; ²Janssen Global Medical Affairs, Raritan, United States; ³Johnson & Johnson / Actelion Pharmaceuticals Ltd / Janssen Schweiz, Allschwil, Schweiz; ⁴Janssen Research & Development, LLC, Raritan, United States; ⁵Janssen Research & Development, San Diego, United States

Background: This abstract is an encore presentation of the original work presented at the 38th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), October 26-28, 2022, Amsterdam, Netherlands. Elevations in neurofilament levels, as measured from blood and CSF samples, are associated with neuroaxonal damage, and may serve as a promising biomarker for disease activity and treatment response in multiple sclerosis.

In the Phase 3 OPTIMUM study (NCT02425644), relapsing multiple sclerosis (RMS) patients treated with ponesimod (20 mg), a highly selective sphingosine 1-phosphate receptor 1 modulator, had greater reduction in the annualized relapse rate compared with patients treated with teriflunomide (14 mg).

Objective: To investigate the change in serum neurofilament light chain (NfL) concentration in the ponesimod and teriflunomide treatment groups after the 108-week treatment period in the OPTIMUM study.

Methods: Paired serum samples were collected at baseline (prior to treatment) and post-treatment (after the 108-week treatment period). Serum samples were analyzed for NfL concentrations using single molecule array (SIMOA) immunoassay (University of Basel, Switzerland). P-values for within group differences were based on paired t-tests. P-values for between treatment group comparisons were from an ANCOVA model with fixed effects for treatment, age, gender, baseline NfL value, EDSS strata (≤ 3.5 , > 3.5), disease-modifying therapies within last 2 years (yes/no) and gadolinium-positive T1 lesions at baseline (present/absent) as covariates.

Results: 513/1123 randomized patients (ponesimod, n=247/567, teriflunomide, n=266/566) had serum samples collected at baseline and after the 108-week treatment period for NfL concentration analysis. Baseline serum NfL concentrations were similar in the ponesimod (mean 14.9 pg/mL, standard deviation [SD] 15.7 pg/mL) and teriflunomide (mean 15.7 pg/mL, SD 21.2 pg/mL) treatment groups. In the ponesimod treatment group, the mean percent change in serum NfL concentration from baseline to post-treatment was -23.8 % (SD 38.03 %) (p<0.001).

In the teriflunomide treatment group, the mean percent change in serum NfL concentration from baseline to post-treatment was 5.4 % (SD 75.60 %) (p=0.243). Comparing ponesimod and teriflunomide treatment groups, there was a statistically significant difference in the least squares (LS) mean of the percent change in serum NfL concentration from baseline to post-treatment (difference in LS-mean -29.9 %, standard error 4.91 %, p<0.001).

Conclusion: In the OPTIMUM study, RMS patients treated with ponesimod for 108 weeks demonstrated significant reductions in serum NfL concentration.

METEOROID: A Randomised, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicentre Phase 3 Study of Satralizumab in Patients with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Disease

Friedemann Paul¹, Eoin P. Flanagan², Tania Kümpfel³, Romain Marignier⁴, Kazuo Fujihara⁵, Cheryl Hemingway⁶, Ivana Vodopivec⁷, Daniela Stokmaier⁷, Kristina Weber⁷, Michael Levy⁸

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center and Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; ²Mayo Clinic, Department of Neurology and Laboratory Medicine and Pathology, Rochester, United States; ³LMU Munich, Munich, Deutschland; ⁴The University Hospital of Lyon, Lyon, France; ⁵Fukushima Medical University, Koriyama, Japan; ⁶Great Ormond Street Hospital for Children and Institute of Child Health, UCL, London, United Kingdom; ⁷F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; ⁸Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, United States

Introduction: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) is a rare, demyelinating autoimmune disease of the central nervous system that often results in persistent neurological deficits and disability. There is a need for approved, long-term relapse prevention therapies that are efficacious and safe. Like neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), evidence suggests a key role of interleukin-6 (IL-6) in MOGAD pathogenesis. Satralizumab, an IgG2 recycling antibody targeting the IL-6 receptor, reduced relapse risk vs placebo with a favourable safety profile in two phase 3 trials in NMOSD (SAkuraSky [NCT02028884] and SAkuraStar [NCT02073279]).

Objectives: METEOROID (NCT05271409) is a randomised, double-blind (DB), placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of satralizumab as monotherapy or in addition to background immunosuppressive therapy (IST) in patients with MOGAD.

Methods: METEOROID will enrol patients aged ≥ 12 years with relapsing MOGAD (≥ 2 attacks in the last 24 months, consistent with optic neuritis, transverse myelitis, acute disseminated encephalomyelitis, or other brain, brainstem, or cerebellar syndrome compatible with demyelination) confirmed by MOG-IgG cell-based assay.

The study comprises an event-driven DB period, followed by an open-label extension (OLE) period. Patients will be randomized 1:1 to either satralizumab or placebo, administered subcutaneously at Weeks 0, 2, 4 and Q4W thereafter. Patients refractory to azathioprine (AZA) or mycophenolate mofetil (MMF) may maintain a stable dose of AZA or MMF throughout. Oral steroids must be discontinued by Week 16. Patients can enter the OLE and receive open-label satralizumab after completing the DB period, or after an adjudicated relapse in the DB period.

Results: The primary endpoint is time to first MOGAD relapse in the DB period, adjudicated by an independent committee. Disease activity (relapse rate, active neuroaxis lesions, hospitalisation, and proportion of patients receiving rescue therapy), disability progression, patient-reported outcomes, MRI/optical coherence tomography outcomes, PK/PD data, and longitudinal biomarker assessments will be evaluated. Safety outcomes include the frequency, seriousness, and severity of adverse events.

Conclusions: METEOROID is the first study of satralizumab in MOGAD, providing efficacy, safety, and PK/PD data for satralizumab \pm IST in patients with MOGAD.

383

KAIROS: Eine nicht-interventionelle Studie mit Ofatumumab in Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose, die zuvor eine andere krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben

Felix Bischof¹, Marie Groth², Josef Redolfi²

¹Medicum Gesundheitszentrum - Praxis für Neurologie und Psychiatrie, Böblingen, Deutschland; ²Novartis Pharma Vertriebs GmbH, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: Ofatumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Anti-CD20-Antikörper, der selektiv CD20⁺ B- und T-Zellen depletiert. In den Zulassungsstudien ASCLEPIOS I und II (COMB157G2301 und -2) zeigte Ofatumumab eine signifikante Verringerung der Entzündungsaktivität sowie eine Verringerung des Fortschreitens der Behinderung bei Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) im Vergleich zu Teriflunomid (Hauser et al., NEJM, 2020). Bisher gibt es jedoch keine Daten aus dem Praxisalltag von Patient*Innen, die von anderen Therapien auf Ofatumumab umgestellt werden.

Ziele: Ziel der KAIROS Studie ist es diese Datenlücke zu schließen und die zu Ofatumumab wechselnden Patientenpopulationen in Abhängigkeit von dem jeweiligen Grund für den Therapiewechsel zu beschreiben. Zusätzlich werden wichtige klinische Parameter zur Effektivität, Sicherheit und Verträglichkeit sowie Effekte auf die Lebensqualität, Therapiezufriedenheit, Adhärenz, Anwenderfreundlichkeit und sozioökonomische Parameter im klinischen Alltag untersucht.

Methoden: KAIROS ist eine prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Studie (NIS) in Deutschland. Etwa 300 Patient*Innen an 40 Studienzentren werden in die Studie aufgenommen. In Frage kommen Patient*Innen, die zuvor eine in Deutschland zugelassene krankheitsmodifizierende Therapie (DMT) für RMS erhalten haben und aus Sicherheits-, Verträglichkeits-, Wirksamkeits- oder anderen Gründen entschieden haben, auf eine Ofatumumab-Therapie umzustellen. Prospektive Primärdaten werden über Fragebögen und einen elektronischen Fallberichtsbogen (eCRF) über einen Behandlungszeitraum von einem Jahr (max. 1,5 Jahre) erhoben. Zusätzlich wird die Krankengeschichte der Teilnehmer einschließlich Krankheitsdauer, EDSS, MRT-Parameter und Schübe dokumentiert.

Ergebnisse: Hier präsentieren wir die Daten der ersten Zwischenanalyse, welche die Patientencharakteristika der bis dahin eingeschlossenen Patient*innen umfassen. Neben demographischen Charakteristika werden relevante klinische Informationen einschließlich Krankengeschichte von ca. 150 Patient*Innen (~50 % der Studienteilnehmer*Innen) vorgestellt.

Schlussfolgerungen: Die in der Studie erhobenen Daten geben Aufschluss über die Anwendung von Ofatumumab und liefern wichtige Erkenntnisse im Bereich des medizinischen Alltags. Neben den klinischen Daten ermöglichen Patientenfragebögen eine Einschätzung der Therapiezufriedenheit und Lebensqualität von RMS-Patient*innen welche von einer anderen krankheitsmodifizierenden Therapie auf Ofatumumab wechseln. Die erhobenen Daten erweitern die Erkenntnisse aus interventionellen klinischen Prüfungen und ermöglichen so ein besseres RMS-Management in der medizinischen Praxis in Deutschland.

Rebif® als Therapie bei pädiatrischen MS-Patienten und während des Übergangs zum Erwachsenenalter

David Ellenberger¹, Niklas Frahm¹, Alexander Stahmann¹, Susanne Übler²

¹MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH (MSFP), MS-Register der DMSG, Hannover, Deutschland; ²Merck Healthcare Germany, Weiterstadt, Deutschland

Hintergrund: Rebif® (Interferon beta-1a, subkutan) ist das einzige immunmodulatorische Arzneimittel (*disease-modifying drug*; DMD) zur Behandlung der Multiple Sklerose (MS) mit einer Zulassung für pädiatrische MS-Patienten ab einem Alter von 2 Jahren. Bisher ist jedoch unklar, wie lange pädiatrische MS-Patienten auf Rebif® eingestellt sind und wie häufig bzw. zu welchen anderen DMDs sie wechseln.

Ziele: Beschreibung der pädiatrischen MS-Patienten im MS-Register, bei denen Rebif® als Therapie im Alter von <18 Jahren initiiert wurde, hinsichtlich der Therapiedauer und des Switch-Verhaltens von Rebif® zu anderen DMDs.

Fragestellung: Wie lange blieben MS-Patienten, die Rebif® als Initialtherapie im Alter von <18 Jahren erhielten, auf diesem DMD und zu welcher anderen Therapie wechselten sie am häufigsten?

Methoden: Die Untersuchungskohorte besteht aus Patienten aus dem deutschen MS-Register mit der Diagnose eines klinisch isolierten Syndroms oder einer MS im Kindesalter, welche einschließlich bis zum 18. Lebensjahr Rebif® (22 oder 44 µg) als MS-Therapie erhielten. Bei diesen Patienten wurde die erste Rebif®-Behandlungsepisode betrachtet. Alle untersuchten Patienten waren bei Eintritt in das Register mindestens 18 Jahre alt. Pädiatrische MS-Daten wurden retrospektiv erfasst. Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer klinischen Merkmale und ihrem Switch-Verhalten von Rebif® hin zu anderen DMDs untersucht. Die Dauer bis Folgetherapieinitiation wurde mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt.

Tabelle 1. Patienten mit Rebif®-Therapiestart im Alter von <18 Jahren (N=89) hinsichtlich soziodemografischer und klinischer Patientencharakteristika

Alter bei Erkrankungsbeginn [Jahre], Median (25%-; 75%-Quantil)	15,5 (13,9; 16,9)
Alter bei Rebif®-Therapieinitiation [Jahre], Median (25%-; 75%-Quantil)	16,7 (14,7; 17,4)
Rebif®-Therapieinitiation [Kalenderjahr]	
<2005	11 (12,4%)
2005-2010	32 (36,0%)
2010-2015	26 (29,2%)
>2015	20 (22,5%)
Geschlecht, N (%)	
Männlich	18 (20,2)
Weiblich	71 (79,8)
MS-Krankheitsdauer [Jahre, zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups]; Median (25%-; 75%-Quantil)	12,1 (7,2; 15,6)
Follow-up seit Rebif®-Therapieinitiation [Jahre]; Median (25%-; 75%-Quantil)	11,1 (6,7; 14,9)
Rebif®-Therapiedauer [Jahre, Therapie beendet, N=84*], Median (25%-; 75%-Quantil)	2,4 (1,3; 5,1)
Rebif®-Therapiedauer [Jahre, Therapie fortlaufend, N=5], Median (25%-; 75%-Quantil)	6,7 (6,0; 14,8)

MS – Multiple Sklerose; N – Anzahl der Patienten; * – 1 Patient mit Therapieende aber ohne Folgetherapie

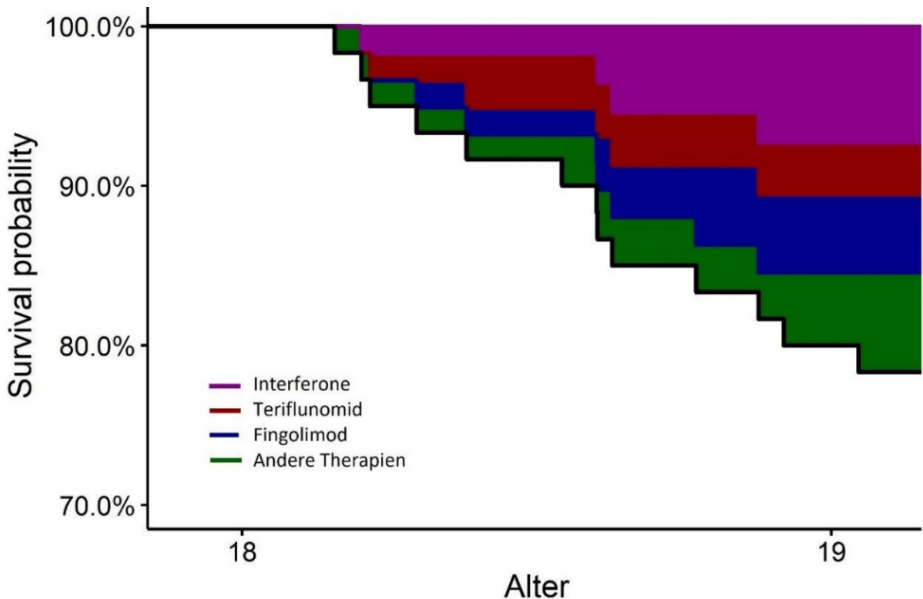


Abbildung 1. Patienten mit Rebif®-Therapiestart im Alter von <18 Jahren, welche zur Volljährigkeit immer noch unter Rebif®-Therapie sind (N=60). Auf der x-Achse ist die Zeit der Transitionsphase von 18 bis 19 Jahren dargestellt. Angegeben ist der Anteil der Patienten (%), die in der Transitionsphase von Rebif® auf eine Folgetherapie gewechselt sind (20,0%; N=12). Unter „Andere Therapien“ wurden Natalizumab (N=1), Glatimeracetat (N=1) und DMF (N=1) zusammengefasst. N – Anzahl der Patienten.

Tabelle 2. Gründe für Therapiewechsel von Rebif® zu anderen DMDs bei Patienten mit Rebif®-Initiierung unter 18 Jahren

Patienten mit angegebenen Wechselgründen, N=37	
Krankheitsaktivität trotz DMD	21 (56,8%)
Nebenwirkungen	9 (24,3%)
Patientenwunsch	6 (16,2%)
Adhärenzmangel	1 (2,7%)

DMD – Disease-Modifying Drug; N – Anzahl der Patienten

Ergebnisse: Von 249 Patienten, welche im Alter <18 Jahren ein DMD erhalten haben, wurden 163 Patienten mit einem Interferon-beta-Präparat behandelt. Innerhalb der Gruppe der mit Interferon beta behandelten Patienten wurden 89 (54,6 %) vor dem 18. Lebensjahr mit Rebif® behandelt (Tabelle 1).

Die Rebif®-Therapie wurde im Median im Alter von 16,7 Jahren initiiert und dauerte im Median 2,4 Jahre an. Zur Volljährigkeit waren noch 60/89 Patienten auf Rebif® eingestellt. Die überwiegende Mehrheit (80 %) dieser 60 Rebif®-Patienten wechselte das DMD während der Transitionsphase vom 18.–19. Lebensjahr nicht (Abbildung 1).

Im Langzeit-Follow-up (Median: 11,1 Jahre) wechselte die Mehrheit (83/89) zu anderen DMDs: die meisten zu Fingolimod (24,1 %; N=20), Natalizumab (22,9 %; N=19), weiteren Interferon-beta-Präparaten (18,1 %; N=15), Dimethylfumarat (14,5 %; N=12) oder Glatirameracetat (12,0 %; N=10). Der häufigste Grund zum Wechsel von Rebif® zu anderen DMDs über den gesamten Beobachtungszeitraum war Krankheitsaktivität (56,8 %) (Tabelle 2).

Schlussfolgerungen: Bei einem Großteil der pädiatrischen Rebif®-Patienten wird die Therapie zunächst auch nach Erreichen der Volljährigkeit fortgesetzt. In der Transitionsphase, die mit dem Wechsel von Neuropädiater zum Neurologen einhergeht, bleiben die jungen Patienten weiterhin auf Rebif® eingestellt. Im späteren Verlauf kommt es bei den meisten zu einem DMD-Wechsel.

395

Krankheitsaktivität unter laufender Immuntherapie bei schubförmiger MS

Melanie Peters^{1,2}, Peter Flachenecker³, Niklas Frahm², Judith Haas⁴, Kerstin Hellwig⁵, Christoph Kleinschnitz⁶, Dagmar Krefting⁷, Alexander Stahmann², Clemens Warnke⁸, Uwe K. Zettl⁹, Dieter Pöhlau⁴

¹Gesellschaft für Versorgungsforschung mbH (GfV), MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V., Hannover, Deutschland; ²MS Forschungs- und Projektentwicklungs- gGmbH (MSFP), MS-Register der DMSG, Bundesverband e. V., Hannover, Deutschland; ³Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland; ⁴Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e. V. (DMSG), Hannover, Deutschland; ⁵St. Josef-Hospital - Katholisches Klinikum Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ⁷Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Informatik, Göttingen, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ⁹Universitätsmedizin Rostock, Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmune, chronisch-entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des Zentralnervensystems, welche vornehmlich im jungen Erwachsenenalter auftritt. Aktuelle Leitlinien und Expertempfehlungen betonen die Notwendigkeit der frühzeitigen Initiierung einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) zur Krankheitsaktivitätsreduktion. Nach der DGN-Leitlinie (S2k) werden DMT in drei Wirksamkeitskategorien unterteilt, nach den Kriterien der Multiple-Sklerose-Therapie-Konsensus-Gruppe (MSTKG) in DMT für milden/moderaten bzw. aktiven/hochaktiven Krankheitsverlauf. Sofern kein hochaktiver Verlauf vorliegt, wird ein Wirkstoff der Kategorie 1 bzw. für einen milden/moderaten Verlauf empfohlen, allerdings ist Krankheitsaktivität unter DMT in der vorhandenen Literatur nicht einheitlich definiert.

Ziele: Analyse der Häufigkeit von Krankheitsaktivität bei verordneter DMT 1. Kategorie bzw. für milde/moderate Verläufe und der Häufigkeit von und Zeit bis zur Therapieeskalation (DMT der 2./3. Kategorie bzw. für aktive/hochaktive MS-Verläufe) in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität.

Fragestellung:

- a) Wie häufig und in welchem Zeitraum tritt Krankheitsaktivität unter DMT der Kategorie 1 bzw. für mild/moderaten Verlauf auf?
- b) Bei wie vielen Patienten mit Krankheitsaktivität wird auf eine höher wirksame Therapie gewechselt?

Methoden: Herangezogen wurden Daten aus dem deutschen MS-Register [Datenstand 01.03.2023]. Einschlusskriterien waren ein schubförmig-remittierender Krankheitsverlauf, MS-Diagnosestellung ab 2017, dokumentierte DMT 1. Kategorie bzw. für milde/moderate Verläufe (Dimethylfumarat, Diroximelfumarat, Glatirameracetat, [Peg-]Interferon-beta, Teriflunomid) und ≥ 1 Follow-up nach DMT-Initiierung. Zur Definition der Krankheitsaktivität wurden folgende Kriterien herangezogen: ≥ 1 klinisch eindeutig objektivierbarer Schub oder zu ≥ 2 Zeitpunkten ≥ 1 neue MS-Läsion. Zudem wurde nur Krankheitsaktivität ab dem 6. Monat nach Therapieinitiierung betrachtet. Mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven wird eine Ereignisanalyse zum Eintreten von Krankheitsaktivität bzw. zur Therapieeskalation dargestellt.

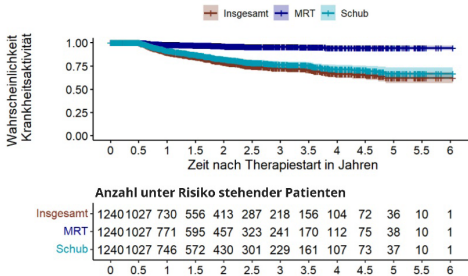
Ergebnisse: Insgesamt erfüllten 1240 MS-Erkrankte die Einschlusskriterien, bei denen durchschnittlich im Alter von 35,7 ($\pm 10,8$) Jahren eine Ersttherapie begonnen wurde (Tabelle 1).

Tabelle 1. Klinische Charakterisierung der untersuchten Patienten mit MS

Variablen	MS-Patienten (N=1240)
Geschlecht, N (%)	
Männlich	344 (27,7)
Weiblich	896 (72,3)
Alter bei Ausbruch der MS [Jahre], Mittelwert (\pm SD)	33,2 (10,2)
Zeit bis zur Diagnosestellung [Jahre], Mittelwert (\pm SD)	1,18 (3,5)
Alter bei Therapieinitiierung [Jahre], Mittelwert (\pm SD)	35,7 (10,8)
MS-Krankheitsdauer bei Therapieinitiierung [Jahre], Mittelwert (\pm SD)	2,3 (4,3)
EDSS bei Therapieinitiierung, Median (25%; 75%-Quantil)	1,5 (0,0; 2,0)

EDSS – Expanded Disability Status Scale; MS – Multiple Sklerose; N – Anzahl der Patienten; SD – Standardabweichung

a) Zeit bis zur Krankheitsaktivität unter Wirkstoff der Kategorie 1 bzw. DMT für einen milden/moderaten Verlauf



b) Zeit bis zur höher wirksamen Therapie nach Krankheitsaktivität

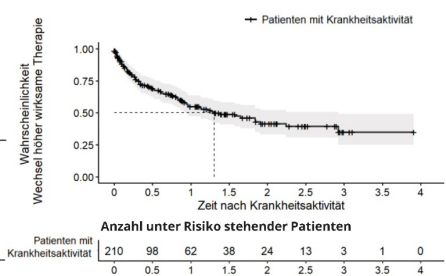


Abbildung 1. [a] Zeit bis zur Krankheitsaktivität unterteilt nach Krankheitsaktivitätskriterien über alle MS-Patienten (N=1240) und [b] Zeit bis zur Eskalationstherapie bezüglich Patienten mit Krankheitsaktivität (N= 210). MRT - Magnetresonanztomographie; MS – Multiple Sklerose

In einer mittleren Beobachtungszeit von 2,5 ($\pm 1,5$) Jahren entwickelten 16,9 % (n=210) der Patienten Krankheitsaktivität im Laufe der DMT. Drei Jahre nach der Therapieinitiierung erreichten etwa 25 % der Patienten ≥ 1 Krankheitsaktivitätskriterium (Abbildung 1).

Während das Kriterium „Schub“ mit 83,8 % (n=176) den größten Anteil der Krankheitsaktivität ausmacht, wird das MRT-Kriterium mit 15,2 % (n=32) und eine Kombination aus beiden Kriterien (n=2) weniger häufig erreicht. Von Patienten mit Krankheitsaktivität wechselten 39,5 % (n=83) innerhalb der Nachbeobachtungszeit ab Krankheitsaktivität (durchschnittlich 1,4 [±1,2] Jahre) zu höher wirksamen DMT. Die Zeit vom Erfüllen der Krankheitsaktivität bis zum Wechsel auf eine höhere wirksame Therapie betrug im Median 1,3 Jahre ([0,9; 2,2]).

Schlussfolgerungen: Der Anteil der Patienten, welcher Krankheitsaktivität zeigte (16,9 %) und nicht innerhalb des Beobachtungszeitraums eskaliert wurde, ist unerwartet hoch. Die Auswirkung auf klinisch relevante Endpunkte konnte noch nicht untersucht werden; es ergeben sich aus der Literatur jedoch Hinweise, dass diese MS-Patienten von einer früheren Therapieeskalation profitieren könnten. Neben den untersuchten Kriterien könnten unter anderem die Kombination aus Schub und MRT-Aktivität sowie einer Behinderungsprogression zur Identifizierung einer Krankheitsaktivität herangezogen werden. Die S2k-Leitlinie befindet sich derzeit in Überarbeitung und wird voraussichtlich eine stärkere Berücksichtigung der MRT-Ergebnisse für die Definition von Krankheitsaktivität enthalten. Weitere Analysen in Hinblick auf weitere Kriterien sollen bis zum Kongress durchgeführt werden.

396

MAGNON – Finale Ergebnisse: Quantitative MRT-Analyse im klinischen Alltag von MS-Patienten

Olaf Hoffmann¹, Manda Jankovic², Verena-Isabell Leussink³, Lothar Spies⁴, Cordula Weiß⁵, Inessa Schwab Sauerbeck⁵
¹St.Josefs-Krankenhaus Potsdam-Sanssouci, Potsdam, Deutschland; ²Sauerlandklinik Hachen, Sundern, Deutschland; ³Praxis Neurologie in Meerbusch, Meerbusch, Deutschland; ⁴jung diagnostics GmbH, Hamburg, Deutschland; ⁵Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund und Ziele: Die überarbeiteten Lublin-Kriterien bieten Definitionen für die Klassifizierung von MS-Phänotypen, werden jedoch in der klinischen Routine nicht oft angewendet. Auch die quantitative MRT-Auswertung wird nur selten zur Bestimmung des klinischen Verlaufs von MS verwendet. MAGNON zielt darauf ab, die Auswirkungen der Einbeziehung standardisierter quantitativer MRT-Daten und der Patientenbeurteilung auf der Grundlage der Lublin-Kriterien in die Routinebehandlung von Patienten zu bewerten.

Methoden: Ungefähr 1.100 MRT-Scans von Patienten mit RRMS, SPMS oder Verdacht auf SPMS wurden zu Beginn und bei der Nachuntersuchung (12 Monate) von 53 Einrichtungen in Deutschland zur Verfügung gestellt. Die Analysen des Hirn- und Thalamusvolumens, der Volumenveränderung über 12 Monate sowie des T2- Läsionsvolumens und der Läsionsanzahl wurden mit Hilfe einer zentralisierten automatischen Verarbeitungspipeline (Biometrica MS[®], jung diagnostics GmbH) durchgeführt. Die Nützlichkeit der standardisierten MRT-Analysen und die Auswirkungen auf die Patientenbeurteilung, einschließlich der Veränderungen in der Lublin-Klassifikation, wurden bewertet.

Ergebnisse: Die endgültigen Ergebnisse wurden nach Abschluss der Datenerhebung im Februar 2023 ausgewertet. Eine Zwischenanalyse von 99 Patienten mit Verdacht auf SPMS zu Projektbeginn zeigte, dass die meisten Patienten, die bei der Nachuntersuchung neu als SPMS klassifiziert wurden, zu diesem Zeitpunkt (gegenüber der Ausgangsbildgebung) eine Reduktion des Gesamt-Gehirnvolumens und insbesondere auch des Thalamusvolumens aufwiesen. Die endgültige Analyse wird die Ausgangsergebnisse der gesamten Projektpopulation (629 Patienten) umfassen und die Nachuntersuchungen pro Kohorte auswerten, um die Korrelation der MRT-Ergebnisse, insbesondere den Verlust des Gehirn- und Thalamusvolumens pro Jahr, mit klinischen Parametern aufzuzeigen.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse geben Aufschluss über die Praktikabilität und den Einfluss quantitativer standardisierter MRT-Daten auf die Krankheitsbeurteilung und ihre Verwendung als Prädiktoren für das Fortschreiten der Krankheit gemäß den Lublin-Kriterien. Auf diese Weise kann die individualisierte Patientenbetreuung unterstützt und weiter verbessert werden

399

I-GUIDE: An observational study to assess individualized decision-making criteria for intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic immune-mediated neuropathiesSabine Pingel¹, Antonino Natoli¹, Mark Stettner²¹Grifols Deutschland GmbH, Scientific and Medical Affairs, Frankfurt, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Background: Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) and Multifocal Motor Neuropathy (MMN) are chronic immune-mediated neuropathies. EAN/PNS guidelines for CIDP diagnosis and treatment were updated in 2021, whereas EFNS/PNS guidelines for MMN date from 2010. For both disorders intravenous immunoglobulin (IVIg) is considered first-line treatment and individualization of IVIg therapy recommended during the period of therapy. However, there is considerable uncertainty in individualized dosing and infusion frequencies in real-world practice.

Objective: The I-GUIDE study is an ongoing study designed to determine the patterns of use of 10 % IVIg (Gamunex[®] 10 %) in real-world clinical practice and to identify factors driving physician's treatment decisions for CIDP and MMN patients.

Methods: Non-interventional, multicenter, longitudinal study: Data is collected at baseline, and at each infusion cycle (as scheduled within routine care, approximately every 4 weeks), for up to 18 months. At baseline, patient demographics, medical and disease history, and treatment are assessed. At each visit, decision making criteria regarding continuation and individualization of Gamunex 10 % treatment (dosing, intervals, co-medication) are recorded. In addition, the study includes a cross-sectional, quantitative online survey for participating physicians regarding their general projected practice patterns for treating CIDP and MMN patients.

Results: 14 German hospital-based (9; 64 %) and office-based (5; 36 %) neurologists participated in the study and completed the online survey. In line with the treatment recommendations of the EAN/PNS guidelines 93 % of the neurologists stated that they use IVIg (57 %) or corticosteroids (36 %) as initial treatment for CIDP; 7 % prefer plasma exchange. All neurologists use IVIg initially for MMN treatment. High variability was expressed in daily practice regarding frequency, duration of IVIg therapy before evaluating response, outcome measures, dose adjustment, and treatment schemes in case of relapses.

From April 2021 to October 2022, 11 of the 14 neurologists recruited 85 adult patients with CIDP or MMN. The gender ratio was 1.6:1 (61 % male:39 % female) with a mean age of 63 years (range: 28-88). CIDP was diagnosed in 76 patients with 88 % being typical CIDP (67 patients) and 12 % CIDP variants (9 patients). The study cohort comprised 9 patients with MMN. Following symptom onset, neuropathy diagnosis was made in the first year in 49 % (42/85), within 2 years in 79 % (67/85), and within ≥ 3 years in 21 % (18/85) of the patients.

Conclusions: Considerable variability regarding daily management of IVIg treatment for CIDP and MMN and regarding decision making criteria was seen in the preliminary data analysis. To gain further insights on concepts of individualizing IVIg therapy during long-term treatment in real-world practice the observational I-GUIDE study is currently ongoing.

Immune response to SARS-CoV-2 mRNA booster vaccinations in relapsing multiple sclerosis patients treated with ofatumumab s.c.– Final results from the open-label multicenter KYRIOS trial

Tjalf Ziemssen¹, Eugen Schlegel², Veronika Eva Winkelmann³, Lea Leist³, Tobias Bopp⁴

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Dresden, Dresden, Deutschland; ²Zentrum für neurologische Studien, Siegen, Deutschland; ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Mainz, Mainz, Deutschland

Background: SARS-CoV-2 mRNA vaccines have been shown to efficiently protect healthy individuals against COVID-19, however only limited data is available for booster vaccination in Multiple Sclerosis (MS) patients with immunosuppressive treatment.

Aim: This study was initiated to understand the impact of ofatumumab treatment on the development of cellular and humoral immune responses to initial and booster SARS-CoV-2 mRNA vaccines.

Methods: KYRIOS was a prospective, open-label, two-cohort study including 34 MS patients at 8 sites in Germany. Patients receive initial or first booster SARS-CoV-2 mRNA vaccination either before (cohort 1) or at least 4 weeks after starting ofatumumab treatment (cohort 2). As primary endpoint, the impact of ofatumumab treatment on development of SARS-CoV-2 reactive T-cells will be evaluated. Additionally, neutralizing antibodies will be assessed, and the immune responses will be monitored and phenotypically described for up to 18 months.

Results: Final analysis will show the complete primary and secondary endpoints of the KYRIOS study. T-cell response so far was not affected by ofatumumab treated after initial and first booster vaccination. Neutralizing antibodies increased in all patients as soon as week 1 after full vaccination, even though titers were lower compared to the control group. However, neutralizing antibody response after booster vaccination was comparable in patients boosted before and during stable ofatumumab treatment, including patients who seroconverted during stable ofatumumab treatment. In this final analysis we will also show immune response data from patients receiving a second booster vaccination while on stable ofatumumab therapy. Data from the trial will be compared to findings from other SARS-CoV-2 vaccination studies in MS patients. This final analysis will confirm positive interim analysis data presented atECTRIMS 2022.

Conclusions: KYRIOS data demonstrate that ofatumumab treated patients can mount specific immune responses towards SARS-CoV-2 mRNA vaccines regardless if initial or booster vaccination occur under stable ofatumumab treatment. The presented data further emphasize the importance of considering both, humoral and cellular immune response, for interpretation of vaccine efficacy and the importance of booster vaccines in immunocompromised patients.

401

Long-term Efficacy and Safety of Satralizumab in Adults with AQP4-IgG-seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD): Results from the roll-over, open-label study SakuraMoon

Ilya Ayzenberg¹, Jeffrey L. Bennett², Benjamin Greenberg³, Brian Weinschenker⁴, Anthony Traboulsee⁵, Michael Yeaman⁶, Adil Javed⁹, Kathleen Blondeau⁹, Gaelle Klingelschmitt⁹, Carole Marcillat⁹, Shervin Gholizadeh¹⁰, Ivana Vodopivec⁹, Michael Levy^{11,12}

¹St. Josef Hospital Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ²University of Colorado School of Medicine, Aurora, United States; ³University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, United States; ⁴Mayo Clinic, Rochester, United States; ⁵University of British Columbia, Vancouver, Canada; ⁶David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, United States; ⁷Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, United States; ⁸University of Chicago, Chicago, United States; ⁹F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; ¹⁰Genentech, Inc., South San Francisco, United States; ¹¹Massachusetts General Hospital, Boston, United States; ¹²Harvard Medical School, Boston, United States

Background: Satralizumab significantly reduced the risk of protocol-defined relapse (PDR) vs placebo in the double-blind periods (DBP) of two trials in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): SAKuraSky (NCT02028884; satralizumab + baseline immunosuppressants [IST]) and SAKuraStar (NCT02073279; satralizumab monotherapy). Satralizumab is FDA-approved for adults with aquaporin-4-immunoglobulin-G-seropositive (AQP4-IgG+) NMOSD.

Objectives: To assess the long-term efficacy and safety of satralizumab in adults with AQP4-IgG+ NMOSD.

Methods: Patients who completed the DBPs and open-label extensions (OLEs) of SAKuraSky and SAKuraStar were rolled-over into a single-arm, open-label study (SAkuraMoon [NCT04660539]) and continued receiving satralizumab 120mg Q4W +/- IST. We evaluated all AQP4-IgG+ adults (≥18 years) who received ≥1 dose of satralizumab during these studies from first dose to the cut-off (31 Jan 2022), defined as the overall satralizumab treatment period (OST).

PDRs in the DBPs were adjudicated by an independent Clinical Endpoint Committee; however, PDRs in the OLEs and SAKuraMoon were determined by the investigator (iPDRs). Efficacy analyses assessed the annualized iPDR rate (ARR), time to first iPDR, severe iPDR (≥2 point increase in the Expanded Disability Status Scale [EDSS] score), and sustained EDSS worsening (EDSS increase of ≥2, ≥1, or ≥0.5 points for patients with baseline scores of 0, 1–5, or ≥5.5, respectively, confirmed ≥24 weeks post-initial-worsening). Safety assessments compared the rates of adverse events (AEs) per 100 patient-years (PY) in the OST vs the DBPs.

Results: Overall, 106 AQP4-IgG+ adults were included. The median (range) duration of satralizumab exposure was 5.0 (0.1–7.9) years. The overall ARR (95 % CI) was 0.09 (0.06–0.12), and the ARR did not increase with additional years of exposure (Y1: 0.16 [0.09–0.27]; Y2: 0.10 [0.05–0.20]; Y3: 0.05 [0.01–0.15]; Y4: 0.07 [0.02–0.26]). At Week 240 (4.6 years), 72 % (95 % CI: 62–80 %) of satralizumab-treated patients were free from iPDR, 91 % (84–96 %) were free from severe iPDR, and 85 % (75–91 %) had no sustained EDSS worsening. Rates of AEs and serious AEs (95 % CI) in the OST were comparable with the DBP (AEs: 332.6 [316.7–349.1]/100 PY; serious AEs: 10.5 [7.8–13.8]/100 PY). Rates of infections (92.9 [84.6–101.8]/100 PY) and serious infections (2.4 [1.3–4.2]/100 PY) in the OST were comparable with the DBP and did not increase over time. There were no deaths, anaphylactic reactions related to satralizumab, or injection-related reactions that led to changes in study treatment.

Conclusions: These results demonstrate that the efficacy and safety of satralizumab in adults with AQP4-IgG+ NMOSD observed in the DBPs is sustained with long-term treatment. High proportions of patients remained free from relapse, severe relapse, or worsening disability, with a consistently low ARR over 4.6 years of satralizumab exposure, with no changes to the safety profile.

Dissecting the meningeal micro-environment in chronic multiple sclerosis.

Anna-Lena Börsch¹, David Schafflick¹, Ina Lu¹, Christian Thomas², Heinz Wiendl¹, Gerd Meyer zu Hörste¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland; ²Universitätsklinikum Münster, Institut für Neuropathologie, Münster, Deutschland

Background: The central nervous system (CNS) is ensheathed by tri-layered meninges that contribute to brain homeostasis and autoimmune diseases. Whether the human CNS autoimmune disease multiple sclerosis (MS) preferentially manifests in the arachnoid or dura layers of the meninges remains subject of debate because the meningeal microenvironment in MS and its rodent models has not been deeply characterized.

Aims: Here, we aimed for an unbiased characterization of all pachymeningeal cells in MS

Question: Which meningeal cells does MS preferentially affect and how?

Methods: We used single nuclei RNA-sequencing of autopsy-derived pachymeningeal preparations of 4 patients with chronic stages of MS and 4 controls obtained from the Netherlands Brain Bank (NBB). We performed confirmatory immunohistochemistry and RNA in situ hybridization.

Results: We obtained single nuclei transcriptomics data from all cells in murine (~30,000 nuclei) and human pachymeninges (~170,000 nuclei) in health and in MS and corresponding models. In rodents, we identified and verified novel gene sets defining adult arachnoid barrier cells, arachnoid fibroblasts, and dura fibroblasts. Human meningeal preparations replicated these meningeal cell types and their novel cell-type markers. MS-derived human dura autopsy samples showed infiltration preferentially by B cells and an increase of vascular endothelial cell types and concurrent loss of arachnoid cell types. Transcriptionally, dura fibroblasts venous endothelial cells and leukocytes responded most vigorously to MS.

Conclusion: This demonstrates diverse meningeal cell types respond to chronic autoimmunity in multiple sclerosis.

Klinische und paraklinische Merkmale der MS-Optikusneuritis im Kontext der McDonald-Kriterien 2017

Konstantin F. Jendretzky¹, Stefan Gingele¹, Anna Bajor², Martin Hümmert¹, Franz Felix Konen¹, Lisa-Marie Lezius¹, Philipp Schwenkenbecher¹, Kurt-Wolfram Sühs¹, Mike P. Wattjes³, Sven G. Meuth⁴, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neuropsychologie, Hannover, Deutschland;

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Augenheilkunde, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule

Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Optikusneuritis ist eine zumeist einseitige Entzündung des Sehnervs und stellt zudem eine der häufigsten Erstmanifestationen der Multiplen Sklerose (MS) dar. Die Diagnose der Optikusneuritis wird in erster Linie klinisch, anhand der von den Patienten angegebenen Symptomen gestellt. Die Symptomtrias aus verminderter Sehschärfe, Augenbewegungsschmerz und Farbensättigung gelten hierbei als typisch. Gleichzeitig wird die Diagnose in der klinischen Routine meist unter Zuhilfenahme verschiedener paraklinischer Untersuchungen gestellt. Die Charakterisierung des Symptomkomplexes, welcher als klinisch typisch für eine Sehnervenentzündung gilt, liegt schon einige Zeit zurück. Seitdem gab es häufige Überarbeitungen und Konsensberichte, insbesondere mit Hinblick auf Diagnosekriterien der Optikusneuritis und der MS. Vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass nicht in jedem klinischen Setting ausführlichere Untersuchungsmethoden zur Verfügung stehen, besteht nach wie vor das Risiko einer möglichen Fehldiagnose einer MS-assoziierten Optikusneuritis.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist es, in einer Kohorte mit Optikusneuritis-Patienten bei denen nach den aktualisierten Diagnosekriterien die Diagnose einer MS gestellt werden konnte, retrospektiv zu analysieren, inwiefern die Symptomkonstellation und das Vorhandensein objektivierbarer Befunde auf die mögliche Diagnose einer MS hinweisen können.

Fragestellung: Welches klinische Bild der Optikusneuritis ergibt sich in einer aktualisierten, größeren MS- Patienten Kohorte und welche Symptomkonstellationen und objektiven Befunde können bei der Diagnose einer Optikusneuritis auf das Vorliegen einer MS hinweisen?

Methoden: Es wurden retrospektiv die Daten aller Patienten analysiert, welche zwischen 2010 und 2019 mit der klinischen Diagnose einer Optikusneuritis erstmals in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover stationär aufgenommen wurden.

Ergebnisse: Es konnte eine Kohorte von 96 Patienten erhoben werden, hiervon waren 67 (70 %) Frauen. Klinisch gaben nahezu alle Patienten eine Visusstörung im Sinne einer verminderten Sehschärfe an (n=93), 64 gaben eine Farbentsättigung an (67 %) und 59 einen Augenbewegungsschmerz (61 %). An objektivierbaren, klinischen Kriterien lag bei 53 Patienten ein afferentes Pupillendefizit (RAPD) vor (55 %). Liquorchemisch wurden bei 95 Patienten oligoklonale Banden als Zeichen einer intrathekalen IgG Synthese nachgewiesen (99 % der Kohorte). Bei 52 Patienten bestand eine Auffälligkeit (T2 Hyperintensität oder Kontrastmittelaufnahme) des N. Optikus im MRT (54 %).

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend bestand bei der Mehrzahl der Patienten zumindest teilweise die klassische Symptomatik der Optikusneuritis. Die komplette Symptomtrias aus Visusminderung, Farbentsättigung und Bulbusbewegungsschmerz lag jedoch seltener als zuvor angenommen vor. Nur bei etwa der Hälfte der Patienten wurde der objektivierbare Befund eines RAPD's festgestellt. Aus diesem Grund sind paraklinische Parameter wie Liquor und MRT wichtig, um potentielle Fehldiagnosen zu Vermeiden.

411

Real-world safety data from up to 4.5 years of ocrelizumab in relapsing and primary progressive multiple sclerosis – a CONFIDENCE interim analysis

Martin S. Weber^{1,2}, Mathias Buttman³, Sven G. Meuth⁴, Sandra Bluemich⁵, Petra Dirks⁶, Julius Eggebrecht⁵, Stefanie Hieke-Schulz², Jost Leemhuis⁵, Tjalf Ziemssen⁷

¹University Medicine Göttingen, Göttingen, Deutschland; ²Fraunhofer-Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Göttingen, Deutschland; ³Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim, Deutschland; ⁴University Clinic Düsseldorf, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Department of Neurology, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ⁶F. Hoffmann – La Roche AG, Basel, Schweiz; ⁷University of Technology, Dresden, Deutschland

Background: CONFIDENCE (ML39632, EUPAS22951) is a German non-interventional, post-authorization safety study including patients (pts) with multiple sclerosis (MS) newly treated with ocrelizumab (OCR) or other disease-modifying therapies. This safety analysis includes pts treated with OCR for up to 4.5 years.

Objective: To evaluate the safety per treatment year (year 1–4) of OCR in pts with relapsing MS (RMS) and primary progressive MS (PPMS).

Methods: Data cut-off was 14/10/2022. Safety is described for all pts with RMS and PPMS treated with ≥ 1 dose of OCR. Adverse events (AEs) per treatment year are recorded according to system organ class and preferred term.

Results: 2743 OCR-treated pts (2241 with RMS, 502 with PPMS) were included, with 7434.9 patient years of exposure and a mean observation time (\pm SD) of 2.4 ± 1.2 years. For pts with RMS, the mean age (\pm SD) was 41.1 ± 11.4 years and 72.4 % were female, while pts with PPMS were 51.4 ± 9.9 years old and 56.8 % were female. At baseline, 32.2 % of pts with RMS had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of ≥ 4 , while 32.7 % of pts with PPMS had an EDSS of > 5.5 . Pts with RMS had a longer mean disease duration (\pm SD) than pts with PPMS (10.8 ± 8.8 vs. 8.4 ± 7.6 years since first MS symptoms and 9.0 ± 7.8 vs. 5.4 ± 6.6 years since first MS diagnosis).

The most common AEs were infections (35.9 % of pts with RMS, 28.3 % PPMS), including COVID-19 (18.6 % RMS, 10.6 % PPMS), nasopharyngitis (8.6 % RMS, 7.6 % PPMS) and urinary tract infection (6.3 % RMS, 7.2 % PPMS). Overall proportions of pts with AEs per year did not increase over the observation period and were similar in RMS and PPMS (in years 1 – 2 – 3 – 4: AEs occurred in 39.0 % – 30.0 % – 24.6 % – 23.5 % of pts with RMS and 33.3 % – 27.3 % – 24.1 % – 22.6 % of pts with PPMS, and serious AEs in 5.8 % – 4.7 % – 2.7 % – 2.5 % of pts with RMS and 4.4 % – 5.1 % – 3.4 % – 3.8 % of pts with PPMS, respectively). Independent of MS phenotype, ‘infections and infestations’ occurred in 15.9 % – 15.0 % – 13.8 % – 16.1 % and serious ‘infections and infestations’ in 1.6 % – 1.3 % – 0.7 % – 1.0 % of pts. A reduction in immunoglobulin levels was reported as an AE in 1.0 % – 1.2 % – 0.7 % – 0.5 % of pts. No new or unexpected safety signals were observed.

Conclusions: In this German real-world population of OCR-treated pts with RMS and PPMS AEs per year did not increase with longer treatment duration over a follow-up of max. 4.5 years. Consistent with previous clinical trials, no new safety signals were observed.

412

Real-world effectiveness of ocrelizumab in patients with primary progressive multiple sclerosis grouped by EDSS at baseline – a CONFIDENCE study interim analysis

Sven G. Meuth¹, Mathias Buttmann², Martin S. Weber^{3,4}, Sandra Bluemich⁵, Petra Dirks⁶, Julius Eggebrecht⁵, Stefanie Hieke-Schulz², Jost Leemhuis⁵, Tjalf Ziemssen⁷

¹University Clinic Düsseldorf, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Department of Neurology, Düsseldorf, Deutschland;

²Caritas-Krankenhaus, Bad Mergentheim, Deutschland; ³Department of Neurology, University Medicine Göttingen, Institute of Neuropathology, Göttingen, Deutschland; ⁴Fraunhofer-Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Göttingen, Deutschland; ⁵Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ⁶F. Hoffmann – La Roche AG, Basel, Schweiz; ⁷Neurological Clinic, Carl Gustav Carus University Clinic, University of Technology, Center of Clinical Neuroscience, Dresden, Deutschland

Background: CONFIDENCE (ML39632, EUPAS22951) is a German non-interventional, post-authorization safety study including patients with multiple sclerosis (MS) newly treated with ocrelizumab (OCR) or other disease-modifying therapies. This effectiveness analysis includes patients with primary progressive MS (PPMS) treated with OCR for up to 2 years.

Objective: To evaluate the effectiveness of OCR in subgroups of patients with PPMS divided by baseline Expanded Disability Status Scale (EDSS) score (0–5.5 vs. >5.5–6.5).

Methods: Data cut-off was 14/10/2022. In OCR-treated patients with PPMS, 1- and 2-year treatment success and confirmed disability improvement (CDI) were analyzed in subgroups divided by EDSS score (0–5.5 vs. >5.5–6.5) at baseline. Treatment success was defined as the proportion of patients with no clinical disease activity measured by relapse or disease progression (assessed by EDSS) and no treatment discontinuation due to adverse events or lack of therapeutic effectiveness.

Results: Of 500 OCR-treated patients with PPMS included in this analysis, 299 had a baseline EDSS score of 0–5.5 (mean EDSS ± SD: 3.6±1.1) and 129 had EDSS >5.5–6.5 (6.2±0.2). In the EDSS subgroups of 0–5.5 and >5.5–6.5 the mean age was 50.0±10.3 and 55.6±7.8 years, respectively; 55.2 % and 65.1 % were female; patients were treated with OCR for 2.4±1.1 and 2.4±1.2 years; and time since first MS symptoms was 6.7±6.4 and 12.1±8.7 years. After 1 year, 84.3 % of patients (225/267) of the EDSS 0–5.5 subgroup experienced treatment success, and 4.5 % (12/267) experienced CDI; in the EDSS >5.5–6.5 subgroup, treatment success was achieved in 80.3 % of patients (94/117), and 12.0 % (14/117) had CDI. After 2 years, 66.2 % of patients (141/213) of the EDSS 0–5.5 subgroup experienced treatment success, and 8.5 % (18/213) experienced CDI; in the EDSS >5.5–6.5 subgroup, treatment success was achieved in 64.0 % of patients (55/86), and 17.4 % (15/86) had CDI.

Conclusion: This descriptive analysis of patients with PPMS suggests sustained effectiveness of OCR treatment, with the majority of patients achieving treatment success over two years of follow-up, irrespective of EDSS at baseline.

415

Interim analysis of OCEAN: a prospective, noninterventional study to evaluate the utilization and effectiveness of ozanimod in clinical practice in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

Tjalf Ziemssen¹, Vasil Gjaurov², Veit-Ulrich Becker³, Johannes Fischer⁴, Wendelin Kyrill Blersch⁵, Sabine Bangoura⁶, Miriam Makki⁶, Marco Diel⁶, Mathias Buttmann⁷

¹Department of Neurology, Center of Clinical Neuroscience, Carl Gustav Carus University Clinic, University Hospital of Dresden, Dresden, Deutschland; ²Private Practice, Saxony, Deutschland; ³Neurology Practice Eppendorf, Hamburg, Deutschland;

⁴Private Practice, Lappersdorf, Deutschland; ⁵Neurology Practice, Regensburg, Deutschland; ⁶Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Munich, Deutschland; ⁷Department of Neurology, Caritas Hospital Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland

Background: Ozanimod (OZA), a sphingosine 1-phosphate receptor 1 and 5 modulator, blocks the capacity of lymphocytes to egress from lymphoid tissue, reducing the number of lymphocytes in peripheral blood. The safety and efficacy of OZA were demonstrated in two phase 3 active-controlled trials (SUNBEAM–NCT02294058; RADIANCE–NCT02047734). In 2020, OZA was approved for the treatment of adults with relapsing forms of multiple sclerosis (MS) in the United States and relapsing-remitting MS (RRMS) in the European Union.

Goals: OZEAN (NCT05335031) will assess treatment persistence at 60 mos (primary objective) and the efficacy, safety, and patient-reported outcomes (secondary objectives) associated with OZA treatment in patients (pts) with RRMS in Germany.

Questions: What are the demographic and clinical characteristics of pts currently enrolled in OZEAN, and what is their persistence with OZA therapy at 12 mos?

Methods: This prospective, noninterventional study is currently enrolling adult pts with confirmed RRMS. Enrollment began March 3, 2021, and is planned to continue for 3 yrs across 80 sites in Germany. The decision to initiate OZA treatment was made by the treating physician prior to study participation. Pt demographic and clinical characteristics and persistence with OZA after 12 mos were analyzed (data cutoff: October 28, 2022). Another data cut is planned for June 2023.

Results: A total of 235 pts were included in this analysis—164 (69.8 %) women and 71 (30.2 %) men with a mean (SD) age of 38.5 (10.5) yrs. Mean (SD) age at MS symptom onset and RRMS diagnosis was 31 (9.3; n=219) and 32.8 (9.6; n=232) yrs, respectively. Mean (SD) time since symptom onset and RRMS diagnosis was 7.3 (7.5; n=219) and 5.7 (6.5; n=232) yrs prior to study entry, respectively. Mean (SD) Expanded Disability Status Scale score was 1.7 (1.3; n=207), with most pts (73.2 %) having a score of <3 at study entry. Mean (SD) number of relapses in the 12 mos before study entry was 0.9 (0.8; n=222). A total of 162 (68.9 %) pts received ≥ 1 disease-modifying therapy (DMT) prior to OZA, the most common being interferons (44.4 %), fumarates (38.3 %), glatiramer acetate (37.7 %), or teriflunomide (19.8 %).

The most common reasons for initiating OZA treatment were the absence of a DMT (35.3 %) and lack of efficacy (28.1 %) and adverse events (18.7 %) with other DMTs. At mo 12, the probability of persistence with OZA treatment was 79.8 % (95 % CI, 0.7–0.9).

Conclusions: Most pts currently enrolled in OZEAN are women and most have switched from another DMT. Lack of efficacy and adverse events with a prior DMT were common reasons for switching to OZA. Persistence with OZA therapy at mo 12 was high.

Disclosure: TZ Declares advisory board fees from Biogen, Bristol Myers Squibb, Merck, Novartis, Roche, Sanofi, and Teva; speaker fees from Almirall, Alexion, Biogen, Bristol Myers Squibb, Hexal, Novartis, Roche, Sanofi, Teva, and Viatrix; and research support from Biogen, Bristol Myers Squibb, Novartis, Roche, Sanofi, and Teva. All author disclosures will be included in the presentation. This study was supported by Bristol Myers Squibb.

Kognition bei Patient:innen mit Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein Antikörper-assoziiierter Erkrankung: Eine prospektive multizentrische Längsschnittstudie mit 122 Patient:innen (CogniMOG-Studie)

Sarah Passoke¹, Carlotta Stern¹, Tania Kümpfel², Joachim Havla², Daniel Engels², Sven Jarius³, Brigitte-Theresia Wildemann³, Mirjam Korporal-Kuhnke³, Makbule Senel⁴, Vivien Häußler⁵, Jan-Patrick Stellmann^{5,6,7}, Clemens Warnke⁸, Matthias Grothe⁹, Rasmus Schülke¹⁰, Stefan Gingele¹, Luisa Klotz¹¹, Annette Walter¹², Florian Then Bergh¹³, Orhan Aktas¹⁴, Marius Ringelstein^{14,15}, Ilya Ayzenberg¹⁶, Carolin Schwake¹⁶, Ingo Kleiter^{16,17}, Patrick Schindler^{18,19,20}, Judith Bellmann-Strobl^{18,19}, Friedemann Paul^{18,19,20}, Bruno Kopp¹, Corinna Trebst¹, Martin Hümmert¹

¹Department of Neurology, Hannover Medical School, Hannover, Deutschland; ²Institute of Clinical Neuroimmunology, LMU Hospital, Ludwig-Maximilians Universität München, München, Deutschland; ³Molecular Neuroimmunology Group, Department of Neurology, University of Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁴Department of Neurology, University of Ulm, Ulm, Deutschland; ⁵Department of Neurology and Institute of Neuroimmunology and MS (INIMS), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁶Aix-Marseille Univ, CNRS, CRMBM, UMR 7339, Marseille, France; ⁷APHM, Hopital de la Timone, CEMEREM, Marseille, France; ⁸Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Köln, Deutschland; ⁹Department of Neurology, University Medicine of Greifswald, Greifswald, Deutschland; ¹⁰Department of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Hannover Medical School, Hannover, Deutschland; ¹¹Department of Neurology, University of Münster, Münster, Deutschland; ¹²Department of Neurology, Herford Hospital, Herford, Deutschland; ¹³Department of Neurology, University of Leipzig, Leipzig, Deutschland; ¹⁴Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁵Department of Neurology, Center for Neurology and Neuropsychiatry, LVR-Klinikum, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹⁶Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr University Bochum, Bochum, Deutschland; ¹⁷Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke, Berg, Deutschland; ¹⁸NeuroCure Clinical Research Center, Charité Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, and Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin, Deutschland; ¹⁹Experimental and Clinical Research Center, Charité Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ²⁰Department of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Gegenwärtig liegen nur unpräzise Daten zur Kognition von Patient:innen mit Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein Antikörper-assoziiierter Erkrankung (MOGAD) aus Studien mit sehr geringer Fallzahl vor.

Ziele: Die Analyse von Ausmaß, Charakteristik und des longitudinalen Verlaufes möglicher kognitiver Einschränkungen bei MOGAD-Patient:innen sowie deren Bezug zu klinischen Präsentationsformen.

Fragstellung: Treten bei MOGAD-Patient:innen kognitive Einschränkungen auf, zeigen diese eine Änderung im Erkrankungsverlauf und unterscheiden sich verschiedene klinische Präsentationsformen im Ausprägungsgrad kognitiver Einschränkungen?

Methoden: Die CogniMOG-Studie ist eine prospektive, longitudinale und multizentrische Beobachtungsstudie unter Einschluss von 122 MOGAD-Patient:innen aus 14 deutschen Zentren der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS). Zur Untersuchung der kognitiven Leistung wurden der *Paced Auditory Serial Addition Task* (PASAT), der *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) und das *Multiple Sclerosis Inventarium Cognition* (MuSIC) eingesetzt. Die Beurteilung der erzielten Ergebnisse erfolgte durch z-Standardisierung auf Basis normativer Daten gesunder Kontrollgruppen. Im Weiteren ist eine vergleichende Analyse der kognitiven Leistung im akuten und chronischen Erkrankungsstadium, eine Beurteilung möglicher Veränderungen im longitudinalen Verlauf sowie eine Korrelation der Testergebnisse mit demographischen und klinischen Variablen vorgesehen. Zudem ist eine Gegenüberstellung des kognitiven Leistungsprofils zu NMO-SD-Patient:innen der bereits veröffentlichten CogniNMO-Studie geplant.

Ergebnisse: Die Studienpopulation mit 122 MOGAD-Patient:innen (Baseline-Charakteristika: 58 % Frauen, medianes Alter 37 [18-79] Jahre, medianer *Expanded Disability Status Scale* [EDSS] von 2 [0-6.5]) präsentierte sich klinisch am häufigsten mit einer Optikusneuritis (66 %) und einer longitudinalen extensiven transversen Myelitis (39 %). MOGAD-Patient:innen waren im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe in den beiden mittels MuSIC getesteten Bereichen verbale Fluidität ($p = .001$) und Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit ($p = .005$) beeinträchtigt. Diese Einschränkungen decken sich mit denen der NMOSD in der CogniNMO-Studie, wobei sich in der MOGAD-Studienpopulation im Mittel keine Beeinträchtigung der visuellen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (SDMT) nachweisen ließ. Zum Kongress werden darüber hinaus noch die Prävalenz kognitiver Einschränkungen, die Auswirkung von akutem gegenüber chronischem Erkrankungsstadium auf die Kognition, sowie die Ergebnisse in der Nachbeobachtung als auch Korrelationen mit klinischen Variablen präsentiert, die sich derzeit noch in der Auswertung befinden.

Schlussfolgerungen: Im Vergleich zwischen der MOGAD-Studienpopulation und gesunder Kontrollgruppen zeigt sich eine Beeinträchtigung in den kognitiven Dimensionen der verbalen Fluidität und der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und somit ein ähnliches Einschränkungsprofil wie bei NMOSD-Patient:innen der CogniNMO-Studie. Im Gegensatz zu den NMOSD-Patient:innen lässt sich hingegen keine Beeinträchtigung der visuellen Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit detektieren. Eine abschließende Beurteilung der Kognition bei MOGAD-Patient:innen kann jedoch erst nach Abschluss der noch geplanten Analysen erfolgen.

422

Autoantikörperproduktion durch PBMCs *in vitro* bei autoimmuner Nodopathie

Sophia Rohrbacher¹, Sabine Seefried¹, Beate Hartmannsberger^{1,2}, Mathias Mäurer³, Florian Schöberl⁴, Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹

¹Neurologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ²Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ³Klinik für Neurologie, Klinikum Würzburg Mitte, Juliusospital, Würzburg, Deutschland; ⁴Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland

Hintergrund: Die autoimmune Nodopathie wird durch Autoantikörper gegen Proteine des Ranvier'schen Schnürrings als Ort der saltatorischen Erregungsweiterleitung im peripheren Nervensystem verursacht. Klinisch zeichnen sich die PatientInnen durch einen subakuten Beginn und eine mehr motorisch als sensibel-betonte Neuropathie aus. Während die meisten PatientInnen kaum auf die Standardtherapie der Immunneuropathien mit intravenösen Immunglobulinen ansprechen, verzeichnet die Therapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab häufig Erfolge. CD20 und CD19 werden als Antigene auf der Zelloberfläche von B-Zellen exprimiert. Rituximab reduziert durch Depletion der CD20-exprimierenden B-Zellen den Autoantikörpertiter im Serum und folglich die Krankheitsaktivität der PatientInnen. Manche PatientInnen weisen trotz Therapie mit Rituximab eine persistierende Autoantikörperproduktion auf.

Ziele und Fragestellung: Als primärer Ort der Autoantikörperproduktion bei PatientInnen mit persistierender Seropositivität unter Therapie mit Rituximab kommen das periphere Blut oder langlebige Plasmazellen im Knochenmark infrage. Zum besseren Verständnis der Autoantikörperproduktion im Krankheitsverlauf und unter Therapie wurde der Zusammenhang zwischen dem Autoantikörpertiter im Serum, der Autoantikörperproduktion *in vitro* durch mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) und dem Anteil CD19- und CD20-exprimierender B-Zellen untersucht.

Methoden: PBMCs von vier PatientInnen mit Anti-Contactin-1 (CNTN1) Autoantikörpern, einer Patientin mit CNTN1- und Contactin-assoziiertem Protein-1 (Caspr1) Autoantikörpern, drei PatientInnen mit Neurofascin-155 (NF155) Autoantikörpern und einem Pan-Neurofascin-(PanNF)-Patienten wurden durch Dichtegradientenzentrifugation aus dem peripheren Blut isoliert. Die PBMCs wurden über 10 Tage mit Interleukin-2 und Resiquimod stimuliert. Antikörper gegen CNTN1, NF155, Caspr1, Tetanus und das Gesamt-IgG wurden im Überstand durch einen Enzyme-linked Immunosorbent Assay

bestimmt. Über Durchflusszytometrie wurde der Anteil CD19-, CD20-, CD3- und CD38-exprimierender Zellen an den PBMCs ermittelt. Die Autoantikörperproduktion durch PBMCs in vitro wurde mit dem Autoantikörpertiter im Serum verglichen und in Bezug zur Therapie der PatientInnen gesetzt.

Ergebnisse: Die Autoantikörperproduktion durch PBMCs in vitro konnte bei zwei CNTN1-PatientInnen und zwei NF155-PatientInnen mit hohen Autoantikörpertitern im Serum und hinreichendem Anteil CD20-exprimierender Zellen vor Therapie mit Rituximab nachgewiesen werden. Nach Rituximab-Gabe wiesen eine der in vitro- und seropositiven CNTN1-PatientInnen mit einem CD20-Anteil im Referenzbereich und eine CNTN1-Caspr1-Patientin mit erhöhtem CD20-Anteil eine persistierende Autoantikörperproduktion in vitro und im Serum auf. Dabei nahm der Anteil CD19- und CD20-positiver Zellen mit dem Abstand zur letzten Rituximab-Gabe zu. Der andere vormals in vitro- und seropositive CNTN1-Patient zeigte nach Therapie mit Rituximab keine Autoantikörperproduktion im Serum und in vitro sowie einen verringerten Anteil CD19- und CD20-positiver Zellen. Bei einem PanNF-Patienten mit niedrigem Pan-NF-Titer im Serum sowie zwei CNTN1- und einem NF155-Patienten in Remission konnten keine Autoantikörper in vitro bei einem CD20-Anteil im Referenzbereich detektiert werden.

Schlussfolgerungen: Der sich nach Rituximab-Gabe verminderte Anteil CD19- und CD20-positiver Zellen bei einem vormals in vitro- und seropositiven Patienten mit CNTN1-Autoantikörpern und fehlender Autoantikörperproduktion in vivo und in vitro weist auf eine signifikante B-Zell-Depletion durch Therapie mit Rituximab hin. Die persistierende Autoantikörperproduktion durch PBMCs in vitro in Zusammenhang mit den hohen Autoantikörpertitern im Serum der CNTN1- und CNTN1-Caspr1-Patientinnen unter Therapie mit Rituximab weist in Kombination mit hinreichenden Anteilen CD20-positiver Zellen auf eine unzureichende B-Zell-Depletion hin. Die Daten sprechen folglich für die vorrangige Autoantikörperproduktion im peripheren Blut und gegen die isolierte Autoantikörperproduktion durch langlebige Plasmazellen im Knochenmark als Ursache für persistierende Seropositivität unter Therapie mit Rituximab.

430

Sekundäre Bildung von Anti-GFAP-Antikörpern bei einer Meningitis ohne

Erregernachweis: ein Fallbericht

Justina Dargvainiene¹, Kim Kristin Falk¹, Klaus-Peter Wandler¹, Robert Markewitz¹, Ralf Junker¹, Klarissa Hanja Stuermer², Frank Leyboldt¹

¹UKSH, Campus Kiel, Institut für klinische Chemie, Kiel, Deutschland; ²UKSH, Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Die autoimmune GFAP (glial fibrillary acidic protein) Astrozytopathie wurde erstmals 2016¹ beschrieben. Die Erkrankung kann sich als Meningitis, Meningoenzephalitis, Meningoenzephalomyelitis oder Myelitis präsentieren. Bei ca. 1/3 der Patienten manifestierte sich die Erkrankung initial mit unspezifischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Fieber sowie grippeähnlichen Symptomen². Aufgrund der intrazellulären Lokalisation von GFAP wird eine pathogene Wirkung von Anti-GFAP-Antikörpern angezweifelt und ein T-Zell-vermittelter Mechanismus diskutiert³. In Einzelfällen wurde auch über eine sekundäre autoimmune Astrozytopathie nach infektiöser VZV- oder HSV-Enzephalitis berichtet².

Ziele: Diskussion der Entstehung und Bedeutung von Anti-GFAP-Antikörpern.

Fragstellung: Können Anti-GFAP-Antikörper sekundär als Folge einer astrozytären Schädigung entstehen?

Methoden: Prospektive Beobachtung eines Patienten mit Meningitis und Entwicklung von Anti-GFAP-Antikörpern im Verlauf.

Ergebnisse: Ein 23-jähriger zuvor gesunder Mann stellte sich initial mit Fieber bis 38,0°C, Kopfschmerzen und allgemeiner Abgeschlagenheit vor und wurde symptomatisch mit Paracetamol behandelt. Eine Woche nach Symptombeginn entwickelte der Patient zusätzlich akute Verwirrtheit, Wortfindungsstörungen und klagte über eine weitere Zunahme der Kopfschmerzen. Die Liquordiagnostik ergab eine lymphozytäre Liquorpleozytose (194 Leukozyten/ μ l), eine mäßige

Schrankenfunktionsstörung und eine Laktaterhöhung (5,4 mmol/l). Das cMRT zeigte leptomenigeale Signalanhebungen in den Sulci der Foliae cerebellares sowie in den Sulci des Okzipitalappens, die mit einer Meningitis vereinbar waren. Im peripheren Blut fanden sich keine Hinweise auf eine akute Infektion. Die Multiplex-PCR und die Liquorkultur blieben negativ. Dennoch wurde der Patient unter dem Verdacht auf eine erregerebedingte Meningitis initial mit Aciclovir und Ceftriaxon behandelt. Im weiteren Verlauf bildeten sich die Symptome vollständig zurück. Die Liquorpleozytose (59 Leukozyten/ μ l) und die Laktaterhöhung (2,9 mmol/l) waren ebenfalls rückläufig. In der neurologischen Autoimmundiagnostik konnten in der Verlaufspröbe (21 Tage nach Symptombeginn) Anti-GFAP-Antikörper im Serum und Liquor nachgewiesen werden.

Retrospektiv konnten in der ersten Probe nach Symptombeginn keine Anti-GFAP-Antikörper nachgewiesen werden und in der Probe 14 Tage nach Symptombeginn zeigte sich eine Reaktion im zellbasierten Immunfluoreszenztest mit Anti-GFAP-Antikörpern, jedoch ohne Bestätigung auf neuronalem Gewebe von Primaten. Die Untersuchung aus dem Serum mittels Single Molecule Array Analysis (SiMoA) zeigte bereits in der ersten Probe eine deutlich erhöhte Serum-GFAP-Konzentration (13680 pg/ml) bei normaler Serum-NfL-Konzentration (9,36 pg/ml) als Hinweis auf eine astrozytäre Schädigung.

Schlussfolgerungen: Das klinische Bild in unserem Fallbeispiel korrelierte mit den aus der Literatur bekannten Symptomen, wobei unser Patient einen milden Verlauf mit Remission der Symptome ohne Immuntherapie zeigte. Anti-GFAP-Antikörper konnten erst sekundär im weiteren Krankheitsverlauf bei gleichzeitigem Nachweis einer astrozytären Schädigung seit Symptombeginn nachgewiesen werden. Als initialer Auslöser der Erkrankung kommt möglicherweise eine Infektion mit astrozytärer Beteiligung in Frage.

431

The dorsal root ganglion as a potential autoimmune target in sensory neuropathies

Lena Reinhardt¹, Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹, Luise Appeltshäuser¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland

Background: Immunological mechanisms are suspected to be the cause of subgroups of sensory neuropathies such as sensory neuronopathy or small-fiber-neuropathy (SFN). Distinct autoantibodies have been described in both diseases (1), but their specificity, binding pattern to sensory neurons and pathogenicity remain unclear. Immunofluorescence binding assays could identify new binding patterns as a hint for new antibodies and target regions in the dorsal root ganglion (DRG). Yet, the specificity has not been thoroughly investigated.

Objective: The aim of the study is to assess binding patterns to structures of the DRG in patients with sensory neuropathies as a possible hint for autoantibodies and to evaluate assessment methods comparing manual semi-quantitative and quantitative intensity assessment on both fixed slides and cultured neurons.

Methods: We screened sera of 43 patients (n = 14 patients with sensory neuronopathy, n = 13 patients with other sensory-predominant atactic neuropathy and n = 16 with SFN) and n = 21 healthy control sera using immunofluorescence binding assays on rat DRG sections and cultured murine DRG neurons. Standardized photomicrographs were assessed and analyzed by two independent and blinded investigators, rating binding intensities to different structures semi-quantitatively (level 0-3). Binding patterns were classified as conspicuous if ≥ 2 .

Additionally, quantitative intensity analysis was performed using FIJI and compared to a cut-off of three standard deviations above the mean of controls.

Results: Conspicuous binding patterns to DRG sections were identified in 25/47 patients, thus more significantly than in healthy controls (4/21, p = 0.003), with a substantial inter-rater agreement of 86,11 % (Cohen's Cappa = 0,725). Binding patterns are exemplarily shown in Figure 1. Quantitative analysis showed a substantial agreement with semi-quantitative analysis in 80,56 % of the cases, resulting in a Cohen's cappa of 0,597. Disagreements comprised mainly conspicuous sera

in semi-quantitative analysis that did not exceed the cut-off threshold of quantitative analysis, suggesting higher specificity, but lower sensitivity of quantitative assessment. Many sera with strong binding to cross-sectional DRG neurons showed high intensity binding in cultured DRG neurons.

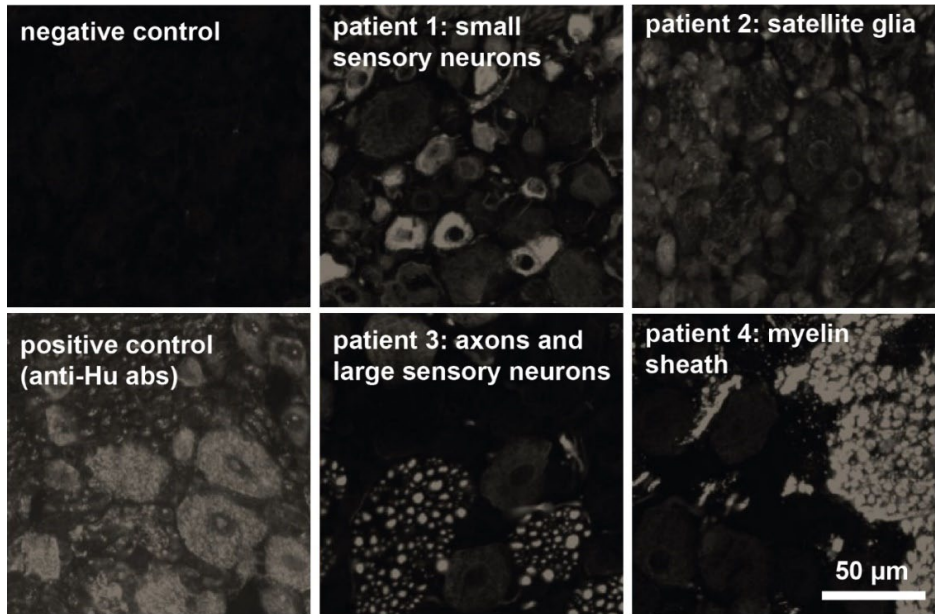


Figure 1: Panel with distinct binding patterns in four different patients with sensory neuropathies (patient 1-4), including binding to small and large sensory neurons, the axon, myelin sheath and satellite glia, compared to low binding of a healthy control and strong binding to large sensory neurons, nuclei and axons of a positive control with high titer anti-Hu antibodies. Abs = Antibodies. Scale = 50µm.

Conclusion: We identified distinct binding patterns in single patients with sensory neuropathies that are suggestive of so far unknown autoantibodies. Furthermore, we can show that semi-quantitative rating is reliable and can compete with objective intensity analysis, and offer new means for automation. By reproducing cross-sectional DRG binding in cultured neurons, we pave the way for further target analysis to identify potential new autoantigens in sensory neuropathies.

Reference: Tholance Y, Moritz CP, Rosier C, et al. Clinical characterisation of sensory neuropathy with anti-FGFR3 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Jan;91(1):49-57.

432

Shifting from escalation therapy to hit-hard-and-early approach in persons with multiple sclerosis - Real-word evidence from Germany

Steffeni Papukchieva¹, Maria Kahn¹, Nils Henning-Neß², Maike Hollnagel-Schmitz², Vivien Gerencser², Julia Rustemeier², Markus Eberl¹, Benjamin Friedrich¹, Tjalf Ziemssen³

¹Temedica GmbH, München, Deutschland; ²Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland; ³University Clinic Carl Gustav Carus & Dresden University of Technology, Center of Clinical Neuroscience, Dresden, Deutschland

Background: Real-word evidence is increasingly important in terms of gaining rapid insights into patients' care reality and treatment changes. Recently, the MS therapy gap has widened, and while evidence highlights the effectiveness of initiating treatment with a highly-active drug, it is still unclear whether the-hit-hard-and-early approach has reached a broad range of MS patients yet.

Aim: We explored the shift of first prescriptions for high efficacy MS medications usually used for escalation therapy vs. hit-hard-and-early approach in Germany based on real-world evidence data.

Methods: Patient-level pharmacy dispensing data from the Permea platform - covering approximately 44 % of all community pharmacy dispensing in Germany - were analysed from 2020-2022. A total of 29'529 first prescription individuals (IDs) (over 18-year-old) with 215'379 MS-related purchases were included to analyse the shift over time between individuals treated with category 1, category 2 and category 3 medications. The drug classification is based on German Society of Neurology (DGN) classification of drugs.

In addition, we analysed the switch between medication categories based on the first two purchases to identify which medications were purchased before switching to highly-active treatment.

Results: Our results show that 70.1 % of IDs redeemed their first prescription for category 1 medication, 16,3 % for category 2 and 13,6 % for category 3 medications. There is a shift in the proportion of prescriptions filled from 2020 to 2022, namely a decrease of 14.5 % for category 1 drugs and an increase of 6.2 % and 8.3 % for category 2 and 3 drugs, respectively. Within the observation period, 57.4 % of IDs who switched to category 3 medication previously redeemed prescriptions for category 1 medication, and 21.8 % for category 2 medication, whereas 20.8 % switched active ingredient within category 3. Of all individuals who switched to highly-active drugs, 72.4 % previously redeemed category 1 medication and 27.6 % category 2 medication.

Conclusion: Since 2020, the share of IDs initially treated with highly- active medication has increased, whereas initial treatment with category 1 medication drugs has decreased, indicating a shift in therapy approaches for MS patients from escalating therapy towards an hit-hard-and-early treatment. Although current data suggest that patients benefit from a hit-hard-and-early strategy, the largest proportion of individuals start according to the therapy-escalation approach. These insights demonstrate the value of evidence-based analysis for real-world patient care reality

Diagnostische Nützlichkeit der freien Kappa-Leichtketten bei Multipler Sklerose und anderen neuroinflammatorischen Erkrankungen

Franz Felix Konen¹*, Philipp Schwenkenbecher¹, Konstantin F. Jendretzky¹, Stefan Gingele¹, Kurt-Wolfram Sühs¹, Torsten Witte², Hayrettin Tumanı³, Marie Süße⁴, Thomas Skripletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Deutschland; ³Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist diagnostisch durch eine intrathekale Immunglobulin (Ig)-G-Synthese gekennzeichnet, die durch liquor-spezifische oligoklonale Banden (OKB) nachgewiesen wird. Kappa freie Leichtketten (KFLC), ein Nebenprodukt der Ig-Synthese durch Plasmazellen, wurden als zusätzlicher Biomarker für den Nachweis der intrathekalen Ig-Synthese vorgeschlagen. Die KFLC-Analyse ist bislang nicht in die Routinediagnostik übernommen worden.

Ziele: Untersuchung des Einflusses verschiedener prä-analytischer Faktoren und verschiedener Interpretationsmethoden für KFLC in Liquor/Serum-Probenpaaren, um die Rolle der KFLC-Konzentrationen bei neuroinflammatorischen Erkrankungen zu klären.

Fragestellung: Sind KFLC gegenüber prä-analytischen Einflussfaktoren robust? Falls nicht, welche Faktoren beeinflussen die Konzentrationen der KFLC? Welche Interpretationsmethode der KFLC eignet sich vorrangig? Eignen sich die KFLC auch in der Diagnostik anderer neuroinflammatorischer Erkrankungen?

Methoden: Die KFLC-Konzentrationen wurden mit einem nephelometrischen Assay (N-Latex, Siemens) und die liquor-spezifischen OKB durch isoelektrische Fokussierung in Polyacrylamidgelen mit konsekutiver Silberfärbung in Liquor/Serum-Probenpaaren von Patienten mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen, einschließlich MS, bestimmt (n=971).

Die KFLC wurden nach den Ansätzen verschiedener Autoren interpretiert (Reibers nichtlineares Diagramm, linearer KFLC-Index, Presslauer's Exponentialfunktion, Senel's lineare Funktion). Darüber hinaus wurden verschiedene präanalytische Einflussfaktoren (immunmodulatorische Akuttherapien, Lagerungsbedingungen, Blutkontamination im Liquor, Einschränkung der Nierenfunktion) untersucht (n=505).

Ergebnisse: Bei MS Patienten (n=370) war die Prävalenz von OKB mit 99 % sehr hoch. Die diagnostische Sensitivität von intrathekal synthetisierten KFLC, interpretiert mittels Reiberdiagramm, war mit 98 % ähnlich hoch. Die Verwendung des KFLC-Index (5,9) und der Formeln nach Presslauer und Senel ergaben ebenfalls hohe Werte von 94 %-95 % Sensitivität. Die intrathekale KFLC-Synthese konnte auch bei anderen neuroinflammatorischen Erkrankungen (infektiöse Meningitis/Enzephalitis, n=200; autoimmunvermittelte Enzephalitis, n=49) mit Hilfe des Reiberdiagramms nachgewiesen werden, wobei eine vergleichbar hohe Sensitivität wie beim intrathekalen IgG-Nachweis mittels OKB erreicht werden konnte.

Gegenüber verschiedenen prä-analytischen Einflussfaktoren zeigten sich die KFLC-Konzentrationen in Liquor und Serum unverändert. Intravenöses Methylprednisolon führte zu einer signifikanten Erniedrigung der Serum-KFLC-Konzentrationen, eine eingeschränkte Nierenfunktion war mit höheren Liquor- und Serum-KFLC-Konzentrationen assoziiert.

Schlussfolgerungen: Die OKB-Bestimmung zeigte die höchste diagnostische Sensitivität in Bezug auf den Nachweis einer intrathekalen IgG-Synthese bei MS Patienten. Unter Verwendung des Reiberdiagramms für KFLC konnte eine ähnliche hohe diagnostische Sensitivität erzielt werden. KFLC stellen einen zusätzlichen diagnostischen Biomarker für die Messung der intrathekalen Ig-Synthese bei MS und anderen neuroinflammatorischen Erkrankungen dar.

440

Matching clinical and MRI criteria of aggressive multiple sclerosis to serum and cerebrospinal fluid markers of neuroaxonal and glial injury

Yavor Yalachkov¹, Martin Schaller-Paule^{1,2}, Michelle Maiworm¹, Jan Hendrik Schäfer¹, Lucie Friedauer¹, Elke Hattingen³, Katharina Wenger-Alakmeh³, Frank Weber⁴, Jasmin Jakob^{1,5}, Falk Steffen⁵, Stefan Bittner⁵, Christian Förch^{1,6}

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Mainz, Deutschland; ³Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Neuroradiologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴Sana Krankenhaus Cham, Cham, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; ⁶Klinikum Ludwigsburg, Klinik für Neurologie, Ludwigsburg, Deutschland

Background: Recently, the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) consensus group discussed several clinical and paraclinical parameters (e.g., symptoms at first relapse, relapse severity and recovery, EDSS ≥ 3 in the first year, presence of spinal cord and infratentorial lesions, gadolinium-enhancing lesions as well as lesion load) as probably relevant for identification of aggressive multiple sclerosis (MS). Still, the extent to which these conventional markers are matched to the extent of actual neuroaxonal and astroglial damage remains unclear.

On a pathophysiological level, an aggressive MS disease course should be associated with more pronounced neuroinflammation and neurodegeneration and thus with higher serum/CSF concentrations of neuroaxonal and astroglial damage markers. Serum and CSF concentrations of neurofilament light chain (NfL) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) increase subsequently to neuroaxonal or, respectively, astroglial damage and are therefore strong candidates for markers of aggressive MS.

Correlating clinical and paraclinical hallmarks of MS disease activity, which can be readily obtained during routine diagnostic procedures, with objective measures of central nervous system (CNS) damage would facilitate the establishment of pathophysiologically validated clinical and MRI criteria for aggressive disease course.

Aims: The aim of the presented study was to investigate the degree of overlap between markers of neuroaxonal and astroglial injury in serum and CSF (NfL, GFAP) and hallmarks of aggressive MS disease activity, as recently defined by the ECTRIMS Consensus Group.

Research question: Is there a correlation between proposed hallmarks of aggressive MS disease activity and NfL as well as GFAP concentration in serum and CSF in MS patients?

Methods: Patients with relapsing-remitting MS (RRMS, n=77) or clinically isolated syndrome (CIS, n=22) received a lumbar puncture during a diagnostic work-up. Each of the clinical and paraclinical markers of aggressive MS as defined by the ECTRIMS consensus group was tested as an independent variable in a separate univariate general linear model analysis (GLM) with one of the biomarkers sNfL, cNfL, sGFAP and cGFAP as a dependent variable. The results were adjusted for relevant covariates and for multiple comparisons (FDR-correction, q-values).

Results: Serum NfL concentrations were significantly predicted by the presence of 2 or more gadolinium-enhancing lesions ($p=0.00008$; $q=0.0035$), as well as by the presence of infratentorial lesions ($p=0.0003$; $q=0.0065$) after adjusting for covariates. The presence of 20 or more T2 lesions in brain MRI was also a significant predictor ($p = 0.018$) but this result was rendered insignificant by the correction for multiple comparisons ($q=0.16$). cNfL showed significant correlations with presence of ≥ 2 gadolinium-enhancing lesions ($p < 0.0001$; $q < 0.01$) as well as with the presence of infratentorial lesions ($p < 0.001$; $q < 0.01$). Presence of ≥ 20 brain T2 lesions showed significant correlations with cNfL levels ($p=0.019$), but this association did not survive the correction for multiple comparisons ($q=0.15$).

Schlussfolgerungen: Among the discussed hallmarks of aggressive MS, gadolinium-enhancing and infratentorial lesions reflect robustly serum and CSF measurements of neuroaxonal and astroglial damage such as NfL and GFAP.

IgG4-vermittelte Pachymeningitis mit retroorbitalen Pseudotumor, Aortitis und Lungenfibrose

Muriel Schraad¹, Maria Protopapa¹, Frank Birklein¹

¹Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: IgG4 assoziierte Erkrankungen sind autoimmun vermittelt und können sich in verschiedenen Organen manifestieren. Der Einfluss einer Behandlung auf den Verlauf ist immens, welches eine frühe Diagnose umso wichtiger macht. Neurologische Ausfälle manifestieren sich insbesondere als Hirnnervenparesen durch Pachymeningitis mit komprimierenden Pseudotumoren.

Fragestellung und Methode: Die Darstellung eines Fallberichtes, welcher die klinischen, laborchemischen, sowie bildgebenden und histopathologischen Kriterien einer IgG4 vermittelten Erkrankung mit Pachymeningitis beleuchtet und die Differenzialdiagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis diskutiert.

Ergebnisse: Wir berichten über eine 64-jährige Patientin, die sich mit einer komplexen Okulomotorikstörung vorstellte. Vorerkrankung waren ein Engwinkel-Glaukom und Zustand nach Thyreoidektomie. Innerhalb eines Jahres vor Vorstellung erfolgte bei einer Hörminderung beider Ohren mit Nachweis einer Mastoiditis eine Mastoidektomie links. Ebenso sei eine Fazialisparese und Visusverlust des linken Auges aufgetreten.

Zum Zeitpunkt der Vorstellung war eine beidseitige Abduzensparese, inkomplette Okulomotoriusparese links, eine Hypästhesie im Versorgungsgebiet des Nervus (N.) ophthalmicus, sowie ein relativ afferenter Pupillendefekt auf dem vorbekannt erblindeten linken Auge feststellbar. Eine cerebrale Bildgebung mittels CT und MRT zeigte eine irreguläre longitudinale Verdickung des N. opticus sowie der temporobasalen Pachymeningix entlang der lateralen Orbitawände beidseits mit ausgeprägter Kontrastmittel Anreicherung. Die Liquordiagnostik ergab insgesamt einen unauffälligen Befund. Die Histopathologie des Liquors zeigte ein lymphozytär dominiertes, mäßig aktiviertes Zellbild als Hinweis auf eine chronische Entzündung. Fluorescent activated cell count analysis (FACS) des Liquors stellte eine normale Verteilung der Leukozyten Subgruppen dar ohne Nachweis unreifer Zellen. Die serologische Analyse ergab den Nachweis von pANCA, Proteinase-3 Antikörpern und Myeloperoxidase Antikörper. Die weiteren serologischen Marker für Autoimmunerkrankungen oder infektiöse Erkrankungen inklusive Differenzialblutbild, C-reaktives Protein, Blutsenkungsgeschwindigkeit, anti-nukleäre Antikörper, cANCA ergaben einen unauffälligen Befund. Schilddrüsenparameter T3 und T4 waren unauffällig, TSH bei Zustand nach Thyreoidektomie und medikamentöser Ersatztherapie niedrig. Immunglobulin Subgruppen waren normwertig. Aufgrund der Antikörper Konstellation und Zustand nach Mastoiditis diskutierten wir eine Granulomatose mit Polyangiitis. Bei unklarer retrobulbärer Raumforderung und Risiko eines zusätzlichen Visusverlustes des rechten Auges erfolgte eine Biopsie retrobulbär links. Die Histopathologie des Biopsats ergab eine Fibrose mit lymphoplasmazytärer Entzündung, fokaler Phlebitis und hohem Anteil an IgG4 positiven Plasma Zellen (>60 %). Hierdurch war nach den aktuell anerkannten histopathologischen Kriterien die Diagnose einer IgG4-vermittelten Pachymeningitis zu stellen. Wir begannen eine Kortisontherapie. Im Rahmen der Diagnostik einer systemischen Beteiligung der Erkrankung und bei berichtetem trockenem Husten, erfolgte ein CT-Thorax, welches den Hinweis auf eine Lungenfibrose ergab. Ein MRT des Abdomens ergab eine fragliche Verdickung der infrarenalen Aortenwand mit Verdacht auf entzündliche Aortitis. Eine Granulomatose mit Polyangiitis erschien trotz Nachweis von pANCA, Anti-MPO und Anti-Proteinase-3 bei fehlender Anämie, Leukozytose und Thrombozytose, normaler Blutsenkungsgeschwindigkeit, Nierenretentionsparametern, sowie fehlenden histologischen oder klinischen Hinweis auf eine klein-Gefäß Vaskulitis unwahrscheinlich. Bereits während des stationären Aufenthaltes war die Abduzensparese rechts rückläufig.

Schlussfolgerungen: Paresen intraorbitaler Nerven mit Nachweis einer retrobulbären Raumforderung sollten an eine IgG4-vermittelte Erkrankung denken lassen. Bedauerlicherweise ist bislang eine Sicherung der Diagnose nur durch Histopathologie möglich.

Eine Differenzierung zu einer granulomatösen Polyangiitis ist nicht immer eindeutig, insbesondere bei berichteten Overlap-Syndromen und häufig isolierten histologischen Nachweisen in verschiedenen Lokalisationen.

444

NF-155 positive ParanodopathieTimoti Dom¹, Gerhard Haas²¹Wuppertal, Neurologie, Wuppertal, Deutschland; ²Wuppertal, Neurologie, Wuppertal, Deutschland

Hintergrund: Die (Para-) Nodopathien gewinnen in den letzten Jahren an Bedeutung als eigene Krankheitsentität. Nachweis von Antikörper gegen spezifische (para-) Nodale Proteine (NF155, NF186/ NF 140, CNTN1 und Caspr1) bieten neue Einsichten und Behandlungskonsequenzen immunvermittelter Neuropathien. Bestimmung von paranodale Antikörpern sollte in der Regel erfolgen bei Resistenz gegen die Standardtherapien mit Kortison und Immunglobulinen, aggressivem Verlauf und im Vordergrund stehender Ataxie und Tremor. Zudem ist auf das Vorliegen eines nephrotischen Syndroms und eines stark erhöhten Liquorproteins zu achten. (Ref. 1. Und 2.).

Fallbericht: Wir präsentieren einen 42-jährigen georgischen Patienten ohne relevante Vorerkrankungen mit einer seit 2019 bestehenden progredienten Gangstörung. Klinisch imponierten eine distal symmetrische Polyneuropathie mit beinbetonter Tetraparese und Arreflexie. Die Tiefensensibilität war an den Großzehen beiderseits schwer gestört. Zudem lag eine Pallanästhesie an beiden Fußrücken vor. Es wurde eine taktile Hypalgesie und -ästhesie der linken Körperhälfte einschließlich des Gesichtes angegeben. In der elektrophysiologischen Untersuchung zeigte sich eine distale demyelinisierende Polyneuropathie mit sowohl chronischen als auch akuten Denervationszeichen. In der Kernspintomografie zeigte sich symmetrische Kontrastmittelaufnahme der spinalen Wurzeln, der der Fasern der Cauda equina und Hypertrophie der Plexus cervicobrachialis und der paravertebralen parasymphatischen Plexus (Abb 1, Abb 2, Abb 3).

Zudem fand sich Kontrastmittelaufnahme in beiden Nervi trigemini. In der Liquordiagnostik ergab sich eine starke zytoalbuminäre Dissoziation und ein hochtitriger Anti-NF155 IgG Titer (NF 155: 1:5120). Über die ersten 3 Jahre folgte anamnestisch eine Behandlung mittels IVIG und Plasmapherese in Georgien unter der Vorstellung einer chronisch inflammatorischen Polyneuropathie ohne Verbesserung, bzw. Stabilisierung des Krankheitsverlaufs. Eine initial von uns durchgeführte Kortisonstoß Behandlung mit 1 Gramm Methylprednisolon führte ebenfalls zur keiner Stabilisierung. Nach Vorliegen des Antikörperbefundes wurde eine Therapie mit Rituximab begonnen, worunter sich der Verlauf stabilisierte.

Ziel:

- Fallbericht über NF-155 positive Paranodopathie mit radiologisch gesicherten radikulären, Kranialen und Plexus Beteiligung.
- Klinischer Unterschied zwischen CIDP und NF-155 assoziierte Paranodopathie.

Relevanz: (Para-) Nodopathien als neue Entität und der Bedarf an Detektion und neuen Behandlungsstrategien.

Referenzen:

1. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision.
2. Diagnostik bei Polyneuropathien: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

Frühe Impfungen bei Multipler Sklerose – Fakt oder Fiktion?

Catharina Korsukewitz¹, Luisa Klotz¹, Nora Bünger¹, Heinz Wiendl¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Die MS ist die häufigste neuroimmunologische Erkrankung des jungen Erwachsenenalters. In den letzten Jahrzehnten haben sich die Möglichkeiten einer verlaufsmodifizierenden Therapie zunehmend erweitert. Gleichzeitig geht die Behandlung insbesondere mit höher aktiven Medikamenten mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher. Durch die Corona-Pandemie hat die Wirksamkeit von Impfungen unter bestehender Immuntherapie eine erhöhte Aufmerksamkeit bekommen und generell wird früh im Krankheitsverlauf zu einer Komplettierung des Impfstatus geraten^{1,2}.

Ziele: Ziel der Untersuchung ist es, zu überprüfen, wie die Empfehlungen in Realität umgesetzt werden.

Fragestellung: Dabei sollte die Frage beantwortet werden, ob bei Patienten mit Vortherapien eine höhere Impfquote besteht als bei therapienaiven Patienten.

Methoden: Bei 158 Patienten, die zwischen 2017 und 2022 unter der Diagnose Multiple Sklerose auf Ocrelizumab eingestellt wurden, wurde vor Beginn der Therapie der Impfstatus nach STIKO anhand des Impfausweises, sowie bei Bedarf serologisch überprüft. Dabei wurde der Einfluss von Vortherapien, des Alter und der Erkrankungsdauer untersucht.

Ergebnisse: Die Patienten waren zum Überprüfungszeitraum im Mittel 37 Jahre alt (+/-11,8, 16-72). Die mittlere Erkrankungsdauer lag bei 7 Jahren (0-32 Jahre). Das Geschlechterverhältnis lag bei 2:1. 26,5 % der Patienten waren therapienaiv. Bei den anderen Patienten bestanden im Mittel 2,6 Vortherapien (+/-1,3, 1-6). Bei weniger als 2 % der Patienten (3/158) lag ein vollständiger Impfausweis inklusive einer Impfung gegen Pneumokokken vor. Alle diese Patienten hatten bereits mindestens eine Vortherapie gegen die MS erhalten. Bei 5 (3 %) Patienten war keinerlei Impfausweis oder -nachweis vorhanden. 63,9 % der Patienten hatten eine aktuelle Tetanusimpfung. Eine Impfung gegen VZV lag bei 21,5 % der Patienten vor, bei 72,7 % der Patienten war ein positiver VZV Titer nachweisbar. Bei 5 % lag gegen VZV weder ein Titer und noch ein Impfnachweis vor. 41,2 % der Patienten hatten den Nachweis einer Masern-Impfung, weitere 39 % hatten einen serologischen Nachweis von Masern-Antikörpern. Die Patienten mit Vortherapien unterschieden sich in Hinblick auf den Impfstatus nicht von therapienaiven Patienten. Dieses blieb auch so, wenn die Pneumokokkenimpfung, die nach STIKO nicht für alle Erwachsene empfohlen wird, unberücksichtigt blieb ($\chi^2=0,75$). Ebenso zeigte sich kein Unterschied beim Vergleich nach Erkrankungsdauer (≥ 10 bzw. < 10 Jahren) ($\chi^2=0,31$) oder Alter (≥ 40 Jahre, < 40 Jahre) ($\chi^2=0,76$).

Schlussfolgerungen: Die Mehrzahl der MS Patienten ist auch nach längerem Krankheitsverlauf und verschiedenen Vortherapien nicht vollständig geimpft. Dieses kann zu einem verzögerten Beginn einer effektiven Therapie oder einem insuffizienten Ansprechen auf eine Impfung unter der Therapie führen. Die Kontrolle des Impfstatus früh nach Diagnose, idealerweise eine Digitalisierung des Impfausweises und eine regelmäßige Überprüfung des Status sollten in den klinischen Alltag implementiert werden.

Referenzen:

1. Reyes S, Ramsay M, Ladhani S, Amirthalingam G, Singh N, Cores C, Mathews J, Lambourne J, Marta M, Turner B, Gnanapavan S, Dobson R, Schmierer K, Giovannoni G. Protecting people with multiple sclerosis through vaccination. *Pract Neurol.* 2020 Dec;20(6):435-445.
2. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, Boxberger N, Loebermann M, Wimmer I, Winkelmann A, Zettl UK. Vaccination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol.* 2019 Aug 7;10:1883.

450

Autoimmunität unter Cladribintherapie

Helene Schuh¹, Jana Hackert¹, Michael Fleischer¹, Derya Aslan¹, Jelena Skuljec¹, Sönke Konrad¹, Christoph Kleinschnitz¹, Refik Pul¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Seit September 2017 wird Cladribin als verlaufsmodifizierende Therapie bei der Multiplen Sklerose eingesetzt. In bisherigen Phase III-Studien, d. h. CLARITY, CLARITY-Extension, ORACLE-MS, ONWARD, als auch in dem Register PREMIER oder in den 'Periodic Safety Update Reports' wurden bislang keine Autoimmunität unter bzw. nach der Therapie berichtet. In unserer Real-Welt-Kohorte hatten wir bereits jeweils einen Fall einer Anti-GBM-Glomerulonephritis und einer leukozytoklastischen Vaskulitis beschrieben.

Ziele: Wir berichten über drei zusätzliche Fälle von Autoimmunität nach Cladribin-Behandlung: ein Fall eines inkompletten Löfgren-Syndroms, einer idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) und einer seropositiven systemischen Sklerose.

Fragestellung: Besteht ein Zusammenhang mit der Cladribin-Behandlung?

Methoden: Fallvorstellung und Präsentation der erhobenen Befunde aus einer Real-Welt-Behandlungskohorte.

Ergebnisse: Die Behandlungskohorte umfasst 233 Patienten. Insgesamt traten bei fünf Patientinnen (2,1 %) eine Autoimmunität nach der Cladribin-Behandlung auf. Anzahl und Art der Vortherapien wie auch das Auftreten nach erstem oder zweitem Behandlungszyklus waren heterogen. Das inkomplette Löfgren-Syndrom trat bei einer 37-jährigen Patientin 17 Monate nach der vierten Behandlungswoche auf. Zuvor wurde sie mit Interferon β -1b, Cyclophosphamid, Azathioprin und zuletzt mit Glatiramerazetat behandelt. Die ITP trat bei einer 42-jährigen Patientin auf, 10 Wochen nach der zweiten Behandlungswoche. Vortherapiert war diese Patientin lediglich mit Dimethylfumarat. Bei einer 48-jährigen Patientin wurde sechs Monate nach der vierten Behandlungswoche eine seropositive systemische Sklerose festgestellt. Bis auf Teriflunomid hatte sie keine weiteren Vortherapien. Die Anti-GBM-Glomerulonephritis trat bei einer 44-jährigen Patientin zwei Monate nach der vierten Behandlungswoche auf. Sie wurde von Teriflunomid auf Cladribin eingestellt, davor hatte sie sich Interferon β -1a einmal wöchentlich injiziert. Von der leukozytoklastischen Vaskulitis war eine 48-jährige Patientin acht Monate nach der vierten Behandlungswoche betroffen. Sie wurde davor mit Glatiramerazetat, Interferon β -1b und mit Dimethylfumarat behandelt.

Schlussfolgerungen: Die Fallzahlen sind noch zu gering und die Fälle noch zu heterogen, um einen wahren Zusammenhang von Autoimmunität mit Cladribin zu postulieren.

Balancing immune responses – multiple sclerosis disease exacerbation under BRAF/MEK treatment for malignant melanoma

Katrin Pape¹, Maria Protopapa¹, Muriel Schraad¹, Falk Steffen¹, Stefan Bittner¹

¹Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Neurologie, Mainz, Deutschland

Background: Immunomodulatory treatment in cancer patients is highly effective from an oncological point of view, but is often associated with autoimmune side effects. Special caution is required in patients with pre-existing autoimmune diseases. Here, we describe a case in which treatment of malignant melanoma with BRAF/MEK inhibitors led to radiological exacerbation of pre-existing multiple sclerosis (MS).

By in-depth analysis of immune cells both during exacerbation and after successful treatment, we aimed to advance our understanding of balancing immunomodulatory interventions.

Case presentation: In February 2022, a 47-year-old female patient with a diagnosis of relapsing-remitting MS and a stable disease course under treatment with dimethyl fumarate since 2012 presented at the neurological clinic of the University Hospital in Mainz, Germany. In June 2020, malignant melanoma was diagnosed located on the right lower leg (Clark's level IV, pT2a pN2a M1, stage IV according to 2017 AJCC classification). The patient was started on a combination therapy of BRAF inhibitor dabrafenib and MEK inhibitor trametinib. In December 2021, a routine MRI scan showed an exacerbation of radiological disease activity with ten new and gadolinium-enhancing lesions.

There was no evidence for atypical or malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF). Flow cytometry analysis (FACS) for both peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and CSF showed that activation markers PD-1 and KLRG1 (on both CD4+ and CD8+ T cells) and CD69 (on CD4+ T cells) were elevated in CSF compared to PBMC. On B cells, expression of the activation marker CD86 was also enhanced in CSF.

After treatment with 500mg methylprednisolone i.v. for three days in February 2022, disease-modifying therapy was escalated to the B cell-depleting antibody ocrelizumab. Oncologic treatment with BRAF/MEK inhibitors was continued. Both neurologic and oncologic follow-ups showed stable disease and levels of neurofilament light chain in serum decreased from 94.4 pg/ml to 11.6 pg/ml. FACS analysis of PBMC in September 2022 showed a marked reduction of B cells under treatment with ocrelizumab (0.47 % of lymphocytes). Subset analysis of B cells revealed that IgD+CD27+ non-switched memory B cells were decreased (8.86 % compared to 20.4 % before treatment), while CD38++CD24++ transitional B cells were strongly increased (67.6 % compared to 6.31 %), as were CD38++CD24- plasmablasts (9.24 % compared to 1.73 %). Furthermore, there was a reduction in CD45RO+CCR6+ Th17 cells (1.84 % of CD3+CD4+ cells compared to 17.6 %).

Conclusions: Blockade of the MAPK/ERK pathway by BRAF/MEK inhibitors favorably impacts the tumor microenvironment in malignant melanoma in the presence of an oncogenic driver mutation and promotes anti-tumor immune response. However, inhibition of BRAF in wild-type cells without mutation causes paradoxical activation of the MAPK/ERK pathway, promoting over-activation of the immune system. In our patient, we observed expression of activation markers on peripheral immune cells which was further enhanced in CSF.

Additional targeting of B cells served as a game changer for stabilization of MS by remodeling the repopulating B cell profile and reduction of pro-inflammatory Th17 cells, allowing for continuation of anti-tumor treatment. This case report highlights the possibilities of sequential modulation of immune cell subsets, paving the way for individualized therapeutic concepts.

455

sTREM2 and Gasdermin D predict risk of Postoperative Delirium

Johanna Ruhnau¹, on behalf of AG Neuroimmunologie, Sarah Strack¹, on behalf of AG Neuroimmunologie, Anna Pohl¹, on behalf of AG Neuroimmunologie, Denise Sperlich¹, on behalf of AG Neuroimmunologie, Jonas Müller², Stephan Nowak², Agnes Flöel¹, Henry Schröder², Jan-Uwe Müller², Robert Fleischmann¹, on behalf of Experimentelle Neurophysiologie, Antje Vogelgesang¹, on behalf of AG Neuroimmunologie
¹Universitätsmedizin Greifswald, Neurologie, Greifswald, Deutschland; ²Universitätsmedizin Greifswald, Neurochirurgie, Greifswald, Deutschland

Background: Although advances in spine surgery enable technically safe interventions in elderly patients with disabling spine disease, perioperative neurocognitive disorders (pNCD) remain a concern. In an aging population, the risk of severe pNCD and need for surgical interventions of spine disease represent opposing challenges. Only recently we investigated risk factors for postoperative delirium (POD) in the Cognitive Dysfunction Following Elective Spine Surgery in Elderly Patients (CONFESS) study revealing that twenty-two percent of patients suffered from POD (n=22/99). In a multivariable model, duration of surgery and age were independent predictors of POD.

Purpose: This study intends to discover biomarkers indicating neuroinflammatory and neurodegenerative pathomechanisms associated with pNCDs, particularly for the occurrence of POD in the acute postoperative phase following spine surgery.

Scientific research question: Can biomarkers predict POD following spine surgery in a model adjusted for pre-cognitive state determined by CERAD and duration of surgery?

Methods: This prospective single-center study enrolled patients aged ≥ 60 years who were scheduled for elective spine surgery between 02/2018 and 03/2020. From baseline examinations to the postoperative in-hospital period (V0-V2), within sera of 19 patients with delirium and sera of 25 patients without delirium for the biomarkers S100 β , IL-6, IL1- β , Gasdermin D, sTREM2, BDNF, and CRP were quantified. SPSS was used for univariate and multivariate regression analysis.

Results: In a univariate analysis adjusted S100 β and IL-6 serum concentrations on the first postoperative day were linked to an increased risk of developing delirium. The amount of preoperative Gasdermin D tended to predict POD in a multiple regression analysis of all preoperative biomarker concentrations. In the context of microglia associated biomarkers, preoperative sTREM2 and adjusted IL-6 concentration on the first postoperative day increased the odds for POD. Even after controlling for preoperative cognition and surgery time, IL-6 was still predictive of delirium incidence in the postoperative period.

Conclusions: Adjusted IL-6 concentrations could be used as potential supplementary biomarkers of delirium, even though preoperative cognitive analysis are the gold standard for POD prediction. Moreover, microglia-associated neuroinflammation appears to have a role in the development of delirium, as seen by the correlation between elevated preoperative Gasdermin D and sTREM2 levels and elevated IL-6 levels on the first postoperative day.

OCT-based differentiation between MOGAD and MS after the first optic neuritis episode

Thivya Pakeerathan¹, Joachim Havla², Carolin Schwake¹, Marius Ringelstein^{3,4}, Orhan Aktas³, Margit Weise³, Barbara Kornek^{5,6}, Gabriel Bsteh^{5,6}, Anne-Katrin Pröbstel^{7,8}, Athina Papadopoulou^{7,8}, Laila Kulsvehagen⁷, Ana Beatriz Ayroza Galvão Ribeiro Gomes⁷, Nuria Alicia Cerda Fuertes^{7,8}, Hanna G. Zimmermann⁹, Ankelien Duchow⁹, Ingo Kleiter^{1,10}, Kerstin Hellwig¹, Tania Kümpfel², Ralf Gold¹, Philipp Albrecht^{3,11}, Ilya Aizenberg¹

¹Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Deutschland; ²Institute of Clinical Neuroimmunology, LMU Hospital, Ludwig-Maximilians Universität München, München, Deutschland; ³Department of Neurology, University Hospital, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Department of Neurology, Center for Neurology and Neuropsychiatry, LVR-Klinikum, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Department of Neurology, Medical University of Vienna, Vienna, Österreich; ⁶Medical University of Vienna, Comprehensive Center for Clinical Neurosciences & Mental Health, Vienna, Österreich; ⁷Department of Neurology, University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Schweiz; ⁸Department of Clinical Research, University of Basel, Basel, Schweiz; ⁹NeuroCare Clinical Research Center, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Deutschland; ¹⁰Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke, Berg, Deutschland; ¹¹Department of Neurology, Kliniken Maria Hilf Mönchengladbach, Mönchengladbach, Deutschland

Background: Optic neuritis (ON) is a common clinical presentation in relapsing multiple sclerosis (RMS) and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD). Despite overlapping clinical manifestation correct diagnosis is critical as immunotherapies differ substantially between the two entities. The aim of this study was to evaluate the applicability of optical coherence tomography (OCT) to differentiate between MOGAD and RMS after the first episode of ON.

Methods: Patients with diagnosis MOGAD (based on the MOG-IgG positive status (>1:32 in fixed or >1:160 in live cell-based assay)) and RMS (according to the 2017 McDonald criteria) were recruited retrospectively in six tertiary referral centres. All examinations were performed at least 6 months after the first ON. The cut-offs of the most appropriate parameters were determined by performing ROC analysis. We used a composite score, consisting of the strongest parameters identified in the ROC analysis, to discriminate between MOGAD and RMS patients after the first ON.

Results: 30 MOGAD (35.9±11.9 years, F 60.0 %, 44 ON eyes) and 68 RMS (33.1±10.9 years, F 76.5 %, 76 ON eyes) patients were included in the analysis. Simultaneous bilateral ON was significantly more common in MOGAD patients (46.7 % vs. 11.8 % p<0.001). The time interval between ON manifestation and OCT examination was in MOGAD patients shorter than in RMS patients (25.7±29.3 vs. 30.2±24.5 months, p=0.033). Peripapillary OCT showed a global atrophy pattern in MOGAD in contrast to predominantly temporal atrophy in RMS. Thinning of the peripapillary retinal nerve fibre layer (pRNFL) and the macular ganglion cell-inner plexiform layer (mGCIPL) was significantly more pronounced in MOGAD than in RMS (pRNFL global: 70.3±19.2 vs 86.1±14.7µm, p<0.001, mGCIPL: 0.45±0.11 vs 0.51±0.1mm³, p<0.001). High-contrast visual acuity (HCVA) was also significantly better preserved in RMS patients (p=0.012). pRNFL thickness (pRNFLT) in all quadrants except for the temporal was able to discriminate between both diseases (AUC > 0.7), while superior pRNFLT showed the best accuracy as a single parameter (AUC=0.760, cut-off 92.3µm, 65.9 % sensitivity and 85.5 % specificity for MOGAD).

A four-factors composite score, consisting of ON bilaterality and critical atrophy below the identified cut-offs in the ROC analysis in the superior, nasal, or inferior pRNFLT (cut-off ≥ 1), discriminated MOGAD from RMS after the first ON with a sensitivity of 77.3 % and a specificity of 80.3 %. In the patients with two or more score points specificity reached 90.8 %.

Conclusion: A single episode of MOGAD-ON results in a substantially more pronounced retinal atrophy and a significantly lower HCVA compared to RMS-ON. The bilaterality of ON and the characteristic involvement of non-temporal pRNFLT quadrants allow differentiation between the two diseases with high accuracy, six months after the first ON. MOG-IgG testing should be recommended in all ON patients with one or more points in the proposed composite score.

473

The effect of obesity on efficacy and safety in the ADAPT trial of efgartigimod for generalized myasthenia gravis

Michael Pulley¹, Frauke Stascheit², Mamatha Pasnoor³, Deborah Gelinias⁴, Edward Brauer⁴, Rene Kerstens⁴, Said Beydoun⁵, James Howard⁶

¹The University of Florida College of Medicine Jacksonville, Jacksonville, United States; ²Charité - University Medicine Berlin, Berlin, Deutschland; ³The University Of Kansas Medical Center, Kansas City, United States; ⁴argenx BVBA, Gent, Belgium; ⁵Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, United States; ⁶University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, United States

Background: Weight gain is a frequent comorbidity in patients with generalized myasthenia gravis (gMG), confounded by corticosteroid use, and higher body mass index (BMI) is generally associated with higher disease activity.

Goal: To assess the impact of BMI on response to efgartigimod, a human IgG1 antibody Fc-fragment that blocks neonatal Fc receptor, in the ADAPT trial.

Methods: Efgartigimod (10 mg/kg IV, ≤1200 mg) or placebo were administered in cycles of once-weekly infusions for 4 weeks, with subsequent cycles initiated based on clinical response. This post hoc analysis of the ADAPT trial examined the effect of weight and BMI on safety and efficacy. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) and Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) response defined as a ≥2- and ≥3-point improvement respectively, sustained for 4 consecutive weeks and occurring by week 4 of the cycle, were efficacy measures.

Results: The median BMI (interquartile range) was 27.7 (22.95–32.15) and 27.5 (23.2–32.1) in the treatment and placebo groups, respectively. Sixty-six percent of patients weighing ≤80 kg and 70.6 % of those weighing >80 kg were MG-ADL responders versus 39.6 % and 34.3 % in the placebo group. Five of 6 patients who weighed ≥120 kg in the treatment arm were MG-ADL responders in cycle 1. Sixty percent of patients weighing ≤80 kg and 61.8 % of those weighing >80 kg in the treatment group were QMG responders versus 18.8 % and 20.0 % in the placebo group.

Conclusion: Efgartigimod was effective in the treatment of gMG regardless of weight.

474

Einführung des 500-Meter Gehtests bei Patient:innen mit Multipler Sklerose zur sensitiven Erfassung klinischer Krankheitsaktivität

Gudrun M. Körner¹, Anna Christina Saporilla Pietschmann¹, Janna Margaretha Siemer¹, Yona Dalchow¹, Lara M. Rebholz¹, Philipp Schwenkenbecher¹, Konstantin F. Jendretzky¹, Martin Hümmert¹, Roland Jacobs², Thomas Skripuletz¹, Stefan Gingele¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Deutschland

Ziel: Einführung des 500m Gehtests bei Patient:innen mit Multipler Sklerose zum Monitoring der Gehfunktion für die sensitive Erfassung von klinischer Krankheitsaktivität.

Hintergrund: Bei der Erfassung klinischer Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose (MS) spielt der EDSS eine zentrale Rolle. Zur Erfassung der Gehfunktion wird zudem häufig der 25-Fuß-Gehstest durchgeführt. Beide Testsysteme haben jedoch Limitationen. So hat der EDSS unter anderem eine reduzierte Interrater-Reliabilität und reagiert je nach Schweregrad der MS unterschiedlich sensitiv auf Krankheitsprogress. Veränderungen im EDSS sind dabei insbesondere weniger sensitiv als die maximale Gehstrecke, wobei die objektive Erfassung der maximalen Gehstrecke im klinischen Alltag nur begrenzt umsetzbar ist. Der 25-Fuß-Gehstest berücksichtigt eine sehr kurze Gehstrecke, sodass auch hier Änderungen der Gehfähigkeit nur eingeschränkt erfasst werden.

Daher stellen wir den 500 Meter Gehstest vor und überprüfen diesen in Bezug auf seine Eignung zur Ergänzung der bestehenden Testinstrumente. Dieser Gehstest soll Veränderungen in der Gehfähigkeit besser und früher erfassen und damit Veränderungen des Krankheitsverlaufs der Multiplen Sklerose sensitiver feststellen.

Methoden: Der EDSS, der 25-Fuß-Gehstest, sowie ein 500 Meter Gehstest, mit 5 Runden à 100 Metern, wurde bei 157 MS Patient:innen, darunter 122 Patient:innen mit schubförmiger (RMS) und 35 Patient:innen mit primär progredienter MS (PPMS) unter Ocrelizumab-Therapie bei Therapiestart, sowie nach 12 Monaten durchgeführt. Darüber hinaus wurden klinische Schübe dokumentiert.

Fragestellung: Eignet sich der 500-Meter Gehstest als sensitiver Test zur Erfassung von klinischer Krankheitsaktivität?

Ergebnisse: Der 500-Meter Gehstest war vor Therapiebeginn mit Ocrelizumab bei 118 (75 %) Patient:innen vollständig durchführbar. 138 (88 %) Patient:innen waren in der Lage mindestens 100 m zu absolvieren.

Vor Therapie ergab sich eine mediane Gehzeit im Gesamtkollektiv für 500 Meter von 344 Sekunden (310 - 422) (Median (IQR)). Nach 12 Monaten wurden 344 Sekunden (299 - 401) benötigt.

Im Mann-Whitney-U-Test unterschieden sich die Gehzeiten im Gesamtkollektiv vor Therapiebeginn, sowie nach 12 Monaten nicht (p 0,46), sodass insgesamt von einer Stabilität des 500-Meter Gehstests im beobachteten Zeitraum auszugehen ist. Im Median brauchten Patient:innen mit RMS vor Therapiebeginn 335 Sekunden (305 - 399) und blieben zum Zeitpunkt 12 Monate stabil (344 Sekunden (299 - 401) ; p 0,49).

Bei Patient:innen mit PPMS zeigte sich die Gehzeit vor Therapiebeginn mit 422 Sekunden (355 - 475) signifikant länger (p < 0,01) im Verhältnis zu RMS Patient:innen und blieb ebenso stabil nach 12 Monaten (398 Sekunden (366 - 488); p 0,94). Sowohl in der Gruppe der RMS, als auch der PPMS Patient:innen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen EDSS und 500 Meter Gehzeit sowohl vor Therapie (RMS p <0,01; PPMS p 0,03), als auch nach Therapie mit Ocrelizumab (RMS p <0,01; PPMS p 0,01).

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass der 500 Meter Gehstest für den Großteil der Patient:innen durchführbar ist und eine signifikante Differenz der 500 Meter Gehzeit zwischen RMS und PPMS Patient:innen besteht.

Darüber hinaus korreliert der 500 Meter Gehstest vor und nach Ocrelizumab Therapie mit der Höhe des EDSS.

Eine erweiterte Testung der Gehfähigkeit bei Patient:innen mit schubförmiger und primär progredienter Multipler Sklerose kann daher hilfreich sein für eine sensitivere Erfassung der Krankheitsprogression.

482

Inpatient Care of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder in Germany: nationwide analysis over the last decade

Daniel Richter¹, Dirk Bartig², Carolin Schwake¹, Lars Tönges¹, Tania Kümpfel³, Ralf Gold¹, Christos Krogias¹, Ilya Ayzenberg¹

¹Department of Neurology, St. Josef-Hospital Bochum, Ruhr University Bochum, Bochum, Deutschland; ²DRG Market, Osnabrück, Germany, Osnabrück, Deutschland; ³Institute for Clinical Neuroimmunology, LMU-Clinic, Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Deutschland

Background: Despite a tremendous development in the treatment of Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), less is known about characteristics of the hospitalized patients and utilization of inpatient care. In this study we investigated development of the inpatient NMOSD case number and implemented immunotherapies in the last decade, based on the German nationwide data.

Methods: We conducted a nationwide retrospective cross-sectional study using the administrative database of all hospitalized patients with the main diagnosis of NMOSD. Data from 1,463 hospitals in Germany were included. We compared yearly data on case numbers, demographics, and treatment regimens during the observational period between 2010 and 2021. We also evaluated seasonal variations of the case numbers with apheresis therapy as a surrogate marker of the severe relapses incidence.

Results: During the observational period, the inpatient case numbers of NMOSD substantially increased from n=463 in 2010 to n=992 in 2021. Most of the hospitalized patients in 2019 were treated in one of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) centers (57 %). The mean age of the inpatients was 48.1 ± 2.5 years, while the sex distribution was shifted towards substantially more women (74 % versus 26 %). For the period from 2010 to 2021, the pooled rate of plasmapheresis or immunoadsorption therapy was 14 % (95 %-CI: 13-15 %). Its application peaked in 2013 (18 %, 95 %-CI: 15-21 %) with decreasing trend since.

Seasonal variations of the NMOSD relapse activity seem to be unlikely as the rate of the apheresis therapies remained stable during the year. Predominant long-term immunotherapy in hospitalized NMOSD patients was rituximab (40 %, 95 %-CI: 34-45 %), followed by tocilizumab (4 %, 95 %-CI: 3-5 %) since 2013 and eculizumab (4 %, 95 %-CI: 3-5 %) since 2020. Inpatient mortality was very low 0 % (95 %-CI: 0-0 %, $I^2=40.23$ %) and ranged between 0-1 % per year.

Conclusions: Inpatient case numbers of NMOSD doubled during the past decade, probably reflecting improving disease awareness. In parallel to increasing application of highly effective monoclonal antibodies, rate of apheresis rescue therapies decreased. Apheresis rate remained stable over the year making seasonal variations of the steroid refractive NMOSD relapses unlikely.

485

Siponimod begünstigt die Expression von weniger entzündungsfördernden, alternativ aktivierten Mikroglia in einem Mikroglia-Repopulationsmodell der progredienten Multiplen Sklerose mit Implikation für Neuroprotektion

Neele Heitmann¹, Anne-Christin Gude¹, Ralf Gold¹, Simon Faissner¹

¹Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Neurologie, Zentrum für Neuroimmunologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Bei progredienten Formen der Multiplen Sklerose (MS) spielen Mikroglia als Immunzellen des Zentralnervensystems eine zentrale Rolle bei der Unterhaltung chronischer Entzündungsprozesse. Der Zweitgeneration-Sphingosin-1-Phosphat Rezeptor Modulator Siponimod ist für die aktive sekundär progrediente Multiple Sklerose zugelassen und hat neben Auswirkungen auf Lymphozyten auch mögliche modulatorische Wirkungen auf Mikroglia. Um den Effekt auf Mikroglia in einem progredienten Modell der Multiplen Sklerose zu untersuchen, erfolgte die Behandlung mit Siponimod in der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) während einer Depletion und konsekutiven Repopulation von Mikroglia.

Ziele: Untersuchung potenziell protektiver Effekte einer Behandlung mit Siponimod auf repopulierende Mikroglia in der chronischen EAE.

Fragstellung: Kann die präventive Gabe von Siponimod die Repopulation eines anti-inflammatorischen, potentiell neuroprotektiven Phänotyps von Mikroglia in der chronischen EAE nach Depletion von Mikroglia unterstützen?

Methoden: Es erfolgte die Induktion einer EAE in CX3CR1CreER/iDTR-Mäusen, um einen konditionellen Mikroglia knock out (MG^{ko}) in der chronischen Erkrankungsphase durchführen zu können. Die Tiere wurden täglich präventiv mit Siponimod oral in Rapsöl behandelt. Nach Mikroglia-knock (MG-ko) out während der Repopulationsphase wurden Immunzellen aus Rückenmark, Blut, Milz und Lymphknoten mittels Durchflusszytometrie analysiert. Außerdem erfolgten Blutserumanalysen, histologische Färbungen und qRT-PCR.

Ergebnisse: Siponimod reduzierte die Schwere der EAE signifikant, während der knock-out von Mikroglia in der EAE einen Trend zu einer Verschlechterung zeigte. Repopulierende Mikroglia waren durch eine geringere Expression von Steady-State-Markern und eine Hochregulierung von Entzündungsmarkern (CD86, MHC-II) gekennzeichnet. Siponimod verringerte die Expression entzündungsfördernder Marker (CD86, MHC-II) und löste zusätzlich eine Hochregulierung alternativer Aktivierungsmarker (CD206) während der Repopulation aus. Die Zusammensetzung der Immunzellen wurde

von Siponimod, abgesehen von der Zurückhaltung von CD19+ B-Zellen und CD4+CD25+FoxP3+ regulatorischen T-Zellen in Lymphknoten, nicht beeinflusst. Makrophagen im Gehirn korrelierten direkt mit niedrigeren Mikrogliazahlen. Histologisch war die Infiltration von Immunzellen in das Rückenmark sowohl nach MGko als auch stärker unter Siponimod-Behandlung reduziert.

Schlussfolgerungen: Die Behandlung mit Siponimod reduzierte die Repopulation pro-inflammatorischer Mikroglia nach einem konditionalen Mikroglia knock-out in der EAE und begünstigte die Erneuerung von weniger proinflammatorischen, alternativ aktivierten, potenziell phagozytischen Mikroglia.

490

Insights from the German Patient Support Program Trotzms: A trend towards high efficacy first line therapy

Daniela Rau¹, Sandra Bluemich², Natalie Joschko², Mathias Mäurer³

¹Nervenfachärztliche Gemeinschaftspraxis Ulm, Drs. Krauss, Kornhuber, Cepek, Harth, Schreiber, Rau, Ulm, Deutschland;

²Roche Pharma AG, Neuroscience, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ³Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Juliusospital, Würzburg, Deutschland

Background: Trotzms is a large German patient support program for people living with multiple sclerosis (MS). It includes 3183 patients, of which 1424 are treated with ocrelizumab (OCR).

Objectives: This study descriptively shows the characteristics of the patient population enrolled in the program with a focus on patients treated with OCR (OCR pts).

Methods: A cross-sectional analysis of all patients in trotzms was conducted including baseline characteristics (gender, MS type and proportion of OCR pts vs pts under different treatment). Cut-off date was 01.01.2023. Further characteristics analyzed for OCR pts included infusion duration, number and type of prior therapies, number of prior therapies according to year of treatment initiation and year of diagnosis, and therapy decision according to year of treatment initiation and gender and MS type.

Results: The proportion of RMS in the OCR population was 79,8 % (20,2 % PPMS) vs 94,1 % (5,9 % PPMS) in the non-OCR pts. 79,9 % of the OCR pts were female whereas 88,3 were female in the non-OCR pts.

Approximately half the RMS OCR pts (50,2 %) received the shorter infusion of under four hours including follow-up whereas 56,7 % of the PPMS pts received the shorter infusion.

18,2 % OCR pts who initiated therapy in 2018 were therapy naive in comparison to 34,2 % in 2022. The majority of OCR pts switched from ABCR, fingolimod or dimethyl fumarate, natalizumab or were therapy-naive. Less than 50 % of OCR pts received ≥ 2 therapies prior to OCR in the years from 2020-2022. Depending on the year of diagnosis, an increasing proportion of therapy-naive pts was treated with OCR (N=45/47,9 % in 2018 vs N=52/78,6 % in 2021 and N=23/92 % in 2022). Shared decision making was prominent in the majority of cases, independent of year of treatment initiation, gender or MS type.

Conclusion: Our results show the first insights into the German trotzms patient support program. Also limited, the baseline characteristics of the population are representative with other MS cohorts. A trend towards an earlier use of OCR in MS patients can be noted.

495

Schlaganfall im jungen Alter: Seltener Fall einer NeurosarkoidoseSarah Sauer¹, Regina Gastl¹, Hayrettin Tumani¹, Albert Christian Ludolph¹¹RKU Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die Sarkoidose ist eine systemische granulomatöse Erkrankung, welche am häufigsten mediastinale sowie periphere Lymphknoten befällt, jedoch nahezu alle Organe mitbetreffen kann. Die Mitbeteiligung des Nervensystems im Sinne einer Neurosarkoidose ist sehr selten (etwa 5 % der Patienten). Sowohl peripheres als auch zentrales Nervensystem können betroffen sein (basale granulomatöse Meningoenzephalitis, Affektion der Hirnnerven oder der Hirnbasisgefäße).

Fallbericht: Die Vorstellung des 53-jährigen Patienten erfolgte mit akutem Schwindel, Doppelbildern sowie Schluckbeschwerden, er habe bereits seit einigen Monaten eine Gangunsicherheit und Schwindelattacken sowie kognitive Defizite bemerkt.

Klinisch-neurologischer Befund: Subfebrile Temperaturen, Blickrichtungsnystagmus nach links, Extremitätenataxie links mit Gangunsicherheit, Fazialisparese links sowie eine Dysarthrie und Abducensparese links. Schwere Dysphagie in der endoskopischen Schluckuntersuchung.

MRT-Diagnostik: Die cMRT zeigte frische Ischämien in der dorsolateralen Medulla oblongata links sowie präthalamisch links sowie eine basale Kontrastmittelaufnahme (Abb. 1).

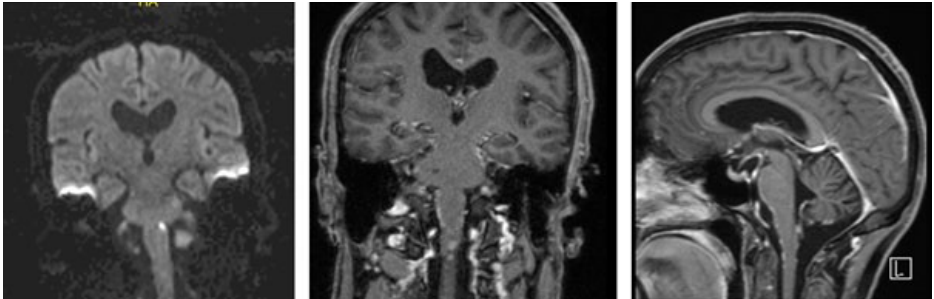


Abb. 1: Ischämien der dorsolateralen Medulla oblongata links und präthalamisch links, basale Kontrastmittelaufnahme

Laborchemische Diagnostik: Leukozytose mit CRP-Erhöhung bis 65 mg/l im Verlauf bei normwertiger BSG sowie erhöhte LDH von 458 U/l. Vaskulitis- und Thrombophiliescreening ohne wegweisende Befunde.

Kardiovaskuläre Diagnostik: Doppler, TTE, TEE und LZ-EKG unauffällig.

Nachweis von mediastinaler Lymphadenopathie in der CT-Angiographie, daher weitergehende Diagnostik mit CT-Thorax/Abdomen: Nachweis deutlich vergrößerter zervikaler, mediastinaler und bilärer Lymphknoten (Abb. 2).

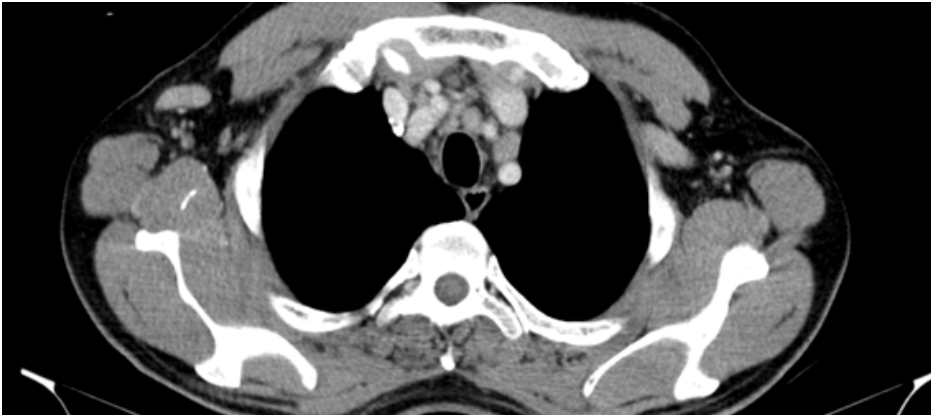


Abb. 2: vergrößerte mediastinale und biläre Lymphknoten in der CT-Thorax

Vorgeschichte: 5 Jahre zuvor bestand in einer Vorstellung bei pulmonalem cavernisierendem Abszess aufgrund ebenso vergrößerter mediastinaler Lymphknoten die Verdachtsdiagnose einer Sarkoidose, DD Tuberkulose. Bei jedoch damals Nachweis von Erregern im Sputum sowie nach Antibiose vollständig rückläufigen Symptomen erfolgte auf Wunsch des Patienten keine weiterführende Diagnostik und Therapie.

Es erfolgte eine weitergehende Labor- und auch Liquordiagnostik (Tabelle 1). Es bestand nun der Verdacht auf eine Neurosarkoidose, sodass eine histologische Diagnosesicherung mittels Biopsie eines ebenso vergrößerten axillären Lymphknotens angestrebt wurde.

Untersuchungen	Werte
Blut	
ACE	39,8 U/l ↔
sIL2-Rezeptor	1241 U/ml (↑)
Quantiferon-Test	normwertig
FACS-Analyse	CD4/CD8-Quotient ↑
Liquor	
Zytologie	Aktiviertes, gemischtes Zellbild
Zellzahl/ Protein/ Lactat/ Glucose	54 (↑) / 1329 (↑ ↑) / 4,74 (↑ ↑) / 0,74 (↓)
Q-Alb, Q-IgG, Q-IgA, Q-IgM	16,6(↑ ↑) / 13,6(↔) / 12,9(↑ ↑) / 8,1(↑ ↑)
ACE	4,42 mU/ml (↑)
sIL2-Rezeptor	598 U/ml, intrathekale Synthese
FACS-Analyse	CD4/CD8-Quotient (↔)
Oligoklonale Banden	Liquor ++, Serum + (Muster 3)
Antineuronale AK	normwertig
Tbc-PCR	normwertig, Kultur ausstehend
Virus-PCR (neurotrope Viren)	normwertig

Tabelle 1: Übersicht Labor- und Liquordiagnostik

Bioptisch ergab sich eine nicht-verkäsende granulomatöse Entzündung mit Nachweis von Riesenzellen, so dass von einer Neurosarkoidose mit basaler aseptischer Meningoenzephalitis (bei auch deutlichen Defiziten in der neuropsychologischen Untersuchung) mit vaskulitischer Mitbeteiligung ausgegangen werden konnte.

Verlauf: Es erfolgte der Beginn einer oralen Prednisolontherapie mit zunächst 100 mg. Zur Beurteilung des Therapieeffekts sind eine bildgebende Kontrolle der Lymphknoten, eine neuropsychologische Verlaufsuntersuchung und erneute Lumbalpunktion geplant.

Schlussfolgerungen: Die Neurosarkoidose wird aufgrund der vielfältigen Klinik häufig als Chamäleon in der Medizin bezeichnet. Sie kann, wie im Fallbericht hervorgeht, selten Ursache ischämischer Schlaganfälle sein. Bei fluktuierender schubförmiger Klinik sowie fehlender erklärender Ätiologie der Ischämien entschieden wir uns für eine Liquordiagnostik, welche uns letztendlich zusammen mit der Vorgeschichte des Patienten und der Bildgebung zur Diagnose brachte.

508

HHV-7 as a possible trigger of relapsing MOGAD?

Roxanne Pretzsch^{1,2,3}, on behalf of Pröbstel labPröbstel labUniversity Hospital Basel Department of Neurology Basel Schweiz, Laila Kulsvehagen^{1,2,3}, on behalf of Pröbstel labPröbstel lab, Karoline Leuzinger^{4,5}, Hans Hirsch^{4,5,6}, Matthias Mehling^{1,2,3}, Jens Kuhle^{1,2,3}, Cristina Granziera^{1,3,7}, Stephan Rüegg³, Riccardo Galbusera^{1,3,7}, Anne-Katrin Pröbstel^{1,2,3} ¹University Hospital Basel and University of Basel, Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), Basel, Schweiz; ²University Hospital Basel and University of Basel, Departments of Biomedicine and Clinical Research, Basel, Schweiz; ³University Hospital Basel and University of Basel, Department of Neurology, Basel, Schweiz; ⁴University Hospital Basel, Clinical Virology Laboratory, Laboratory Medicine, Basel, Schweiz; ⁵University of Basel, Transplantation & Clinical Virology, Department of Biomedicine, Basel, Schweiz; ⁶University Hospital Basel, Infectious Diseases & Hospital Epidemiology, Basel, Schweiz; ⁷University Hospital Basel and University of Basel, Translational Imaging in Neurology (THINk) Basel, Department of Biomedical Engineering, Basel, Schweiz

Objectives: To describe the case of a 28-year-old patient with myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody disease (MOGAD) and co-existing low-level anti-N-methyl-D-aspartate receptor (anti-NMDAR) positivity associated with human herpesvirus 7 (HHV-7) reactivation.

Methods: We analysed the three-year longitudinal clinical course including neuroimaging features, laboratory results, and treatment outcomes.

Results: The clinical presentation was prompted by cephalalgia, nocturnal fever, photo- and phonophobia, as well as neck stiffness. Initially treated empirically for infectious meningoencephalitis, the neurological symptomatology progressively worsened. Following admission to the neurological ward, the examination revealed a psychomotor slowness, dysarthria and mild aphasia, a complete right homonymous hemianopsia, right-sided bradydiadochokinesia, a fine motor disability, and a profound stand and gait ataxia.

Brain MRI showed an extensive oedematous lesion in the left temporal lobe, involvement of the brainstem, and supra- and infratentorial leptomeningeal enhancement. A lumbar puncture revealed a mononuclear pleocytosis of 188 cells/µl, and four cerebrospinal fluid (CSF) specific IgG bands. CSF testing for viruses was negative including *herpes simplex virus 1 and 2*, *varicella-zoster virus*, *enterovirus*, and *human polyomavirus 2*.

However, HHV-7 PCR detected viral genome load (700 GEq/ml) in the CSF but not in the plasma. Anti-HHV-7-IgG antibodies tested positive in the serum, whereas anti-HHV-7-IgM remained negative in both CSF and serum. A live cell-based assay revealed highly positive levels of anti-MOG antibodies in both peripheral blood and CSF.

Interestingly, NMDAR antibodies also tested positive in the CSF (1:32). High levels of serum neurofilament light chain indicated relevant axonal damage. Intravenous high-dose methylprednisolone therapy led to a drastic improvement of symptoms with persistent right upper quadrantanopia, slight ataxia, and mild cognitive deficits. The patient was dis-

charged under prednisolone tapering to rehabilitation. Four months later, a radiologically and serologically confirmed MOGAD relapse occurred with vertigo, progressive stand and gait ataxia, and amnesic aphasia. The patient was administered a second intravenous high-dose methylprednisolone therapy for three days followed by a sequential reduction of oral steroids and establishment of an immunomodulatory therapy with rituximab 1000 mg every 6 months.

Discussion: We describe the case of possible parainfectious MOGAD with co-existing low-level anti-NMDAR positivity in the context of HHV-7 replication. Testing for anti-MOG antibodies may be informative even if the initial clinical presentation resembles a meningoencephalitis of infectious origin, especially when progressive focal deficits occur despite anti-infectious therapy.

519

Höhere Sensitivität der kapillarbasierten isoelektrischen Fokussierung im Nachweis der autochthonen Immunglobulinsynthese im Vergleich zum Standartverfahren

Jana Benstrup¹, Steffen Halbgebauer², Lorenzo Barba¹, Samir Abu Rumeileh¹, Petra Steinacker¹, Alexander Tarabuko¹, Anna Damunlina³, Johanna Oechtering⁴, Michael Khalil³, Jens Kuhle⁴, Markus Otto¹

¹Universitätsklinikum, Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Universitätsklinikum Ulm, Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, Ulm, Deutschland; ³Universitätsklinikum Graz, Klinische Abteilung für Allgemeine Neurologie, Graz, Österreich; ⁴Universitätsklinikum Basel, Neurologische Klinik und Poliklinik, MS Centre and Research Centre for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel, Basel, Schweiz

Hintergrund: Die isoelektrische Fokussierung (IEF) wird aktuell als Goldstandard zur Diagnostik einer autochthonen Immunglobulinsynthese verwendet. Die Detektion von Oligoklonalen Banden (OKB) spielt sowohl in der frühen Diagnosefindung als auch in der Abgrenzung zu anderen Krankheitsentitäten des chronisch-entzündlichen Formenkreises eine unterstützende Rolle. Bei der Multiplen Sklerose (MS) ist es dennoch bisher nicht möglich, in allen MS-Fällen OKB nachzuweisen. Somit resultiert die Frage, ob eine sensitivere Methode den Anteil an OKB-negativen MS-Fällen verringern kann. 2016 konnten Halbgebauer et al bereits mit dem Nano Pro 1000 (2013/Protein Simple) in einer Kohorte mit MS-Fällen ohne Nachweis von IgG-OKB in der Standardmethode in 30 % der Fälle Nano-IgG-OKB nachweisen. Hierbei werden die Liquor/Serumproben in einzelnen Kapillaren nach Ladung aufgetrennt, UV-Immobilisiert und mittels HRP-konjugierten Anti-human IgG Antikörpern detektiert.

Ziele: Seit 2017 ist das Nachfolgegerät Peggy Sue (Protein Simple) verfügbar. Wir untersuchen, ob sich die gesteigerte Sensitivität der Nano-IgG-OKB sich auf den Nachfolgegerät reproduzieren oder sogar steigern lässt. Weiter wird geprüft, ob die Methode geeignet ist, um alle 5 Typen der IEF nachzuweisen. Da zudem bereits in mehreren Arbeiten gezeigt wurde, dass eine autochthone IGM-Synthese als negativer prognostischer Faktor in Multipler Sklerose anzusehen ist, besteht zudem die Frage, ob sich mit dieser Methode auch andere Antikörperklassen nachweisen lassen.

Methoden: Es wurden bei Liquor- und Serumpaare von 44 MS-Fällen und 59 Fälle mit nicht-entzündlichen Erkrankungen sowie 3 Fälle mit Paraproteinnachweis mittels Nano-OKB (Peggy Sue) und Standart-IEF bestimmt. In 75 % der MS-Fälle ließen sich in regulären IEF IgG-OKB nachweisen (Gruppe 1).

Bei 25 % der MS- Fälle verblieb das standartverfahren ohne OKB-Nachweis (Gruppe 2). In einem zweiten Schritt wurden IgM-OKB mittels Peggy Sue in zwei konsekutiven Liquor-Serumpaaren in einem RRMS-Fall untersucht. Bei Erstpunktion ließ sich eine autochthone IgM-Synthese nach Reiber (53,4 %) nachweisen, 10 Tage später zeigte sich keine autochthone IgM-Synthese (0 %).

Ergebnisse: In Gruppe 1 ließen sich bei 31/33 Fällen Nano-OKB nachweisen, in 6 % zeigten sich grenzwertige Ergebnisse. In Gruppe 2 ließen sich in 5 Fällen mit der Peggy Sue Methode erstmalig Nano-OKB nachweisen. 55 % der Fälle in 2 Gruppe verblieben negativ. IN der Kontrollgruppe waren 97 % der Proben Nano-OKB negativ. In 2 Kontrollpatienten ließen

sich Nano-OKBs nachweisen. In 3/3 Fällen mit Paraproteinsynthese ließ sich auch in den Nano-OKB ein charakteristisches Muster nachweisen. Im RRMS- Fall ließen sich IgM-OCB sowohl bei der ersten Abnahme mit bekannter IgM-Synthese als auch im Verlauf Nano-IgM-OCB nachweisen.

Schlussfolgerungen: Auch bei im Standardverfahren OKB-negativen MS-Patienten lassen sich in sensitiveren Untersuchungen OKB nachweisen. Dennoch lassen sich weiterhin nicht bei allen als MS klassifizierten Fällen OKB nachweisen. Relevante Zufallsbefunde wie der Nachweis von Paraproteinen werden durch kapillarbasierte Nachweismethoden ebenso detektiert. Erste Versuche zeigen zudem, dass es sinnvoll sein kann, die Methode auch auf andere Antikörperklassen auszuweiten.

528

Komplementinhibition als Rescue-Therapie bei refraktärer myasthener Krise – eine Fallserie

Monika Christ¹, Markus Naumann¹, Antonios Bayas¹

¹Universität Augsburg, Medizinische Fakultät, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Die Myasthenia gravis (MG) ist eine neuromuskuläre Erkrankung, bei der die Aktivierung des Komplementsystems pathogenetisch bedeutsam ist. Zugelassen für die Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper-positiv generalisierte MG (gMG), sind die C5-Komplement-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab. Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Komplementinhibitoren bei der refraktären myasthenen Krise bei fehlendem Ansprechen auf die Erstlinientherapie mit Plasmapherese und intravenösen Immunglobulinen (IVIg) liegen bislang kaum vor.

Wir berichten zwei Fälle mit AChR-Antikörper-positiver gMG mit therapierefraktären myasthenen Krisen und Stabilisierung unter Komplementinhibition.

Fallberichte:

Fall 1: Die 47-jährige Patientin stellte sich 06/2020 mit Doppelbildern, Ptose, Dysarthrie und Dysphagie vor. Klinischer Befund, Dekrement in der repetitiven Stimulation (3/s) und Nachweis von AChR-Antikörpern (59 nmol/l) führten zur Diagnose einer gMG. CT-graphisch fand sich eine Thymus-Vergrößerung. Unter einer einschleichenden Prednisolontherapie und Pyridostigmin besserten sich die Beschwerden, doch nur wenige Tage später stellte sich die Patientin mit einer Tetraparese, Doppelbildern und bulbärer Symptomatik vor. Unter Gabe von IVIg (1 g/kg Körpergewicht (KG)) sowie Steigerung von Pyridostigmin kam es zu keiner Stabilisierung, sodass 7 Plasmapheresen, eine erneute IVIg-Gabe (2g/kg KG) und eine Prednisolon-Steigerung erfolgten. Nach kurzer Stabilisierung kam es zu einer erneuten Zunahme der Dysphagie und Tetraparese, die sich nur unter 6 Plasmaseparationen, gefolgt von einer IVIg-Gabe (1 g/kg KG) besserten. Eine Thymektomie 09/2020 ergab die Diagnose eines Thymoms WHO Typ A. Bei postoperativ erneuten Doppelbildern und Ptose wurde 1 g/kg KG IVIg verabreicht. 09/2020 wurde eine Therapie mit Rituximab eingeleitet, doch trotz depletierter B-Zellen traten erneut myasthene Krisen auf, sodass 10/2020 7 Plasmapheresen und 11/2020 7 Immunadsorptionen erforderlich waren. Aufgrund des schweren Verlaufs wurde 12/2020 eine Therapie mit Eculizumab begonnen, was zu einer raschen Stabilisierung führte. Seit Beginn der Komplementinhibition, auch nach Umstellung auf Ravulizumab 10/2022, traten keine myasthenen Krisen mehr auf. Der MG-ADL betrug zuletzt 0 Punkte.

Fall 2: Die 57-jährige Patientin stellte sich 02/2018 mit einer myasthenen Krise als Erstmanifestation einer AChR-Antikörper-positiven (44 nmol/l) gMG vor. Klinisch bestanden eine Dyspnoe, Ptose, Tetraparese sowie Doppelbilder. Unter Pyridostigmin, Prednisolon und 8 Plasmaseparationen war die Symptomatik zunächst rückläufig. Nachfolgend erhielt die Patientin IVIg einmalig mit 2 g/kg KG, gefolgt von 0,4 g/kg KG monatlich (Azathioprin 10/2019 wegen einer Hypersensitivitätsreaktion abgesetzt; Behandlung außerhalb unserer Klinik), ferner erfolgte eine Thymektomie (histologisch kein Thymom). Hierunter war die Patientin bis auf eine einmalige Exazerbation 01/2019 mit vorübergehender IVIg-Dosiserhöhung bis 08/2022 stabil.

08/2022 trat eine erneute myasthene Krise mit zunehmender Bulbärsymptomatik, Dyspnoe, Ptose und Tetraparese auf, die mittels Pyridostigmin- und Prednisolon-Steigerung, 7 Plasmapheresen und bei weiterer klinischer Progredienz mit IVIG (2 g/kg KG) behandelt wurde. Bei hierunter fehlender klinischer Stabilisierung wurde eine Therapie mit Eculizumab 09/2022 begonnen. Nach anfänglich komplikativem Verlauf mit Aspirationspneumonie, septischem Schock, Multiorganversagen und zweimaliger Reanimation bei Asystolie kam es zu einer zunehmenden Besserung. 12/2023 erfolgte eine Umstellung auf Ravulizumab, worunter nun seit mittlerweile 3,5 Monaten Krankheitsstabilität mit nur noch geringer Belastungsdyspnoe besteht (MG-ADL 1 Punkt). Beide Patientinnen wurden zum Therapiebeginn mit Eculizumab gegen Meningokokken geimpft und überlappend mit Tardocillin behandelt.

Schlussfolgerung: Die beiden vorliegenden Fälle zeigen, dass bei Patienten mit AchR-Antikörper-positiver gMG und therapieresistenten myasthenen Krisen Komplementeninhibitoren rasch zu einer Besserung führen können.

530

Evaluation neurochemischer Parameter zur Prognose des Therapieerfolgs von Aphereseverfahren beim therapieresistenten MS-Schub

Ioannis Vardakas¹, Johannes Dorst¹, André Huss², Tanja Fangerau¹, Daniela Taranu¹, Hayretin Tumani¹, Makbule Senel²

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die Mehrheit der Patienten mit einer Multiplen Sklerose (MS) zeigt einen schubförmigen Verlauf. Hierbei tragen therapieresistente Schubereignisse im Krankheitsverlauf zu einer Behinderungsprogression bei. Bisher ist nicht abschließend geklärt, welche Patienten von einer Schubskalationstherapie mittels Apherese profitieren, zu welchem Zeitpunkt im Verlauf des Schubereignisses ein Apheresezyklus durchgeführt werden sollte und durch welche Mechanismen es zum Therapieerfolg kommt.

Ziele: In der IAPEMS-Studie (Dorst et al., 2019, ClinicalTrials.gov-Identifer: NCT02671682) wurde die Anwendung von Aphereseverfahren (Immunadsorption (IA) versus Plasmapherese (PE)) bei therapieresistenten Schüben bei MS oder Klinisch-Isoliertem Syndrom (KIS) nach mindestens einem Zyklus einer hochdosierten Steroidtherapie untersucht.

In dieser Subanalyse evaluierten wir:

- Die Auswirkung der Aphereseverfahren (IA vs PE) auf die Serumkonzentration von CXCL13 (B-Zell anziehendes Chemokin), κ - und λ -Freie-Immunglobulin-Leichtketten (κ -FLC, λ -FLC) und;
- Die Vorhersagekraft dieser Parameter auf den Therapieerfolg des jeweiligen Aphereseverfahrens.

Methoden: Die Studienteilnehmer der Primärstudie wurden 1:1 in zwei Behandlungsgruppen (IA versus PE) randomisiert. Beide Behandlungsgruppen wurden an fünf aufeinanderfolgenden Tagen behandelt. In der IA-Gruppe wurde an Tag 1 das 2-fache des totalen Plasmavolumens prozessiert, an den darauffolgenden Tagen das 2,5-fache. In der PE-Gruppe wurden täglich 2 Liter Plasma durch eine 5 %ige Humanalbuminlösung ersetzt. In unserer Subgruppenanalyse verglichen wir Serumparameter von 38 Patienten (19 IA-Gruppe, 19 PE-Gruppe), von denen Serumpaare vor und nach der Apheresebehandlung vorlagen. CXCL13, κ -FLC und λ -FLC, wurden mittels ELISA bestimmt.

Ergebnisse: In der PE-Gruppe zeigte sich nach Behandlung eine signifikante Reduktion von κ -FLC ($p < 0,01$) und λ -FLC ($p < 0,001$), CXCL13 zeigte einen signifikanten Anstieg ($p < 0,05$). In der IA-Gruppe zeigte sich nach Behandlung keine signifikante Veränderung von κ -FLC und CXCL13, aber eine signifikante Reduktion von λ -FLC ($p < 0,01$). Keiner der untersuchten Parameter (κ -FLC, λ -FLC, FLC-Ratio, CXCL13) zeigte eine Vorhersagekraft für den Therapieerfolg, gemessen an der Veränderung von EDSS sowie von MSFC vier Wochen nach Apheresebehandlung.

Schlussfolgerungen: Die vorgestellte Analyse könnte für eine stärkere Beeinflussung des B-Zell-Kompartiments durch die IA im Vergleich zu der PE im Rahmen der MS-Schubbehandlung sprechen und kann ein biochemisches Korrelat des besseren Therapieerfolgs in der IA-Gruppe darstellen (Primärstudie, Veränderung des MSFC nach 4 Wochen, $p = 0,034$). Mittels Bestimmung von CXCL13, κ -FLC, λ -FLC sowie der FLC-Ratio lässt sich die Wahrscheinlichkeit für einen Behan-

dlungserfolg mittels IA oder PE nicht abschätzen. Limitierende Faktoren für die statistische Analyse waren eine hohe Ansprechrate auf beide Therapieverfahren (Primärstudie, 86,7 % IA-Gruppe, 76,7 % PE-Gruppe) bei einer insgesamt geringen Patientenzahl.

Bei diesen hohen Ansprechraten auf beide Verfahren sollte bei therapieresistenten, beeinträchtigenden MS-Schüben frühzeitig eine Eskalationstherapie mittels Apherese eingesetzt werden. Im Rahmen größerer prospektiver Studien müssen weitere neurochemische Parameter hinsichtlich ihrer Eignung als Prognosemarker geprüft werden.

537

Gerinnungsaktivierung und Hirnbiopsiebefund bei einem Patienten mit aktivem Susac-Syndrom

Martin Hofmann¹, Karolina Adam¹, Julia Decker¹, Anke Boge¹, Wolfram Belz¹, Marius Hartmann², Kerstin Kujath³, Ilka Kleffner⁴, Klemens Ruprecht⁵, Christine Stadelmann-Nessler⁶, Jens Schmidt⁷, Markus Krumbholz^{1,7,8}

¹Abteilung für Neurologie und Schmerztherapie, Multiple-Sklerose-Zentrum, Zentrum für Translationale Medizin, Immanuel Klinik Rüdersdorf, Universitätsklinikum der Medizinischen Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland; ²Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Deutschland; ³Rheumatologie, Poliklinik, Krankenhaus und Poliklinik GmbH Rüdersdorf, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie, Knappschafts-Krankenhaus Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ⁵Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁶Institut für Neuropathologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ⁷Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg, Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland; ⁸Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Das Susac-Syndrom gehört zu den seltenen Erkrankungen und zeichnet sich durch autoimmun bedingte Schädigungen und Verschlüsse kleiner Blutgefäße in Gehirn, Netzhaut und Innenohr aus.

Ziele: Beschreibung eines Patienten mit Erstmanifestation eines Susac-Syndroms mit umfangreicher Diagnostik inkl. einer Hirn- und Hautbiopsie, sowie unerwarteter Gerinnungsaktivierung.

Methoden: Fallbericht.

Ergebnisse: Ein 40-jähriger Lehrer wurde stationär eingewiesen aufgrund eines über wenige Tage aufgetretenen encephalopathischen Syndroms mit psychomotorischer Verlangsamung und Apraxie, initial klinisch ohne weiteres nachweisbares neurologisches Defizit. MR-morphologisch zeigten sich im Gehirn multiple, teils frisch diffusionsrestrikingierte Läsionen in verschiedenen Stromgebieten, u.a. im Balken als *snowball lesions*. Es bestanden keine relevanten vaskulären Risikofaktoren. Liquordiagnostisch ergaben sich ein stark erhöhtes Gesamteiweiß von initial 3,2 g/l (im Verlauf bis 5,2 g/l), auffällige Destruktionsmarker mit stark erhöhtem Tau-Protein, und sonst ein unauffälliger Befund, insb. mit initial normaler Zellzahl (im Verlauf einmalig 13/μl). Differentialdiagnostisch erfolgte eine breite neurokardiovaskuläre, autoimmune und infektiologische Abklärung. Es fielen retinale Astverschlüsse mit im Verlauf leichten Gesichtsfeldausfällen, eine Tieftonschwerhörigkeit, niedrigtitrige ANA (1:80, ENA neg.) sowie unerwartet hohe D-Dimere bis 4,4 mg/L (im Verlauf bis 9 mg/L, Ref-B. < 0,5 mg/L) auf, ohne systemische Entzündungszeichen und Einschränkung der Nierenfunktion, bei Ausschluss einer tiefen Beinvenenthrombose und Lungenarterienembolie. In der Vorgeschichte und Familienanamnese ergaben sich keine relevanten thrombotischen Ereignisse. Ein Thrombophiliescreening erbrachte ebenfalls keine Erklärung für die erhöhten D-Dimere.

Während die klinische Trias aus Enzephalopathie, Sehstörungen bei retinalen Astverschlüssen und sensineuraler Tieftonschwerhörigkeit sowie *snowball lesions* im MRT typisch für ein Susac-Syndrom sind, werden hierbei stark erhöhte D-Dimer nicht regelmäßig beobachtet. Ebenso stellte sich im Vergleich zu weiteren publizierten Fällen eine sehr starke Schrankenfunktionsstörung ($Q_{Alb, \max}$ 93 x 10³) dar. Bei somit ungewöhnlichem Bild erfolgte eine Biopsie einer gut

zugänglichen frontalen Läsion, die kleinste Ischämieareale, aber insb. keine Hinweise für eine transmurale Vaskulitis oder ein intravaskuläres Lymphom ergab, insgesamt gut vereinbar mit einem Susac-Syndrom.

Nach Falldiskussion mit einem Susac-Zentrum wurde die Diagnose eines Susac-Syndroms erhärtet. In den folgenden drei Monaten kam es trotz Therapie zu zwei Rezidiven, teils mit deutlicher Vigilanzminderung, was – passend zu den paraklinischen Befunden – für einen hier schweren Verlauf spricht. Nach dem dritten Erkrankungsschub fiel zudem eine Livedo auf, die sich jedoch auch in der Hautbiopsie nicht weiter differenzieren ließ; rheumatologisch ergab sich klinisch, in der Autoimmunserologie und in der Kapillarmikroskopie kein Nachweis einer systemischen Erkrankungsentität. Therapeutisch wurden bei den Erkrankungsschüben intravenöse und orale Glucocorticosteroide gegeben und hochdosierte wiederholte IVIG begonnen, was jeweils zu einer deutlichen, aber leider insgesamt unvollständigen Besserung führte. Als Dauertherapie wurden zusätzlich Mycophenolatmofetil sowie im Verlauf Rituximab gegeben.

Schlussfolgerungen: Klinisch und MR-morphologisch stellte sich das typische Bild eines Susac-Syndroms dar. Die hier beobachtete, parallel mit Erkrankungsschüben einhergehende deutliche Gerinnungsaktivierung gehört jedoch nicht zu den bislang beschriebenen klassischen Zeichen eines Susac-Syndroms; ebenso fiel die an sich typische Eiweißerhöhung im Liquor ungewöhnlich hoch aus. Weitere Studien müssen klären, ob beides die Folge eines klinisch und paraklinisch schweren Verlaufs mit ausgedehnter, aber für das Susac-Syndrom typischer Endothelschädigung vieler kleiner Gefäße mit Schrankenfunktionsstörung und Gerinnungsaktivierung (ähnlich wie z. B. bei Patienten mit COVID-19-Endotheliopathie) ist, oder eine Koinzidenz einer trotz umfangreicher Untersuchungen unentdeckten primären Gerinnungsstörung.

551

Depressive symptoms and fatigue in patients newly diagnosed with multiple sclerosis

Carolin Brückner¹, Friederike Held¹, Lilian Aly¹, Martina Clara Flaskamp¹, Sebastian Lambrecht¹, Achim Berthele¹, Bernhard Hemmer^{1,2}, Christiane Gasperi¹

¹Department of Neurology, Klinikum rechts der Isar, TUM School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Deutschland; ²Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Deutschland

Background: Depression is one of the most common psychiatric diseases with approximately 8 % of individuals between the ages of 18 and 79 in Germany being diagnosed every year. In patients suffering from Multiple sclerosis (MS), a chronic inflammatory disease of the central nervous system, depression has been reported to be even more frequent. Another common symptom in patients with MS is fatigue, which has, similar to depression, a major impact on quality of life. Factors that contribute to the development of depressive symptoms and fatigue in patients with MS are incompletely understood.

Aim: To investigate the effects of age at diagnosis, sex as well as the symptoms at first manifestation on the severity of depressive symptoms and cognitive as well as motor aspects of fatigue.

Methods: For this study we used clinical data from all patients diagnosed with relapsing remitting MS (RRMS) or clinically isolated syndrome (CIS) at our MS center with available data on depressive symptoms (Beck's depression inventory II (BDI-II)) and fatigue (Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC)) recorded in the first 12 months after diagnosis. We selected 581 patients for the analysis of the BDI-II scores and 578 for the analysis of the FSMC scores. For the descriptive statistics we used the following cut off scores for the BDI-II and FSMC to identify clinically relevant results: BDI-II > 12, Fatigue Scale for Cognitive Functions (FSC) > 21, Fatigue Scale for Motor Functions (FSM) > 21. We investigated possible associations of sex, age at diagnosis and symptoms at first manifestation with BDI-II, FSC and FSM scores using multivariate linear regression models.

Results: In our cohort approximately 18 % of MS patients had clinically relevant scores on the BDI-II, 32 % on the FSC and 34 % on the FSM. Female sex was associated with higher BDI-II scores (coeff.=0.37, p=1.7x10⁻⁴), higher FSC scores (coeff.=0.27, p=0.01) and higher FSM scores (coeff.=0.2, p=0.002).

We did not observe any association of age at diagnosis with the severity of depressive symptoms or fatigue. An association between the symptoms at first manifestation with the severity of depressive symptoms wasn't observed either. Regarding fatigue we found an association between motor impairment as the symptom at first manifestation and higher scores on the FSC (coeff.=0.38, p=0.04).

Moreover, we found an association between motor impairment as well as ataxia as initial symptoms and higher scores for motor function fatigue (paresis: coeff.=0.47, p=0.003; ataxia: coeff.=0.81, p=0.01).

Conclusion: We found depressive symptoms and evidence for fatigue in a relevant proportion of patients newly diagnosed with MS. We observed an association between female sex and the severity of depressive symptoms and fatigue. Furthermore, we could show a positive association of motor impairment and ataxia at first manifestation with more pronounced fatigue symptoms, while there was no association of any specific symptom at first manifestation with the severity of depressive symptoms. Next steps will include a replication of our findings in an independent patient cohort.

552

CNS demyelinating events in primary Sjögren's syndrome: A single-center case series on the clinical phenotype

Ali Afzali^{1,2}, Philipp Moog³, Sudhakar Reddy Kalluri¹, Benedikt Hofauer⁴, Andreas Knopf⁵, Jan Kirschke⁶, Bernhard Hemmer^{1,2}, Achim Berthele¹

¹Klinikum rechts der Isar der TU München - Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland; ²Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland; ³Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Nephrologie, München, Deutschland; ⁴Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Innsbruck, Österreich;

⁵Uniklinik Freiburg - Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Freiburg im Breisgau, Deutschland; ⁶Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Neuroradiologie, München, Deutschland

Ziel: Die Studie hatte zum Ziel, die Prävalenz, klinischen Merkmale und das therapeutische Outcome demyelinisierender Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) in einer großen Kohorte von Patienten mit primärem Sjögren Syndrom (pSS) zu untersuchen.

Methoden: Es handelt sich um eine explorative Querschnittsstudie zwischen Januar 2015 und September 2021, die in den Abteilungen für Rheumatologie, Hals-Nasen-Ohrenheilkunde und/oder Neurologie des Universitätsklinikum rechts der Isar in München durchgeführt wurde.

Ergebnisse: Innerhalb einer Kohorte von 194 pSS Patienten konnten 22 Patienten mit einer ZNS-Manifestation identifiziert werden. In dieser Gruppe hatten 19 Patienten ein Läsionsmuster, das auf eine demyelinisierende Erkrankung hindeutet. Seltenerer glanduläre Manifestationen und einer höheren Seroprävalenz für Anti-SSA/Ro-Antikörper unterscheiden die ZNS-Gruppe von den übrigen pSS-Patienten. Interessanterweise erfüllten 11 Patienten die Diagnosekriterien für eine Multiple Sklerose (MS) und weitere 5 Patienten die Kriterien einer Neuromyelitis optica Spektrumerkrankung (NMOSD), wenngleich Alter und Krankheitsverlauf atypisch für eine MS waren. Herkömmliche MS Basistherapeutika waren bei diesen „MS look-alikes“ zwar unwirksam, jedoch konnte unter B-Zell-depletierender Therapie ein gutartiger Krankheitsverlauf beobachtet werden.

Schlussfolgerungen: Neurologische Symptome des pSS sind häufig und manifestieren sich hauptsächlich als Myelitis und / oder Optikusneuritis. Gleichwohl können Konstellationen bestehen, die mit einer chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankung im Sinne einer MS oder NMOSD einhergehen und auf klassische MS Basistherapeutika nur unzureichend ansprechen. Inwiefern ein pSS-assoziierte ZNS-Manifestation oder eine einfache Komorbidität vorliegt, können unsere Beobachtungen zwar nicht belegen, jedoch ist die erweiterte diagnostische Abklärung von Autoimmunerkrankungen des ZNS für den individuellen Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen maßgeblich relevant.

Glatiramer acetate modulates immune profiles but not differentiation preference of human monocytes and monocyte-derived dendritic cells

Jelena Skuljec^{1,2}, on behalf of Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, Chuanxin Su^{1,2}, on behalf of Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, Vikramjeet Singh³, on behalf of Institute for Experimental Immunology and Imaging, Marija M. Janjic⁴, Christoph Kleinschnitz^{1,2}, Refik Pul^{1,2}, on behalf of Neuroimmunologie und Multiple Sklerose

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Essen, Institute for Experimental Immunology and Imaging, Essen, Deutschland; ⁴Institute for Biological Research "Sinisa Stankovic", National Institute of Republic of Serbia, University of Belgrade, Department of Neurobiology, Belgrad, Serbia

Background: Glatiramer acetate (GA) is a synthetic copolymer used as the first-line therapy for relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) with emerging therapeutic benefits implicated in other pathologies. Although this drug is widely prescribed, its pharmacological mechanism of action has not been fully elucidated. In addition to T cells, dendritic cells (DC) and monocytes also actively contribute to MS-associated neuroinflammation and have recently been proposed as the initial cellular targets of GA potency.

Aims: Based on our previous findings, this study investigated the effects of GA on the capacity of monocytes to differentiate into monocyte-derived dendritic cells (moDC) and on the immune profiles of these cell types.

Methods: Human monocytes were isolated from the peripheral blood of healthy donors and treated in vitro with various concentrations of GA in the presence or absence of GM-CSF and IL-4, using vehicle and nonspecific proteins as controls.

Results: GA treatment did not affect moDC differentiation, as demonstrated with flow cytometry immunophenotyping and gene expression analysis of the lineage marker-specific transcription factors PU.1 and MafB. GA-treated moDC significantly upregulated several molecules involved in antigen recognition, presentation, and costimulation.

In contrast, CD1a, which mediates the presentation of lipid and glycolipid antigens to T cells, was significantly downregulated in the presence of GA compared to control treatments. Moreover, the expression of CD68 and CD29 on migratory CD14+CD16- monocytes was selectively upregulated upon GA treatment, suggesting a novel immunoregulatory role for this drug.

Conclusions: Our data suggest that GA does not affect myeloid lineage preference in treated patients but may act by directly modulating moDC and migratory monocyte function. The relevance of these findings to therapeutic benefit remains to be determined in MS and in the context of drug repurposing.

573

Regulation der PD-1/PD-L1-Achse bei schubförmig remittierender Multipler Sklerose

Thanos Tsaktanis¹, Mathias Linnerbauer¹, Lena Lößlein¹, Veit Rothhammer¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurologie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Die PD-1/PD-L1-Achse (Programmed Cell Death Protein 1/Programmed Cell Death Ligand 1) spielt eine wichtige Rolle im adaptiven Immunsystem und hat Einfluss auf neoplastische und autoimmun vermittelte Erkrankungen. Ihre Rolle bei Multipler Sklerose (MS) ist jedoch noch nicht untersucht.

Ziele: Wir haben uns zum Ziel gesetzt, die Regulation der PD-1/PD-L1 Achse bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) anhand der Untersuchung membrangebundener und löslicher Varianten von PD-1 und PD-L1 zu beschreiben und die Relevanz dieser Achse als neues therapeutisches Target zu bewerten.

Methoden: In dieser retrospektiven Querschnittsstudie wurde mittels Durchflusszytometrie eine eingehende Immunphänotypisierung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMCs) von Patienten mit schubförmig remittierender MS (RRMS) und gematchten Kontrollen durchgeführt, sowie die Konzentration von löslichem PD-1- und PD-L1, mittels ELISAs im Serum analysiert. Zur Analyse der therapeutischen Relevanz der PD-1 / PD-L1 Achse wurde anschließend in einer Interventionsstudie das therapeutische Potenzial von löslichem PD-L1 durch systemische Verabreichung von rekombinantem löslichem PD-L1 in einem präklinischen Mausmodell der MS (Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis; EAE) untersucht.

Ergebnisse: Patienten mit RRMS wiesen in peripheren Immunzellen spezifische zelluläre PD-1/PD-L1-Expressionsmuster auf. Wir konnten einen Anstieg der Häufigkeit von PD-1+ pro-inflammatorischen T-Zell-Subsets bei RRMS-Patienten feststellen, während PD-1+ regulatorische T-Zellen im Vergleich zu Kontrollen reduziert waren. Zudem war bei RRMS-Patienten die Häufigkeit von PD-L1+ naiven, Übergangs-, Gedächtnis-B-Zellen, sowie Monozyten, NK-Zellen und dendritischen Zellen erhöht. Diese Daten zeigen eine unterschiedliche Regulation der PD-1/PD-L1-Achse auf zellulären Untergruppen des T-Zell- und Antigenpräsentierenden Kompartiments bei Patienten mit RRMS im Vergleich zu der gematchten Kontrollgruppe. Dies deutet darauf hin, dass bestimmte Immunzell-Subtypen möglicherweise unterschiedlich regulierbar sind durch koinhibitorische PD-1/PD-L1-Signalübertragung.

Zudem zeigte sich, dass die Konzentration von löslichem PD-L1 (sPD-L1) mit dem Schweregrad und der klinischen und paraklinischen (MRT) Aktivität der Erkrankung korrelierten. Bei schwereren Behinderungen deuteten niedrigere sPD-L1-Konzentrationen auf einen unzureichenden Gegenregulationsmechanismus bei aktiver MS hin. Aufgrund der beobachteten Assoziation zwischen sPD-L1-Spiegeln und Krankheitsaktivität sowie Behinderungsmaßen untersuchten wir im EAE-Modell das therapeutische Potenzial einer Modulation der sPD-L1-Serumspiegel. Die systemische Verabreichung von rekombinantem PD-L1 reduzierte den Schweregrad der Erkrankung und die Infiltration peripherer Immunzellen in das ZNS.

Schlussfolgerungen: Die spezifische Regulation von PD-1 / PD-L1 in Immunzelluntergruppen von RRMS-Patienten und der Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln von löslichem PD-L1 mit klinischen und paraklinischen Parametern bieten ein vielversprechendes Potenzial zum Krankheitsaktivitäts- und Therapiemonitoring bei MS. Darüber hinaus könnte die Wiederherstellung der alterierten co-regulatorischen PD-1/PD-L1-Signalübertragung durch exogene PD-L1-Supplementierung, potenziell effektiver sein und eine bessere Sicherheit bieten, sowie eine neue therapeutische Strategie für schwere Stadien der akuten Neuroinflammation darstellen.

Wirkung und Sicherheit von Ofatumumab und Ocrelizumab: erste Ergebnisse einer multizentrischen real world-Kohorte

Stephanie Wolff¹, Leoni Rolfes², Marc Günther Pawlitzki², Kostanze Kleinschnitz³, Tobias Ruck¹, Hagen B. Huttner¹, Christoph Kleinschnitz³, Refik Pul³, Sven G. Meuth², Steffen Pfeuffer¹

¹Universitätsklinikum Gießen, Klinik für Neurologie, Gießen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Mit Ofatumumab und Ocrelizumab stehen inzwischen zwei B-Zell-depletierende Antikörper zur Behandlung der schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (RMS) zur Verfügung. Aktuell liegen jedoch noch keine real world-Erfahrungen zum Vergleich beider Substanzen im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit vor.

Fragstellung: Die Etablierung einer multizentrischen real world-Kohorte von Patienten in Behandlung mit Ocrelizumab oder Ofatumumab.

Methoden: An drei universitären Zentren Deutschlands (Universitätsklinikum Giessen und Marburg, Standort Giessen, Universitätsklinikum Essen, Universitätsklinikum Düsseldorf) wurden lokal prospektive Kohorten für Patienten unter jeweiligen Substanzen etabliert und gemäß SOPs harmonisiert systematisch abgestimmt. Nach Analyse der epidemiologischen Parameter zur Baseline erfolgte die Analyse der Outcomes mittels time-to-event-Parametern nach Adjustierung.

Ergebnisse: Insgesamt wurden >722 Patienten eingeschlossen (Ocrelizumab: >448 Patienten; Ofatumumab: >274 Patienten), wobei die follow up-Dauer auf 24 Monate zensiert angesichts der erstmaligen Verfügbarkeit von Ofatumumab im September 2021 wurde. Neue Sicherheitssignale wurden in der Studie nicht identifiziert. Ocrelizumab zeigte in der Gesamtpopulation eine leichte Überlegenheit gegenüber Ofatumumab im Hinblick auf Schubratenreduktion und MRT-Aktivität. Auffällig war insbesondere, dass Patienten unter Therapie mit Ofatumumab deutlich weniger durch eine Vorthherapie mit Fingolimod beeinflusst wurden im Gegensatz zu Patienten unter Therapie mit Ocrelizumab.

Schlussfolgerungen: Eine B-Zell-depletierende Therapie mit Ocrelizumab oder Ofatumumab zeigte sich unter real world-Bedingungen weiterhin sicher und wirksam. Die vorliegenden Daten suggerieren eine geringere Einschränkung der Wirksamkeit von Ofatumumab durch eine Vorthherapie mit Fingolimod im Vergleich zu einer Therapie mit Ocrelizumab.

598

Erfolgreiches Ansprechen auf eine allogene virusspezifische T-Zell-Therapie bei zwei Patientinnen mit einer mit Dimethylfumarat/Fingolimod assoziierten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie

Lea Grote-Levi¹, Nora Möhn¹, Sandra Nay¹, Mieke Luise Saßmann¹, Agnes Bonifacius², Sabine Tischer-Zimmermann², Britta Maecker-Kolhoff³, Klemens Ruprecht⁴, Mike P. Wattjes⁵, Günter U. Höglinger⁶, Britta Eiz-Vesper², Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hannover, Deutschland; ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ⁶LMU Klinikum München, Neurologische Klinik und Poliklinik und Friedrich-Baur-Institut, München, Deutschland

Hintergrund: Immunsuppressive Therapeutika wie Dimethylfumarat oder Fingolimod werden bei einer Vielzahl von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) eingesetzt. Diese Systemtherapien verbessern den klinischen Outcome der Patienten, bergen jedoch ein leicht erhöhtes Risikoprofil hinsichtlich opportunistischer Infektionen.

Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), ausgelöst durch eine lytische Destruktion primär der Oligodendrozyten durch das Humane Polyomavirus 2 (HPyV-2, JC Virus), ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns. Sie betrifft insbesondere Patienten mit einem kompromittierten zellulären Immunsystem.

Ziele: Mit diesen Fallberichten soll eine seltene Nebenwirkung bei immunsupprimierten MS-Patienten aufgezeigt und ein innovativer experimenteller Therapieansatz zur Behandlung einer trotz beendeter Immunsuppression progredienten opportunistischen Virusinfektion des Gehirns dargestellt werden.

Fragstellung: Erzielt die adoptive Immuntherapie mit allogenen Humane Polyomavirus 1 (HPyV-1) -Virusspezifischen T-Zellen einen positiven Therapieeffekt bei MS-Patienten mit PML, bei denen trotz Beendigung der Immunsuppression ein PML-Krankheitsprogress besteht?

Methoden: Fallberichte einer 70-jährigen Patientin mit MS unter verlaufsmodifizierender Therapie mit Dimethylfumarat (A) sowie einer 55-jährigen MS-Patientin unter Fingolimod (B).

Bei neu diagnostizierter PML, welche sich jeweils trotz Beendigung der Immunsuppression progredient zeigte, erhielten sie eine adoptive allogene, HLA-teilpassende HPyV-1-Virusspezifische T-Zell-Therapie und zeigten ein positives Therapieansprechen.

Fallbericht: Unter verlaufsmodifizierender Therapie mit Dimethylfumarat bei MS entwickelte Patientin A eine neu aufgetretene Aphasie sowie eine ideomotorische Apraxie. Bei PML-typischen Hirnparenchymveränderungen in der Kernspintomographie und positivem liquorchemischen HPyV-2-Nachweis erfolgte die Diagnosestellung einer PML. Die Therapie mit Dimethylfumarat wurde beendet.

In Verlaufskontrollen zeigte sich eine Progredienz der PML. Die Patientin erhielt daher drei Gaben einer allogenen HPyV-1-Virusspezifischen T-Zell-Therapie und profitierte mit suffizienter Regredienz der neurologischen Symptome. Vorbekannt war zudem ein sich in vollständiger Remission befindliches Mamma-Karzinom. Die weitere Differentialdiagnostik zum Ausschluss eines erneuten Tumorprogresses ergab den Nachweis eines Mukodermoiden Karzinoms des rechten Mittellappens.

Patientin B erhielt bei bekannter MS eine verlaufsmodifizierende Therapie mit Fingolimod. Sie entwickelte neu einen Tremor der oberen Extremität sowie eine Dysarthrie. Bei Lymphopenie wurde die Therapie mit Fingolimod beendet. Die bei progredienter Klinik fortgeführte Diagnostik führte zur liquorchemisch gestützten Diagnose einer PML. Die Patientin erhielt ebenfalls drei Gaben einer allogenen HPyV-1-Virusspezifischen T-Zell-Therapie und zeigt aktuell einen stabilen klinischen Verlauf.

Schlussfolgerungen: Eine immunmodulierende Therapie mit Dimethylfumarat oder Fingolimod bei Patienten mit einer MS stellt einen Risikofaktor für eine opportunistische Virusinfektion des zentralen Nervensystems wie die PML dar. Kommt es trotz Beendigung der Immunsuppression zu einem Voranschreiten der PML, stellt die adoptive allogene HPyV1-Virus-spezifische T-Zell-Therapie einen innovativen experimentellen Therapieansatz zur erfolgreichen Behandlung dieses Krankheitsbildes dar.

599

Design einer globalen, randomisierten, plazebokontrollierten Phase 2/3 Studie zur Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab in Erwachsenen mit Dermatomyositis

Lorenzo Cavagna¹, Rohit Aggarwal², Christine Powell³, Noriko Iikuni³, Sanjay Rakhade³

¹Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo und Universität Pavia, Pavia, Italy; ²Universität Pittsburgh Medizinische Hochschule, Pittsburgh, United States; ³Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States

Background: Dermatomyositis (DM) is a rare and life-altering chronic immune-mediated disease characterized by distinct skin rash and/or progressive muscle weakness and other systemic manifestations. Many patients are refractory and/or experience serious adverse effects when treated with currently prescribed medications, including high-dose systemic steroids and immunosuppressive therapies, which are often prescribed off-label. Therefore, there is a need for new DM treatment options that offer more favorable risk-benefit profiles.

The classical complement pathway is implicated in DM pathophysiology, including a close correlation between endothelial deposition of the C5b-9 membrane attack complex (MAC) and organ damage. Treatment with the long-acting anti-C5 monoclonal antibody ravulizumab is associated with immediate, complete, and sustained inhibition of the complement protein C5, which prevents its cleavage to form MAC, and it has proven to be a safe and effective therapeutic approach for multiple complement-mediated diseases.

Objectives: Given the continued unmet need for additional therapies in DM and the evidence implicating the terminal complement pathway in the disease pathophysiology, a global, multi-center double-blind, randomized, placebo-controlled Phase 2 (Part A)/Phase 3 (Part B) trial was designed to evaluate the efficacy and safety of the anti-C5 antibody ravulizumab compared with placebo in adults with DM (NCT04999020; EudraCT2021-001200-15).

Question: How will Alexion's Phase 2/3 clinical trial evaluate the efficacy and safety of the anti-C5 antibody ravulizumab in adults with dermatomyositis?

Methods: A total of 150 adult patients with DM who have active disease with muscle weakness and inadequate responses or intolerances to one or more DM treatments including corticosteroids and/or immunosuppressive/immunomodulatory therapies will be randomized to receive either intravenous ravulizumab or placebo, delivered as loading dose followed by maintenance administration once every eight weeks. Different patients will be enrolled in Parts A and B, which both consist of a screening period, a 26-week randomized, controlled period (26 weeks), and an open-label extension period. The primary endpoint for both phases is the proportion of patients with a 40-point improvement from baseline on the ACR/EULAR Myositis Response Criteria Total Improvement Score (TIS40) at week 26. In addition, a wide range of key secondary and exploratory outcome measures will be evaluated, including the TIS, TIS20, and TIS60 at week 26 and multiple measures of cutaneous dermatomyositis disease activity. Safety evaluations will focus on the incidence rates of treatment-related adverse events (TEAEs), e.g., those classified as serious and/or leading to treatment discontinuation.

Results: The ALXN1210-DM-310 trial is currently enrolling patients in multiple countries.

Conclusions: ALXN1210-DM-310 is the first global, randomized, placebo-controlled Phase 2/3 interventional trial designed to evaluate the efficacy and safety of an anti-C5 antibody in adult patients with DM who have active disease despite treatment with standard medications.

615

IgG4-assoziierte hypertrophe PachymeningitisAlina Vinogradova¹, Bernd Eckert², Anna Christina Alegiani¹, Joachim Röther¹¹Asklepios Klinik Altona, Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Asklepios Klinik Altona, Institut für Radiologie und Neuroradiologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die Immunoglobulin G (IgG)-4-assoziierte hypertrophe Pachymeningitis ist eine selten vorkommende immunmedierte, inflammatorische, polyclonale, lymphoproliferative, tumefaktive Erkrankung der Dura mater und der Leptomeninx des Schädels oder der Wirbelsäule. Die IgG-4-assoziierte Erkrankung kann eine Vielzahl von Organen erfassen, und es wurden Diagnosekriterien verfasst. Die zentrale Beteiligung umfasst neben der hypertrophen Pachymeningitis selten auch eine Hypophysitis. Es existieren bisher nur Fallberichte und die Diagnose erfolgt histopathologisch. Standardisierte Behandlungsalgorithmen liegen nicht vor.

Fallvorstellung: Wir berichten über eine 59-jährige Patientin mit seit 4 Wochen progredienten bifrontalen Kopfschmerzen. In der Vorgeschichte sind eine Großgefäßvaskulitis mit Aortitis 2018, vaskulitische Veränderungen am Auge und ein Perikarderguss bekannt. Anamnestisch bestand eine B-Symptomatik mit Nachtschweiß, ungewolltem Gewichtsverlust (10 kg in 1 Monat) und seit ca. 1 Woche Sehstörungen auf dem linken Auge mit Verschwommensehen; seit 3 Wochen zudem eine blutig-borkige Rhinitis. Gelegentlich leide sie unter schmerzhaften Gelenkschwellungen im Bereich der MCP-Gelenke. Bei der neurologischen Untersuchung waren die Nervenaustrittspunkte rechtsbetont ausgesprochen schmerzhaft, und es bestanden Hirnnervenausfälle mit Ptose und Doppelbildern. Ursächlich zeigte die MRT eine ausgeprägte meningeale Verdickung der Dura und Leptomeninx mit bifrontalem Marklagerödem. Für eine Meningeosis fand sich in CT-Thorax und CT-Abdomen kein Primarius. Die Immunphänotypisierung im Liquor schloss ein malignes Lymphom aus. Eine verschobene CD4/CD8-Ratio unterstützte die Autoimmungnese. Passend zur IgG4-assoziierten hypertrophen Pachymeningitis war das IgG 4 im Serum deutlich erhöht (3,95; 0,05-1,3 g/l). Eine histopathologische Diagnosesicherung mittels Leptomeninx-Biopsie lehnte die Patientin ab. Unter einer hochdosierten Cortisontherapie besserten sich die Kopfschmerzen. Eine anschließende Rituximab-Therapie ist geplant, sollte es zu einem Rezidiv kommen.

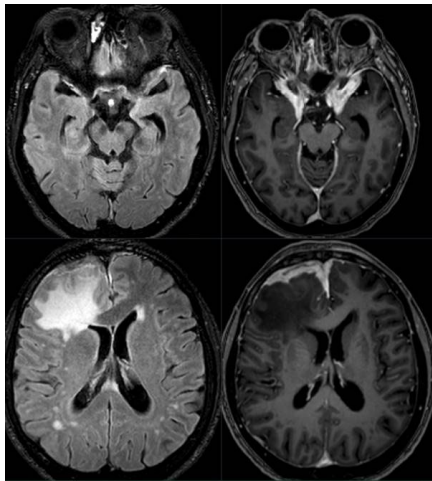


Abb.: MRT (Flair und T1 mit KM): Ausgeprägte KM-Aufnahme bifrontal rechtsbetont bis in den Sinus cavernosus und den Keilbeinhügel hinein. Ausgedehntes rechts frontales Marklagerödem (Prof. B. Eckert, Neuroradiologie AK Altona).

Schlussfolgerungen: Dieses Fallbeispiel zeigt die diagnostischen Herausforderungen einer seltenen immunmedierten, inflammatorischen Manifestation der IgG4 assoziierten Erkrankung. Eine histopathologische Sicherung sollte erfolgen, wurde in unserem Fall jedoch abgelehnt. Dennoch sind die bildmorphologischen Befunde so typisch, dass eine immunsuppressive Therapie eingeleitet wurde. Eskalationsoptionen sind der cortisonsparende Einsatz von Methotrexat, Azathioprin oder Mycophenolat-Mofetil oder Rituximab.

618

Charakteristika von PatientInnen mit Immunneuropathien unter ergänzender Therapie mit Rituximab

Friederike Salge¹, Siemer Janna², Gudrun Körner², Tabea Seeliger², Thomas Skripuletz², Stefan Gingele²

¹Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Therapie der Immunneuropathien, z. B. der chronisch inflammatorisch demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP), umfasst unter anderem die regelmäßige Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG) oder Glukokortikoiden. Bei unzureichendem Therapieansprechen erfolgt bei einigen PatientInnen ergänzend zur Standardtherapie z. B. mit Immunglobulinen auch eine immunsuppressive Therapie mit Rituximab. Für Rituximab liegen bislang nur Daten aus Fallberichten und kleinen Fallserien vor, welche einen positiven therapeutischen Effekt auf die Krankheitsaktivität von PatientInnen mit Immunneuropathien nahelegen.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist es, PatientInnen mit Immunneuropathien und deren klinischen Verlauf unter Therapie mit Rituximab zu untersuchen.

Fragestellung: Charakterisierung von PatientInnen mit Immunneuropathien unter zusätzlicher Rituximab-Therapie.

Methoden: Es wurden Daten von PatientInnen mit Immunneuropathien analysiert, welche von 2015 bis 2023 in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover zusätzlich zur Standardtherapie mit Rituximab behandelt wurden. Neben demographischen Daten wurden auch begleitende Autoimmunerkrankungen und ggf. vorhandene weitere immunmodulierende Therapien erfasst. Als Verlaufsparemeter wurden u.a. der MRC (Medical Research Council) Sum Score, INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment disability score) und I-RODS (Inflammatory Rasch-Overall Disability Scale) erhoben.

Ergebnisse: Ausgewertet wurden die Daten von 29 PatientInnen mit einer Immunneuropathie, welche zur Therapie der Immunneuropathie Rituximab erhielten. Davon waren 15 Patienten (52 %) männlich und 14 Patienten weiblich (48 %). Von den 29 PatientInnen hatten 24 (83 %) eine CIDP. Begleitend lag bei 55 % der PatientInnen eine andere systemische Autoimmunerkrankung vor. Die häufigste begleitende Autoimmunerkrankung war dabei ein Sjögren-Syndrom bei 12 (41 %) PatientInnen. Ein Großteil der PatientInnen erhielt intravenöse oder subkutane Immunglobuline als Basistherapie. Bei 22 (76 %) PatientInnen wurde vor oder während der Rituximabtherapie noch eine weitere immunsuppressive Therapie durchgeführt. Die Auswertung des klinischen Ansprechens der PatientInnen erfolgt aktuell.

Schlussfolgerungen: Rituximab wird zur ergänzenden immunsuppressiven Therapie bei Immunneuropathien regelmäßig und mit Erfolg eingesetzt. In unserer Kohorte fällt vor allem eine hohe Rate von 55 % der PatientInnen mit begleitenden weiteren Autoimmunerkrankungen auf.

638

Aggressive Immunotherapie bei der Anti-IgLON5-positiven Autoimmunenkephalitis – ein Fallbericht

Georg Leonhardt¹, Hanna Sophie Lapp²

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Dresden, Deutschland;

²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Die Anti-IgLON5-positive Autoimmunenkephalitis ist eine seltene autoimmune und neurodegenerative Erkrankung, die heterogene klinische Merkmale aufweist. Die häufigsten Symptome beinhalten Parasomnien, bulbäre Dysfunktionen, Okulomotorikstörungen sowie Gang- und Standunsicherheit. Der Verlauf der Erkrankung ist chronisch progredient und oft letal, letzteres meist durch Aspirationen oder zentrale respiratorische Insuffizienz. Aufgrund des heterogenen Phänotyps wird die Diagnose oft erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien gestellt. Eine frühe und aggressive Immunotherapie soll den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Das Therapieansprechen ist dabei von Therapiebeginn, Therapiewahl und von Geno- und Phänotyp abhängig.

Fallvorstellung: Wir präsentieren den komplikativen Fall einer 72-jährigen Patientin mit einer Anti-IgLON5-positiven Autoimmunenkephalitis, die alle vier genannten Hauptsymptome und zusätzlich erstmalig beschrieben eine oromandibuläre Dystonie mit reduzierter Mundöffnung aufwies. Die Diagnose wurde drei Jahre nach Symptombeginn gestellt und die Patientin aggressiv immunsuppressiv behandelt. Eine Prednisolon-Stoßtherapie und fünf Zyklen Plasmapherese zeigten keinen relevanten klinischen Effekt. Nach der ersten Rituximab-Infusion erlitt die Patientin einen subakuten kardiogenen Schock mit schweren kardiopulmonalen Komplikationen aufgrund einer Takotsubo-Kardiomyopathie. Die Therapie wurde auf Cyclophosphamid umgestellt, worunter der Befund aktuell stabil ist.

677

Online depression treatment in multiple sclerosis: results of an international multicenter randomized controlled phase III trial

Christoph Heesen¹, Tim Friede², Björn Meyer³, Rona Moss-Morris⁴, Judith Bellmann-Strobl⁵, Sharon Lynch⁶, Jana Pöttgen⁷, Anna-Maria Kloidt⁸, Iris-Katharina Penner⁹, Friedemann Paul⁵, Nancy Sicotte¹⁰, Jared Bruce⁶, Peter Arnett¹¹, Stefan M. Gold⁵

¹UMC Hamburg Eppendorf, INIMS, Hamburg, Deutschland; ²UM Göttingen, Biometrie, Göttingen, Deutschland; ³Gaia AG, Hamburg, Deutschland; ⁴Imperial College, Dep. of Psychology, London; ⁵Charite Berlin, Berlin, Deutschland; ⁶Kansas City University, Kansas, United States; ⁷UMC Hamburg Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁸UM Göttingen, Göttingen, Deutschland; ⁹Universitätsspital Bern, Bern, Deutschland; ¹⁰University Clinic, Los Angeles, United States; ¹¹PennState University, York, United States

Background: Depression is 3-4 fold more prevalent in many neurological and inflammatory disorders compared to the general population. As a case in point, major depressive disorder (MDD) has a 12-month prevalence of approx. 30 % in multiple sclerosis (MS), is associated with lower quality of life, and predicts faster disease progression and higher morbidity and all-cause mortality. Despite its clinical relevance, treatment options for MS-associated depression remain limited and confirmatory trials are lacking.

Methods: We conducted a parallel group, randomized, controlled phase III trial of an MS-specific, internet-based cognitive behavioral therapy (iCBT) program to reduce depressive symptoms in MS. Patients with neurologist confirmed diagnosis of MS and self-reported depressive symptoms were randomized 1:1:1 (concealed allocation, no stratification, no blocking) to one of two versions of iCBT (stand alone or therapist-guided) or a control condition, in which participants

received treatment as usual and were offered access to the iCBT program after 6 months. The predefined primary endpoint was severity of depressive symptoms as measured by the Beck Depression Inventory – II (BDI-II) at week 12 after randomization.

Findings: Between May 3, 2017 and November 4, 2020, we screened 485 patients for eligibility. 279 participants were enrolled. Drop-out rate at week 12 was 15 %. Both versions of the iCBT program (stand alone: 6.32 [95 % CI: 3.37- 9.27]; $p < .0001$; effect size $d=0.97$ [95 % CI: 0.64-1.30]; guided: 5.80 [95 % CI: 2.71- 8.88]; $p < .0001$; effect size $d=0.96$ [95 % CI: 0.62-1.30]) significantly reduced depressive symptoms as measured by the BDI-II, at week 12 compared to control. No occurrence of suicidality, the pre-defined safety measure, was observed during the trial. Clinically relevant worsening of depressive symptoms was observed in 3 participants in the control group and 1 vs. none in the two active arms.

Conclusion: Being the largest depression treatment study in MS this trial provides confirmatory evidence for safety and effectiveness of an MS-specific iCBT tool to reduce depressive symptoms in MS over a 12 week period.

699

Erfolgreiche Behandlung eines schweren Myasthenie-LEMS-Syndroms durch autologe CAR19-T-Lymphozyten

Jeremias Motte¹, Roland Schroers¹, Aiden Haghikia², Melissa Sgodzai¹, Christiane Schneider-Gold¹, Tobias Hegelmaier², Dominic Borie³, Dimitrios Mouggiakakos², Ralf Gold¹

¹Universitätsklinikum Bochum, Katholisches Klinikum und Knappschafts Krankenhaus, Bochum, Deutschland;

²Universitätsklinikum Magdeburg, Neurologie-Hämatologie, Magdeburg, Deutschland; ³Kyverna Therapeutics, Emeryville, United States

Hintergrund: Syndrome mit autoimmuner Myasthenie (MG) und Lambert Eaton Syndrom (LEMS) sind schwer therapierbar. Wir berichten über eine 33jährige Patientin mit MG und LEMS, die früh thymektomiert wurde und auf keine der modernen Antikörpertherapien repondierte. Sie konnte über mehr als 3 Jahre nur durch 100 g intravenöse Immunglobulin-Gaben (IVIg) im 2-3 Wochenabstand vor der Beatmung bewahrt werden und war auf einen Elektrorollstuhl angewiesen.

Ziele: Durch Transfer von autologen gegen CD19 gerichteten CAR-T Lymphozyten (CD19-CAR-T) sollte die zugrundeliegende B-Zellautoimmunität aufgehoben werden.

Fragestellung: Wie rasch stellt sich eine Remission durch CD19-CAR-T Lymphozyten ein und wie lange hält die Wirkung an?

Methoden: Mittels Leukapherese wurden 100 Mio. Lymphozyten gewonnen und kryokonserviert. Autologe T Zellen wurden lentiviral mit einem Zweitgenerationskonstrukt anti-CD19 CAR-T (KYV-101, Kyverna Therapeutics, Inc. CA, USA) transduziert.

KYV-101 ist ein CD19-CAR-T Konstrukt, das eine humanisierte CD19-Bindungsdomäne, eine CD8 α hinge mit transmembranöser Domäne, eine CD28-kostimulatorische Domäne, und eine CD3 ζ Aktivierungsregion umfasst. Anschließend an eine lymphodepletierende Therapie mit Fludarabin und Cyclophosphamid wurden 1×10^8 anti-CD19 CAR-T Lymphozyten infundiert.

Es erfolgte ein intensives klinisches und laborchemisches Monitoring inklusive täglichem MG-Scoring und CAR-T Messungen im peripheren Blut.

Ergebnisse: Ab Tag +4 nach der CD19-CAR-T Infusion war eine Expansion der CAR19 T-Zellen detektierbar; am Tag +9 wurde die maximale CAR-T Zellkonzentration (250 / μ l) erreicht. Parallel stellten sich leicht- bis mittelschwere grippearartige (CRS Grad 1-2) und neurologische Nebenwirkungen (Dysarthrie, Dysgraphie, leichtgradige Somnolenz; ICANS Grad 1) ein. Nach Therapie mit Tocilizumab, Anakinra und Dexamethason waren bis Tag +10 alle Nebenwirkungen vollständig rückläufig. Die Patientin wurde beschwerdefrei an Tag +23 entlassen. Unter regelmäßiger Physiotherapie begann Sie rasch zu

laufen und war ab Tag +60 voll beweglich ohne Trendelenburg Zeichen (Videos). Der Besinger-Score sank von maximal 20 auf 2 Punkte, die Autoantikörpertiter gegen AChR und Ca-Kanäle sanken um ca. 50 %. Sie begann Fahrradfahren, und benötigte im Verlauf keinen E-Rollstuhl mehr. Die pulmonale Vitalkapazität stieg bis auf 3.6 Liter maximal an (Ausgang vor CAR-T: 1,2 l). Im frühen Verlauf wurden noch IVIG parenteral appliziert.

Schlussfolgerungen: Nach mehr als 5 Jahren hochaktiver Erkrankung ist die Patientin nach 3 Monaten zunehmend ins normale Leben zurückgekehrt, und bessert sich weiterhin. Wir berichten über den Krankheitsverlauf und das exzellente Ansprechen auf eine CD19-CAR-T Zelltherapie.

Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin (inkl. Neurotraumatologie, Hirnfunktionsausfall)

31

Case-Report: Prolongierte Migräneaura mit begleitender Hyperperfusion im fortgeschrittenen Lebensalter - eine seltene Manifestation einer häufigen Erkrankung

Hümeýra Kas¹, Markus Krämer¹, Ahmed Ayad¹, Steffen Nägel¹

¹Alfried Krupp Krankenhaus in Rüttenscheid, Essen, Deutschland

Mehr als eine Milliarde Menschen weltweit leiden an Migräne (Vos *et al.*, 2017) und folglich ein fester Bestandteil des klinischen Alltags der Neurologie. Die Migräne mit Aura ist durch passagere fokale neurologische Ausfälle charakterisiert. Isolierte Auren gelten insbesondere im höheren Alter als Stroke-Mimics und stellen insbesondere bei komplikativem oder prolongiertem Verlauf eine besondere Herausforderung in der neurologischen Notfallversorgung dar.

Hier beschreiben wir den Fall einer 74-jährigen Patientin, die sich aufgrund von anhaltenden visuellen Phänomenen im Sinne von Skotomen, Metamorphopsien und einer Visusstörung im rechten Gesichtsfeld in der zentralen Notaufnahme vorstellte. Am Vortag seien im Rahmen der ihr bekannten Migränekopfschmerzen zunächst Flimmerskotome, eine von distal nach proximal aufsteigende rein brachiofaziale Hemihypästhesie rechts und anschließend pulsierende linksseitige Kopfschmerzen aufgetreten. Diese Aurasemiologie sei ihr bekannt, jedoch sei nach Abklingen der Kopfschmerzen einseits ein Schnee sehen im rechten Gesichtsfeld und andererseits Verzerrungen in der visuellen Raumwahrnehmung beispielsweise als blasenartiges Vorwölben der Wand persistent gewesen.

Der klinisch neurologische Untersuchungsbefund stellte sich unauffällig dar. Es erfolgte eine notfallmäßige multimodale Computertomografie des Neurokraniums mit nativ-CT, CT-Angiografie und CT-Perfusion. Hier zeigte sich eine links parietookzipitale kortikale Hyperperfusion. Es erfolgte die stationäre Aufnahme zur diagnostischen Abklärung in der sich insbesondere keine korrespondierende MRT-Auffälligkeit und ein unauffälliger Liquorbefund zeigte. Auch darüber hinaus ergaben sich keine wegweisenden Pathologika. Im Laufe des stationären Aufenthaltes sistierten die visuellen Phänomene nach insgesamt fünf Tagen. Die occipitale Hyperperfusion war folgend nicht mehr nachweisbar. Bei bestehender hochfrequenter episodischer Migräne mit häufigen Auren erfolgte die Einleitung einer medikamentösen Prophylaxe mit Lamotrigin.

Dieser Case-Report ist von wissenschaftlicher und klinischer Relevanz, da es sich hier um eine sehr seltene Manifestation einer Migräneaura handelt. Aktuell gibt es keine klaren Therapieempfehlungen für dieses Erkrankungsbild. Wichtiger als die akute Behandlung der meist spontan sistierenden Symptome ist die differentialdiagnostische Abklärung. Von pathophysiologischem Interesse ist die in der notfallmäßigen multimodalen CT-Bildgebung erfasste Hyperperfusion im linken parietookzipitalen Kortex, welche mit der beschriebenen Symptomatik korrelierte und somit die Hypothese einer Migräneaura untermauerte. Dieses gilt insbesondere, da für die frühe Phase der Aura eine Hypoperfusion, eine, für die hier erfasste spätere Phase, eine Hyperperfusion im betroffenen Areal beschrieben ist. Insgesamt ist die prolongierte Aura eine seltene Migränemanifestation im höheren Lebensalter und sollte nicht übersehen oder gar als Schlaganfall verkannt werden.

74

Sensitivität und Spezifität des Atropin-Testes für den Nachweis des irreversiblen Verlustes der Hirnfunktionen: Erfahrungen anhand von 414 Untersuchungen

Carl-Detlev Reimers¹, Frank Logemann²

¹Niels-Stensen-Klinik, MVZ Neurologie, Osnabrück, Deutschland; ²Medizinische Hochschule, Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Untersuchung auf Vorliegen eines Hirntodes umfasst den Nachweis eines irreversiblen Verlustes aller Gehirnfunktionen (anhaltendes tiefes Koma, Apnoe und Verlust von Hirnstammreflexen). Intravenös verabreichtes Atropin kann verwendet werden, um die Funktion parasymphatischer Zentren im Hirnstamm zu testen, und als ergänzender klinischer Test dienen, um den vollständigen Verlust der Hirnstammfunktionen nachzuweisen.

Ziele: Diese Studie bestimmt den Cut-Off-Wert (COV), die Sensitivität und Spezifität des Atropin-Tests (AT) in der Hirntoddiagnostik.

Fragestellung: Stellt der AT eine sinnvolle Ergänzung der klinischen Hirntoddiagnostik dar?

Methoden: Die multizentrische Beobachtungsstudie schloss alle Patienten ein, die im Zeitraum vom 01.12.1997 bis zum 28.02.2023 im Rahmen einer Hirntoddiagnostik Atropin (2 mg i.v.) erhielten. Der AT wurde zusätzlich zu den obligatorischen klinischen Tests durchgeführt. Die Daten aus den Hirntod-Protokollen und die Ergebnisse der klinischen und paraklinischen Hirntoduntersuchungen wurden ausgewertet, um die Sensitivität und Spezifität des AT per se und im Vergleich zu den Standardtests zu berechnen.

Ergebnisse: Die Studie umfasste 414 Untersuchungen bei 286 Patienten, jeweils 143 Frauen und Männer, mit Verdacht auf Vorliegen eines Hirntodes. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 51,2 (Stabw. 17,7) Jahre. Bei hirntoten Patienten mit primär infratentorieller, supratentorieller oder kombinierter Hirnschädigung gab es keinen Anstieg der Herzfrequenz über 3, 10 bzw. 9 Schläge/Min., mit einem COV für einen Herzfrequenzanstieg um 9 Schläge/Min. mit einer Spezifität von 0,99. Von den 15 Patienten mit reaktivem AT zeigten die klinischen Untersuchungen bei 9 Patienten eine oder mehrere Rest- bzw. nicht eindeutig fehlende Funktion(en). Es gab drei ATs, die trotz eines reaktiven Apnoe-Tests nicht reaktiv waren. Die Sensitivität bezüglich des Nachweises der verbleibenden Gehirnfunktion war gering (6 %), aber deutlich besser als die aller anderen klinischen Tests, mit Ausnahme des Apnoe-Tests.

Schlussfolgerungen: Ein COV von 9 Schlägen/Min. erreicht somit eine sehr gute Spezifität, aber nur eine geringe Sensitivität in der Erfassung einer Restfunktion des Hirnstamms. In Anbetracht der Tatsache, dass mit Ausnahme des Apnoe-Tests alle anderen obligatorischen klinischen Tests im Rahmen der Hirntoddiagnostik eine geringere Sensitivität aufweisen, sollte der einfache und sichere AT in der Hirntoddiagnostik jedoch zumindest dort implementiert werden, wo keine Hirnperfusionsuntersuchungen verwendet werden.

Charakterisierung und Behandlung von Notfallpatienten mit vermuteter ZNS-Infektion

Stefanie Völk¹, Fabian Dobler¹, Uwe Ködel¹, Hans-Walter Pfister¹, Matthias Klein^{1,2}

¹Klinikum der Universität München, LMU München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²Klinikum der Universität München, LMU München, Zentrale Notaufnahme Großhadern, München, Deutschland

Hintergrund: Eine frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung ist für die Prognose vieler ZNS-Infektionen entscheidend. Die Diagnosesicherung bzw. der sichere Ausschluss der meisten akuten ZNS-Infektionen erfordert eine Liquorpunktion. Die typischen Symptome einer ZNS-Infektion (Fieber, Kopfschmerzen, Vigilanzminderung) sind im Patientenkollektiv einer zentralen Notaufnahme nicht sehr spezifisch und folglich ist die Identifikation der Patienten, die noch in der Notaufnahme eine Liquorpunktion erhalten sollen, herausfordernd.

Ziele und Fragestellung: Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung der Patienten, die unter der Annahme einer möglichen ZNS-Infektion eine Liquorpunktion erhalten haben. Darüber hinaus sollen relevante klinische Parameter bei Patienten mit vermuteter ZNS-Infektion identifiziert werden.

Methoden: Alle Patienten, die zwischen 10/2017 und 12/2019 in der Zentralen Notaufnahme am Klinikum Großhadern unter dem Verdacht einer ZNS-Infektion eine Liquorpunktion erhielten, wurden prospektiv in die Beobachtungsstudie eingeschlossen. Daten zu Symptomatik, Diagnostik und Therapie wurden erfasst.

Ergebnisse: Im Untersuchungszeitraum wurden 1578 Patienten lumbalpunktiert. 43 % (n=681) aller Punktionen erfolgten aufgrund einer vermuteten ZNS-Infektion. Der Altersdurchschnitt dieser Patienten war 45 Jahre, 49 % waren männlich, 51 % weiblich. Die häufigsten Leitsymptome waren:

- i. Fazialisparese 53 % (n=362),
- ii. Kopfschmerz 28 % (n=191),
- iii. Somnolenz/Vigilanzminderung 6 % (n=42),
- iv. Sensibilitätsstörungen 6 % (n=39) und;
- v. Sonstige Beschwerden 12 % (n=85).

Die identifizierten klinischen Syndrome bei Patienten mit vermuteter ZNS-Infektion waren:

- i. Ein meningitisches Syndrom 42 % (n=285),
- ii. Eine periphere Fazialisparese 30 % (n=204),
- iii. Ein enzephalitisches Syndrom 21 % (n=141),
- iv. Ein polyradikuläres Syndrom 6 % (n=43) und;
- v. Sonstige 1 % (n=8).

Kopfschmerzen wurden bei 51 % (n=320/623), Fieber bei 25 % (n=144/580) und ein Meningismus bei 14 % (n=74/525) der Patienten dokumentiert.

Die häufigsten Diagnosegruppen bei Entlassung waren:

- i. Nicht entzündliche oder infektiöse neurologische Erkrankungen 44 % (n=297),
- ii. Systemische Infektionen 24 % (n=165),
- iii. ZNS-Infektionen 22 % (n=149),
- iv. Nicht-infektiologische systemische Erkrankungen 8 % (n=56) und;
- v. Entzündliche ZNS-Erkrankungen ohne Infektion 2 % (n=14).

Die häufigsten diagnostizierten ZNS-Infektionen waren virale Meningitis/Enzephalitis (n=70), bakterielle Meningitis/Enzephalitis (n=19), Neuroborreliose (n=15), Fazialisparese durch VZV (n=11), Mollaret-Meningitis (n=6) und FSME (n=3).

Schlussfolgerungen: In über der Hälfte der Patienten, die in der Notaufnahme eine Liquorpunktion erhielten, konnte eine ZNS-Infektion ausgeschlossen werden. Patienten mit ZNS-Infektion haben im Vergleich zu Patienten ohne ZNS-Infektion häufiger Kopfschmerzen, Fieber und Meningismus. Die häufigsten Erreger einer ZNS-Infektion waren VZV, Enteroviren, *Borrelia burgdorferi* und *Streptococcus pneumoniae*.

228

Subacute blood-brain barrier impairment as a pathological hallmark in a novel model of closed-head concussive brain injury in mice

Stefan Blaschke^{1,2}, Aileen Jendro¹, Nora Rautenberg^{1,2}, Jens Konrad³, Dirk Wiedermann⁴, Bernd Hoffmann³, Rudolf Merkel³, Michael Schroeter^{1,2}, Heike Endepols⁵, Gereon Fink^{1,2}, Maria A. Rüger^{1,2}

¹University Hospital Cologne, Department of Neurology, Koeln, Deutschland; ²Research Centre Juelich, Cognitive Neuroscience Section, Institute of Neuroscience and Medicine (INM-3), Juelich, Deutschland; ³Research Centre Juelich, Mechanobiology, Institute of Biological Information Processing (IBI-2), Juelich, Deutschland; ⁴Max Planck Institute for Metabolism Research, Multimodal Imaging Group, Koeln, Deutschland; ⁵University Hospital Cologne, Institute of Radiochemistry and Experimental Molecular Imaging, Koeln, Deutschland

Background: Concussive Brain Injury (CBI), while often considered a benign and “mild” traumatic brain injury (TBI) due to the lack of correlates in conventional neuroimaging, can nonetheless result in lasting impairment over weeks to months. Lately, evidence has even suggested a potential induction of secondary neurodegeneration, e.g., chronic traumatic encephalopathy, in the case of repetitive head trauma. Repetitive concussions – often occurring in professional athletes – are also explicitly associated with poor recovery. Nevertheless, the pathophysiological underpinnings of CBI remain elusive, impairing diagnosis, prognosis, and treatment.

Aim: By analyses of neuroinflammation and blood-brain barrier integrity in a novel murine model of single and repetitive mild traumatic brain injury, i.e., concussion, we aim to mitigate this roadblock in TBI research.

Methods: CBI was elicited in male C56Bl/6j mice (N = 22) under light medetomidine sedation. An electromagnetic impactor covered with a custom-made silicone tip (5 mm) was used on the lateral skull over the primary motor cortex, inducing a brisk rotational deviation of about 30° in the coronal plane.

Mice were either subjected to (i) single or (ii) repetitive rotational head injury, with the latter consisting of five traumata either (iia) every other day or (iib) once weekly, and compared to sham controls. Besides evaluating cognitive impairments, histopathological evidence of neuroinflammation and blood-brain barrier (BBB) impairment were analyzed *ex vivo*.

Additionally, microglia activation was assessed *in vivo* by Positron Emission Tomography (PET) using [¹⁸F]DPA-714, a second-generation tracer of the translocator protein (TSPO).

Results: While a single CBI resulted in a defined, subacute neuropsychiatric phenotype, longitudinal cognitive testing revealed a significant decrease in spatial cognition, most pronounced in mice subjected to CBI every other day. Functional deficits were paralleled by a disruption of the blood-brain barrier, assessed as an extravascular accumulation of immunoglobulin G and fluorescent dextran (40 kDa). Notably, hippocampal BBB impairment was significantly correlated with cognitive impairment ($R^2 = 0.29$, $p < 0.01$).

However, while we detected a significant increase in hippocampal uptake of [¹⁸F]DPA-714 associated with CBI ($p < 0.05$), neuroinflammation had ceased by day 7 as assessed immunohistochemically.

Conclusion: We present a novel model of mild murine TBI, featuring a mild form of rotational brain injury with a distinct neuropsychiatric phenotype, without a notable focal lesion in structural MRI but putatively diffuse axonal damage. These features make it resemble (sports-associated) concussion.

Most important, blood-brain barrier disruption was the key pathological hallmark detectable by non-invasive PET imaging. Altogether, this model constitutes a valuable tool in TBI research that will help to further our understanding of the pathophysiology underlying repetitive, e.g., sports-related, concussions in a translational approach.

Einflussfaktoren des perioperativen Outcomes nach Hemikraniektomie bei Patienten mit einem malignen Mediainfarkt

Regina Isemann¹, Thomas Stüber², Florian Wild³, Kurt-Wolfram Sühs¹

¹Klinik für Neurologie, MHH, Hannover, Deutschland; ²Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, MHH, Hannover, Deutschland; ³Klinik für Neurochirurgie, MHH, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Der maligne Mediainfarkt ist ein schwerwiegendes Krankheitsbild. Sowohl akut nach dem Ereignis mit Bewusstseinsstörungen, möglichem fortschreitendem Hirnödem und Einklemmung, als auch später mit dauerhaften Einschränkungen und Beeinträchtigung der Lebensqualität. Eine Hemikraniektomie kann Verlauf und Outcome positiv beeinflussen.

Ziele: Identifizierung von Einflussfaktoren bei Patienten mit Mediainfarkt und therapeutischer Hemikraniektomie, die den Grad der Beeinträchtigung (gemessen anhand der Modified Rankin Scale (mRS)) über ein Jahr nach Schlaganfall beeinflussen.

Fragestellung: Wir untersuchten Faktoren in der Therapie des malignen Mediainfarkts, die neben der Hemikraniektomie selbst das Patientenoutcome beeinflussen.

Methoden: In diese monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie wurden Patienten mit malignem Mediainfarkt und therapeutisch anschließender Hemikraniektomie eingeschlossen. Im Rahmen der Studie wurden intensivmedizinische Daten von 68 Patienten zwischen 01/2012 und 12/2020 erhoben. Präoperative (Alter, Vorerkrankungen, Lyse, Thrombektomie, radiologische Befunde), intraoperative (Zeitpunkt der Operation, Dauer, Bluttransfusion, Katecholamintherapie, Komplikationen) und postoperative (Hirndruck, Blutdruck, Temperatur, Infektionsparameter, Sedierung, Katecholamintherapie, Mannitol- und Antibiotikagabe, klinisch manifeste Infektionen, radiologische Befunde) Parameter wurden analysiert und eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um Determinanten für das durch den mRS gemessene Outcome (dichotomisiert in mRS 0-3: günstiges Outcome; mRS 4-6: schlechtes Outcome) zwölf Monate nach Schlaganfall zu ermitteln.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der 68 Patienten betrug 60.1 Jahre und 23 (33.8 %) waren weiblich.

Vor dem Ereignis hatten 51 Patienten (75 %) keinerlei Beeinträchtigung (mRS 0), 16 Patienten (23.5 %) hatten eine leichte (mRS 1-3) und ein Patient (1.5 %) hatte eine höhergradige Behinderung (mRS 4).

Ein Jahr nach Schlaganfall hatten 18 Patienten (31.6 %) ein günstiges und 39 Patienten (68.4 %) einen schlechten Outcome. Elf Patienten konnten nicht weiterverfolgt werden. Der zu verschiedenen Zeitpunkten erhobene mRS (separate Darstellung für die Altersgruppen <60 Jahre und ≥60 Jahre) ist in Abb. 1 und 2 gezeigt.

In unserer univariaten Analyse waren Alter ($p=0.002$) und Vorerkrankungen wie Diabetes ($p=0.029$) und Hypertonie ($p=0.028$) mit einem schlechten Outcome assoziiert, ebenso wie mehr Aufwandspunkte für intensivmedizinische Komplexbehandlung (SAPS) in den ersten beiden Tagen nach Schlaganfall ($p_{\text{tag1}}=0.012$; $p_{\text{tag2}}=0.001$). Daneben korrelierte die Fortsetzung der Sedierung über den ersten postoperativen Tag hinaus mit einem schlechten Ergebnis ($p=0.047$). Eine multivariate Analyse mit Rückwärtsselektion ergab, dass höheres Alter ($p=0.001$) und erfolgte Sedierung nach dem ersten postoperativen Tag ($p=0.016$) unabhängige Prädiktoren für einen höheren mRS (4-6) ein Jahr nach Schlaganfall sind. Für das Alter ergab unsere ROC-Analyse einen Cut-off Punkt von 57 Jahren für einen schlechten Outcome.

Schlussfolgerung: Unsere Daten geben über die akute Phase des Schlaganfalls hinaus Aufschluss über Veränderungen des Beeinträchtigungsgrades und dessen Verbesserung im Laufe der Zeit. Während bei Destiny II 38 % der Patienten ($n=112$) sechs Monate nach Schlaganfall einen mRS von 0-4 aufwiesen, waren es in unserer Studie bei Reimplantation 56,9 % ($n=65$) und ein Jahr nach Schlaganfall 61,4 % ($n=57$). Sowohl das höhere Alter als auch die Sedierung über den ersten postoperativen Tag hinaus sind mit einem schlechten Outcome verbunden. Der Altersgrenzwert für einen schlechten Outcome liegt in unserer Studie bei 57 Jahren.

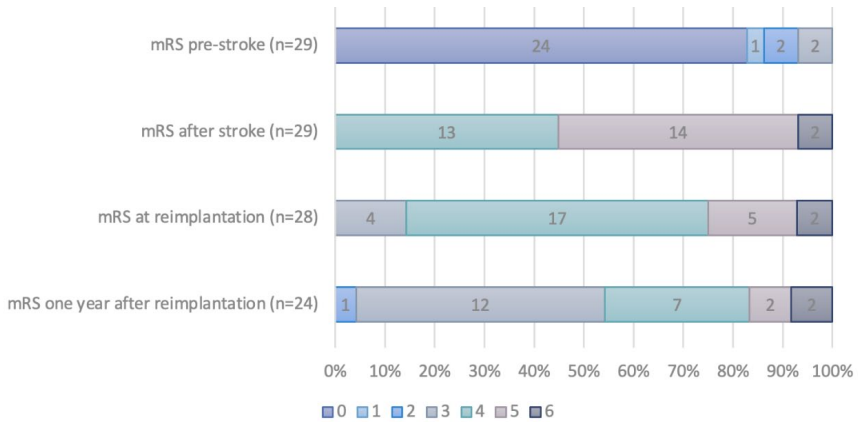


Abbildung 1: Modified Rankin Scale <60 Jahre

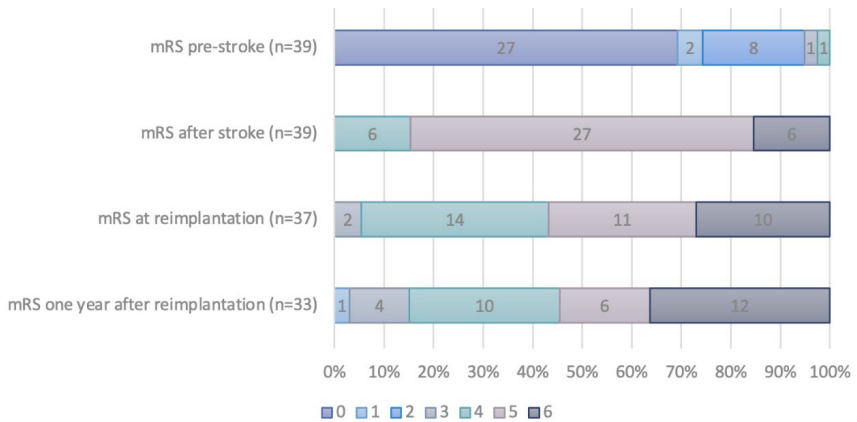


Abbildung 2: Modified Rankin Scale ≥60 Jahre

Relevanz des qualifizierten Dysphagie-Assessments auf der Neuro-Intensivstation

Sarah Reitz^{1,2}, Joanna Marly¹, Vanessa Neef³, Jürgen Konczalla², Christian Foerch⁴, Srirama Lapa¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt, Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurochirurgie, Frankfurt, Deutschland; ³Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Frankfurt, Deutschland; ⁴Klinikum Ludwigsburg, Klinik für Neurologie, Ludwigsburg, Deutschland

Hintergrund: Schluckstörungen sind ein häufiges Symptom bei Patienten auf neurologischen und neurochirurgischen Intensivstationen (ICU Dysphagie, Prävalenz 62-90 %). Die ICU Dysphagie ist zudem ein wichtiger Prädiktor für Komplikationen (z. B. Aspirationspneumonien und Reintubationen).

Methoden: Retrospektive Analyse. Einschlusskriterien: Mindestens 48h Aufenthalt auf unserer neurologisch/neurochirurgischen Intensivstation (Universitätsklinikum Frankfurt) 2018, währenddessen ärztlich indiziertes Dysphagie-Assessment (DA) durch einen Sprachtherapeuten/Logopäden. Anhand der Functional Oral Intake Scale (FOIS) wird eine Veränderung der Ernährungsform (sog. 'change in feeding route', CIFR) definiert. Neben Komplikationen und Beatmung wird u.a. auch der Simplified Acute Physiology Score (SAPS2) erfasst.

Ergebnisse: 148 Patienten erhielten ein qualifiziertes DA (\cong 30 % der Patienten mit >48h Liegedauer; mittlere Liegedauer 11 ± 8 d, Altersmedian 65 J.). 23 Patienten hatten keine Dysphagie, 125 Patienten hatten eine Dysphagie (Prävalenz 84.6 %). Basierend auf dem FOIS erfolgte bei 61 Patienten ein CIFR (41.2 %). 42 Patienten waren vor dem DA voll oralisiert (FOIS=7), hiervon erfolgte bei 20 Patienten nach DA die Ernährung ausschließlich über Magensonde (FOIS=1), nur 14 Patienten blieben voll oralisiert (FOIS=7). Es zeigt sich eine signifikante Wanderung von FOIS1 zu FOIS2 (OR 1.365, CI 1.195- 1.558). In einer Regressionsanalyse zeigten sich als Prädiktoren für eine Ernährung mit Magensonde nach qualifiziertem DA: Aufenthalt ≥ 7 Tage ($p=.028$), präorbider mRS ≥ 3 ($p=.018$), Beatmung ($p=.043$), SAPS II ≥ 38 ($p=.012$), Pneumonie ($p=.019$) und ICB ($p=.011$). Patienten, die ≥ 24 h beatmet wurden, hatten ein höheres Risiko für eine Ernährung via Magensonde ($\chi^2(1) = 11.281, p < .001$).

Schlussfolgerungen: Ein etabliertes Dysphagie-Assessment führt in mehr als 40 % der Patienten auf einer neurologisch/neurochirurgischen Intensivstation zu einer Änderung der Ernährungsform. Aufgrund der hohen Prävalenz der Dysphagien in diesem Kollektiv scheint eine Implementierung von Sprachtherapeuten/Logopäden auf der ICU sinnvoll, u.a. auch um Komplikationen (z. B. Aspiration) oder die unnötig fortgeführte non-per os Ernährung zu vermeiden. Faktoren die ein Dysphagie-Assessment in jedem Falle indizieren, sind Beatmungsdauer >7 Tage und ein hoher SAPS II Wert. Weitere wichtige Faktoren scheinen zu sein: prolongierter Aufenthalt ≥ 7 Tage, ein mRS ≥ 3 vor Aufnahme und das Vorliegen von Pneumonien. Bislang ist das qualifizierte logopädische Assessment zur Erfassung und Behandlung von intensivmedizinisch erworbenen Dysphagien kein Bestandteil der DRG „aufwendige intensivmedizinische Komplexbehandlung“, was zur Diskussion gestellt werden sollte.

273

Die Notfallversorgung der dissoziativen Anfälle

Ozan Cengiz¹, Rosa Michaelis¹, Johannes Jungilligens¹, Jörg Wellmer¹, Stoyan Popkirov¹

¹Universitätsklinikum Knappschafts-Krankenhaus Bochum, Neurologische Klinik, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Dissoziative Anfälle, auch als psychogene nicht-epileptische oder funktionelle Anfälle bezeichnet, sind durch eine vorübergehende Einschränkung der Wahrnehmung und/oder der motorischen Kontrolle gekennzeichnet. Dabei kommt es oftmals zu unwillkürlichen defensiven und erlernten Bewegungsmustern, die für epileptische Konvulsionen gehalten werden können. Entsprechende Fehldiagnosen sind sehr häufig und gehen mit Fehlbehandlungen und iatrogenen Komplikationen einher.

Zwei Annahmen tragen zu der häufigen akutmedizinischen Fehlbehandlung von dissoziativen Anfällen bei:

1. Dass es unmöglich ist, allein anhand der klinischen Präsentation im Notfall eine sichere Diagnose zu stellen und;
2. Dass die Behandlung mit Benzodiazepinen auch bei dissoziativen Anfällen wirksam ist.

Ziele: Wir untersuchten die Rate an Fehldiagnosen von dissoziativen Anfällen, damit verbundene klinische und demografische Merkmale sowie den Einfluss der Notfallversorgung auf die stationäre Weiterbehandlung.

Methoden: Es wurde eine retrospektive Studie für den Zeitraum 01.01.2010 bis 31.12.2022 anhand der elektronischen Krankenakten des Universitätsklinikums Knappschafts-Krankenhaus Bochum durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten, die aufgrund eines akuten Anfalls über die Notaufnahme vorgestellt wurden und mit der Hauptdiagnose F44.5 (Dissoziative Anfälle) oder F44.88 (Psychogene Anfälle) entlassen wurden. Die demografischen, klinischen und prozeduralen Daten wurden aus allen verfügbaren Fallunterlagen einschließlich der archivierten Rettungsdienst- und Notfallprotokolle extrahiert.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 156 Personen (davon 73 % Frauen) mit einem medianen Alter von 29 Jahren (17–80 Jahre). 23 Patienten (15 %) stellten sich mehrfach vor (bis zu 8-mal), sodass insgesamt 203 Fälle dokumentiert wurden. Die Entlassungsdiagnose beruhte bei 50 % der Fälle (101/203) auf dem klinischen Verdacht durch die Anamnese, bei 23 % (47/203) auf der beobachteten Semiologie und bei 24 % (49/203) auf der beobachteten Semiologie im iktalen Video-EEG (Langzeitmonitoring und/oder suggestive Anfallsinduktion).

Die Vorstellungen erfolgten in 61 % (124/203) mit Notarztbegleitung, in 22 % der Fälle (45/203) fußläufig und in 13 % (26/203) mit dem Rettungsdienst. Unter den insgesamt 93 Fällen, bei denen eine Diagnose im archivierten Notarzt-Protokoll dokumentiert wurde, wurden dissoziative Anfälle in 11 % (10/93) richtig benannt. Neurologischerseits wurde im selben Kollektiv in der Notaufnahme die korrekte Diagnose in 40 % der Fälle (38/93) dokumentiert.

Von den 124 Vorstellungen mit Notarztbegleitung bekamen 49 % (61/124) Benzodiazepine nur vom Notarzt, 10 % (13/124) zusätzlich auch vom neurologischen Dienstarzt in der Notaufnahme und 1 Patient (0,8 %) nur vom Dienstarzt. Insgesamt wurden 70 % (143/203) der Fälle stationär aufgenommen und 30 % (60/203) ambulant belassen. Von den stationären Fällen wurden 87 % (124/143) auf eine Normalstation und 13 % (19/143) auf eine Überwachungsstation aufgenommen. Von diesen wurden 36 % (7/19) maschinell beatmet. In einer linearen Regressionsanalyse zeigte sich das Risiko einer Überwachungspflichtigkeit nach Gabe von Benzodiazepinen um 25 % erhöht ($p < 0.001$).

Von den 16 Patienten, deren Anfall vom Notarzt persönlich beobachtet wurde und deren Entlassungsdiagnose neurologischerseits nur anhand der beobachteten Semiologie ohne iktales Video-EEG gestellt wurde (also Patienten, deren Anfallssemiologie diagnostisch eindeutig war), erhielten 87 % (14/16) Benzodiazepine vom Notarzt und die korrekte Diagnose wurde in 22 % (4/16) dokumentiert.

Schlussfolgerungen: Dissoziative Anfälle werden selbst bei eindeutiger Semiologie nur selten in der Notfallversorgung korrekt diagnostiziert, sowohl prähospital als auch in der Notaufnahme. Benzodiazepine werden bei Fehldiagnosen oft verabreicht, was mit vermeidbaren intensivmedizinischen Behandlungen assoziiert ist. Fortbildungen zur Erkennung spezifischer semiologischer Merkmale könnten die Fehlbehandlungsrate reduzieren.

Iatrogen Botulismus nach gastrointestinaler Botulinumtoxininjektion - eine Fallserie

Tsepo Goerttler¹, Andreas Totzeck¹, Stephan Blechinger², Elisabeth Fertl², Frederike Weber³,

Thomas Musacchio³, Stephan Petrik⁴, Ricardo Kienitz⁵, Srirama Lapa⁵, Pia Zeiner⁵, Adam Peter Strzelczyk⁵, Christian Grefkes-Hermann⁵, Christina Hennen⁶, Gilbert Wunderlich⁶, Michael Barbe⁶, Maria A. Rüger⁶, Haidar Dafsari⁶, Seda Demir⁶, Gereon R. Fink⁶, Iris Betz⁷, David Steindl⁷, Martin Dorner⁸, Brigitte Dorner⁹, Stephan Klebe¹, Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Klinik Landstraße – Rudolfstiftung, Wien, Österreich; ³Uniklinikum Würzburg, Klinik für Neurologie, Würzburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Freiburg, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Frankfurt, Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie Epilepsiezentrum Frankfurt Rhein-Main Klinik für Neurologie, Frankfurt, Deutschland; ⁶Uniklinik Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ⁷Charité, Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Berlin, Deutschland; ⁸Robert Koch-Institut, ZBS3 - Biologische Toxine, Berlin, Deutschland; ⁹Robert Koch-Institut, Biologische Toxine (ZBS3), Zentrum für Biologische Gefahren und Spezielle Pathogene, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Iatrogen Botulismus ist eine seltene Komplikation, die durch Botulinumtoxininjektionen im Rahmen einer medizinischen bzw. kosmetischen Behandlung verursacht werden kann. Die Symptomatik reicht von leichter Muskelschwäche bis hin zu vital-bedrohlichen Lähmungen der Schluck- und Atemmuskulatur. Die Behandlung kann neben unterstützenden Maßnahmen eine intensivmedizinische Behandlung sowie die Verabreichung von Antitoxin erfordern.

Fallvorstellung: Anfang März 2023 stellte sich in unserer Zentralen Notaufnahme eine 28jährige Frau mit seit vier Tagen neu aufgetretenen Doppelbildern, einer Dysphagie, einer Dysarthrie und Dysarthrophonie, sowie im Verlauf der Tage zunehmende absteigende Paresen vor. Bei Aufnahme bestand zudem eine leichtgradige Dyspnoe.

Die Patientin hatte vier Tage vor Auftreten der ersten Symptome in der Türkei endoskopisch geführte off-label Botulinum-Neurotoxin TypA Injektionen in die Magenschleimhaut erhalten mit dem Ziel eine Gewichtsreduktion zu erreichen. Die Patientin wurde zur weiteren Überwachung zunächst auf eine Intermediate-Care Station aufgenommen, musste dann jedoch aufgrund der zunehmenden Dyspnoe und einer komplikativ aufgetretene Lobärpneumonie intensivmedizinisch mit einer passageren nicht-invasiven Beatmung behandelt werden. Aufgrund einer Schluckstörung war eine Ernährung über eine nasogastrale Sonde erforderlich. Elektrophysiologisch zeigte sich in der repetitiven Stimulation kein pathologisches De- oder Inkrement bei jedoch deutlich verminderten motorischen Antwortpotentialen. Ein Neurotoxinnachweis im Serum gelang durch ein neues, ultrasensitives Nachweisverfahren, das die enzymatische Aktivität des Botulinum Neurotoxin erfasst, im Robert-Koch-Instituts (RKI). Es handelt sich um einen der ersten Fälle von iatrogenem Botulismus, bei dem ein Neurotoxin-Nachweis auf Patientenmaterial gelungen ist. Die Patientin erhielt eine symptomatische medikamentöse Therapie mit Pyridostigmin und 3,4-Diaminopyrimidin. Zusätzlich erhielt die Patientin Physiotherapie und Logopädie. Der klinische Zustand verbesserte sich in den folgenden drei Wochen langsam. Es ist mit einer Einschränkung der Schluck- und Sprechmotorik für mehrere Monate zu rechnen, bis die durch das Neurotoxin blockierte präsynaptische Funktion wieder regelhaft abläuft. Es konnten in Kooperation mit weiteren Kliniken in Deutschland und Österreich bislang 10 weitere Fälle identifiziert und klinisch charakterisiert werden. Das Alter reichte von 22-50 Jahre mit einem Geschlechtsverhältnis von ca. 4 Frauen zu 1 Mann, die alle in derselben Klinik in der Türkei in der Zeit vom 22.-25.02.2023 die gleiche Behandlung erhielten. Alle präsentierten 2-4 Tage später die für Botulismus typischen Symptome mit sehr unterschiedlicher Ausprägung der Lähmungserscheinungen. Sechs Patienten wurden initial intensivmedizinisch behandelt, davon zwei mit intermittierender Beatmung.

Schlussfolgerungen: Der Fall präsentierte sich mit dem Vollbild eines Botulismus mit dem Unterschied, dass im Gegensatz zum durch Lebensmittel übertragenen Botulismus die Ausprägung der Symptomatik durch die fehlende gastrointestinale Neurotoxinproduktion klinisch schnell stagniert und nicht progredient ist. Durch den Fall wird anschaulich demon-

striert, mit welchen Risiken nicht-indizierte bzw. unscharf indizierte aber auch fachgerecht durchgeführte Botulinum-Neurotoxin-Therapien einhergehen. In Deutschland wurden nach Angaben des RKI in diesem Zeitraum über 30 Fälle mit Botulismus nach gastral Botulinum-Neurotoxininjektionen gemeldet, die mit einer variablen Symptomschwere einhergingen

459

Klinisch-radiologische Typisierung zerebrovaskulärer Komplikationen kritisch kranker COVID-19 Patienten

Moritz Schmidbauer¹, Robert Forbrig², Rebecca Jöbges³, Konstantinos Dimitriadis¹, Julian Bösel⁴

¹Klinikum der Universität München (KUM), Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland; ²Klinikum der Universität München (KUM), Institut für Neuroradiologie, München, Deutschland; ³Klinikum Kassel, Klinik für Neurologie, Kassel, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Zerebrovaskuläre Erkrankungen sind innerhalb der neurologischen Komplikationen von Corona-Virus Disease 19 (COVID-19) häufig und prognoserelevant. Bei hoher Variabilität der Angaben in der Literatur wird die Inzidenz von akuten ischämischen Schlaganfällen (AIS) mit 2 % und die Inzidenz der spontanen intrazerebralen Blutungen (ICB) mit 0,3 % angegeben. Kritisch kranke COVID-19 Patienten mit zusätzlichem Schlaganfall wiesen eine deutlich erhöhte Mortalität auf. Ätiologisch werden vor allem eine Hyperkoagulabilität, beziehungsweise eine Blutungsneigung, als sekundäre Effekte der Virusinfektion postuliert. Ob diese COVID-19-assoziierten Schlaganfälle besondere morphologische Charakteristika haben, ist nicht hinreichend geklärt.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist es, durch eine Verknüpfung detaillierter klinischer Daten mit der bildmorphologischen Charakterisierung zerebrovaskulärer Komplikationen kritisch kranker COVID-19 Patienten eine pathophysiologische Einordnung vorzunehmen.

Fragestellung: Zeigt sich bildgebend (CT und MRT) ein vorherrschendes Muster der zerebrovaskulären Komplikationen kritisch kranker COVID-19 Patienten mit Intensivbehandlung? Unterscheiden sich diese von Schlaganfällen anderer Intensivpopulationen? Lassen sich dadurch Rückschlüsse auf die Ätiologie ziehen?

Methoden: In einer prospektiven multizentrischen Register Studien (Pooled Analysis of Neurologic Disorders Manifesting in Intensive care of COVID-19 (PANDEMIC)) wurden zwischen April 2020 und August 2021 kritisch kranke COVID-19 Patienten mit neurologischen Manifestationen eingeschlossen. Es erfolgte eine Erfassung strukturierter klinischer Daten durch Neurologen. Die Bilddaten wurden zentral durch erfahrene Neuroradiologen mit Verblindung für die klinischen Endpunkte ausgewertet.

Ergebnisse: In 19 deutschen Zentren wurden 392 COVID-19 Patienten (70,7 % männlich, mittleres Alter 65,3 (±13,1)) eingeschlossen. Der Nachweis der Infektion erfolgte bei allen Patienten mittels PCR-Test. 48,5 % befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnose der neurologischen Komplikationen in der kritischen Phase der Erkrankung nach LEOSS. 264/392 Patienten erhielten ein CT und 71 ein MRT des Schädels. In 107 Patienten konnte ein akuter ischämischer Schlaganfall diagnostiziert werden, in 54 Patienten wurde eine intrakranielle Blutung nachgewiesen (bei zum Teil multiplen Pathologien pro Bildgebung ICB n=47, Subarachnoidalblutung (SAB) n=27, Microbleeds n=9). Hinsichtlich des Musters der Pathologien ergab sich ein heterogenes Bild der ischämischen Infarkte (lakunäres versus embolisches Muster, Beteiligung der vorderen und hinteren Zirkulation) und der intrakraniellen Blutungen (typische versus atypische ICB, Verteilungsmuster der Microbleeds). Diese Verteilung wird einer laufenden weiteren Differenzierung unterzogen und im Vergleich zu anderen Intensivpopulationen sowie Populationen mit anderen Infektionskrankheiten analysiert.

Schlussfolgerungen: Bei COVID-19 Patienten unter intensivmedizinischer Therapie konnte im Vergleich zu nicht kritisch kranken COVID-19 Patienten überdurchschnittlich häufig Schlaganfälle diagnostiziert werden. Bildmorphologisch zeigte sich ein Mischbild bezüglich der Art und Verteilung der Pathologien. Demzufolge ist anzunehmen, dass auch die

Pathomechanismen heterogener Ausprägung sind und mutmaßlich sowohl im Zusammenhang mit der systemischen Inflammation, als auch im Rahmen der intensivmedizinischen Behandlung (zum Beispiel ECMO (extracorporeale Membrane Oxygenation) mit Antikoagulation) einzuordnen sind.

536

Supertherapierefraktärer generalisierter non-krampfartiger Status epilepticus nach intrathekaler Baclofen Überdosis – ein Fallbericht

Marina van den Boom¹, Danique-Yvonne Laubinger¹, Mareike Hagge¹, Stefanie Kästner², Christian Roth¹, Gabor Nagy¹, Wolfgang Deinsberger²

¹Klinikum Kassel, Neurologie, Kassel, Deutschland; ²Klinikum Kassel, Neurochirurgie, Kassel, Deutschland

Hintergrund: Baclofen ist ein Derivat der γ -Aminobuttersäure (GABA), das als spezifischer Agonist an GABA B-Rezeptoren des Rückenmarks und Gehirns wirkt. Mit der daraus resultierenden dämpfenden und spasmolytischen Wirkung wird es vor allem zur Behandlung schwerer Muskelspastik verwendet. Seit der Zulassung von Baclofen, auch zur intrathekalen Anwendung, sind nur wenige Fälle einer Baclofen Intoxikation beschrieben.

Fallbeschreibung: Eine 48-jährige Patientin mit chronischem Schmerzsyndrom nach Failed-Back-Surgery wurde stationär aufgenommen zur intrathekalen Morphin-Testung vor Implantation einer Morphin-Pumpe. Fälschlicherweise wurde aufgrund einer Medikamentenverwechslung nicht Morphin, sondern Baclofen intrathekal injiziert, sodass die Patientin statt 1mg Morphin 1mg Baclofen und somit die 40-fache Dosis der herkömmlichen Testdosis (0,025mg/ml) erhielt. Wenige Stunden später wurde die Patientin komatös mit fehlenden Schutzreflexen aufgefunden, auf die Intensivstation gebracht und notfallmäßig intubiert. Nach Beendigung der Sedierung präsentierte sich die Patientin komatös mit ausgefallenem Korneal-, Pupillen- und Hustenreflex. Insgesamt wurde eine wechselhafte Neurologie beobachtet, sodass die Patientin zeitweise die Augen öffnete, nicht fixierte und keine motorische Reaktion auf Schmerzreiz zeigte. Einmalig wurde eine Chushing Trias und weite lichtstarre Pupillen beobachtet. Im EEG zeigten sich repetitive generalisierte Spike-Waves mit bifrontalem Maximum. Wir stellten die Diagnose eines generalisierten non-krampfartigen Status epilepticus. Trotz vertiefter Sedierung mit Midazolam, Ketanest und Sufentanil in hohen Dosen sowie vierfacher antikonvulsiver Therapie (Levetiracetam, Lacosamid, Valproat und Perampanel) jeweils in Höchstdosis konnte der Status nicht durchbrochen werden. Zur Therapieeskalation als Ultima ratio wurde die Patientin zusätzlich mit einer Gasnarkose (Isofluran) sediert und auf eine ketogene Diät umgestellt. Unter der Vorstellung einer Reduktion der intrathekalen Baclofenüberdosis wurden insgesamt drei Lumbalpunktionen im Abstand von zwei Tagen durchgeführt, bei denen jeweils 30ml Liquor drainiert wurden. Laborchemisch betrug die Baclofenkonzentration 16 Stunden nach Injektion 367,1 $\mu\text{g/l}$. Nach der dritten Lumbalpunktion war die intrathekale Baclofenkonzentration nicht mehr messbar. Die Serum Baclofenkonzentration lag dauerhaft unterhalb des Referenzbereichs. Die bildgebende Diagnostik mittels cMRT ergab keine pathologischen Befunde. Die wiederholten somatosensibel und akustisch evozierten Potenziale waren unauffällig. Erst nach 18 Tagen konnte im EEG kein Statusmuster mehr nachgewiesen werden. Korrelierend hierzu besserte sich die Klinik rasch. Nach 24 Tagen auf der Intensivstation extubierte sich die Patientin selbst. Eine Re-Intubation war nicht notwendig. Die wache und kooperative Patientin konnte im Verlauf auf die Normalstation verlegt und ohne neurologische Defizite nach Hause entlassen werden.

Schlussfolgerungen: Unser Fall zeigt, dass eine Überdosierung mit intrathekalem Baclofen zu einem supertherapierefraktären Status epilepticus führen kann, der trotz nicht nachweisbarem Baclofenspiegel im Liquor im Verlauf dennoch persistierte. Die Gesamtprognose war allerdings sehr gut. Baclofen, sowohl oral als auch intrathekal, ist in der Spastiktherapie aufgrund der guten Wirksamkeit weit verbreitet. Dennoch zeigt dieser Fallbericht, dass eine Überdosis zu schwerwiegenden, aber reversiblen Nebenwirkungen führt, die eine langwierige intensivmedizinische Behandlung mit sich bringen. Ein derartig schwerwiegender und prolongierter Verlauf aufgrund eines Baclofen-induzierten supertherapierefraktären Status epilepticus ist jedoch in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

559

In-ear Monitoring von Vitalparametern und Kopfbewegungsmustern zur Frühdetektion von Delir Pilotstudie DiAssCo-ICU (DRKS: DRKS00023917)

Roman Schniepp¹, Julian Rosenlehner¹, Julius Foja¹, Ines Schroeder²

¹Neurologie, München, Deutschland; ²Anästhesie, München, Deutschland

Hintergrund: Das Delir, definiert als akute Störung von Aufmerksamkeit, Kognition, Bewusstsein und Psychomotorik, ist häufig (15-90 %) besitzt eine hohe prognostische Relevanz für Patienten mit intensivmedizinischen Prozeduren. Die Pathophysiologie umfasst Veränderungen auf Neurotransmitterebenen (Dopamin; Acetylcholin), sowie zerebrale Perfusions- und Inflamationsveränderungen. Im klinischen Kontext stehen das frühzeitige Erkennen und Einschätzen eines Delir-Risikos im Vordergrund. Das bisherige klinische Delir-Screening erfolgt mittels standardisierten klinischen Beurteilungsskalen, wie z. B. der Richmond-Agitation-Sedation Scale und CAM-ICU. Die Sensitivität dieser Instrumente liegt bei 30-65 %. Tragbare Sensoren mit Erfassung von Kopfbewegungen und Vitalparameter stellen eine Möglichkeit zur quantitativen und longitudinalen Erfassung relevanter Informationen dar. Insbesondere durch Erfassung von Kopfbewegungen in Verbindung mit 24h Vitalparametern bietet solche Ansätze relevante Informationsebenen zur Frühdetektion von Delir.

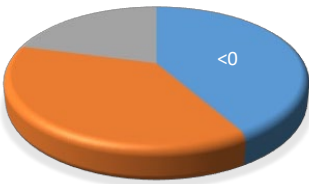
Ziele: Technische und datenanalytische Machbarkeitsstudie zur Verwendung von tragbarer Sensorik im Rahmen von Delir Patienten.

Fragestellung: 1. Bietet eine gebündelte Betrachtung von Kopfbewegungsdaten und Vitalparameter (SpO₂, PR, Temperatur) Potential zur Prädiktion von RASS/ Cam-ICU?

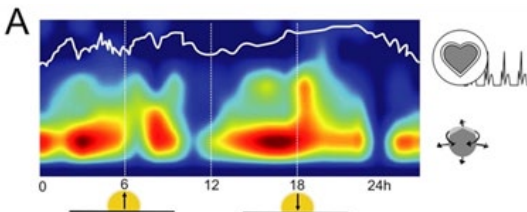
2. Welche Datenqualitäten sind besonderes relevant? Spielt eine zirkadiane Betrachtung der Daten eine Rolle?

Methoden: Retrospektive Datenanalyse von Patienten mit Delir und ICU-Aufenthalt. Vergleich von RASS und CAM-ICU im sequentiellen Verlauf zu Kopfbewegungsmuster und Vitalparametern, aufgezeichnet durch den Cosinus® ONE in-ear Sensor. Extraktion von Pulsrate, Temperatur, SpO₂ sowie 3D-Kopfbewegungen (Head Injury Criterion (integral)).

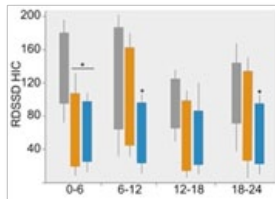
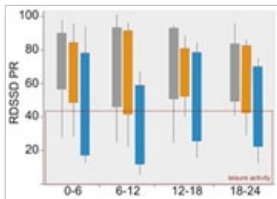
Ergebnisse: n= 48 Patienten mit positivem Delir-Screening (CAM-ICU) und ICU-Aufenthalt bei COVID-19 (2020-2022; mediane ICU-Dauer 19 Tage); 489 Tage kontinuierliche in-ear Aufzeichnung.



Verteilung der Delirformen (nach RASS)



Kopfbewegungsmuster mit a.e. sub-typischen Muster, zirkadian (Einzelfall)



Pulsraten-Variabilität in 'leisure time' deutlich erhöht - in allen Subtypen vorhanden (Literaturvergleich)

- HIC mit Schwellenwert 80 nach ROC Analyse

In sequentieller Analyse:

- PR Variabilität >50 ca. 36h vor CAM-ICU +
- HIC > 80 ca. 24h vor CAM-ICU +

Schlussfolgerungen: Diese erste quantitative Untersuchung zeigt einen grundsätzlichen Wert von longitudinalen Vitalparametern und Kopfbewegungen im Rahmen eines Delirscreenings auf Intensivstation. Eine Analyse über zirkadiane Rhythmik ist vorteilhaft (v. a. nokturnale Betonung).

Eine Unterscheidung versch. psychomotorische Subtypen anhand der Kopfbewegungsdaten ist leicht möglich. Durch eine Schwellenwert-basierte Analyse ist eine frühe Detektion auffälliger Merkmale >24h vor klinischer Diagnose möglich. Eine klinische, prospektive Studie ist notwendig und geplant.

562

Dekompressive Kraniektomie und Irreversibler Hirnfunktionsausfall

Hanna Claus¹, Stefanie Kästner², Jana Godau³

¹Kassel School of Medicine, Kassel, Deutschland; ²Klinikum Kassel, Klinik für Neurochirurgie, Kassel, Deutschland; ³Helios Kliniken Kassel, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Kassel, Deutschland

Hintergrund: Die dekompressive Kraniektomie (DC) ist ein lebensrettender neurochirurgischer Eingriff zur Senkung des intrakraniellen Drucks bei schwerer akuter Hirnschädigung, z. B. durch malignen Hirninfarkt oder intrakranielle Blutung. Der irreversible Hirnfunktionsausfall (IHA) entsteht zumeist infolge eines massiv erhöhten intrakraniellen Drucks mit resultierendem zerebralen Perfusionsstillstand. Es wird daher angenommen, dass das Eintreten eines IHA nach DC äußerst unwahrscheinlich ist. Dies kann zu einer sich selbst erfüllenden Prophezeiung führen. Bei End-of-life-Entscheidungen könnte die Möglichkeit eines eintretenden IHA vernachlässigt, eine mögliche Organspende vorzeitig ausgeschlossen werden.

Ziele: Ziel dieser Untersuchung war es, die Auswirkung der DC auf das Eintreten des IHA bei schwerer akuter Hirnschädigung zu quantifizieren.

Fragestellung: Wie unterscheidet sich die Häufigkeit des IHA bei infolge schwerster akuter Hirnschädigung Verstorbenen in Abhängigkeit von der DC?

Welche sekundären Einflussfaktoren gibt es?

Methoden: Retrospektive Auswertung der Daten aller 2301 Patienten, die am Klinikum Kassel (Maximalversorger) mit der Diagnose einer Hirnschädigung im Zeitraum von Januar 2015 bis Juni 2022 verstarben. Einschlusskriterien für die statistische Analyse waren: Alter ≥ 18 Jahre, akute schwere Hirnschädigung und Behandlung auf der Intensivstation inklusive Beatmung.

Es erfolgte eine vergleichende Gruppenanalyse der DC und non-DC Patienten bezüglich demographischer Faktoren (Alter, Geschlecht), erkrankungs- und behandlungsbezogener Faktoren (Ätiologie der Hirnschädigung, intrakranieller Druck, Komorbidität, Behandlungsdauer) sowie der Häufigkeit des IHA mittels nicht-parametrischer Testung. Zudem wurde die Odds Ratio (OR) für die Wahrscheinlichkeit des IHA berechnet. Mittels partieller Korrelationen wurde der Einfluss demographischer und erkrankungsbezogener Faktoren auf die Häufigkeit des IHA bestimmt.

Ergebnisse: Insgesamt 264 verstorbene Patienten (11,5 %) erfüllten die Einschlusskriterien, davon 9,1 % (n = 24) mit DC. Im Beobachtungszeitraum waren 259 DCs erfolgt, die Mortalität nach DC lag somit bei 9,2 %. Patienten mit DC waren signifikant jünger als non-DC Patienten (Median 49,5 (18 - 76) vs. 64 (21 - 95) Jahre, p <0,001) und hatten häufiger eine traumatische Hirnschädigung (58,3 % vs. 16,5 %, p <0,001).

Kein Gruppenunterschied bestand in Bezug auf Geschlecht, Höhe des intrakraniellen Drucks, Behandlungsdauer und Komorbidität. Die Häufigkeit des IHA war in beiden Gruppen identisch (50 % vs. 48 %, p = n.s., OR = 1,08).

In der partiellen Korrelationsanalyse zeigte sich kein Einfluss von Alter und Ursache der Hirnschädigung auf die Häufigkeit des IHA.

Schlussfolgerungen: Die DC ist ein lebensrettender Eingriff. Betrachtet man jedoch ausschließlich Patienten mit fatalem Outcome einer schweren akuten Hirnschädigung, scheint die durchgeführte DC keinen Einfluss auf die Häufigkeit des IHA zu haben. Bei End-of-Life-Entscheidungen sollten daher ein möglicherweise eintretender IHA und somit eine potentielle Organspende auch bei Patienten nach DC regelhaft beachtet werden.

645

STROKE TRANSPORT, der Sekundärtransport beim akuten Schlaganfall zur Thrombektomie

Anna Christina Alegiani¹, Tilman Lingner¹, Amitis Pourian¹, Bernd Eckert¹, Till Ilies¹, Felix Butscheid²

¹Asklepios Klinik Altona, Hamburg, Deutschland; ²Krankenhaus Buchholz, Buchholz, Deutschland

Hintergrund: Die akute Schlaganfallversorgung bleibt auch nach Einführung der mechanischen Thrombektomie (MT) zeitabhängig und Behinderungen sind die häufigste Folge von Schlaganfällen, die es zu verhindern oder zu minimieren gilt (1).

Das Projekt „STROKE-Transport“ betrifft die Analyse und Neuorganisation der Verlegung akuter Schlaganfallpatienten zur mechanischen Thrombektomie in ein Krankenhaus der Maximalversorgung im Rahmen neurovaskulärer Netzwerke (speziell des Neurovaskulären Netzwerk Nordelbe (NVN) mit der Asklepios Klinik Altona als koordinierendem Zentrum (<https://www.nvn-nordelbe.de/das-netzwerk/neurovaskulaere-versorgung.html>) und in Klinik Verbänden im Rahmen der German Stroke Registry (GSR, <https://www.german-stroke-registry.de,2>)).

Ziele: Ziel ist es, die aktuellen Sekundärtransportzeiten und Algorithmen der Organisation und des Ablaufes zu erfassen und in einem zweiten Schritt das Transportwesen neu zu organisieren. Ein Beispiel ist der Verzicht auf die interhospital Notarztbegleitung bei kardiopulmonal stabilen Patienten mit akutem Schlaganfallbehandlung zur mechanischen Thrombektomie.

Fragestellung: Wie verhalten sich die Behandlungszeiten der extern zur MT zugewiesenen Patienten der letzten 7 Jahre innerhalb des NVN Nordelbe.

Methoden: Retrospektive Datenanalyse über einen 7 Jahres Zeitraum anhand von Daten, die im Rahmen des GSR, aus der Asklepios Klinik Altona (AKA), von Patienten mit einer akuten Schlaganfallbehandlung mittels Thrombektomie, erhoben wurden.

Ergebnisse: Die Auswertung der Altona-spezifischen Daten des GSR (n=213) ergaben, dass die Sekundärtransportzeit bis zu 2 Stunden beträgt. Die Zeit vom Eintreffen im ersten Krankenhaus bis zur Alarmierung des Rettungsdienstes betrug eine Stunde (mean). Der Rettungsdienst benötigte bis zu einer Stunde (mean, range 0-1:13h:mm), nach der Alarmierung

bis, der angeforderte Transport, im ersten Krankenhaus ankam. Und weitere 20 Minuten vergingen, bis der Rettungswagen das erste Krankenhaus verlassen konnte (mean). Im Mittel betrug die door-to-groin Zeit in der AKA < 60 Minuten (Manuskript in Vorbereitung).

Schlussfolgerungen: Aus der bisherigen retrospektiven Analyse zeigt sich ein Handlungsbedarf bei langen interhospitalen Sekundärtransportzeiten. Geplant ist daher die Ausweitung des Projektes auf eine prospektive Interventionsstudie auf der Basis weiterer Analysen mit Daten aus mehreren Zentren des GSR.

Bewegungsstörungen

40

Zielgruppenvergleich verschiedener stationärer multidisziplinärer Parkinson-Therapien: eine Querschnittsanalyse

Vera Tschentscher¹, Raphael Scherbaum¹, Judith Oppermann¹, Andreas Moewius¹, Ralf Gold¹, Clint Hansen², Julius Welzel², Johanna Geritz², Walter Maetzler², Lars Tönges¹

¹Ruhr-Universität, Bochum, Deutschland; ²Christian-Albrechts-Universität, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Multidisziplinäre individualisierte Therapiekonzepte sind ein wichtiger Baustein in der Behandlung von Personen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS). Obwohl einige Betroffene eine stationäre multidisziplinäre Therapie im Rahmen einer geriatrischen Komplextherapie (GKT) in Anspruch nehmen, hat sich die Mehrzahl der Studien auf die Parkinson-Komplextherapie (PKT) konzentriert. Inwiefern die Zielgruppen der beiden Therapieformen vergleichbar sind, wurde bisher nicht untersucht.

Ziele: Es sollen zwei Patient*innengruppen deskriptiv verglichen werden, die an unterschiedlichen Standorten unterschiedliche stationäre multidisziplinäre Komplex-Therapien erhalten haben.

Fragestellung: Unterscheiden sich die Zielgruppen von PKT und GKT hinsichtlich bei stationärer Aufnahme erhobener klinischer Parameter?

Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden zwischen 09/2017 und 09/2022 Personen mit IPS eingeschlossen, die an einer 14-tägigen multidisziplinären Komplextherapie teilnahmen. Eine Gruppe erhielt eine PKT in Bochum, die andere eine GKT in Kiel. Es wurden allgemeine klinische Merkmale, sowie motorische und nicht-motorische Parameter erhoben (s. Tabelle 1). Gruppenvergleiche erfolgten mittels Mann-Whitney-U-Test oder Chi-Quadrat-Test, abhängig von der Skalierung und dem Verteilungsmuster der Parameter.

Parameter	MD	N	Z	p
(GKT n = 91; PKT n = 97)				
Age, a	-7.97	188	-5.73	<0.001 *
Sex, female/male ^c		1	0.42	0.519
Duration of disease, a	-2.75	188	-2.52	0.006 *
Hoehn and Yahr		188	-7.38	<0.001 *
LED, mg	132.57	188	-1.93	0.053
MDS-UPDRS III (0–132)	-5.00	188	-2.41	0.016 *
SPPB (0–12)	2.53	188	-6.79	<0.001 *
MoCA (0–30)	2.27	188	-3.45	0.001 *

^cNominalskaliert, Chi-Quadrat-Test (Freiheitsgrade, Chi-Quadrat nach Pearson, Signifikanz)

* p < 0.05

MD = mittlere Differenz; N = Stichprobengröße; Z = Z-Statistik

LED = Levodopa Äquivalenzdosis; MDS-UPDRD III = Movement Disorder Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale III; SPPB = Short Physical Performance Battery; FES-I = Falls Efficacy Scale; MoCA = Montreal cognitive Assessment; FAB = Frontal Assessment Battery; TMT = Trail making Test

Tabelle 1. Unterschied der Baselineparameter zwischen den Gruppen

Ergebnisse: Insgesamt wurden 304 Personen (Kiel n = 202, Bochum n = 102) eingeschlossen. Nach Durchführung eines listenweisen Fallausschlusses blieben 188 vollständige Datensätze (Kiel n = 91, Bochum n = 97). Die Gruppen unterschieden sich signifikant bezüglich Alter, Erkrankungsdauer und Erkrankungsstadium. Auch in motorischen (SPPB, MDS-UPDRS III) und nicht-motorischen Parametern (MoCA) konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden, wobei die GKT-Gruppe durchschnittlich älter und schwerer betroffen (höhere Punktzahl in MDS-UPDRS III, geringere in SPPB und MoCA) war. Die Geschlechterverteilung, sowie die LED unterschieden sich nicht signifikant.

Schlussfolgerungen: Zwischen den Zielgruppen von PKT und GKT konnten signifikante Unterschiede festgestellt werden. Die geriatrische Zielgruppe war dabei sowohl motorisch als auch kognitiv schwerer betroffen. In weiteren Analysen sollte untersucht werden, ob diese Unterschiede nach einem Matching nach Alter und Geschlecht Bestand haben und, ob ein Einfluss auf den Therapieerfolg zu verzeichnen ist.

42

Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit: Untersuchung des an Ubiquitin gebundenen Proteins Alpha-Synuclein, von Dopamin sowie von Funktionsstörungen des proteasomalen und lysosomalen Systems mit Methoden der theoretischen Kernphysik

João Marcos Brandet¹

¹Faculdade Católica Paulista, Marília, Brazil

Hintergrund: Die Parkinson-Krankheit (PD) resultiert aus dem Tod von Dopamin-produzierenden Neuronen in der Substantia nigra und ist durch eine abnorme Akkumulation des Proteins Alpha-Synuclein gekennzeichnet. Das neuropathologische Kennzeichen von PD ist die abnormale Akkumulation und Aggregation von Alpha-Synuclein-Protein (α -Syn) in Form von Lewy-Körperchen und Lewy-Neuriten.

Es ist allgemein bekannt, dass die pathologische Aggregation von α -Syn ein gemeinsames Merkmal mehrerer neurodegenerativer Erkrankungen ist, darunter PD, Demenz mit Lewy-Körperchen (DLB) und multiple Systematrophie (MSA), die zusammenfassend als Synucleinopathien bezeichnet werden.

Ziele: Identifizierung, Untersuchung und Analyse des an Ubiquitin, Dopamin, proteasomalen und lysosomalen Systemstörungen gebundenen Proteins Alpha-Synuclein mit theoretischen Methoden der Kernphysik.

Fragestellung: Welche biochemischen Aspekte aus kernphysikalischer Sicht stören bei Alpha-Synuclein-Konformationsstörungen?

Methoden: Die strukturellen Eigenschaften des an Ubiquitin und Dopamin gebundenen Proteins Alpha-Synuclein wurden sowohl mit dichtebasierten als auch mit wellenfunktionsbasierten elektronischen Strukturmethoden bestimmt, um die Fähigkeit von Ab-initio-„Kraftfeldern“ zu bewerten, die durch experimentelle Strukturen beschriebenen Eigenschaften beizubehalten gemessen mit Kristallographie oder kernmagnetischer Resonanz. Unter Verwendung von Molecular Dynamics (MD) und Monte-Carlo-Simulationen wurden die Funktionsstörungen des proteasomalen und lysosomalen Systems in der Pathophysiologie der Parkinson-Krankheit analysiert.

Die Computersimulationen und Analysen dieser wissenschaftlichen Arbeit wurden unter Verwendung von Software ausgearbeitet: ACD/ChemSketch, Swiss-PdbViewer, ABCpred, BepiPred-2.0, ElliPro, DEseq, G0seq, FunRich, Cytoscape, BiNGO, PepSurf, AxonDeepSeg, AxonSeg, PyMol, ICM-Browser, LAMMPS, Gaussian, Visual Molecular Dynamics (VMD), Cell Illustrator, GENESIS, NEURON, NeuronStudio und ChemDraw.

Ergebnisse: An Ubiquitin gebundenes Protein Alpha-Synuclein reichert sich in Neuronen an und diese Ansammlung beeinträchtigt die Zellfunktion. Lokale phi (ϕ) und psi (ψ) Torsionswinkelschwankungen des alpha-Synucleins weisen darauf hin, dass Störungen in der Proteinsynthese und Deformationen in der amphipathischen N-terminalen, zentralen

hydrophoben und einer stark sauren und prolinreichen Region dieses Proteins stören können Biosynthese- und Stoffwechselweg von Dopamin. Dopaminabbau und synaptische Probleme können durch Alpha-Synuclein-Konformationsstörungen ausgelöst werden.

Schlussfolgerungen: Das Verständnis der pathologischen Mechanismen sollte helfen, neue therapeutische Instrumente zur Behandlung dieser Krankheit und anderer Bewegungsstörungen zu entwickeln.

80

Funktionelle Bewegungsstörungen bei Dopa-responsiver Dystonie - Eine Fallserie mit Implikationen für Diagnose und Therapie

Feline Hamami^{1,2}, Jannik Prasuhn^{2,3,4}, Leon-Claas van Well^{2,4}, Katja Lohmann³, Christine Klein³, Norbert Brüggemann^{2,3,4}, Tobias Bäumer^{1,2}, Alexander Münchau^{1,2}, Anne Weißbach^{1,2,3}

¹Institut für Systemische Motorikforschung, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ²Center for Brain, Behavior and Metabolism, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ³Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Funktionelle Bewegungsstörungen (FBS) gehören zu den häufigsten Erkrankungen in der Neurologie¹ und treten nicht selten gemeinsam mit nicht-funktionellen neurologischen Störungen auf², z. B. bei Morbus Parkinson³. Bei der Dopa-responsiven Dystonie (DRD) sind FBS bislang nicht beschrieben worden. DRD ist eine monogene Erkrankung, welche überwiegend durch pathogene Varianten im *Guanosintriphosphat-Cyclohydrolase-1 (GCH1)*-Gen verursacht wird. Sie ist gekennzeichnet durch eine initiale Dystonie der unteren Extremität, welche im Krankheitsverlauf oftmals generalisiert, ein gutes Ansprechen der motorischen Symptome auf L-Dopa, tageszeitliche Fluktuationen der motorischen Symptome und Parkinson-Symptome⁴.

Ziele: Eine detaillierte klinische Beschreibung des Vorkommens von FBS bei Patient*innen mit DRD.

Fragestellung: Wie häufig sind und welche klinischen Charakteristika haben FBS in Patient*innen mit DRD?

Methoden: Neunzehn Patient*innen mit DRD (2 männlich, 47±17 Jahre alt, Alter bei Symptombeginn 10±13 Jahre) absolvierten eine ausführliche Anamnese und neurologische Untersuchung durch eine Expertin für Bewegungsstörungen.

Ergebnisse: Alle weiblichen Patienten hatten einen klassischen DRD-Phänotyp mit Beginn der Dystonie der unteren Extremitäten im Kindesalter, tageszeitlichen Fluktuationen und L-Dopa-Responsivität der motorischen Symptome. Bei beiden männlichen Patienten begann die Krankheit im Erwachsenenalter. 32 % unserer Kohorte (n=6) wiesen Symptome einer FBS auf. Diese Symptome waren in ihrer Schwere und Phänomenologie inkonsistent und nahmen ab bzw. verschwanden, wenn die Aufmerksamkeit auf eine nicht betroffene Körperregion gelenkt wurde. Sie waren zudem inkongruent zur Neuroanatomie und dem klassischen DRD-Phänotyp und imponierten durch positive klinische Zeichen einer FBS (z. B. Hoover-Zeichen, Entrainment). Die funktionellen Symptome dominierten den aktuellen klinischen Phänotyp der Patient*innen und die daraus resultierende Einschränkung und Behinderung. Die häufigsten funktionellen Symptome waren Gangstörungen (n=6), Schwäche (n=4) und Tremor (n=2). Fünf Patient*innen benötigten aufgrund ihrer funktionellen Gangstörung einen Rollstuhl. Bislang wurden die funktionellen Symptome von niedergelassenen, ärztlichen Kolleg*innen erfolglos durch eine Erhöhung der dopaminergen Medikation behandelt, da diese als Teil der DRD fehlinterpretiert wurden.

Schlussfolgerungen: FBS scheinen bei Patient*innen mit DRD gehäuft aufzutreten. Eine mögliche Doppeldiagnose von DRD und FBS sollte in Betracht gezogen werden, wenn DRD-Patient*innen motorische Symptome zeigen, welche nicht auf L-Dopa ansprechen, welche inkongruent zu neuroanatomischen Prinzipien und einem DRD-Phänotyp sind und welche in ihrem Auftreten inkonsistent sind¹. Anders als die DRD-Symptome sind die funktionellen Beschwerden bei DRD nicht durch eine Erhöhung der L-Dopa-Dosis, sondern eher durch eine Modulation der Aufmerksamkeit behandelbar⁵. Die klare Differenzierung des Ursprungs der motorischen Symptome ist daher von großer therapeutischer Bedeutung⁶.

Literatur:

1. Aybek, S. & Perez, D. L. Diagnosis and management of functional neurological disorder. *BMJ* o64 (2022) doi:10.1136/bmj.o64.
2. Stone, J. et al. Which neurological diseases are most likely to be associated with “symptoms unexplained by organic disease”. *J. Neurol.* **259**, 33–38 (2012).
3. Wissel, B. D. et al. Functional neurological disorders in Parkinson disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **89**, 566–571 (2018).
4. Weissbach, A. et al. Relationship of Genotype, Phenotype, and Treatment in Dopa-Responsive Dystonia: MDSGENE Review. *Mov. Disord.* **37**, 237–252 (2022).
5. Weissbach A. Metacognitive Therapy and Neuro-Physiotherapy as a Treatment for Functional Movement Disorders - a Randomized, Observer-Blinded Feasibility Trial. *clinicaltrials.gov*; 2022. Accessed March 14, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05323344>

89

Effects of continuous subcutaneous infusion of foslevodopa/foscarbidopa on quality-of-life in Parkinson's patients

Florin Gândor^{1,2}, Manon Bouchard³, Bruno Bergmans⁴, Rajesh Pahwa⁵, Stuart Isaacson⁶, Amy Spiegel⁷, Lars Bergmann⁸, Jia Jia⁷, Megha Shah⁷, Angelo Antonini⁹

¹Movement Disorders Hospital, Kliniken Beelitz GmbH, Beelitz-Heilstätten, Germany, Beelitz-Heilstätten, Deutschland;

²Otto-von-Guericke University Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ³Clinique Neuro-Lévis and Centre de Recherche

St-Louis, Quebec, Canada; ⁴Belgium and Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ⁵University of Kansas Medical Center,

Kansas City, United States; ⁶Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, Boca Raton, United States;

⁷AbbVie Inc., North Chicago, United States; ⁸AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Ludwigshafen, Deutschland; ⁹University of

Padua, Padua, Italy

Background: Foslevodopa/foscarbidopa is a soluble formulation of levodopa/carbidopa prodrugs delivered as a 24-hour/day continuous subcutaneous infusion for the treatment of motor fluctuations in patients with advanced Parkinson's disease (aPD).

Objectives: An open-label, 52-week, single-arm clinical safety/tolerability trial on foslevodopa/foscarbidopa treatment (NCT03781167) also evaluated improvement in patient-reported quality of life via the Parkinson's Disease Questionnaire-39 items (PDQ-39), which measures quality of life aspects relevant to patients with aPD via a summary index total score and 8 domain scores.

Methods: Eligible patients had levodopa-responsive idiopathic PD, were ≥ 30 years of age, and had ≥ 2.5 hours of average daily “Off” time prior to study enrollment. This interim analysis included PDQ-39 domain data. A paired sample t-test was used to compare change from baseline. All P-values are nominal and not corrected for multiplicity. All participants receiving foslevodopa/foscarbidopa infusion composed the Safety Analysis Set.

Results: The PDQ-39 mean (SD) summary index score change from baseline to Week 52 (n=119) was -6.8 (13.56; $P \leq 0.001$). Significant improvements through 52 weeks were found for the subdomains of mobility, activities of daily living, stigma, and bodily discomfort (Table 1 and Figure 1). Foslevodopa/foscarbidopa safety data were previously presented (Aldred et al. EAN, 2022) and foslevodopa/foscarbidopa was generally safe and well tolerated, with infusion site events being among the most commonly reported adverse events (infusion site erythema [51.2% of patients], nodule [27.9%], cellulitis [23.0%]).

Conclusions: Foslevodopa/foscarbidopa demonstrated significant improvements in quality of life as measured by the PDQ-39 summary index as well as 4 subdomains.

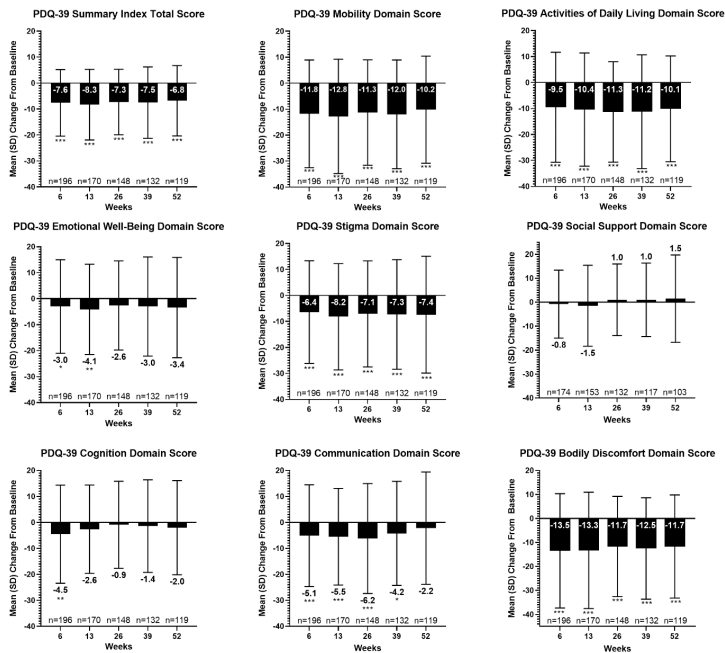
PDQ-39 Domain	N	Baseline Mean (SD)	Week 52 Visit Mean (SD)	Mean (SD) Change From Baseline	P Value ^a
Summary Index Total Score	119	33.5 (14.75)	26.7 (16.51)	-6.8 (13.56)	≤ 0.001*
Mobility Domain Score	119	43.2 (24.20)	33.0 (25.25)	-10.2 (20.63)	≤ 0.001*
Activities of Daily Living Domain Score	119	40.2 (21.33)	30.1 (21.32)	-10.1 (20.35)	≤ 0.001*
Emotional Well-being Domain Score	119	30.5 (20.00)	27.1 (19.66)	-3.4 (19.32)	0.0575
Stigma Domain Score	119	23.3 (21.76)	15.9 (20.04)	-7.4 (22.47)	≤ 0.001*
Social Support Domain Score	103	12.9 (15.95)	14.3 (20.19)	1.5 (18.21)	0.4188
Cognition Domain Score	119	27.0 (17.88)	25.0 (18.45)	-2.0 (18.12)	0.2201
Communication Domain Score	119	28.4 (22.08)	26.2 (21.84)	-2.2 (21.63)	0.2758
Bodily Discomfort Domain Score	119	39.8 (22.09)	28.1 (22.99)	-11.7 (21.49)	≤ 0.001*

PDQ-39, Parkinson's disease questionnaire 39 items; SD, standard deviation

^a P value is obtained from two-sided paired-sample t-test

* P value ≤ 0.001

Table 1. Parkinson's Disease Questionnaire-39 Items (PDQ-39) Summary Index and Domain Scores at Baseline, Week 52, and Change From Baseline



* P ≤ 0.05, ** P ≤ 0.01, *** P ≤ 0.001 vs. the baseline value from the same visit; P value is obtained from a two-sided paired-sample t-test

Figure 1. The change from baseline in PDQ-39 summary index and individual domain scores over the 52-week treatment period.

Effects of Opicapone on Motor Fluctuations-Related Pain in Parkinson’s Disease: Status Update of the OCEAN Trial

K Ray Chaudhuri¹, Per Odin², Joaquim Ferreira³, Angelo Antonini⁴, Olivier Rascol⁵, Mónica Kurtis⁶, Alexander Storch⁷, Kirsty Bannister⁸, Raquel Costa⁹, Diogo Magalhães⁹, Jose Rocha⁹, Patrício Soares-Da-Silva¹⁰

¹Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience at King’s College and Parkinson Foundation International Centre of Excellence at King’s College Hospital, London, United Kingdom; ²Department of Neurology, Lund University Hospital, Lund, Sweden; ³Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal; ⁴Department of Neurosciences, University of Padova, Padova, Italy; ⁵Department of Neurosciences and Clinical Pharmacology, University of Toulouse, Toulouse, France; ⁶Movement Disorders Unit, Neurology Department, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain; ⁷Department of Neurology, University of Rostock, Rostock, Germany, Rostock, Deutschland; ⁸Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, Guy’s campus, King’s College, London, United Kingdom; ⁹BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Porto, Portugal; ¹⁰BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal; University of Porto, Porto, Portugal; MedInUP-Center for Drug Discovery and Innovative Medicines, University of Porto, Porto, Portugal

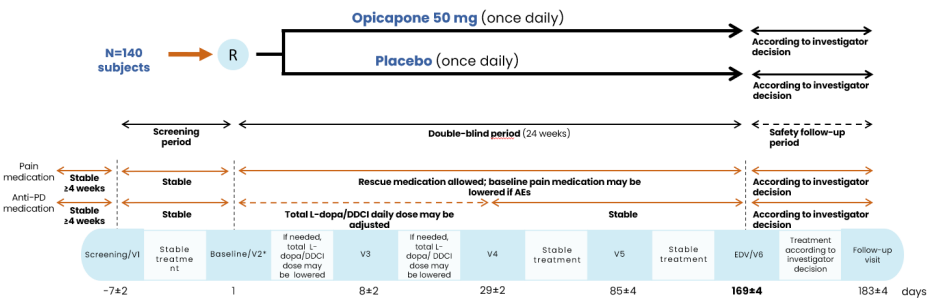
Introduction: Pain associated with end-of-dose motor fluctuations (MF) is commonly reported in levodopa (L-dopa)-treated patients with Parkinson’s disease (PD) and has a negative impact on patients’ quality of life. There is evidence that dopaminergic therapies can alleviate pain in PD; however, high-quality evidence is lacking. Opicapone (OPC) proved effective for the treatment of end-of-dose MF in patients with PD in two large clinical trials. The OCEAN study aims to evaluate if treatment with OPC can improve MF-related pain.

Methods: The OCEAN study is a double-blind, randomised, placebo-controlled trial that aims to recruit ~140 patients (≥30 years old) with idiopathic PD, who were treated with 3–8 daily oral doses of L-dopa/ dopa decarboxylase inhibitor (DDCI) and experienced pain associated with end-of-dose MF. Patients will be randomised (1:1) to OPC 50 mg once daily or placebo during a 24-week follow-up period (Figure 1A).

Results: The primary endpoint is change from baseline in domain 3 (fluctuation-related pain) of the King’s-Parkinson’s Disease-Pain-Scale (KPPS). Secondary endpoints include tolerability (treatment-emergent adverse events), motor and non-motor symptoms (Figure 1B). The study received approval in Germany, Italy, Portugal, Spain and the UK. Six sites are actively recruiting and 37 site-initiation-visits have been performed. As of December 2022, XX patients have been randomised and at least XX have completed the study.

Conclusion: This study will evaluate the benefit of once-daily OPC 50 mg as adjunct to L-dopa therapy on MF-related pain in patients with PD.

Supported by Bial



A

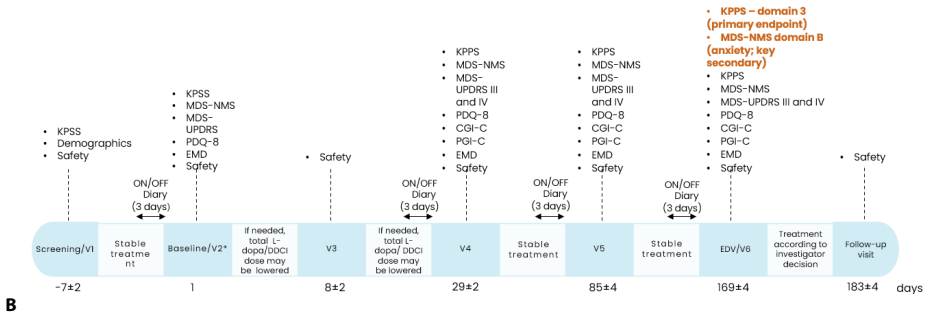


Figure 1. Study design (a) and timeline of study assessments (b).

*V2 is divided into V2a and V2b. If ON/OFF diary entries are non-compliant at V2a, the patient will be re-trained on correct use of the diary and visit V2b will be postponed for 3–4 days. If diary completion is satisfactory at V2a, V2b is performed immediately on the same day.

AE, adverse event; EDV, early discontinuation visit; CGI-C, Clinicians' Global Impression of Change; DDCl, dopa decarboxylase inhibitor; EMD, early morning dystonia; EDV, early discontinuation visit; KPPS, King's Parkinson's Disease Pain Scale; L-dopa, levodopa; MDS-NMS, Movement Disorder Society-Non-Motor Scale; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDQ-8, Parkinson's Disease Questionnaire 8-item; PDSS-2, Parkinson's Disease Sleep Scale 2; PFS-16, Parkinson's Disease Fatigue Scale 16-item; PGI-C, Patients' Global Impression of Change; R, randomisation; V, visit.

102

Opicapone's effect on the 9-Symptom Wearing-off Questionnaire in Parkinson's Disease Patients: Real-World Study OPTIPARK

Diogo Martins¹, Andrew Lees², Heinz Reichmann³, Jose Rocha¹

¹BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Porto, Portugal; ²Department of Clinical and Movement Neurosciences, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom; ³Department of Neurology, University of Dresden, Dresden, Deutschland

Introduction: Opicapone (OPC) proved to be effective in treating end-of-dose motor fluctuations in patients with Parkinson's disease (PD) in two pivotal clinical trials. The OPTIPARK study evaluated OPC 50 mg in a heterogeneous population of patients with PD treated under real-world conditions.

Methods: OPTIPARK was a prospective, open-label, single-arm study conducted in clinical practices across Germany and the UK. Patients with PD were included if they reported at least one wearing-off symptom on the 9-Symptom Wearing-off Questionnaire (WOQ-9). All patients received OPC 50 mg once daily in addition to their current antiparkinsonian treatment. Primary efficacy endpoint was Clinician's-Global-Impression-of-Change at 3 months. This *post-hoc* analysis evaluated the frequency progress of WOQ-9 symptoms after 3 months of OPC treatment using WOQ-9.

Results: Of the 495 patients included in the study, 393 (82.4 %) completed the 3-month endpoint (Completers Set; Table 1). At baseline, nearly all patients were experiencing slowness of movement and reduced dexterity; a large majority of patients reported stiffness; and the majority of patients reported tremor, mood changes, pain/aching and muscle cramping (Table 1). After 3 months of OPC treatment, among those patients who reported the respective symptom at baseline, anxiety/panic attacks were not present in 41 % of patients, mood changes in 36 %, cloudy mind/slowness of thinking in 34 %, muscle cramping in 27 %, and tremor and pain/aching in 24 % (Figure 1).

Category	N=393
Age, mean (SD) years	67.2 (9.1)
Male, n (%)	257 (65.4)
PD duration, mean (SD) years	8.4 (4.6)
Onset of MF, mean (SD) years	2.4 (3.0)
L-dopa amount, mean (SD) mg	557.8 (247.0)
Wearing-off symptoms as assessed by WOQ-9, n (%)	
Tremor	247 (62.8)
Any slowness of movement	377 (95.9)
Mood changes	202 (51.4)
Any stiffness	324 (82.4)
Pain/aching	234 (59.5)
Reduced dexterity	359 (91.3)
Cloudy mind/slowness of thinking	178 (45.3)
Anxiety/panic attacks	96 (24.4)
Muscle cramping	242 (61.6)

L-dopa, levodopa; MF, motor fluctuations; PD, Parkinson's disease; SD, standard deviation; WOQ-9, 9-Symptom Wearing-off Questionnaire

Table 1. Baseline characteristics (Completers Set).

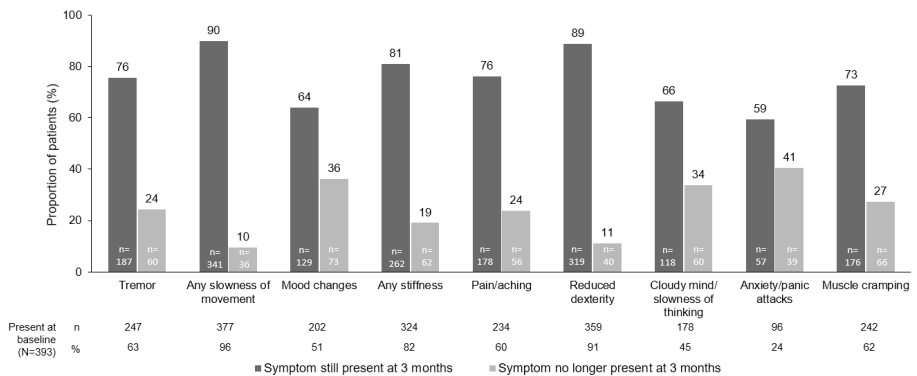


Figure 1.

Conclusions: These real-world data suggest that the introduction of OPC improved wearing-off symptoms in patients with PD, reducing both motor and non-motor symptoms.

126

Fähigkeit zur Selbstwahrnehmung nicht-motorischer Fluktuationen bei Patienten und Patientinnen mit Morbus Parkinson

Kathrin Janitzky¹, Karsten Witt¹

¹Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Universitätsklinik für Neurologie, Oldenburg, Deutschland

Hintergrund: Nicht-motorische Symptome (NMS) beeinflussen die Lebensqualität von Parkinsonpatienten stärker als motorische Symptome und können zwischen „ON“- und „OFF“-Zustand fluktuieren. Die Fähigkeit zur Selbstwahrnehmung nicht-motorischer Fluktuationen (NMF) bei Parkinsonpatienten ist jedoch bisher nicht untersucht, was die gängige Praxis einer retrospektiven Datenerhebung zur Ausprägung NMS in Frage stellt.

Fragestellung: Diese Studie untersucht erstmals, wie gut Parkinsonpatienten in einem „gut medizierten ON-Zustand“ die Ausprägung Ihrer NMS im „OFF“-Zustand einschätzen können.

Methoden: Dazu wurden 30 Parkinsonpatienten unter kontrollierten stationären Bedingungen zur Ausprägung Ihrer NMS mit einem neu erstellten elektronischen Fragebogen (Nicht-motorische Fluktuationsskala mit 42 Items, NMFS-42) zu NMS aus 7 Bereichen befragt:

1. Kognition/Gedächtnis/Orientierung/Exekutivfunktionen,
- 2) Aufmerksamkeit/ Konzentration/Stressbewältigung,
- 3) Emotion/Stimmung/Wohlbefinden,
- 4) Antrieb/Energie,
- 5) Interessen/ Kreativität/Selbstbewusstsein/Selbstsicherheit,
- 6) Wahrnehmung/Impulskontrolle,
- 7) körperliche & vegetative Symptome.

Die Befragung erfolgte zu 6 Zeitpunkten:

- 1) im „ON-Zustand“,
- 2) im „vorgestellten OFF-Zustand“ (die Parkinsonpatienten befanden sich im „ON-Zustand“ und sollten die NMS im „OFF“-Zustand einschätzen),
- 3) im „realen OFF-Zustand“,
- 4) im „best-ON-Zustand“ nach 200 mg Madopar LT sowie erneut 5+6. In zwei „ON-Zuständen“ im Abstand von 45 Minuten.

Ergebnisse: Für die statistische Auswertung standen vollständige Datensätze von 19 Parkinsonpatienten (4 weiblich, 15 männlich; mittleres Alter 61.9 Jahre; durchschnittliche Erkrankungsdauer 9.2 Jahre; 13/19 Patienten im fortgeschrittenen Stadium) zur Verfügung.

Die Ergebnisse zeigen signifikante Fehleinschätzungen der Selbstwahrnehmung NMF in 5 von 7 Bereichen mit den größten Abweichungen und somit stärksten Fehleinschätzungen in den Bereichen Antrieb/Energie (klinisch relevante Fehleinschätzungen bei 47 % der Patienten) sowie Interessen/Kreativität/Selbstbewusstsein/Selbstsicherheit (klinisch relevante Fehleinschätzungen bei 42 % der Patienten).

Signifikante Fluktuationen NMS zwischen „realem OFF“ und „best-ON-Zustand“ fanden sich in allen Bereichen außer dem Bereich Wahrnehmung/Impulskontrolle wobei es im „OFF“-Zustand bei ca. der Hälfte der Parkinsonpatienten zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verschlechterung NMS aus den Bereichen Antrieb/Energie, Interessen/Kreativität/Selbstbewusstsein/Selbstsicherheit, Emotion/Stimmung/Wohlbefinden sowie Aufmerksamkeit/Konzentration/Stressbewältigung kam. Im „OFF“-Zustand zeigten sich signifikante und moderate bis starke Korrelationen zwischen den Angaben zur Symptomausprägung NMS anhand der NMFS-42 und der Non-Motor Symptoms assessment scale for Parkinson's disease in den Bereichen Antrieb/Energie, Interessen/Kreativität/Selbstbewusstsein/Selbstsicherheit, Emotion/Stimmung/Wohlbefinden, Aufmerksamkeit/Konzentration/Stressbewältigung sowie körperliche & vegetative Symptome und für alle Bereiche fand sich eine gute Retest-Reliabilität.

Schlussfolgerungen: Patienten mit fortgeschrittenem Parkinsonsyndrom können im „ON“-Zustand das Ausmaß NMF nur unzureichend quantifizieren, weshalb eine Befragung im „realen OFF-Zustand“, z. B. mittels App in der Häuslichkeit eine validere Datenerhebung ermöglichen könnte als der aktuelle Standard einer retrospektiven Befragung, die i. d. R. in einem „gut-medizierten ON-Zustand“ erfolgt.

145

Real world data of a German Parkinson's disease population: Effectiveness and safety of safinamide in routine clinical practice

Wolfgang Jost¹, Olga Lopes², Ivonne Gluth², Jennifer Lück²

¹Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Deutschland; ²Zambon, Berlin, Deutschland

Background: Safinamide inhibits monoamine oxidase B in a highly selective and reversible manner and beyond that has anti-glutamatergic properties, with positive effects on motor and non-motor symptoms.

Objective: To obtain data about the effectiveness and tolerability of safinamide under routine clinical practice conditions in unselected patients with Parkinson's disease (PD).

Methods: Post-hoc analysis of the German cohort of the European SYNAPSES study, which was a non-interventional, retrospective-prospective cohort study. Patients included in the study were treated with safinamide as add-on to levodopa and followed up for 12 months. Analyses were done in the total cohort and in clinically relevant subgroups (patients older than 75 years; with relevant comorbidities; with psychiatric conditions).

Results: 181 PD patients were eligible for analysis (70.7 % males; mean age 69.1 ± 8.7 years; 57.5 % in Hoehn and Yahr stages 1-2; 100 % Caucasian). Motor symptoms of patients included bradykinesia (76.8 %), rigidity (77.3 %), tremor (58.6 %), and postural instability (27.1 %). Non-motor symptoms were reported in 161 patients (89.0 %), mainly psychiatric symptoms (43.1 %), sleep disorders (35.9 %), fatigue (30.9 %), and pain (27.6 %).

Among subgroups of interest, 28.7 % of patients were aged 75 years or older, 84.5 % had relevant comorbidities, and 38.1 % had psychiatric conditions. During treatment, the rate of motor complications decreased from 100.0 % to 71.1 %. UPDRS scores improved under safinamide, with a clinically important effect in 50 % in the total score and 45 % in the motor score.

The positive effect on motor complications occurred already at the 4-month visit and was maintained over 12 months. At least one adverse event (AE) /adverse drug reaction (ADR) was reported by 62.4 %/25.4 % of patients, at least one serious AE/ADR by 16.0 %/2.8 %. AEs were generally mild or moderate, and completely resolved. Only 5 (1.5 %) AEs were categorised as having a definite relationship to safinamide. ADR were those already described in the product information, and no new safety signal was detected.

Conclusions: The benefit-risk profile of safinamide was favourable and consistent with the total cohort of the SYNAPSES study. In patients from subgroups of interest findings were congruent with the total population

182

Morphologische Erfassung des selektiven Ausbreitungsmusters der Amyotrophen Lateralsklerose im Ganzkörper-Muskel-MRT

Nathalie Wimmer¹, Hans-Peter Müller², Patrick Metzke³, Volker Rasche³, Albert Christian Ludolph², Jan Kassubek²

¹Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ²Neurologische Universitätsklinik Ulm, Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen, Ulm, Deutschland; ³Universität Ulm, Innere Medizin, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Monosynaptisch und direkt kortikal innervierte α -Motoneurone sind im Rahmen der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) besonders betroffen (Ludolph et al., 2020). Muskeln, die die stärkste direkte kortikomotoneuronale Innervation erhalten, sollten demnach klinisch und bildmorphologisch am stärksten betroffen sein. Um diese Erkenntnisse zu objektivieren und in vivo zu erfassen erfolgte die Durchführung einer Ganzkörper Magnetresonanztomographie (MRT) mit konsekutiver Analyse der Muskulatur von Patienten mit ALS verglichen zu gesunden Kontrollen.

Ziele: Die Analysen sollen Aufschluss über das Muster der Muskelaaffektion und somit über die zugrundeliegende zentralnervöse Pathophysiologie der ALS geben sowie zur Etablierung der modernen Muskel-MR-Bildgebung als Biomarker der ALS beitragen.

Fragestellung: Sind direkt kortikomotoneuronale innervierte Muskeln morphologisch stärker bei ALS betroffen?

Methoden: Es wurde eine m-Dixon basierte Ganzkörper-MR-tomographische Bildgebung von Patienten mit ALS (n=33) und auf Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollen (n=30) durchgeführt (siehe Abbildung 1). Simultan wurden Skalen zur Muskelkraft der Patienten erhoben. Anschließend erfolgte die manuelle Markierung der Extremitätenmuskulatur mithilfe des Analyseprogramm ATLAS, wobei pro Patient oder gesunder Kontrollperson neun Muskeln auf Basis ihres Volumens, ihrer Fat-Fraction (FF) und ihres funktionell verbleibenden Muskelareals (fRMA) analysiert wurden.

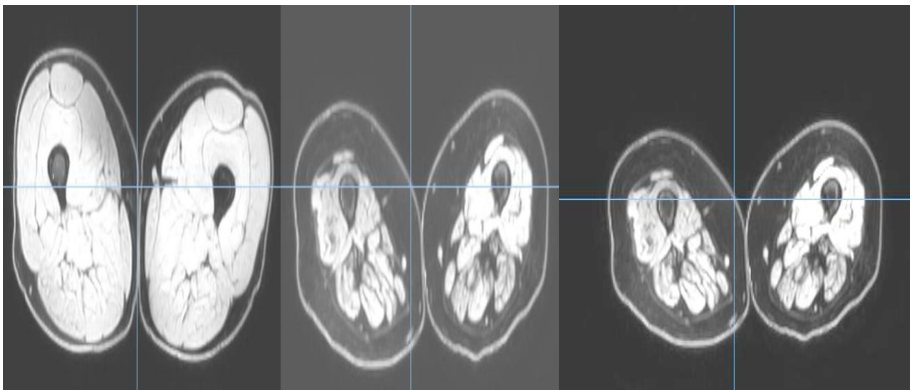


Abbildung 1: Visueller Vergleich der Oberschenkelmuskulatur eines Probanden (links) und eines Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (rechts) in einer 3Dixon wassergewichteten MR-Sequenz.

Ergebnisse: Die statistische Auswertung der insgesamt 978 untersuchten Muskeln ergab ein erniedrigtes Volumen ($p < 0,01$), eine erniedrigte fRMA ($p < 0,01$) sowie eine erhöhte FF ($p < 0,01$) in der Muskulatur der Patienten mit ALS im Vergleich zu den gesunden Kontrollen. Der klinisch erhobene Kraftgrad der direkt innervierten Muskulatur war in jedem gebildeten Vergleichspaar niedriger als der der indirekt innervierten Muskulatur ($p < 0,01$). Bei Muskeln, die eine ausgeprägt starke direkte kortikomotoneuronale Innervation erhalten, konnte im Vergleich zu den indirekt innervierten Muskeln eine stärkere morphologische Betroffenheit gezeigt werden ($p < 0,01$).

Schlussfolgerung: In dieser Studie konnten erstmals Muskel-MR-tomographisch Hinweise für ein selektives Ausbreitungsmuster der ALS nachgewiesen werden. Bildmorphologisch waren die Muskeln, die eine starke direkt kortikotoneuronale Innervation erhalten, stärker betroffen als der jeweilige indirekt innervierte Vergleichsmuskel. Diese Studie erreichte zudem eine MR-tomographische Erfassung spezifischer muskulärer Alterationen bei Patienten mit ALS und deren Abgrenzung von gesunden Kontrollen, was die zukünftige Etablierung der Muskel-MRT als Biomarker bei der ALS ermöglichen könnte.

Referenz:

Ludolph AC, Emilian S, Dreyhaupt J, Rosenbohm A, Kraskov A, Lemon RN, Del Tredici K, Braak H. Pattern of paresis in ALS is consistent with the physiology of the corticomotoneuronal projections to different muscle groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(9):991-998. doi: 10.1136/jnnp-2020-323331.

195

Update on the ADOPTION Study: Randomised, Prospective, Open-Label Exploratory Trial of Opicapone in Parkinson's Disease

Joaquim Ferreira¹, Werner Poewe², Olivier Rascol³, Fabrizio Stocchi⁴, Angelo Antonini⁵, Raquel Costa⁶, Diogo Magalhães⁶, Jose Rocha⁶, Patrício Soares-Da-Silva⁷⁸

¹Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculty of Medicine, University of Lisbon, Lisbon, Portugal;

²Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ³Department of Neurosciences and Clinical Pharmacology, University of Toulouse, Toulouse, France; ⁴Department of Neurology, IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy;

⁵Department of Neurosciences, University of Padova, Padova, Italy; ⁶BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Porto, Portugal;

⁷University of Porto, Porto, Portugal; ⁸MedInUP-Center for Drug Discovery and Innovative Medicines, Porto, Portugal

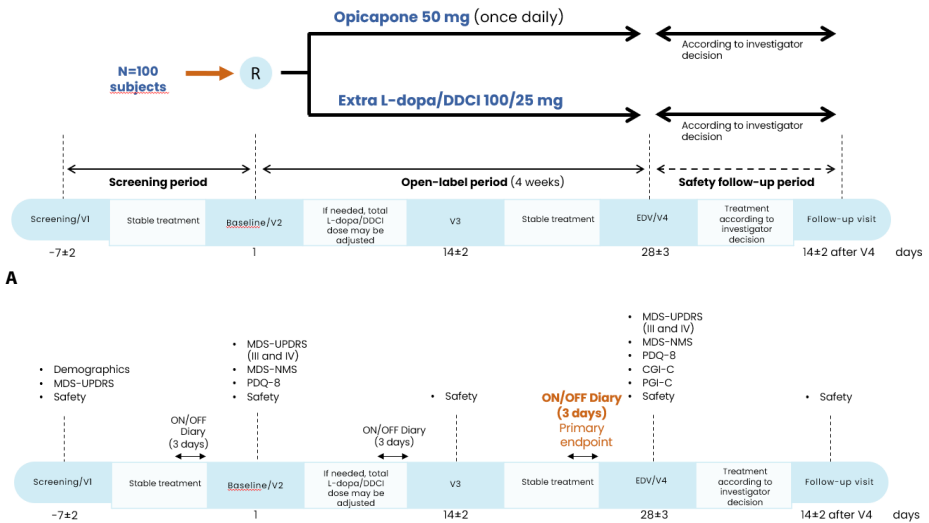
Introduction: Wearing-off symptoms often develop with the long-term treatment with levodopa (L-dopa) in Parkinson's disease (PD) patients. Opicapone is a once daily catechol-O-methyltransferase inhibitor with proved efficacy in reducing wearing-off symptoms. The purpose of this study is to evaluate the add-on effect of OPC versus an additional dose of L-dopa/dopa decarboxylase inhibitor (DDCI) to optimise the L-dopa/DDCI regimen as first-line approach to treat wearing-off in PD patients.

Methods: ADOPTION is a prospective, open-label, exploratory study that will recruit patients aged ≥30 years with idiopathic PD, who received 3–4 daily oral L-dopa doses (up to 600 mg) and developed signs of wearing-off (<2 years). Patients will be equally randomised to OPC 50 mg once daily or to an additional dose of 100 mg/25 mg L-dopa/DDCI during a 4-week open-label evaluation period (Figure). Approximately 100 patients from 25 sites in 5 different countries are expected to be recruited.

Results: The primary endpoint is change from baseline in OFF-time. Secondary endpoints include tolerability, functional motor and non-motor assessments (Movement Disorder Society (MDS)-Unified Parkinson's Disease Rating Scale, MDS-Non-Motor Symptoms, Parkinson's Disease Questionnaire-8), and Clinical and Patient Global Impression of Change. The study has been approved in Spain (with 3 study-initiation-visits) and the UK (with 1 study-initiation-visit). Approval in Italy is expected by January 2023 and in Germany in December 2022. The review for approval in Portugal is ongoing.

Conclusion: This study will evaluate the potential of adjunctive OPC versus an additional dose of L-dopa/DDCI as first-line approach to treat wearing-off in patients with PD.

Supported by Bial.



B

Figure. Study design (a) and timeline of study assessments (b). CGI-C, Clinicians' Global Impression of Change; DDCI, dopa decarboxylase inhibitor; EDV, early discontinuation visit; L-dopa, levodopa; MDS-NMS, Movement Disorder Society-Non-Motor Scale; MDS-UPDRS, Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale; PDQ-8, Parkinson's Disease Questionnaire 8-item; PGI-C, Patients' Global Impression of Change; R, randomisation; V, visit

197

Feinmotorikstörungen sind bei beiden Subtypen der Multisystematrophie mit zerebellärer und nicht nigrostriatärer Degeneration assoziiert

Nils Schröter¹, Jonas Hosp¹, Michel Rijntjes¹, Elias Kelchner², Emir Berberovic³, Pantelis Oikonomou³, Wolfgang Jost³, Marco Reisert², Horst Urbach⁴, Cornelius Weiller¹, Alexander Rau⁴

¹Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Freiburg, Deutschland; ²Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, Medical Physics, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Freiburg im Breisgau, Deutschland; ³Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Deutschland; ⁴Medical Center – University of Freiburg, Faculty of Medicine, Department of Neuroradiology, Freiburg im Breisgau, Deutschland

Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Die Multisystematrophie (MSA) manifestiert sich mit einem hypokinetisch-rigiden-Syndrom sowie zerebellärer und autonomer Dysfunktion. Entsprechend des Erkrankungsschwerpunktes wird in MSA mit führendem Parkinson-Syndrom (MSA-P) und führend zerebellären Defiziten (MSA-C) unterteilt. Bei beiden Subtypen besteht häufig eine Feinmotorikstörung die zu substantiellen Einschränkungen im Alltag führt.

Ziele: Untersuchung der mikrostrukturellen Korrelate der MSA-P und MSA-C mittels Diffusions-Mikrostruktur-Bildgebung (DMI) sowie Analyse der pathophysiologischen Bedeutung der nigrostriatalen und zerebellären Degeneration für die Feinmotorikstörung in beiden Subtypen.

Fragestellung: (A) Findet sich in der zerebralen Mikrostruktur bei der MSA-P führend eine nigrostriatale (Putamen, Substantia nigra), bei der MSA-C eine pontozerebelläre (Mittlerer Kleinhirnstiel (MCP), Pontine-Crossing-Tract (PCT)) Degeneration? (B) Ist die Feinmotorikstörung bei der MSA-P mit der nigrostriatalen, bei der MSA-C mit der zerebellären Mikrostruktur assoziiert?

Methoden: In dieser bizenrischen, retrospektiven Querschnittsstudie wurden die DMI-Parameter von 47 Patienten mit MSA-P und 17 MSA-C sowie 31 gesunden Kontrollpersonen (HC) mit regionenbasierten Techniken analysiert. Gruppenvergleiche erfolgten mittels alters- und geschlechtsadjustierter Analysis of Covariance (ANCOVA). Partielle Korrelationen wurden angewandt, um den Zusammenhang zwischen den DMI-Parametern und der Beeinträchtigung der Feinmotorik, wobei für Alter und Geschlecht kontrolliert wurde, zu untersuchen. Die Feinmotorik wurde als die mittlere Zeit (s) zur Bewältigung des 9-Hole Peg Boards (9HPB) erfasst.

Ergebnisse: In den Gruppenvergleichen der DMI-Parameter zeigte sich putaminal mehr freie interstitielle Flüssigkeit (V-CSF) bei MSA-P als bei MSA-C ($p < 0.001$) und HC ($p < 0.001$) sowie mehr V-CSF bei MSA-C als HC ($p = 0.024$). Nigral fanden sich sowohl in der MSA-P ($p < 0.001$) als auch MSA-C ($p < 0.001$) mehr V-CSF als bei HC wobei keine Unterschiede zwischen den MSA-Subtypen bestanden. Im MCP war der Anteil der Axone (V-intra) in der MSA-P kleiner als bei HC ($p < 0.001$) jedoch größer als bei MSA-C ($p < 0.001$) und ebenso kleiner bei MSA-C als HC ($p < 0.001$). Gleichförmig war im PCT V-intra bei MSA-P geringer als bei HC ($p < 0.001$) jedoch größer als bei MSA-C ($p < 0.001$) und ebenso kleiner bei MSA-C als HC ($p < 0.001$) (Abbildung 1). 9HPB war in beiden Subtypen mit der zerebellären, nicht jedoch mit der nigrostriatalen Mikrostruktur assoziiert (Abbildung 2).

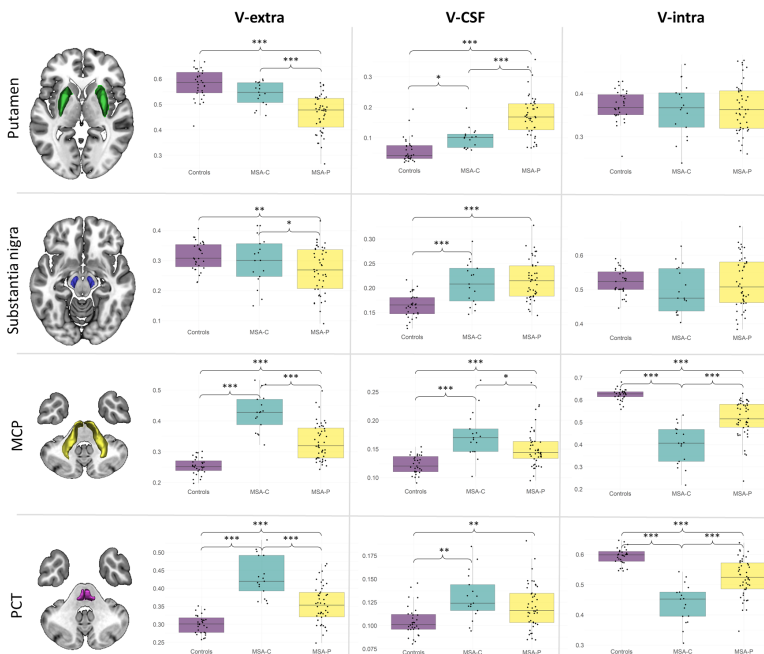
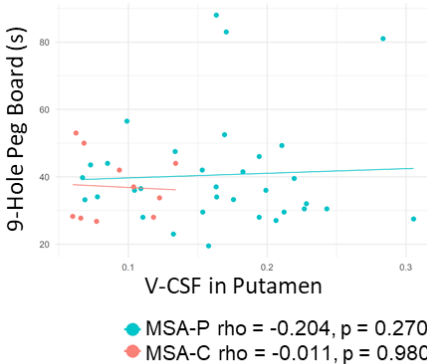
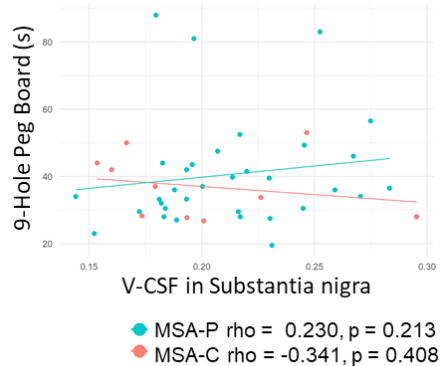


Abbildung 1: Gruppenvergleiche der mikrostrukturellen Kompartimente zwischen gesunden Kontrollen, Patienten mit einer Multisystematrophie vom zerebellären Subtyp und Patienten mit einer Multisystematrophie vom Parkinson-Subtyp. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,001$. MCP, Mittlerer Kleinhirnstiel; PCT, Pontine Crossing Tract; MSA-C, Multisystematrophie, zerebellärer Subtyp; MSA-P, Multisystematrophie, Parkinson-Subtyp

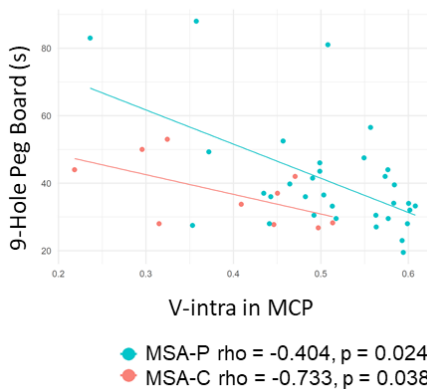
Putamen



Substantia nigra



Middle Cerebellar Peduncle



Pontine crossing tract

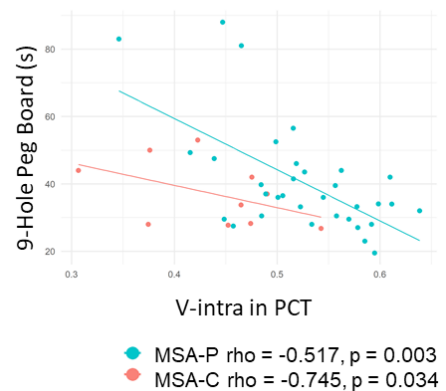


Abbildung 2: Die Dotplots veranschaulichen den Zusammenhang zwischen nigrostriataler freier Flüssigkeit (V-CSF, obere Reihe) sowie pontozerebellärer Axone und der mittleren Zeit die zur Bewältigung des 9-Hole Peg Boards benötigt wurde. MCP, Mittlerer Kleinhirnstiel; PCT, Pontine Crossing Tract; MSA-C, Multisystematrophie, zerebellärer Subtyp; MSA-P, Multisystematrophie, Parkinson-Subtyp

Schlussfolgerungen: Mikrostrukturelle Veränderungen nigrostriatal sowie der zerebellopontinen Bahnen können bei MSA mittels DMI gemessen werden. (A) Wie erwartet haben diese bei der MSA-P eine nigrostriatale, bei der MSA-C eine zerebellopontine Akzentuierung. (B) Beachtenswert ist, dass bei MSA-P und MSA-C lediglich die zerebellopontine, nicht aber die nigrostriatale Degeneration mit der Feinmotorikstörung assoziiert war.

Opicapone's Effects on Progression Scales in Relation to the 9-Symptom Wearing-off Questionnaire: Real-World Study OPTIPARK

Diogo Martins¹, Andrew Lees², Heinz Reichmann³, Jose Rocha¹

¹BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Porto, Portugal; ²Department of Clinical and Movement Neurosciences, National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, United Kingdom; ³Department of Neurology, University of Dresden, Dresden, Deutschland

Introduction: In clinical trials, opicapone (OPC) was effective in treating end-of-dose motor fluctuations (MF) in patients with Parkinson's disease (PD); however, real-world studies are necessary to complement evidence from these trials. The OPTIPARK study evaluated OPC-50 mg as adjunct to levodopa in patients with PD in everyday clinical practice.

Methods: OPTIPARK was a prospective, open-label, single-arm study conducted in the UK and Germany. Patients with PD and MF received OPC 50-mg as add-on to current antiparkinsonian treatment. Primary efficacy endpoint was Clinician's Global Impression of Change after 3 months. Secondary endpoints included Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Non-motor Symptoms Scale (NMSS), Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-8) and Symptom Wearing-off Questionnaire (WOQ-9). This study evaluated changes in UPDRS, NMSS and PDQ-8 after 3 months of OPC treatment in patients who reported improvements in WOQ-9 versus those who did not.

Results: Overall, 393 (82.4 %) completed the 3-month endpoint (Completers Set; Table 1). Compared to patients without WOQ-9 improvements, those with WOQ symptoms at baseline that were not present at 3 months had greater improvement in: UPDRS (particularly for anxiety/panic attacks, reduced dexterity and pain/aching); NMSS score, except for mood changes (particularly for cloudy mind/slowness of thinking and anxiety/panic attacks); and PDQ-8, except for tremor and any stiffness (particularly for slowness of movement, pain/aching and muscle cramping) (Figure 1).

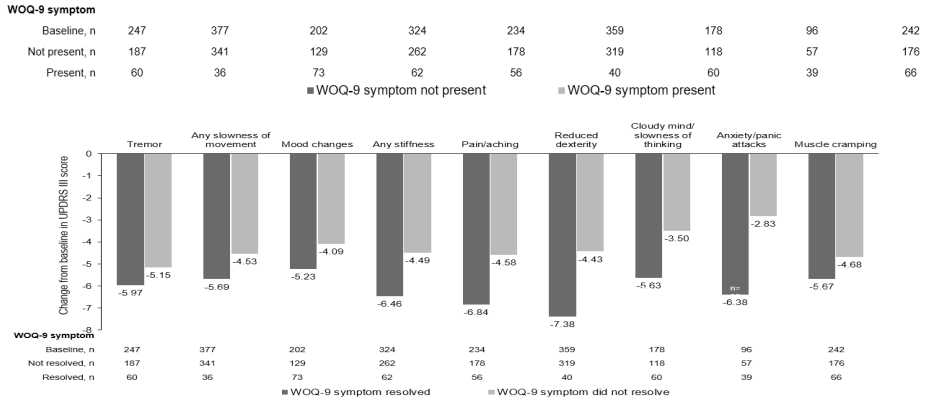
Conclusion: OPC treatment improved 'wearing-off' symptoms including those with a high impact on patients' life such as pain and reduced dexterity. Even for patients still experiencing 'wearing-off' symptoms, improvements in motor/non-motor symptoms and quality of life were reported.

Category	N=393
Age, mean (SD) years	67.2 (9.1)
Male, n (%)	257 (65.4)
PD duration, mean (SD) years	8.4 (4.6)
Onset of MF, mean (SD) years	2.4 (3.0)
L-dopa amount, mean (SD) mg	557.8 (247.0)
Wearing-off symptoms as assessed by WOQ-9, n (%)	
Tremor	247 (62.8)
Any slowness of movement	377 (95.9)
Mood changes	202 (51.4)
Any stiffness	324 (82.4)
Pain/aching	234 (59.5)
Reduced dexterity	359 (91.3)
Cloudy mind/slowness of thinking	178 (45.3)
Anxiety/panic attacks	96 (24.4)
Muscle cramping	242 (61.6)

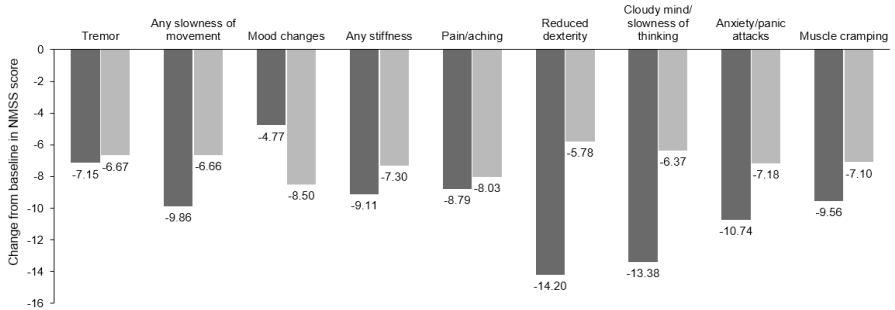
L-dopa, levodopa; MF, motor fluctuations; PD, Parkinson's disease; SD, standard deviation; WOQ-9, 9-Symptom Wearing-off Questionnaire

Table 1. Baseline characteristics (Completers Set)

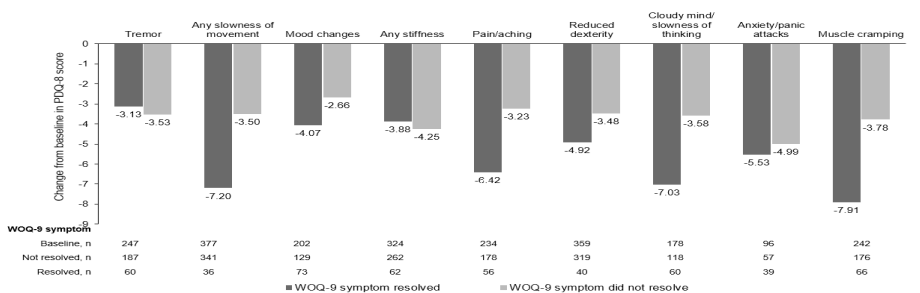
Figure 1. Rating scale outcomes at 3 months based on the presence of WOQ-9 symptoms at 3 months that were present at baseline. NMSS, Non-motor Symptoms Scale; PDQ-8, Parkinson's Disease Questionnaire; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; WOQ-9, 9-Symptom Wearing-off Questionnaire.



UPDRS III



NMSS



PDQ-8

Characterisation of OFF-Time in Levodopa-Treated Parkinson's Disease Patients: A Post-hoc Analysis of an Exploratory Trial

Joaquim Ferreira^{1,2}, Werner Poewe³, Olivier Rascol⁴, Fabrizio Stocchi⁵, Angelo Antonini⁶, Joana Moreira⁷, Bruno Guimarães⁷, Jose Rocha⁷

¹Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal;

²CNS – Campus Neurológico, Torres Vedras, Portugal; ³Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ⁴Department of Neurosciences and Clinical Pharmacology, University of Toulouse, Toulouse, France; ⁵Department of Neurology, University San Raffaele and IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy; ⁶Parkinson and Movement Disorders Unit, Study Center for Neurodegeneration (CESNE), Department of Neurosciences University of Padova, Padova, Italy; ⁷BIAL –

Portela & Ca S.A., Coronado, Porto, Portugal

Introduction: Optimising levodopa (LD) treatment regimens through the inhibition of catechol-O-methyltransferase (COMT) is an effective strategy in the management of motor fluctuations (MF) in patients with Parkinson's disease (PD). Study 203 demonstrated that adding the COMT inhibitor opicapone (OPC) to LD therapy increases LD systemic exposure and decreases OFF-time in patients with PD and MF. This *post-hoc* analysis evaluated the OFF/ON patterns in patients included in Study 203.

Methods: Study 203 was an exploratory, open-label, modified cross-over trial. All participants received LD/carbidopa (CD) 500/125 mg, administered as 5 daily intakes of 100/25 mg every 3 hours for 2 weeks and were then randomly (1:1) assigned to LD/CD 400/100 mg given in 4 or 5 daily intakes plus OPC 50 mg for 2 additional weeks. LD 12-hour pharmacokinetics (PK) was the primary outcome (last daily intake was excluded from the PK analysis); 12-hour patient ON/OFF monitoring was a key secondary outcome. This study evaluated ON/OFF patterns in patients treated with the LD/CD 500/125 mg regimen before randomisation.

	Overall N=24
Male gender, n (%)	13.0 (54.2)
Mean age, years (SD)	62.2 (7.1)
Mean weight, kg (SD)	81.9 (16.0)
Mean height, cm (SD)	167.3 (9.5)
Mean PD duration, years (SD)	6.6 (3.2)
Mean daily OFF-time, hours (SD)	7.3 (1.6)
LD/CD monotherapy or plus other PD drugs excluding DA and MAO-Bi, n (%)	10 (41.7)
Levodopa/carbidopa monotherapy (no other PD drugs), n (%)	7 (29.2)
Patients receiving DA and MAO-Bi* in addition to Levodopa/carbidopa, n (%)	
Levodopa/carbidopa plus DA only	9 (37.5)
Levodopa/carbidopa plus MAO-Bi only	4 (16.7)
Levodopa/carbidopa plus DA & MAO-Bi	1 (4.2)
PD medications given in addition to levodopa/carbidopa, n (%)	17 (70.8)
Pramipexole	6 (35.3)
Selegiline	5 (29.4)
Ropinirole	4 (23.5)
Trihexyphenidyl	3 (17.6)
Amantadine	3 (17.6)

*Some patients were receiving additional PD drugs that were not DA or MAO-Bi

CD, carbidopa; DA, dopamine agonists; LD, levodopa; MAO-Bi, monoamine oxidase inhibitors; PD, Parkinson's disease; SD, standard deviation

Table. Baseline characteristics

Results: Overall, 24 patients were recruited and received the LD/CD 500/125 mg regimen (Table). For all daily intakes, the mean total ON-time was 5h 48mins and the mean total OFF-time was 6h 3mins (Figure). The total OFF-time was divided into time-to-ON (2h 52mins) and 'wearing-off' (3h 23mins), which represented 47.3 % and 55.8 % of the total OFF-time, respectively.

Conclusions: This *post-hoc* analysis suggests that nearly half of the overall OFF-time in LD-treated patients with PD and motor fluctuations is time to reach ON-state.

Study supported by Bial.

202

Levodopa Concentration Needed to Attain ON-State in Parkinson's Disease Patients: Post-hoc Study of an Exploratory Trial

Joaquim Ferreira^{1,2}, Werner Poewe³, Olivier Rascol⁴, Fabrizio Stocchi⁵, Angelo Antonini⁶, Joana Moreira⁷, Bruno Guimarães⁷, Jose Rocha⁷

¹Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal;

²CNS – Campus Neurológico, Torres Vedras, Portugal; ³Department of Neurology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Österreich;

⁴Department of Neurosciences and Clinical Pharmacology, University of Toulouse, Toulouse, France; ⁵Department of Neurology, University San Raffaele and IRCCS San Raffaele Pisana, Rome, Italy; ⁶Parkinson and Movement Disorders Unit, Study Center for Neurodegeneration (CESNE), Department of Neurosciences University of Padova, Padua, Italy; ⁷BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Porto, Portugal

Introduction: Motor fluctuations (MF) in levodopa (LD)-treated patients with Parkinson's disease (PD) can be effectively managed by adding catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitors that prolong the effect of LD. Study 203 demonstrated that the COMT inhibitor opicapone (OPC) increases LD systemic exposure, thereby decreasing MF.

Methods: Study 203 was an exploratory, open-label, modified cross-over trial. Participants received LD/carbidopa (CD) 500/125 mg, administered as 5 daily intakes of 100/25 mg every 3 hours for 2 weeks and were then randomised (1:1) to LD/CD 400/100 mg given as 4 or 5 daily intakes plus OPC 50 mg for 2 additional weeks.

Primary endpoint was LD pharmacokinetics (PK) over 12 hours (last daily intake was excluded from PK analysis); 12-hour patient ON/OFF monitoring and 3-O-methyldopa (3-OMD) PK were also evaluated. This *post-hoc* analysis evaluated the relation between LD plasma concentration and ON/OFF periods during the day in patients treated with the LD/CD 500/125 mg regimen before randomisation.

Results: Study 203 included 24 patients, all of whom received the LD/CD 500/125 mg regimen (Table). Despite time-to-ON being similar for all LD/CD intakes, LD plasma concentrations to achieve ON-state increased during the day. Of note, 3-OMD plasma concentrations also increased during the day.

Conclusions: These findings show that, in this study population and for each daily intake, a higher LD plasma concentration is required to achieve ON-state. This may be due to short-term (during the day) habituation of dopamine receptors or the increased levels of 3-OMD, which may compete with LD delivery to the brain.

Study supported by Bial.

	Overall N=24
Male gender, n (%)	13.0 (54.2)
Mean age, years (SD)	62.2 (7.1)
Mean weight, kg (SD)	81.9 (16.0)
Mean height, cm (SD)	167.3 (9.5)
Mean PD duration, years (SD)	6.6 (3.2)
Mean daily OFF-time, hours (SD)	7.3 (1.6)
LD/CD monotherapy or plus other PD drugs excluding DA and MAO-Bi, n (%)	10 (41.7)
Levodopa/carbidopa monotherapy (no other PD drugs), n (%)	7 (29.2)
Patients receiving DA and MAO-Bi* in addition to Levodopa/carbidopa, n (%)	
Levodopa/carbidopa plus DA only	9 (37.5)
Levodopa/carbidopa plus MAO-Bi only	4 (16.7)
Levodopa/carbidopa plus DA & MAO-Bi	1 (4.2)
PD medications given in addition to levodopa/carbidopa, n (%)	17 (70.8)
Pramipexole	6 (35.3)
Selegiline	5 (29.4)
Ropinirole	4 (23.5)
Trihexyphenidyl	3 (17.6)
Amantadine	3 (17.6)

*Some patients were receiving additional PD drugs that were not DA or MAO-Bi
 CD, carbidopa; DA, dopamine agonists; LD, levodopa; MAO-Bi, monoamine oxidase inhibitors; PD, Parkinson's disease; SD, standard deviation

Table 1. Baseline characteristics.

205

Efficacy of Omaveloxolone in Patients with Friedreich's Ataxia: Update of the Delayed-Start Analysis

Wolfgang Nachbauer¹, Sylvia Bösch¹, Martin Delatycki², Paola Giunti³, Caterina Mariotti⁴, Angie Goldsberry⁵, J. Chad Hoyle⁶, Katherine Mathews⁷, Lorenzo Nanetti⁴, Colin Meyer⁵, Susan Perlman⁸, Sub Subramony⁹, George Wilmot¹⁰, Theresa Zesiewicz¹¹

¹Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ²Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Australia; ³University College London Hospital, London, United Kingdom; ⁴IRCCS-Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy; ⁵Reata Pharmaceuticals, Plano, United States; ⁶Ohio State University College of Medicine, Columbus, United States; ⁷University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, United States; ⁸University of California Los Angeles, Los Angeles, United States; ⁹McKnight Brain Institute, University of Florida Health System, Gainesville, United States; ¹⁰Emory University School of Medicine, Atlanta, United States; ¹¹University of South Florida Ataxia Research Center, Tampa, United States

Hintergrund: Friedreich's ataxia (FA) is a rare, degenerative neuromuscular disease with no available therapies. Omaveloxolone (omav), is an activator of the transcription factor, Nrf2. MOXle (NCT02255435) was a 2-part study of the safety and efficacy of omav in patients with FA that included an open-label extension (OLE). MOXle Part 2 showed that omav significantly improved modified FA Rating Scale (mFARS) scores by -2.40 points relative to placebo after 48 weeks of treatment (p=0.014; n=82).

Ziele: The delayed-start study compared mFARS scores at the end of MOXle part 2 with those at 72 weeks in the open-label extension period for patients initially randomized to omaveloxolone versus those initially randomized to placebo.

Fragestellung: To evaluate the persistence of omaveloxolone treatment effect on disease course in FA patients.

Methoden: Patients in both MOXle study parts were eligible to receive omav in the OLE; only patients who participated in Part 2 were included in the Delayed-start analysis. In MOXle Part 2, the full analysis set (FAS) included patients without severe pes cavus. In the FAS, a post-hoc, non-inferiority test was performed to assess if the difference in mFARS change from baseline between the omav and placebo groups at the end of the 48-week placebo-controlled period (MOXle Part 2) was sustained in the delayed-start period (defined as Week 72 in the OLE for the primary endpoint) using a single mixed model repeated measures model with all available data from the MOXle Part 2 and data through Week 144 in the OLE.

Ergebnisse: Seventy-three patients from MOXle Part 2 FAS went on to receive omav in the OLE. This included 34 patients who were originally randomized to omav (i.e., Early-Start group) and 39 patients who were originally randomized to placebo (i.e., Delayed-Start group).

The noninferiority testing demonstrated that the difference in mFARS scores between the Early-Start and Delayed-Start groups observed at the end of MOXle Part 2 (-2.17 ± 1.09 points) was preserved at the end of the delayed-start period (-2.91 ± 1.44 points). Additionally, patients in the Delayed-Start group had an annualized mFARS slope (0.76 ± 0.28 points/year) that was not convergent with the slope for the Early-Start group (0.45 ± 0.63 points/year); both slopes were less than the expected 1 to 2 points per year observed in natural history data.

Schlussfolgerungen: The results of this post-hoc delayed-start analysis showed a persistent effect of early treatment on the disease course that could not be recovered by patients who only received omaveloxolone in the OLE. While treatment benefit was observed in both the Early-Start and Delayed-Start groups, compared with published natural history data, patients who started treatment earlier had a greater benefit over time.

213

Die Rolle der Posturographie bei der Erfassung des Krankheitsprogresses sowie zur Prognoseabschätzung bei der Progressiven Supranukleären Blickparese

Georg Nübling¹, Sabrina Katzdobler¹, Andreas Zwergal¹, Max Würh², Günter U. Höglinger¹, Johannes Levin¹, Stefan Lorenzl³

¹LMU Klinikum Campus Großhadern, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, Ludwig-Maximilians Universität München, München, Deutschland; ³Krankenhaus Agatharied, Klinik für Neurologie, Hausham, Deutschland

Hintergrund: Als primärer Endpunkt klinischer Studien bei der Progressiven Supranukleären Blickparese (PSP) dient in der Regel der Symptomprogress, gemessen mit dem PSP rating scale (PSP-RS). Als sekundäre Endpunkte dienen häufig radiologische oder nuklearmedizinische Untersuchungen wie MR-Volumetrie oder Tau-PET, wohingegen klinische Kernaspekte der Erkrankung wie posturale Instabilität meist nicht mit objektiven Messmethoden erfasst werden.

Ziel: Evaluation der Posturographie als objektives Maß für den Krankheitsprogress sowie zur Prognoseabschätzung bei der PSP.

Methoden: Die Teilnehmer:innen der PROSPERA-Studie zur Untersuchung von Rasagilin im Vergleich zu Placebo bei PSP-Richardson-Syndrom (NCT01187888) unterzogen sich über ein Jahr hinweg an bis zu fünf Zeitpunkten posturographischen Messungen auf einer inerten Aufzeichnungsplattform mit piezoelektrischen Elementen (9281A, Kistler Instruments AG, Winterthur, Schweiz). Die Messungen erfolgten unter zwei Bedingungen (Augen geöffnet (EO), Augen geschlossen (EC)) in aufrechter Standposition bei einer Messdauer von 30 Sekunden. Analysiert wurde die Auslenkung der Körperachse in drei Achsen (total sway path, „SWAY“) sowie der root mean square („RMS“). An klinischen Parametern wurden der PSP-RS, der UPDRS Teil III sowie die absolute Überlebensdauer erfasst, sofern diese in den klinischen Unterlagen verfügbar war. Die Analysen zur Überlebenszeit wurden mittels Kaplan-Meier-Kurven sowie der Cox proportional hazard ratio durchgeführt.

Ergebnisse: Bei 44 Teilnehmern wurden insgesamt 156 posturographische Messungen durchgeführt, wobei von 34 bzw. 22 Patient:innen Folgeuntersuchungen nach 6 bzw. 12 Monaten vorlagen. Daten zur Überlebenszeit waren für 38 Patient:innen verfügbar. Der SWAY, nicht aber der RMS, zeigte einen deutlichen Progress nach 6 (EO $p=0,0014$; EC $p=0,06$) und 12 Monaten (EO $p=0,0004$; EC $p=0,023$). Für den SWAY als potenziellen Endpunkt einer interventionellen Studie ließ sich hieraus eine Stichprobengröße von 146 Proband:innen pro Behandlungsgruppe errechnen, um einen 50 %igen Behandlungseffekt erfassen zu können. Bei Studienbeginn korrelierte der SWAY mit dem UPDRS Teil III, nicht jedoch mit den PSP-RS. Darüber hinaus sagten die RMS-Scores das Gesamtüberleben voraus (EO: Hazard Ratio 1,098 (1,030-1,162) EC: Hazard Ratio 1,001 (1,000-1,001)).

Schlussfolgerungen: Die Posturographie ermöglicht eine objektive Erfassung des Symptomprogresses der Stabilität bei der PSP (Richardson Syndrom). Als Endpunkt interventioneller Studien wären jedoch relativ große Behandlungsgruppen nötig, um therapeutische Effekte zu erkennen, sodass die Methode eher als sekundärer Endpunkt geeignet scheint. Die fehlende Korrelation zwischen PSP-RS und SWAY ist höchstwahrscheinlich auf die strengen Einschlusskriterien der PROSPERA-Studie zurückzuführen, die zu einer geringen Varianz des PSP-RS bei Studienbeginn führten. Interessanterweise korrelierte der RMS, nicht jedoch der SWAY, mit dem Gesamtüberleben.

217

Das Anti-IgLON5-Syndrom – eine Kasuistik

Lucie de Azevedo¹, Thomas Grüter², Nikolaus Schmidt¹, Johannes Wöhrle¹

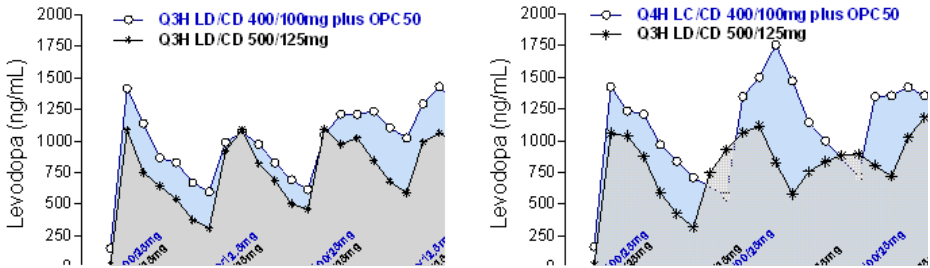
¹Katholisches Klinikum Koblenz, Neurologie und Stroke Unit, Koblenz, Deutschland; ²Universitätsklinik für Neurologie, St. Josef Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Auch, wenn eine klinische Heterogenität des Anti-IgLON5-Syndroms mittlerweile bekannt ist, so können doch die Hauptsymptome unter der Trias Bulbärsymptomatik, Bewegungs- und Schlafstörungen subsumiert werden. Die nachfolgende Kasuistik soll die dynamische Manifestation demonstrieren.

Kasuistik: Eine 78-jährige Patientin stellte sich aufgrund einer linksseitigen Abduzensparese vor. In der neurologischen Untersuchung fiel ein Ausfall der Bulbusabduktion mit horizontalen, ungekreuzten Doppelbildern sowie deren Zunahme beim Blick zur linken Seite auf. Weiter ein leicht ataktischer und unsicherer Gang, weshalb sie dadurch in letzter Zeit häufig gestürzt sei. Anamnestisch wurde auch von einer neuen Ein- und Durchschlafstörung mit Parasomnien berichtet. Es konnte weder in der cerebralen MRT eine Akutpathologie detektiert werden, noch zeigte sich die weiterführende Diagnostik (inkl. Duplexsonografie der hirnversorgenden Gefäße, EEG, EMG) wegweisend. Eine Lumbalpunktion lehnte die Patientin ab. Ein Diabetes mellitus war nicht nachweisbar.

Bereits zwei Monate später kam es zu einer klinischen Verschlechterung mit einer Dysphagie, linksseitiger brachiofazialer choreatiformer Bewegungsstörung, Faszikulationen an den Extremitäten sowie nun imperativen Schlafattacken am Tag. Das Gangbild war breitbasig und unsicher. Der Epworth Sleepiness Scale erbrachte einen grenzwertigen Befund mit neun Punkten. Eine Polysomnographie zeigte ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom mit Schlafapnoe-Phasen. Der Montreal-Cognitive-Assessment erbrachte ein mild cognitive impairment bei nun distanzgeminderter und gereizter Patientin. Nun willigte die Patientin in eine Lumbalpunktion ein. Auffällig war ein erhöhtes Liquorprotein (673 mg/l) ohne Pleozytose, eine Schrankenstörung (Albumin-Quotient 11,53, Liquor-IgA- 2,73 und IgG-Index 5,4) sowie erhöhter Plasmablastenanteil (CD 19+:16 %). Positiv nachgewiesen wurden IgLON 5-Antikörper im Serum (1:3200) und Liquor (1:320) bei altersentsprechenden NFL-Werten (25,90 pg). Auch wies die Patientin die genetischen Determinanten HLA-DRB1*10:01 und HLA-DQB1*05:01 auf.

Unter hochdosierter Steroidpulstherapie kam es zu einer transienten klinischen Besserung, die sich zwei Monate später mit einer verstärkten Dysphagie und Dysphonie verschlechterte. Unter der Therapie mit Rituximab wurde ein stabiles Niveau erreicht.



Schlussfolgerungen: Gleichwohl eine Assoziation zwischen HLA-DRB1*10:01 und HLA-DQB1*05:01 besteht und damit eine autoimmune Genese anzunehmen ist, sind primäre virale Infektionen als Auslöser Gegenstand der Diskussion (1,2). Post-mortale Analysen zeigten eine Deposition von hyperphosphoryliertem Tau, vornehmlich im Tegmentum des Hirnstamms und des Hypothalamus, wodurch sich Bulbärsyndrome als häufigste Symptome bei der Anti-IgLON5-AK-Erkrankung erklären ließen. Daneben sind Bewegungsstörungen meist der Grund, welcher zu einer erstmaligen neurologischen Konsultation führt (3).

Hier sollte neben einer ausführlichen körperlichen Untersuchung auch eine Eigen- und Fremdanamnese bezüglich Schlafstörungen erhoben werden, sodass bei Vorliegen der Trias mit Bulbärsymptomatik, Bewegungs- und Schlafstörung frühzeitig weitere Diagnostik, sowie bei Nachweis der Antikörper umgehend eine Therapie eingeleitet werden kann. Dies ist insoweit von Bedeutung, da im Laufe der Erkrankung eine Internalisierung des IgLON5-Adhäsionsmoleküls stattfindet und irreversible neurodegenerative Prozesse ablaufen. Somit verbessert eine zeitnahe Therapie Outcome sowie Überlebenszeit (4).

Literatur:

1. Madetko N et al (2022) Anti-IgLON5 Disease – The Current State of Knowledge Front. Immunol. 13:852215. doi: 10.3389/fimmu.2022.852215
2. Wang Y et al Improvement in Mild Anti-IgLON5 Encephalopathy Without Immunotherapy: A Case Report. BMC Neurol (2021) 21(1):120. doi: 10.1186/s12883-021-02145-4
3. Gaig C et al (2017) Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. Neurology 88:1736–1743. doi: 10.1212/WNL.0000000000003887
4. Grüter T et al (2022) Clinical, serological and genetic predictors of response to immunotherapy in anti-IgLON5 disease. Brain <https://doi.org/10.1093/brain/awac090>

Subthalamic modulation of action adaptation in Parkinson's disease.

Damian Herz^{1,2}, Manuel Bange¹, Gabriel Gonzalez Escamilla¹, Miriam Auer¹, Muthuraman Muthuraman^{1,3}, Martin Glaser¹, Rafal Bogacz², Alek Pogosyan², Huiling Tan², Sergiu Groppa¹, Peter Brown²
¹Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland; ²MRC Brain Network Dynamics Unit at the University of Oxford, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford, United Kingdom; ³Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Background and scientific question: Adapting actions to changing goals and environments is central to intelligent behavior. There is evidence that the basal ganglia play a crucial role in reinforcing or adapting actions depending on their outcome. However, the corresponding electrophysiological correlates in the basal ganglia and the extent to which these causally contribute to action adaptation in humans is unclear.

This is particularly important, because electrical deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN), a core area of the basal ganglia, is an established treatment for Parkinson's disease (PD).

Methods: We recorded electrophysiological activity and applied bursts of electrical stimulation to the STN in sixteen patients with PD on medication using temporarily externalized DBS electrodes. Patients as well as sixteen age- and gender-matched healthy participants were instructed to produce forces as close as possible to a target force to collect a maximum number of points. The target force changed over trials without being explicitly shown on the screen so that participants had to infer target force based on the feedback they received after each movement.

Results: Patients and healthy participants were able to adapt their force according to the feedback they received ($P < 0.001$). At the neural level, decreases in subthalamic beta (13-30 Hz) activity reflected poorer outcomes and stronger action adaptation in two distinct time windows ($P_{\text{cluster-corrected}} < 0.05$). Stimulation of the STN reduced beta activity and led to stronger action adaptation if applied within the time windows when subthalamic activity reflected action outcomes and adaptation ($P_{\text{cluster-corrected}} < 0.05$). The more the stimulation volume was connected to motor cortex, the stronger was this behavioral effect ($P_{\text{corrected}} = 0.037$).

Conclusion: These results suggest that dynamic modulation of the STN and interconnected cortical areas facilitates adaptive behaviour, which could be leveraged in adaptive DBS approaches.

307

Direct utility of natural history data in analysis of clinical trials: Propensity matched comparison of MOXle Extension to FA-COMS patients as an assessment of the efficacy of Omapixeloxolone in Friedreich ataxia

Wolfgang Nachbauer¹, David R Lynch², Angie Goldsberry³, Christian Rummey⁴, Jennifer Farmer⁵, Sylvia Bösch¹, Martin Delatycki⁶, Paola Giunti⁷, J. Chad Hoyle⁸, Katherine Mathews⁹, Lorenzo Nanetti¹⁰, Susan Perlman¹¹, Sub Subramony¹², George Wilmot¹³, Theresa Zesiewicz¹⁴, Lisa Weissfeld¹⁵, Colin Meyer³

¹Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ²Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, United States; ³Reata Pharmaceuticals, Plano, United States; ⁴Clinical Data Science GmbH, Basel, Schweiz; ⁵Friedreich Ataxia Research Alliance, Downingtown, United States; ⁶Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Australia; ⁷University College London Hospital, London, United Kingdom; ⁸Ohio State University College of Medicine, Columbus, United States; ⁹University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, United States; ¹⁰IRCCS-Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy; ¹¹University of California Los Angeles, Los Angeles, United States; ¹²McKnight Brain Institute, University of Florida Health System, Gainesville, United States; ¹³Emory University School of Medicine, Atlanta, United States; ¹⁴University of South Florida Ataxia Research Center, Tampa, United States; ¹⁵WCG-Statistics Collaborative, Washington, United States

Background: Friedreich ataxia (FA) is a progressive, rare, genetic disorder affecting an estimated 4000 patients in the USA and 15,000 globally. Omapixeloxolone is an Nrf2 activator and has been shown to improve mitochondrial function in FA cellular models.

Aims: The natural history of Friedreich Ataxia (FA) is being investigated in a multi-center longitudinal study designated as the Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study (FA-COMS). Natural history studies may provide control populations for interventional studies.

Question: To understand the utility of this natural history dataset in analysis of clinical trials, we performed a propensity-matched comparison of the data from the open-label MOXle Extension (omapixeloxolone) with that from FA-COMS.

Methods: All MOXle Extension patients who had at least one post-baseline assessment were matched to FA-COMS patients using logistic regression to estimate propensity scores based on multiple covariates: sex, baseline age, age of FA onset, baseline modified Friedreich Ataxia Rating scale (mFARS) score, and baseline gait score. Selection of covariates was based on clinical relevance (i.e., factors considered prognostic for disease progression) and availability. The change from baseline in mFARS at Year 3 for the MOXle Extension patients compared to the matched FA-COMS patients was analyzed as the primary efficacy endpoint using mixed model repeated measures analysis.

Results: Data from the MOXle Extension show that omapixeloxolone provided persistent benefit over three years when compared to an untreated, rigorously matched cohort from FA-COMS. At each year, and in all analysis populations, patients in the MOXle Extension experienced a smaller change from baseline in mFARS score than the matched FA-COMS patients. In the Primary Pooled Population (136 patients in each group) by Year 3, patients in the FA-COMS matched set progressed 6.6 points whereas patients treated with omapixeloxolone in MOXle Extension progressed 3 points (difference = -3.6; nominal p value = 0.0001). Thus, progression in mFARS was slowed by 55 % with omapixeloxolone treatment relative to the patients in the FA-COMS data set.

Conclusions: These results suggest a clinically meaningful slowing of FA progression with omapixeloxolone, and consequently detail how propensity-matched analysis may contribute to the understanding of the effects of therapeutic agents. This supports the potential value of the FA-COMS dataset in the evaluation of FA clinical trials.

Keine Modulation klinischer Phänomene und der Wahrnehmungs-Handlungs-Integration durch parietale repetitive transkranielle Magnetstimulation bei Patient*innen mit Gilles de la Tourette Syndrom

Theresa Paulus^{1,2}, Annik Lundie¹, Lynn Wernecke¹, Julia Friedrich¹, Julius Verrel¹, Tina Rawish¹, Anne Weißbach^{1,3}, Christian Frings⁴, Christian Beste^{5,6,7}, Tobias Bäumer¹, Alexander Münchau¹

¹Universität zu Lübeck, Institut für Systemische Motorikforschung, Lübeck, Deutschland; ²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland; ³Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland; ⁴Universität Trier, Department of Cognitive Psychology, Trier, Deutschland; ⁵Technische Universität Dresden Medizinische Fakultät, Cognitive Neurophysiology, Dresden, Deutschland; ⁶Technische Universität Dresden Medizinische Fakultät, Neuropsychology Centre, Dresden, Deutschland; ⁷Shandong Normal University, Faculty of Psychology, Cognitive Psychology, Jinan, China

Hintergrund: Studienergebnisse belegen eine verstärkte Wahrnehmungs-Handlungs-Kopplung (*Perception-Action-Binding*) bei Patient*innen mit Gilles de la Tourette Syndrom (GTS), die mit der Tic-Frequenz korrelierte. Begleitende EEG-Messungen zeigten Aktivitätsänderungen im linken inferioren parietalen Kortex, dem Brodmann Areal 40 (BA40). Diese und auch weitere Studienergebnisse weisen darauf hin, dass das BA40 bei Patient*innen mit GTS einen attraktiven Stimulationsort für nicht-invasive Hirnstimulation darstellt.

Ziel: Ziel dieser Studie war es, die Effekte von 1Hz repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) über dem BA40 auf die Tic-Symptomatik sowie Wahrnehmungs-Handlungs-Kopplung bei Patient*innen mit GTS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen zu untersuchen.

Fragestellung: Werden bei Patient*innen mit GTS durch inhibitorische 1Hz rTMS über dem linken BA40 - verglichen mit einer Sham-Stimulation - die Tic-Symptomatik und Wahrnehmungs-Handlungs-Integration moduliert?

Methoden: 29 erwachsene Patient*innen mit GTS (Altersdurchschnitt: 30.3 ± 9.8 Jahre; weiblich n=13) und 29 alters- und geschlechtsentsprechende Kontrollpersonen (Altersdurchschnitt: 30.7 ± 10.2 Jahre; weiblich n=13) absolvierten ein ausführliches klinisches Assessment sowie zwei rTMS-Messungen (rTMS, Sham-Stimulation) mit einem Abstand von mindestens einer Woche in pseudorandomisierter Reihenfolge im ausgeglichenen Verhältnis. In jeder Sitzung wurden 1200 Impulse (1Hz, 20 Minuten) mit einer Stimulationsintensität von 120 % (rTMS) oder 40 % (Sham) der individuellen motorischen Ruheschwelle über dem linken BA40 (MNI Koordinaten x = -48; y = -34; z = 36) appliziert.

Um die rTMS-Effekte auf die Tic-Symptome zu untersuchen, wurde vor und nach jeder Stimulation ein standardisiertes 10-minütiges Video anhand des Rush-Video-Protokolls aufgenommen. Zwei unabhängige Untersucher*innen bewerteten diese anhand der *Modified Rush Video-Based Tic Rating Scale* und ermittelten ergänzend die Anzahl der motorischen Tics pro Minute (Tics/Minute). Zur Untersuchung der rTMS-Effekte auf die Wahrnehmungs-Handlungs-Integration absolvierten die Proband*innen jeweils im Anschluss an die Stimulation ein visuell-motorisches Reiz-Reaktions-Paradigma. Erfasst wurden Reaktionszeiten, Antwortgenauigkeit sowie die *Binding*-Effekte (inkompatible minus kompatible Bedingungen) für beide Parameter.

Ergebnisse: Es zeigten sich hinsichtlich der Reaktionszeit sowie der Antwortgenauigkeit keine Gruppenunterschiede im *Perception-Action-Binding* (Abb. 1) nach rTMS (Reaktionszeit: p=0.136, Genauigkeit: p=0.906) oder nach Sham-Stimulation (Reaktionszeit: p=0.684, Genauigkeit: p=0.348). Beim Vergleich der beiden Stimulationsarten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im *Perception-Action-Binding* in der Patientengruppe (Reaktionszeit: p=0.270, Genauigkeit: p=0.514) oder der Kontrollgruppe (Reaktionszeit: p=0.821, Genauigkeit: p=0.294).

Des Weiteren konnten bei Patient*innen mit GTS keine signifikanten Effekte auf die Rush-Variablen nach der rTMS (p>0.65 für alle Rush-Variablen) und der Sham-Stimulation (p>0.28 für alle Rush-Variablen) nachgewiesen werden. Es gab keinen Unterschied beim Vergleich der Effekte der beiden Stimulationsarten (p>0.46 für alle Rush-Variablen). Abb. 2 zeigt die Mittelwerte der Variablen „Tics/Minute“ und „Rush Gesamtscore“.

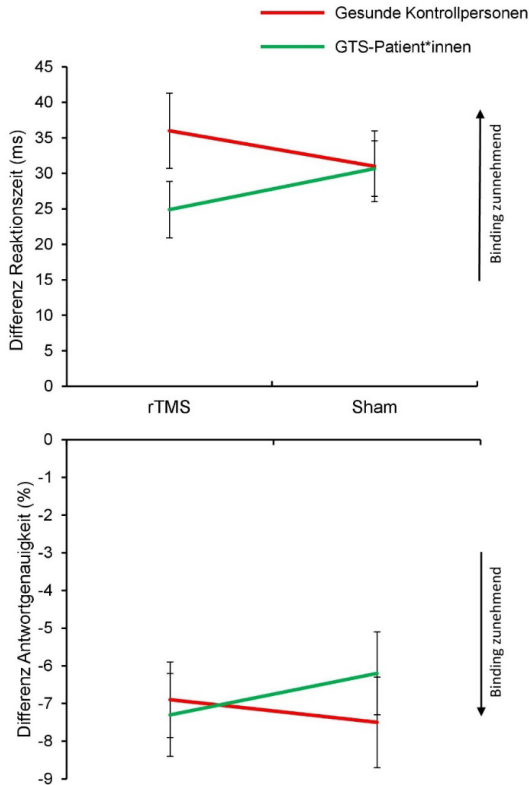


Abb. 1: Mittelwerte der Binding-Effekte (inkompatibel minus kompatibel) für die Daten der Reaktionszeit (oben) und Antwortgenauigkeit (unten) bei der rTMS und der Sham-Stimulation für Patient*innen mit GTS und gesunde Kontrollpersonen. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

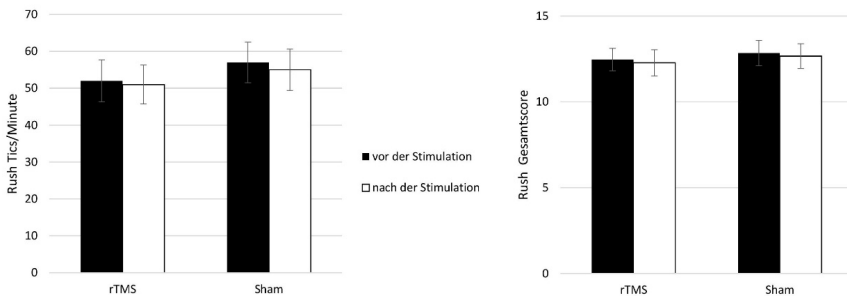


Abb. 2: Mittelwerte der Variablen „Tics/Minute“ (links) und „Rush Gesamtscore“ (rechts) vor und nach der rTMS und der Sham-Stimulation für Patient*innen mit GTS. Die Fehlerbalken geben den Standardfehler des Mittelwertes an.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass - unter der Verwendung der hier genannten Parameter - das linke BA40 keinen effektiven Stimulationsort für eine rTMS darstellt, um Tic-Symptome und das *Perception-Action-Binding* bei Patient*innen mit GTS zu modulieren.

350

Clinic Versus Home Dose Optimization of Apomorphine Sublingual Film in Parkinson's Disease: Cross-Study Comparison of Safety

Jan Kassubek¹, Stuart Isaacson², Rajesh Pahwa³, Eric Pappert⁴, Stacy Wu⁵, Carmen Denecke-Muhr⁶

¹University of Ulm, Ulm, Deutschland; ²Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, Boca Raton, United States; ³University of Kansas Medical Center, Kansas City, United States; ⁴Neurology Associates, San Antonio, United States; ⁵Sunovion Pharmaceuticals Inc., Marlborough, United States; ⁶BIAL – Portela & Ca S.A., Porto, Portugal

Objective: To compare the safety profile of clinic versus home dose optimization of apomorphine sublingual film (SL-APO) in patients with Parkinson's disease experiencing OFF episodes.

Background: In previous SL-APO clinical studies, both initiation and dose optimization were performed entirely in a clinical setting to assess tolerability, including potential orthostatic hypotension-related syncope.

Methods: In the SL-APO pivotal study, both open-label dose initiation and optimization (10–35 mg; 5-mg increments) occurred entirely in clinic [1]. In a separate crossover study comparing SL-APO and subcutaneous apomorphine, both drugs were initiated and optimized sequentially in a random fashion (randomized to SL-APO first, n=57) [2]. SL-APO was initiated at 10 mg in a clinical setting, while dose optimization (15–30 mg; 5-mg increments) could continue at home without direct supervision (performed by 81 % of patients) until the patient felt an optimal response was achieved; optimal dose was confirmed by the investigator in clinic. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) reported during dose optimization of each study are presented.

Results: Comparable percentages of patients in the pivotal (N=141) and crossover (N=102) studies reported ≥ 1 TEAE (58 % vs 63 %, respectively) during SL-APO dose optimization. A higher percentage of pivotal study patients versus crossover study patients reported severe TEAEs (9 % vs 2 %) and TEAEs leading to drug withdrawal (9 % vs 4 %). Fewer patients experienced orthostatic hypotension in the pivotal study versus the crossover study (1 % vs 4 %). Presyncope and syncope were experienced by 1 % of patients each in the pivotal study and by no crossover study patients. Nausea was the most frequently reported TEAE in the pivotal (21 %) and crossover studies (31 %) and the most frequent TEAE leading to drug withdrawal, with a similar incidence in both studies (2.1 % vs 2 %, respectively). Comparable percentages of patients in both the pivotal and crossover studies reported dizziness, somnolence, and fatigue. Fewer pivotal study versus crossover study patients reported dyskinesia.

Conclusions: After initiation in clinic, data from the pivotal and crossover studies suggest that the safety profile of SL-APO home dose optimization is comparable to clinic dose optimization.

References:

1. Olanow et al., *Lancet Neurol.* 2020;19(2):135-144.
- Rascol et al. *Mov Disord.* 2022;37(suppl 1);abst 760 - poster

375

Apomorphine Sublingual Film for OFF episodes in PD: Impact on Orthostatic Hypotension during Dose-Optimization

Wolfgang Jost¹, Miguel Coelho², Miguel Fonseca³, Guillermo Castilla³, Diogo Magalhães³, Carmen Denecke-Muhr³
¹Parkinson Klinik-Ortenau, Wolfach, Deutschland; ²Neurological Clinical Research Unit, Instituto de Medicina Molecular, Hospital Santa Maria, Lisbon, Portugal; ³BIAL – Portela & Ca S.A., Porto, Portugal

Objective: To assess the occurrence of orthostatic hypotension (OH) during apomorphine sublingual film (SL-APO) dose-optimization in patients with Parkinson's disease (PwPD).

Background: SL-APO has been shown to be an effective and generally well-tolerated on-demand treatment for OFF episodes in PwPD [1,2]. Several dopamine agonists have been associated with orthostatic hypotension.

Methods: In two pivotal trials (CTH-300 and CTH-302) SL-APO was optimized in PwPD and OFF episodes to obtain an effective and tolerable dose. Patients' blood pressure was measured before and 1h after SL-APO intake when they visited clinics during the dose-optimization phase. We post-hoc analyzed OH-related treatment-emergent adverse events (TEAEs), BP readings, and their co-occurrence.

Results: At 652 dose-optimization visits from 240 patients, mean BP readings before and after SL-APO intake were comparable. In these visits, the frequency of OH appearing after SL-APO intake was similar to the frequency of OH occurring at pre-dosing only. Correspondingly, visits with reported OH-related TEAEs (5.4 % of total visits) were accompanied by OH, based on BP readings, at a comparable frequency before and after SL-APO intake only (see Table).

	Pre-dose	Post-dose
Supine BP ($\mu\pm$ SEM, mmHg)	138.7 \pm 0.7 mmHg systolic BP, 81.5 \pm 0.4 mmHg diastolic BP	139.7 \pm 0.8 mmHg systolic BP, 82.0 \pm 0.4 mmHg diastolic BP
Standing BP ($\mu\pm$ SEM, mmHg)	135.0 \pm 0.7 mmHg systolic BP, 81.9 \pm 0.4 mmHg diastolic BP	136.4 \pm 0.8 mmHg systolic BP, 82.7 \pm 0.5 mmHg diastolic BP
Difference between standing and supine BP ($\mu\pm$ SEM, mmHg)	-3.6 \pm 0.5 mmHg systolic BP, 0.5 \pm 0.3 mmHg diastolic BP	-3.3 \pm 0.5 mmHg systolic BP, 0.7 \pm 0.3 mmHg diastolic BP
visits with OH based on BP readings (n, %)	52/652, 8.0%*	51/652, 7.8%**
visits with OH-related AE and OH based on BP readings (n, %)	4/652, 0.6%*	5/652, 0.8%**

*considered when OH occurred only at pre-dose and not at post-dose

**considered when OH occurred only at post-dose and not at pre-dose

Table. Results.

Conclusion: Overall, SL-APO did not affect general BP readings nor the frequency of OH as assessed by those readings during dose-optimization at in-clinic visits (co-occurring with or without reported OH-related TEAEs).

References:

1. Olanow et al., Lancet Neurol. 2020;19(2):135-144
2. Stocchi et al., Mov Disord 2022;37(Suppl 1, abstract 781).

Disclosure: This study has been supported by BIAL - Portela & C³, S.A.

Alpha-Synuclein-Nachweis mittels Real-Time Quaking-induced Conversion (RT-QuIC) in Hautbiopsien von Patienten mit M. Parkinson und Multisystematrophie

Celine Panzer¹, Anastasia Kuzkina^{1,2}, Jens Volkmann¹, Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹

¹Neurologische Klinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland; ²Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Boston, United States

Hintergrund: Bisher fehlt ein zuverlässiger Biomarker für Synucleinopathien, wodurch die Differentialdiagnostik zwischen M. Parkinson (PD) und Multisystematrophie (MSA) weiterhin schwierig ist. Frühere Studien haben gezeigt, dass α -Synuclein (α -Syn) nicht nur im zentralen Nervensystem, sondern auch wenig invasiv in der Haut detektierbar ist. Die RT-QuIC ist ein Aggregationsassay, mit dem kleinste Mengen von aggregiertem α -Syn durch ein Fluoreszenzsignal sichtbar gemacht werden, indem durch Zugabe von rekombinantem α -Syn zu vorhandenen Aggregaten und Schütteln weitere Aggregate in detektierbarer Menge entstehen. Es ist bekannt, dass sich die Aggregationseigenschaften von α -Syn bei MSA und PD unterscheiden, was die Differentialdiagnose ermöglichen könnte.

Ziele: Charakterisierung der dermalen α -Syn-Pathologie in Synucleinopathien als potentielles differentialdiagnostisches Tool.

Fragestellung: Eignet sich der dermale Nachweis von α -Syn mittels RT-QuIC zur differentialdiagnostischen Unterscheidung zwischen PD und MSA?

Methoden: Wir haben 39 Patienten mit PD, 17 mit klinischer Diagnose einer MSA, 9 mit progressiver supranukleärer Blickparese (PSP) und 26 Kontrollpersonen rekrutiert. Von allen wurden 5mm-Hautbiopsien vom Oberschenkel sowie vom Rücken (Th10) und Nacken (C7) entnommen. Die Proben wurden schockgefroren und anschließend bei -80°C aufbewahrt. Zu 5 %-Hautlysaten in einer Endverdünnung von 1:500 wurde der RT-QuIC-Reaktionspuffer (0,1 M PIPES, 500 μM NaCl, 20 μM Thioflavin T (ThT), 1 mg/ml rekombinantes α -Syn) gegeben. Der Probenansatz wurde für 80 Stunden unter einminütigem periodischem Schütteln alle 15 Minuten inkubiert. Die ThT-Fluoreszenz wurde alle 45 Minuten gemessen. Proben zählten als positiv, sobald 3 oder mehr Replikate mindestens 10 % der maximalen Fluoreszenz innerhalb der ersten 70h Inkubation erreichten. Studienteilnehmende wurden als positiv erachtet, wenn mindestens eine Biopsiestelle positiv war. Im Anschluss wurden die RT-QuIC-Produkte zusätzlich mit je 100 $\mu\text{g/ml}$ Proteinase K (PK) verdaut und die α -Syn-Fragmente im Western Blot dargestellt.

Ergebnisse: Bei 30 von 39 PD-Patienten (77 %) zeigte sich eine positive RT-QuIC der Hautbiopsie. α -Syn -Aggregation konnte bei 11 von 17 MSA-Patienten (65 %) nachgewiesen werden, wobei sich bei 10 Patienten ein im Vergleich zu PD verändertes Aggregationsprofil mit niedrigerem maximalen Fluoreszenzlevel zeigte ($p < 0.001$). Bei 8 von 9 PSP-Patienten war die RT-QuIC negativ. Ein positives Ergebnis wurde bei 3 von 26 (11 %) Kontrollpatienten gefunden.

Nach dem PK-Verdau konnten im Western Blot Fragmente unterschiedlichen Molekulargewichts bei MSA und PD nachgewiesen werden. Bei Kontrollpatienten zeigte sich kein restliches α -Syn nach PK-Verdau mehr.

Schlussfolgerungen: Mittels RT-QuIC aus Hautbiopsien können Patienten mit PD bzw. MSA mit guter bis moderater Sensitivität und Spezifität identifiziert werden. Dabei unterscheiden sich die Aggregationseigenschaften des α -Syn zwischen PD und MSA, was anhand einer flacheren Fluoreszenzkurve bei MSA und Unterschieden hinsichtlich der PK-Resistenz des Aggregationsproduktes im Western Blot zwischen MSA- und PD-stammenden Proben sichtbar wird.

385

Long-Term Safety and Efficacy of Apomorphine Sublingual Film for “OFF” Episodes in Parkinson’s Disease

Stewart A. Factor¹, William G. Ondo², Stuart Isaacson³, Ian Zhang⁴, Eric Pappert⁴, Bradford Navia⁴

¹Emory University, Atlanta, Georgia, United States; ²Methodist Neurological Institute, Houston, Texas, United States;

³Parkinson’s Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, Boca Raton, Florida, United States; ⁴Sunovion Pharmaceuticals Inc., Marlborough, Massachusetts, United States

Objective: Evaluate long-term safety (LTS), tolerability, and efficacy of apomorphine sublingual film (APL) for on-demand treatment of “OFF” episodes in patients with Parkinson’s disease (PD).

Background: In a 12-wk pivotal study, APL was efficacious and generally well tolerated for treatment of “OFF” episodes in PD.

Methods: An ongoing, open-label, Phase 3 study (NCT02542696) enrolled patients with PD (new or rollover from prior studies) and “OFF” episodes while on stable PD medications. APL dose titration occurred in patients who were “OFF” to determine the effective and tolerable dose (10–35 mg; 5-mg increments) that converted them to FULL “ON” within 45 min. In the LTS phase, patients self-administered their titrated APL dose for up to 5 “OFF” episodes/d. Endpoints included TEAEs in the LTS phase (primary), change from predose in MDS-UPDRS Part III or Part IV score, percentage of patients with self-rated FULL “ON” within 30 min postdose at in-office visits or by home diary, and Clinical and Patient Global Impression of Improvement (CGI-I, PGI-I) at wks 24, 36, and 48.

Results: This analysis (data cut 30Sep2020) evaluated 397 patients who received ≥ 1 APL dose (40 %, 24 %, and 11 % for >6 , >12 , and >24 mos) during the LTS phase; 65 % of patients were titrated to FULL “ON” at 10–20 mg (most common: 15 mg). TEAEs occurred in 84 % of patients, most (58 %) were mild, and the most common (>5 %) were nausea (21 %), fall (8 %), oral mucosal erythema (7 %), somnolence (7 %), dizziness, dyskinesia, fatigue, lip swelling, mouth ulceration, and yawning (6 % each). TEAEs leading to discontinuation occurred in 35 % of patients; the most common (>5 %) was nausea (6 %). Deaths occurred in 5 patients during the LTS phase; none were drug related. At wk 24, changes from predose in mean MDS-UPDRS Part III scores at 15, 30, and 60 min postdose were – 13.9, –21.4, and –20.2 points, respectively. Similar results were observed at wks 36 and 48. Patient-rated FULL “ON” was observed in 76–83 % of patients within 30 min postdose through 48 wks. The majority of patients demonstrated improved CGI-I (61–69 %) and PGI-I (63–65 %) responses, and the majority achieved FULL “ON” responses by home diary (81– 89 %) without troublesome dyskinesia through 48 wks.

Conclusions: Interim results up to 48 wks showed that repeated and chronic use of apomorphine sublingual film is well tolerated and effective as an on-demand treatment for “OFF” episodes in patients with PD.

Design of a time-to-event study in GBA Parkinson's Disease patients: Efficacy and safety of BIA 28- 6156, an allosteric activator of beta-glucocerebrosidase (GCase)

Luís Magalhães¹, Miguel Fonseca¹, Guillermo Castilla¹, Raquel Costa¹, David K. Simon², Jörg Holenz¹, Nuno Mendonça¹
¹Bial – Portela & Ca, S.A., Coronado, Porto, Portugal; ²Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School, Boston, United States

Objective: To assess the efficacy of BIA 28-6156 in delaying clinically meaningful motor progression in PD patients who have a PD-risk associated variant in the GBA1 gene. Safety and tolerability of BIA 28-6156 also will be investigated.

Background: Heterozygous GBA1 pathogenic variants are the most common genetic risk factor for PD, accounting for 5-15 % of PD patients. On average, GBA-PD patients present a clinically distinct course with an earlier age of onset and higher rate of disease progression with faster cognitive impairment as compared with idiopathic PD patients [1]. Data from previous studies with BIA 28-6156, an allosteric activator of the enzyme GCase, in GBA-PD patients are consistent with GCase activation [2].

Methods: Phase 2, multicenter, randomized, double-blind (DB), placebo-controlled study, with Part A (genetic screening) and Part B (DB treatment up to 78 weeks). Approximately 237 genetically confirmed GBA-PD adult patients will be randomized in a 1:1:1 allocation ratio to BIA 28-6156 10 mg/day, BIA 28-6156 60 mg/day, or matching placebo. Clinical diagnosis of PD for at least 1 to 7 years, a modified H&Y score ≤ 2.5 , and a MoCA score ≥ 22 are required for inclusion. Patients must be receiving a stable dose of PD medication for at least 30 days before screening (Part B) and will continue receiving usual PD medications throughout the study. Patients with a LRRK2 pathogenic variant will not be eligible to participate.

Results: Primary endpoint is time from baseline to first clinically meaningful progression on motor aspects of experiences of daily living, as assessed by ≥ 2 -points increase in MDS-UPDRS Part II and no improvement (≥ 0 -points) in MDS-UPDRS Part III. Secondary endpoints include safety, tolerability, time from baseline to first increase of ≥ 5 -points in MDS-UPDRS Part III, worsening on the CGI-C, PGI-C and first LEDD increase. Change from baseline to Week 78 in the MDS-UPDRS Parts I-IV, modified H&Y scale, PD-CRS score, PDQ-39 and EQ-5D-5L scores will be investigated.

Conclusions: This time-to-event study will evaluate the efficacy and safety of a once-daily GCase activator, BIA 28-6156, as a disease-modifying therapy for GBA-PD patients.

International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders | Deadline March 15th, 2023

References:

1. Smith L.; Schapira, A.H.V., Cells. 2022;11,1261.
2. ADPD, Abstract 524A, A 28-day dosing trial of the glucocerebrosidase allosteric activator LTI- 291 in GBA-PD.

403

Integrated safety analysis of BIA-28-6156 phase 1 clinical trials (a novel allosteric activator of beta-glucocerebrosidase)

Luis Guedes¹, Dana Hilt², Miguel Fonseca¹, Isa Peixoto¹, Helena Gama¹
¹BIAL- Portela & Ca, S.A., Porto, Portugal; ²Bial Biotech, Porto, Portugal

Objective: To describe the safety profile and tolerability of BIA-28-6156 observed during phase 1 clinical trials.

Background: BIA-28-6156 is a novel allosteric activator of beta-glucocerebrosidase (GCCase) that is being developed for the proposed indication of treatment of Parkinson’s disease (PD) in patients with a mutation in the β-glucocerebrosidase (GBA1) gene (GBA-PD). Heterozygous mutations in GBA1 are recognized as the most frequent PD genetic risk. [1]

Methods: This was a post-hoc analysis of safety data from the completed phase 1 clinical trials in healthy subjects and GBA-PD patients. A total of 9 studies with BIA-28-6156 in single and multiple doses, ranging from 3mg to 150mg, were included. Adverse events were coded according to the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) 25.1 version and assessed by causality and seriousness. Treatment emergent adverse events (TEAEs) were tabulated and summarized according to System Organ Class (SOC) and preferred terms (PT) within each SOC.

Results: Cumulative clinical safety data from 327 subjects (264 BIA-28-6156; 63 Placebo) was collected. 216 (66,1 %) subjects were male, and average age was 47,8 years (± 16,9). Among the subjects who received BIA 28-6156, 222 (84,1 %) were healthy subjects and 42 (15,9 %) were GBA-PD patients. Most of these (134; 50,8 %) were exposed to a dose of 60 mg of BIA-28-6156.

In the overall safety population, a total of 170 (52,0 %) subjects reported at least one TEAE; 48 (18,2 %) subjects reported at least one event considered to be related to BIA-28-6156.

The SOC Nervous System Disorders was the most representative (BIA-28-6156: 23,5 % vs. Placebo: 15,9 %), followed by General disorders and administration site conditions (16,3 % vs. 28,6 %), and Musculoskeletal and connective tissue disorders (14,0 % vs. 11,1 %) [Table 1].

MedDRA preferred term	Placebo		BIA 28	
	(N=63)		(N=264)	
Any TEAE	n	(%)	30	140
	e		47	53,0
	n	(%)	373	
<i>Nervous system disorders</i>	10	(15,9%)	62	(23,5%)
<i>General disorders and administration site conditions</i>	18	(28,6%)	43	(16,3%)
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	7	(11,1%)	37	(14,0%)
<i>Gastrointestinal disorders</i>	2	(3,2%)	27	(10,2%)
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	0	(0,0%)	18	(6,9%)

System Organ Class (SOCs) and preferred terms (PTs) were assigned to Lowest Level Terms using MedDRA version 25.1. Studies included: LTI-291-001; -002, -003 and -004; BIA 286156-105, -106, -107, -109 and -110. Treatment groups other than BIA 28 and Placebo were excluded.

Table 1. Summary of treatment emergent adverse events by System Organ Class (>5 %).

The most frequently reported TEAEs (>3 %) were headache (BIA-28-6156: 15,2 % vs. Placebo: 9,5 %), back pain (6,1 % vs. 3,2 %), somnolence (5,3 % vs. 4,8 %), fatigue (4,9 % vs. 9,5 %) and myalgia (3,8 % vs. 3,2 %) [Table 2].

All TEAEs with BIA-28-6156 were mild in severity except for 14 moderate events (two considered related: “abdominal pain” and “hepatobiliary disease”). No serious TEAE was identified.

MedDRA preferred term	Placebo (N=63)	BIA 28 (N=264)
Any TEAE	30 (47,6)	140 (53,0)
n(%)	47	373
n(%)		
Headache	6 (9,5%)	40 (15,2%)
Back pain	2 (3,2%)	16 (6,1%)
Somnolence	3 (4,8%)	14 (5,3%)
Fatigue	6 (9,5%)	13 (4,9%)
Myalgia	2 (3,2%)	10 (3,8%)
Nausea	0 (0,0%)	8 (3,0%)
Dizziness	2 (3,2%)	8 (3,0%)
Diarrhoea	0 (0,0%)	7 (2,7%)
Catheter site related reaction	4 (6,3%)	6 (2,3%)
Muscle spasms	0 (0,0%)	6 (2,3%)
Cough	0 (0,0%)	6 (2,3%)
Constipation	0 (0,0%)	5 (1,9%)
Tremor	0 (0,0%)	5 (1,9%)
Presyncope	1 (1,6%)	5 (1,9%)
Abdominal distention	1 (1,6%)	4 (1,5%)
Abdominal pain	1 (1,6%)	4 (1,5%)
Parkinson disease	1 (1,6%)	4 (1,5%)
Insomnia	0 (0,0%)	4 (1,5%)
Nasal congestion	0 (0,0%)	4 (1,5%)
Abdominal pain upper	0 (0,0%)	3 (1,5%)
Feeling abnormal	0 (0,0%)	3 (1,5%)
Medical device site erythema	2 (3,2%)	3 (1,5%)
Soft tissue injury	0 (0,0%)	3 (1,5%)
Pollakiuria	0 (0,0%)	3 (1,5%)
Oropharyngeal Pain	0 (0,0%)	3 (1,5%)

System Organ Class (SOCs) and preferred terms (PTs) were assigned to Lowest Level Terms using MedDRA version 25.1. Studies included: LTI-291-001; -002, -003 and -004; BIA 286156-105, -106, -107, -109 and -110. Treatment groups other than BIA 28 and Placebo were excluded.

Table 2. Summary of treatment emergent adverse events by preferred term (>1 %).

Conclusion: BIA-28-6156 was well-tolerated and presented a favorable safety profile in healthy subjects and in GBA-PD patients. No relevant safety concerns were identified in completed phase I clinical studies.

Reference: 1. Siebert M, Sidransky E, Westbroek W. Glucocerebrosidase is shaking up the synucleinopathies. Brain 2014;137(pt 5):1304–1322.

408

Atypische Präsentation eines Corticobasalganglionären Syndroms

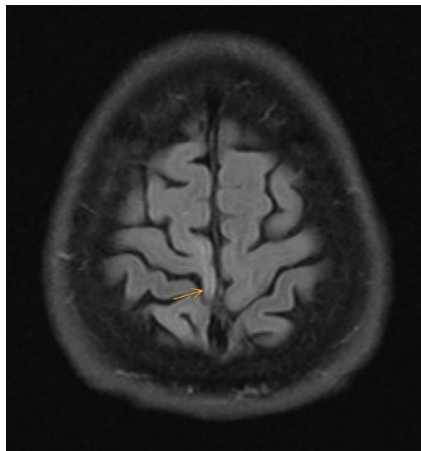
Markus Hanke¹, Sebastian Brock¹, Frank Hoffmann¹

¹Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Klinik für Neurologie, Halle, Deutschland

Hintergrund: Die klinische Diagnose bestimmter neurodegenerativer Erkrankungen zeigt sich im Einzelfall oft erschwert. Insbesondere das kortikobasale Syndrom stellt aufgrund seiner ätiologischen Heterogenität sowie fehlender wegweisender Biomarker eine diagnostische Herausforderung im klinischen Alltag dar.

Ziele: Auch bei atypischer Präsentation wie beispielsweise primärer seitenbetonter Manifestation einer ideomotorischen Apraxie an der unteren Extremität sollte ein CBS bedacht werden.

Kasuistik: Die Vorstellung der 75-jährigen Patientin erfolgte initial aufgrund einer schmerzhaften Bewegungsstörung mit rascher Beeinträchtigung des Gehvermögens. Klinisch-neurologisch imponierte im Erstkontakt eine linksbetonte spastische Paraparese der Beine ohne klar darüberhinausgehenden Befund. Die bei Zuweisung vorrangige Verdachtsdiagnose einer Motoneuronerkrankung konnte bei fehlenden Zeichen des 2. Motoneurons und blander EMG unwahrscheinlich gemacht werden. Bereits aus der ambulanten MRT waren multisegmentale, relative Spinalkanalstenosen (Höhe HWK 4/5, 5/6, mittlere/untere BWS, obere LWS) ohne Myelopathie bekannt. Eine probatorische intrathekale Triamcinolongabe zeigte einen positiven Effekt auf die Schmerzen, sodass die Symptomatik im Rahmen der zervikalen Spinalkanalstenose gewertet wurde. In den Folgemonaten zeigte sich eine progrediente Symptomatik mit nunmehr Geh- und Stehunsfähigkeit. Klinisch-neurologisch stellte sich in der Wiederaufnahme eine fortschreitende spastische Tetraparese sowie deutliche posturale Instabilität und eine Apraxie des linken Beins dar. Eine erneute intrathekale Triamcinolongabe erbrachte eine Besserung der Spastik und der Schmerzen aber die Gehfähigkeit blieb weiterhin stark eingeschränkt, a. e. durch die auffällige posturale Instabilität. Daher wurde differentialdiagnostisch bei linksbetontem EPMS, posturaler Stabilität und guter Kognition eine Multisystematrophie (MSA-P) vermutet, aber es waren keine autonomen Störungen zu objektivieren. Auch hinsichtlich einer progressiven supranukleären Blickparese (PSP) ergaben sich bei unauffälliger Okulomotorik und blander MR-tomographischer Bildgebung des Mittelhirns keine Hinweise. Die erneute Beurteilung der cMRT zeigte eine geringgradige asymmetrische Atrophie und kortikale hyperintense Signalalteration des Gyrus praecentralis rechts (siehe Bild).



cMRT in T2-Wichtung zeigt eine asymmetrische Atrophie und kortikale hyperintense Signalalteration des Gyrus praecentralis rechts

Es wurde die Diagnose eines corticobasalganglionären Syndroms gestellt. Wir begannen eine Verordnung von Levodopa 3x 100 mg täglich, was von der Patientin bei fehlendem Effekt und auftretender Nebenwirkungen (Unruhe, Übelkeit) selbstständig beendet wurde. In den Verlaufskontakten zeigte sich ein zunehmendes linksbetontes EPMS mit Dystonie des linken Fußes. Eine symptomatische Botulinumtoxintherapie wurde empfohlen. Eine eindeutige Ursache für die Spastik ließ sich bisher nicht sichern.

Schlussfolgerungen: Die Diagnosestellung eines CBS zeigt sich im Einzelfall erschwert. Vor allem bei atypischen Verlaufsformen ist hierfür eine genaue klinische Untersuchung sowie eine Korrelation mit der (ggf. bereits vorhandenen) Bildgebung notwendig.

414

nFl, t-Tau und GFAP als in vivo Biomarker bei Progressiver Supranukleärer Blickparese

Sabrina Katzdobler^{1,2,3}, Georg Nübling^{1,3}, Carla Palleis^{1,2,3}, Urban Fietzek^{1,3}, Endy Weidinger^{1,3}, Brigitte Nuscher⁴, Christian Haass^{2,3,4}, Matthias Brendel^{2,3,5}, Günter U. Höglinger^{1,2,3}, Johannes Levin^{1,2,3}

¹Klinikum der Universität München, LMU München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland;

²Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative

Erkrankungen (DZNE), Standort München, München, Deutschland; ⁴Medizinische Fakultät, LMU München, Lehrstuhl für

Stoffwechselbiochemie, Biomedizinisches Centrum (BMC), München, Deutschland; ⁵Klinikum der Universität München, LMU München, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, München, Deutschland

Hintergrund: Die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) unterscheidet sich vom idiopathischen Parkinson-Syndrom (PD) durch ihren rasch fortschreitenden Krankheitsverlauf, das geringe Ansprechen auf dopaminerge Therapie sowie die rasche Entwicklung zusätzlicher Symptome wie Okulomotorikstörung, posturaler Instabilität und kognitiven Defiziten. Aufgrund der großen Symptom-Überlappung ist die klinische Differentialdiagnostik zwischen diesen beiden Erkrankungen jedoch häufig erschwert.

Die Tau-PET Bildgebung erweist sich zunehmend als vielversprechender Biomarker zur Unterscheidung von Tau-Protein assoziierten atypischen Parkinson-Syndromen wie PSP und α -Synuklein-assoziierten Parkinson-Syndromen wie PD. Einfacher zugängliche Biomarker zur Differentialdiagnostik zwischen diesen Entitäten sowie zur objektiven Erhebung der Krankheitsschwere bei PSP fehlen bislang.

Ziele: In einer Kohorte von PSP-Patienten mit pathologischem Tau-PET Befund und von PD-Patienten sollen Neurofilament Leichtkette (nFl) und Gesamt-Tau (t-Tau) als Surrogat-Biomarker für Neurodegeneration sowie Saures Gliafaserprotein (GFAP) als Surrogat-Biomarker für Astrozytose hinsichtlich ihrer Eignung als *in vivo* Biomarker in Liquor (CSF) und Plasma untersucht werden.

Fragestellung: Eignen sich nFl, t-Tau und GFAP als *in vivo* Biomarker zur Differentialdiagnostik und Beurteilung der Krankheitsschwere von PSP gegenüber PD Patienten?

Methoden: Ausschließlich PSP Patienten mit einer Diagnose anhand der aktuell gültigen MDS-Diagnosekriterien sowie begleitender pathologischen Tracer-Mehranreicherung im [¹⁸F]Pi2620 Tau-PET wurden für bestmögliche ante mortem Diagnosesicherung eingeschlossen. nFl, t-Tau und GFAP-Konzentrationen in CSF- und Plasmaproben wurden auf der Quanterix Simoa® Plattform analysiert (CSF: 17 PSP, 13 PD, 14 gesunde Kontrollen (HC); Plasma: 32 PSP, 22 PD, 21 HC). Die Krankheitsschwere von PSP Patienten wurde mittels des PSPRS (Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale) erhoben. Cross-sectionale Analysen wurden mittels der Bonferroni-Methode für multiples Testen korrigiert.

Ergebnisse: nFl-Konzentrationen sowohl in CSF als auch Plasma zeigten sich in der PSP-Kohorte signifikant erhöht gegenüber der PD- und HC-Kohorte (CSF & Plasma: $p < 0.001$). GFAP-Konzentrationen zeigten sich in der PSP-Kohorte in CSF signifikant erhöht gegenüber HC ($p < 0.05$), in Plasma sowohl gegenüber HC ($p < 0.05$) als auch PD ($p < 0.01$). t-Tau-

Konzentrationen zeigten ausschließlich in CSF eine signifikante Erhöhung in der PSP-Kohorte gegenüber PD ($p < 0.05$). Hinsichtlich Krankheitsschwere korrelierten in der PSP-Kohorte NfL-Konzentrationen in CSF und Plasma signifikant positiv mit PSPRS-Werten (CSF: $r = 0.49$, $p < 0.05$; Plasma: $r = 0.40$, $p < 0.05$; korrigiert für Alter).

Schlussfolgerungen: In einer mittels Tau-PET zusätzlich bestmöglich charakterisierten PSP-Kohorte zeigt sich insbesondere NfL sowohl in CSF als auch in Plasma als vielversprechender *in vivo* Biomarker zur Differentialdiagnostik gegenüber PD und HC. Zusätzlich scheint NfL in CSF und Plasma ein geeigneter objektiver Biomarker zur Beurteilung der Krankheitsschwere bei PSP zu sein. NfL sollte als *in vivo* Biomarker in größeren Kohorten weiter untersucht und insbesondere longitudinale Untersuchungen ergänzt werden.

417

Investigating cytokines as potential biomarkers for the differential diagnosis of neurodegenerative disorders

Alexander Jäck^{1,2}, Sabrina Katzdobler^{1,2,3}MünchenDeutschland, Urban Fietzek^{1,2}, Carla Palleis^{1,2,3}, Endy Weidinger^{1,2}, Wolfgang Wilfert⁴, Daniel Teupser⁴, Günter U. Höglinger^{1,2,3}, Johannes Levin^{1,2,3}

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Neurology, Munich, Deutschland; ²German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Deutschland; ³Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland; ⁴University Hospital, LMU Munich, Institute of Laboratory Medicine, Munich, Deutschland

Background: Parkinson's disease (PD), multiple system atrophy (MSA), and progressive supranuclear palsy (PSP) are debilitating neurodegenerative disorders that present a significant diagnostic challenge due to the symptom overlap of their early clinical presentation. Therefore, early and accurate diagnosis is crucial for effective management and clinical outcomes. In addition, cytokines, critical players in immune and inflammatory processes, are believed to contribute to the development of these diseases. This highlights their potential as biomarkers in these conditions for distinguishing between neurological disorders.

Aim: To investigate differences in cytokine concentrations in cerebrospinal fluid (CSF) of MSA, PD and PSP patients to identify potential biomarkers for differential diagnosis in a pilot study.

Research question: Are cytokines in CSF feasible biomarkers for differential diagnosis of MSA, PD and PSP?

Methods: CSF samples were obtained from MSA (n=13), PD (n=6) and PSP (n=11) patients and the concentrations of 48 distinct cytokines were measured using a 48-Plex Cytokine Assay (Bio-Rad). Data were processed and analyzed using Python software with Kruskal-Wallis tests to identify significant differences in cytokine concentrations across the three conditions, followed by Dunn's post-hoc tests.

Results: We detected significant differences in the concentrations of three cytokines between investigated groups: cutaneous T cell-attracting chemokine (CTACK), monokine-induced by gamma interferon (MIG) and macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α). Subsequent post-hoc tests revealed significant disparities in the concentrations of these cytokines between MSA and PD patients, with all cytokines being elevated in MSA compared to PD patients. No such differences were observed between MSA and PSP patients. Importantly, MIG was the only cytokine that exhibited a significant elevation in PSP compared to PD patients.

Conclusion: Our pilot study findings suggest that CSF cytokines CTACK, MIG, and MIP-1 α may be potential biomarkers to distinguish MSA from PD. Interestingly, previous work has confirmed that MIP-1 α CSF levels were significantly elevated in individuals with MSA compared to healthy controls, suggesting its potential role in MSA pathogenesis. However, analysis of larger patient cohorts is needed to explore the biological significance of these cytokines and validate their value as diagnostic biomarkers.

Investigating alternative brain stimulation paradigms at the cellular level

Victoria Witzig¹, Jonas Ort^{2,3}, Aniella Bak⁴, Katharina Schmied⁴, Ali Jahanshahi⁵, Daniel Delev^{2,3,6}, Hans Clusmann^{2,6}, Yvonne G. Weber^{4,7}, Jörg B. Schulz^{1,8}, Henner Koch⁴

¹RWTH Aachen University, Medical Faculty, Department of Neurology, Aachen, Deutschland; ²RWTH Aachen University, Medical Faculty, Department of Neurosurgery, Aachen, Deutschland; ³RWTH Aachen University, Medical Faculty, Neurosurgical Artificial Intelligence Lab (NAILA), Aachen, Deutschland; ⁴RWTH Aachen University, Medical Faculty, Department of Epileptology and Neurology, Aachen, Deutschland; ⁵Maastricht University Medical Center, Department of Neurosurgery, Maastricht, Netherlands; ⁶Center for Integrated Oncology (CIO ABCD), Aachen, Bonn, Cologne, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Hertie Institute for Clinical Brain Research, University of Tübingen, Department of Neurology and Epileptology, Tübingen, Deutschland; ⁸Research Center Jülich GmbH, JARA-BRAIN Institute Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Jülich, Deutschland

Background: Deep brain stimulation (DBS) is an effective neurosurgical treatment used for a wide range of neurological and psychiatric diseases, but there are limitations to the current methodology. The permanent implantation of hardware carries risks, such as infection and hardware failure. Furthermore, patients may experience speech problems or psychiatric issues due to current spread and unspecific stimulation. Despite being in use for years, the method has remained largely unchanged, and little is known about the underlying neuronal mechanisms. So far, non-invasive methods are limited in their ability to modulate deep brain structures. To address the challenges for neurostimulation in the future, the development of a neuron-specific DBS system is necessary.

Aims and Objective: This project studies the impact of two distinct wireless stimulation paradigms on neuronal networks. We are investigating the effects of optogenetic stimulation using ChroME, a potent opsin with fast kinetics, and magnetolectric stimulation via implanted nanoparticles on murine and human organotypic brain slice cultures.

Methods: For brain slice cultures, human tissue is obtained from neurosurgical brain tumor resection or epilepsy surgery as healthy access tissue, while mouse cultures are prepared from 5–6-day old mice. Optogenetic stimulation involves the viral transduction of ChroME, stimulation with blue light, and electrophysiological recordings taken either during and immediately after stimulation (acute stimulation) or 24h after stimulating for 2-4 consecutive days (chronic stimulation). Our stimulation paradigm involves repetitive pulses for 5 minutes, with each pulse train lasting 10s, consisting of 8s with 40ms pulse duration (20Hz) and 2s without stimulation. In the magnetolectric stimulation setup, magnetolectric nanoparticles (MENPs) are applied to brain slices and exposed to an alternating magnetic field induced by a magnetic coil. Cellular and molecular changes are measured using multielectrode array (MEA). Data is analyzed with customized Python scripts.

Results: In first pilot experiments, we were able to show the activation of ChroME positive neurons during optogenetic stimulation and prove a successful transduction of human and murine brain slice cultures with ChroME. There was no change of neuronal network activity after acute stimulation and after 2 days of chronic stimulation compared to the control. However, after 4 days of stimulation, we observed effects of neuronal plasticity as the overall activity decreased in slices stimulated with ChroME compared to the control.

Furthermore, we successfully tested a second novel stimulation approach that is independent of viral vectors by implanting magnetolectric nanoparticles in murine and human slice cultures.

Conclusion: The two novel technical approaches described here were proved in concept and set the basis for upcoming stimulation experiments. Understanding the effects of different types of stimulation on neuronal plasticity will open a new therapeutic window and provide the basis for personalized neurostimulation in patients.

460

Differential mitochondrial phenotypes and gene expression in pure iPSC-derived dopaminergic neurons of pathogenic Parkin variant carriers

Franca Vulinovic¹, Arian Hach¹, Zied Landoulsi², Britta Meier¹, Philip Seibler¹, Christine Klein¹, Patrick May², Aleksandar Rakovic¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Neurogenetik, Luebeck, Deutschland; ²Université du Luxembourg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, Belvaux, Luxembourg

Background: Pathogenic variants of Parkin, an E3 ubiquitin ligase, are a leading cause of early-onset autosomal recessive Parkinson's disease (PD). Remarkably, it has been demonstrated, that Parkin plays a crucial role in mitochondrial function and mitophagy. However, the precise mechanism(s) of how Parkin loss of function ultimately triggers the selective cell death of dopaminergic midbrain neurons remain largely elusive. To improve our understanding of mitochondrial involvement and related pathways suggested to play a role in this selective vulnerability, we used a model of improved disease relevancy by purifying iPSC-derived dopaminergic midbrain neurons.

Objective: To identify mitochondrial phenotypic differences and novel differentially expressed genes in PD patients compared to healthy controls in a CRISPR/Cas9- and stem cell-based model of purified patient-derived dopaminergic midbrain neurons.

Research question: What are the dopaminergic neuron-specific differences in mitochondrial phenotype and gene expression between PD patients and healthy controls, potentially contributing to their selective vulnerability?

Methods: We used tyrosine hydroxylase (TH)-mCherry reporter-induced pluripotent stem cells generated by CRISPR/Cas9. Upon differentiation into a dopaminergic neuron-containing cell culture, we sorted neurons into pure TH-positive and TH-negative neurons. We characterized mitochondrial function in both dopaminergic and non-dopaminergic neurons from PD patients and controls and identified differentially expressed genes between patients and controls in both cell populations.

Results: Dopaminergic neurons had a lower mitochondrial membrane potential than non-dopaminergic neurons. Furthermore, ATP levels were lower in carriers of pathogenic Parkin variants than controls and mitochondrial mass was reduced in carriers only in the TH-positive but not in TH-negative neurons. Importantly, in carriers of pathogenic Parkin variants, we showed elevated levels of dopamine, which can present a significant source of toxic, oxidized dopamine. Using unbiased RNA sequencing, we detected increased levels of *CHCHD2* and decreased expression of *GPNUMB* in TH-positive neurons from pathogenic Parkin variant carriers compared to healthy controls.

Conclusion: Our results suggest a possible interaction of these three PD genes in response to a dopaminergic neuron-specific increase in oxidative stress, which further leads to the selective vulnerability of dopaminergic neurons.

Apraxie-Profil bei Corticobasalem Syndrom im Dementia Apraxia Test

Carla Palleis¹, Endy Weidinger¹, Sabrina Katzdobler¹, Elisabeth Wlasich¹, Boris-Stephan Rauchmann², Robert Pernecky², Günter U. Höglinger¹, Johannes Levin¹

¹Klinikum der Universität München, LMU, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²Klinikum der Universität München, LMU, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland

Hintergrund: Das Corticobasale Syndrom (CBS) ist ein atypisches Parkinsonsyndrom mit heterogener zugrundeliegender Neuropathologie. Die häufigste Ursache sind die Tauopathien Corticobasale Degeneration und Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP). Es kann jedoch auch bei Alzheimer Erkrankung (AD) mit β -Amyloid ($A\beta$) Ablagerungen vorliegen. Das CBS besteht aus progredienten kortikalen und subkortikal-motorischen Symptomen. Apraxie ist dabei das häufigste kortikale Symptom beim CBS. Eine ideomotorische Apraxie tritt in etwa 70-80 % der Fälle auf. Der Dementia Apraxia Test (DATE) ist ein fünf Untergruppen umfassender Test zur Untersuchung einer Gliedmaßen- und bukkofazialen Apraxie ("Gesichtsimitation", "bukkofaziale Embleme", "Pseudowörter", "Gliedmaßenimitation" und "Objektpantomime"). Der DATE ist bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen wie der amnestischen AD zur Abgrenzung zur verhaltensbedingten Variante der frontotemporalen Demenz untersucht, aber bislang noch nicht bei CBS-Patienten.

Ziele: Das Ziel der vorliegenden CBS-Studie ist es, $A\beta$ -positive und $A\beta$ -negative CBS-Patienten hinsichtlich ihres Apraxie-Profiles im DATE zu untersuchen.

Fragestellung: Wie schneiden $A\beta$ -positive und $A\beta$ -negative CBS-Patienten im DATE ab?

Methoden: Die CBS-Kohorte ist Teil der interdisziplinären, prospektiven Beobachtungsstudie "Activity of Cerebral Networks, Amyloid and Microglia in Aging and Alzheimer's Disease (ActiGliA). Mittels 18F-Flutemetamol PET und/oder $A\beta$ -Status im Liquor cerebrospinalis wurden Patienten in $A\beta$ -positiv und -negativ unterteilt. Alle Patienten erhielten eine ausführliche neurologische Untersuchung mit u.a. Montreal Cognitive Assessment (MoCA), DATE und PSP-Rating Scale. Zur Statistik wurde eine univariate ANOVA korrigiert für Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer angewendet (Signifikanzniveau $p < 0.05$, Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardabweichung).

Ergebnisse: Insgesamt wurde der DATE bei 51 CBS-Patienten, davon 12 $A\beta$ -positiv und 39 $A\beta$ -negativ, durchgeführt. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer (PSP Rating Scale) und Krankheitsdauer. $A\beta$ -positive Patienten zeigten eine signifikant schlechtere kognitive Leistung im MoCA mit 14.8 ± 7.5 Punkten im Vergleich zu 22.3 ± 4.6 Punkten bei $A\beta$ -negativem CBS ($p < 0.001$). 46 Patienten hatten eine asymmetrische Präsentation von subkortikalen und kortikalen Symptomen. Die Apraxietestung der Arme führten wir deshalb seitengetrent durch und werteten den klinisch stärker betroffenen Arm. Insgesamt 71 % der CBS-Patienten ($A\beta$ -positives CBS: 92 %, $A\beta$ -negatives CBS: 64 %) hatten einen pathologischen DATE-Score (definiert als ≤ 45 von 60 Punkten gemäß Johnen et al. 2016). Die schlechteste Leistung wurde bei beiden Gruppen für „Gliedmaßenimitation“ und „Objektpantomime“ festgestellt. $A\beta$ -positive Patienten zeigten eine signifikant schlechtere Leistung im DATE-Gesamtscore ($A\beta$ -negatives CBS: 38.9 ± 13.7 ; $A\beta$ -positives CBS: 29.3 ± 12.6 , $p = 0.037$). Trotz der insgesamt schlechteren Leistung in Kognition und Apraxie bei $A\beta$ -positivem CBS gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Ausprägung der Apraxie in den einzelnen DATE-Untergruppen zwischen den CBS-Gruppen.

Schlussfolgerungen: Der DATE erfasst apraktische Symptome in der vorbeschriebenen Häufigkeit bei CBS Patienten, wobei sich das Profil der DATE-Untergruppen zwischen $A\beta$ -positivem und -negativem CBS nicht unterschieden. Wir erwarteten ein ähnliches Apraxie-Profil bei $A\beta$ -positiven und $A\beta$ -negativen CBS, da der klinische Phänotyp nicht die zugrundeliegende histopathologische Diagnose widerspiegelt. In beiden Gruppen zeigte sich die stärksten Einschränkungen im Bereich „Gliedmaßenimitation“ und „Objektpantomime“. Daraus ergibt sich ein anderes Apraxie-Profil als in der Literatur vorbeschriebenen DATE-Profilen anderer neurodegenerativer Erkrankungen. Aufgrund der Asymmetrie der CBS-Symptomatik empfehlen wir, die Testung der Gliedmaßenapraxie seitengetrent durchzuführen.

466

Investigation of the effect of mutations in RHOT1 and VPS13D on mitochondrial-ER contact sites and lipid metabolism.

Anna Bartalis¹, Kevin Peikert^{1,2,3}, Hannes Glaß¹, Julia C. Fitzgerald⁴, Dajana Großmann¹, Andreas Hermann^{1,3,5}

¹Translational Neurodegeneration Section "Albrecht-Kossel", Department of Neurology, Rostock University Medical Center, University of Rostock, Rostock, Deutschland; ²United Neuroscience Campus Lund-Rostock (UNC), Rostock site, Rostock, Deutschland; ³Center for Transdisciplinary Neurosciences Rostock (CTNR), University Medical Center Rostock, Rostock, Deutschland; ⁴University of Tübingen, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Tübingen, Deutschland; ⁵Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Rostock/Greifswald, Rostock, Deutschland

Background: The pathogenesis of Parkinson's disease (PD) is complex, involving dysfunction of multiple organelles such as mitochondria, and the endoplasmic reticulum (ER). In order to understand the pathogenic processes involving different organelles, research in recent years has turned to the study of organelle contact sites, in particular mitochondria-endoplasmic reticulum contact sites (MERCs). In the context of membrane contact sites (MCS), Miro1 is a protein of specific interest, as it is involved in the regulation of mitochondrial calcium uptake and lipid transfer at MCS.

Recently, we have described heterozygous mutations in the *RHOT1* gene, encoding Miro1, in PD patients. In addition, Miro1 has been shown to interact closely with VPS13D, a protein that acts as a lipid transfer protein at ER-mitochondria and ER-peroxisome MCS.

Aim: Our study of the Miro1/VPS13D complex may help to shed light on the currently lacking understanding of impaired MCS and the resulting neuronal demise leading to neurodegeneration in PD.

Hypothesis: Based on the relationship between Miro1 and VPS13D, we hypothesize that perturbations in the Miro1/VPS13D complex lead to a dysregulation of the interaction of different organelles, thus affecting the lipid balance and calcium homeostasis of neurons, finally contributing to neurodegeneration.

Methods: To study alterations of organelle interactions and the resulting effects on calcium homeostasis and lipid distribution, we are using iPSC-derived neurons from PD patients with mutations in *RHOT1* and Ataxia/Spasticity patients with mutations in VPS13D. High resolution live cell imaging (LSM900 confocal microscope with Airyscan 2 module, Zeiss) with the calcium dye Rhod-2AM and specific markers for MCS was used to assess calcium levels in different compartments. Western blot and immunostainings were used to investigate protein levels, MCS and organelle mass.

Results: Our results point towards alterations of cellular calcium handling in Miro1 mutant neurons compared to control neurons. When analyzing different types of MCS, Miro1-mutant neurons showed a trend towards an overall increase, including alterations of protein distribution at MCS. In addition, initial results point to an increase of peroxisome mass, while mitochondrial mass seems to be reduced, in Miro1-mutant neurons.

Conclusion: Our initial results point towards alterations of MCS and a dysregulation of calcium homeostasis in neurons with *RHOT1* mutations. Our study of the Miro1/VPS13D complex may help to shed light on the missing link between a number of pathologic mechanisms that contribute to neurodegeneration.

Untersuchungen zum Lipidmassentransfer bei der VPS13A-Krankheit

Emily Fischer¹, Kevin Peikert^{1,2,3}, Hannes Glaß¹, Dajana Großmann¹, Andreas Hermann^{1,4}

¹Sektion für Translationale Neurodegeneration Albrecht Kossel, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; ²Center for Transdisciplinary Neurosciences Rostock (CTNR), Rostock, Deutschland; ³United Neuroscience Campus Lund-Rostock (UNC), Rostock, Deutschland; ⁴Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Rostock/Greifswald, Rostock, Deutschland

Hintergrund: VPS13A ist ein Protein, das sich an Membrankontaktstellen befindet, die am Massentransfer von Lipiden zwischen dem endoplasmatischen Retikulum (ER) und den Mitochondrien bzw. zwischen Lipidtropfen und Mitochondrien beteiligt sind, wobei die Regulation dieses Mechanismus bisher noch nicht vollständig geklärt ist. Mutationen im entsprechenden Gen verursachen die VPS13A-Krankheit/ Chorea-Akanthozytose, eine neurodegenerative Erkrankung des jungen Erwachsenenalters.

Ziele: Da Lipidtransferproteine eine wichtige Rolle in der Regulation der Lipidhomöostase der Zelle spielen, ist das Ziel unserer Studie die Untersuchung der Veränderungen im Lipidaustausch zwischen verschiedenen Organellen.

Fragestellung: Zur Betrachtung des Lipidtransfers sind wir daran interessiert, die Lipidverteilung in beteiligten Organellen auf Veränderungen und Transportstörungen hin zu analysieren. Dabei untersuchen wir auch die Rolle der Autophagie, da die Bildung von Autophagosomen direkt vom Massenlipidtransfer zwischen dem ER und den Mitochondrien abhängt.

Methoden: Für die vorliegende Studie haben wir von Patienten stammende, aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS) differenzierte Neurone mit VPS13A-Defizienz im Vergleich zu Zellen gesunder Spender verwendet. Zur Darstellung von verschiedenen Lipiden benutzten wir LipidTox red (Farbstoff für neutrale Lipide), 18:1 NBD-PS (fluoreszierendes Phosphatidylserin) und 18:1 NBD-PE (fluoreszierendes Phosphatidylethanolamin). Darüberhinaus transfizierten wir die Zellen mit einem spezifischen Marker für Mitochondrien-ER-Kontaktstellen und mit dem ER-Marker BFP-KDEL. Zusätzlich zur Untersuchung der Autophagosomenbildung wurde RFP-LC3 eingesetzt und die Zellen wurden zwei Stunden in HBSS (Hanks' Balanced Salt solution) inkubiert. Die Mitochondrien wurden in lebenden Zellen mit MitoTracker deep red oder in fixierten Zellen mit dem Antikörper gegen Tom20 gefärbt. Die Bilder wurden mittels hochauflösender Mikroskopie (LSM900 Konfokalmikroskop mit Airyscan 2 Modul, Zeiss) aufgenommen.

Ergebnisse: In den aus iPS differenzierten Neuronen haben wir eine unterschiedliche Verteilung der untersuchten Lipide beobachtet, sowie eine Akkumulation von NBD-PE und NBD-PS in Mitochondrien und dem ER bei Zellen mit VPS13A-Defizienz.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse aus diesem Zellmodell lassen auf Veränderungen in der Verteilung bestimmter Lipidspezies schließen, wobei der Stoffwechsel von Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin eine relevante Rolle bei der Autophagosomenformation spielt. Durch unsere Studie wollen wir damit zum Verständnis dieser Mechanismen beitragen und aufzeigen, wie ihre Störung bei VPS13A-Mangel zur Neurodegeneration beiträgt.

484

Multimodale Evaluation der Parkinson-Komplex-Behandlung

Lukas Decher¹, Tiziano Leandro Carlo Carapezza¹, Felicitas Mügge¹, Urs Kleinholdermann¹, David Pedrosa¹

¹Universitätsklinikum Marburg, Klinik für Neurologie, on behalf of AG Bewegungsstörungen und Neuromodulation Marburg, Deutschland

Hintergrund: Die Parkinson-Komplex-Behandlung (PKB) ist ein Behandlungskonzept zur Therapieoptimierung bei PatientInnen mit Morbus Parkinson. Der Fokus liegt auf einer interdisziplinären Therapie, welche nicht nur eine ärztliche Betreuung, sondern auch Logopädie, Physio-, Ergo-, und Musiktherapie beinhaltet. Die PatientInnen werden 2 Wochen stationär betreut.

Ziele: Die vorliegende Studie soll quantitativ klären, ob die PatientInnen von der Komplexbehandlung profitieren.

Fragestellung: Profitieren die PatientInnen subjektiv und objektiv von der Komplexbehandlung?

Methoden: Hierfür wurden 40 PatientInnen mit idiopathischem Parkinsonsyndrom eingeschlossen.

Um eine Verbesserung der Symptomatik feststellen zu können, wurden vor dem Behandlungsstart und nach 14 Tagen identische klinische Tests durchgeführt, welche sowohl die motorische Bewegungsfähigkeit, als auch das psychische Wohlbefinden erfassen. So wurde im klinischen „ON“ der Timed-up-and-go Test (TUG), der Unified-Parkinsons-Disease-Rating-Scale Teil III (UPDRS) und der Parkinson-Disease-Questionnaire 39 (PDQ39) durchgeführt. Zusätzlich wurden mit mobilen Gangsensoren objektive Bewegungsdaten der PatientInnen erhoben, um eine mögliche Verbesserung im Gangbild festzustellen.

Zum Ende der Komplexbehandlung beantworteten die PatientInnen einen Fragebogen, mit dem die PKB subjektiv durch die PatientInnen bewertet wurde.

Ergebnisse: Insgesamt konnte eine signifikante Verbesserung der Symptomatik durch die PKB erreicht werden. Der UPDRS-III verbesserte sich durchschnittlich von 34,88 auf 28,08 Punkte ($p=0.003$), der PDQ39 Summenindex von 30,27 auf 25,39 Punkte ($p=0.013$), im TUG war nach der Behandlung durchschnittlich eine Verbesserung von 2.5 Sekunden festzustellen ($p=0.005$). Mit den objektiv gemessenen Gangdaten konnte nach den 14 Tagen PKB im Durchschnitt eine um 0,07m/s schnellere Ganggeschwindigkeit bestimmt werden ($p<0.001$). Die Schrittlänge wurde 7,588 cm länger und die Elevation des Fußes nahm um 0,252 cm zu ($p<0.001$).

Man kann also in allen getesteten Variablen eine signifikante Verbesserung erkennen. Auch das subjektiv wahrgenommene Feedback der PatientInnen ist positiv, der PDQ39 zeigt eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und im selbst erstellten Fragebogen gaben die PatientInnen an, zufrieden mit den Ergebnissen der Behandlung gewesen zu sein.

Schlussfolgerungen: Aus den Ergebnissen lässt sich schließen, dass die Parkinson-Komplex-Behandlung ein Therapiekonzept ist, welches zur einer objektiv messbaren Verbesserung motorischer Fähigkeiten führt, was wir durch die signifikanten Verbesserungen in UPDRS und TUG sowie erhobenen Gangparametern belegen konnten.

Levodopabehandlung ohne Einfluss auf Theory of Mind Defizite von Patient*innen mit Morbus Parkinson

Tatiana Usnich¹, Elena Krasivskaya¹, Fabian Klostermann¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Patienten mit Morbus Parkinson (MP) weisen Defizite in der sozialen Kognition auf. Insbesondere ist die Fähigkeit, eigene Vorstellungen von den mentalen Zuständen anderer Personen zu entwickeln, Theory of Mind (ToM), betroffen. Defizite sind bzgl. kognitiver (Verständnis der Gedanken, Absichten, Meinungen anderer) und affektiver (Empathie) ToM beschrieben worden, mit einer Zunahme im Verlauf der Erkrankung. Als möglicher Grund dessen wurde eine Ausbreitung des neurodegenerativen Prozesses über den Verlust nigrostriataler, dopaminerger Neurone hinaus diskutiert, beispielsweise das dopaminerge mesokortikale System betreffend. Eine naheliegende Frage ist daher, ob ToM Defizite durch die Einnahme von Levodopa reduziert werden.

Ziele: Es sollten potentielle Effekte regulärer Levodopa-Einnahme auf kognitive und affektive ToM-Komponenten bestimmt werden.

Fragestellung: Verändern sich kognitive und affektive ToM-Leistungen von Levodopa-behandelten Parkinsonpatient*innen nach Absetzen der Medikation?

Methoden: An der Studie nahmen 15 Personen mit MP und 13 gesunde Kontrollpersonen teil. Neben anderen neuropsychologische Aufgabenführten die Teilnehmer den Faux-Pas-Recognition-Test (FPRT) (zur Bestimmung kognitiver ToM-Dimensionen wie Faux-Pas Erkennung, Erkennung der Absicht etc.) und den Reading the Mind in the Eyes Test (RMET) als Indikator affektiver ToM durch. Personen mit Parkinson wurden zweimal getestet, einmal unter regulärer Levodopa-Medikation und ein weiteres Mal nach mindestens 18-stündigem Levodopa-Entzug (MED-ON bzw. MED-OFF). In beiden Zuständen wurde der Levodopaspiegel im Serum gemessen.

Ergebnisse: Levodopa- und Oximethyl-DOPA-Spiegel unterschieden sich signifikant zwischen den MED-ON- und MED-OFF-Konditionen. Im MED-ON waren die motorischen Symptome der Erkrankung geringer als im MED-OFF. Die beiden Zustände gingen nicht mit Unterschieden der Leistungen in den genannten ToM-Aufgaben einher. Im Allgemeinen schnitten die Patienten sowohl in affektiven als auch in kognitiven ToM-Tests schlechter ab als Kontrollen.

Schlussfolgerungen: Patienten mit MP haben kognitive und affektive ToM-Defizite. Eine zur Verbesserung des motorischen Zustands wirksame Levodopa-Behandlung wirkt diesen Funktionsstörungen nicht entgegen.

500

Risk Willingness in Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease: Understanding Patients' Preferences regarding Therapy-Associated Risks

Alexander Bernhardt¹, Marc Oeller², Isabel Friedrich³, Emre Koscakavuk⁴, Eliana Nachman⁵, Kevin Peikert⁶, Malte Roderigo⁷, Andreas Roßmann⁸, Tabea Schröter⁹, Lea-Olivia Wilhelm¹⁰, Florin Gandor¹¹, Tino Prell¹², Christoph van Riesen¹³, Johanna Nieweler¹³, Markus Weiler¹⁴, Heike Jacobi¹⁴, Tobias Warnecke⁷, Inga Claus⁷, Carla Palleis¹, Björn Falkenburger¹⁵, Moritz Brandt¹⁵, Andreas Hermann⁶, Jost-Julian Rumpf³, Joseph Claßen³, Annette Janzen¹⁶, Johannes Levin¹⁷, Armin Giese¹⁸, Wolfgang H. Oertel¹⁶

¹LMU München, Neurologische Klinik, München, Deutschland; ²Centre for Misfolding Diseases, Yusuf Hamied Department of Chemistry, University of Cambridge, Cambridge, UK, Cambridge, United Kingdom; ³Department of Neurology, University of Leipzig Medical Center, Leipzig, Germany, Leipzig, Deutschland; ⁴Department of Hematology and Stem Cell Transplantation, West German Cancer Center, University Hospital Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ⁵VIB Center for Brain & Disease Research, Leuven, Belgium; KU Leuven, Department of Neurosciences, Leuven Brain Institute, Mission Lucidity, Leuven, Belgium., Leuven, Belgium; ⁶Translational Neurodegeneration Section "Albrecht Kossel", Department of Neurology, University Medical Center Rostock, University of Rostock, Rostock, Germany., Rostock, Deutschland; ⁷Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University of Muenster, Muenster, Germany., Münster, Deutschland; ⁸Department of Cardiology, Augustinum Klinik München, München, Germany., München, Deutschland; ⁹Department of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany, Jena, Deutschland; ¹⁰Medical School Berlin, Berlin, Germany, Berlin, Deutschland; ¹¹Movement Disorders Clinic, Beelitz-Heilstätten, Germany., Beelitz, Deutschland; ¹²Department of Geriatrics, Halle University Hospital, Halle, Germany, Halle, Deutschland; ¹³Department of Neurology, University Medical Center Göttingen, Göttingen, Germany., Göttingen, Deutschland; ¹⁴Department of Neurology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany., Heidelberg, Deutschland; ¹⁵Department of Neurology, TU Dresden, Dresden, Germany., Dresden, Deutschland; ¹⁶Department of Neurology, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany., Marburg, Deutschland; ¹⁷Department of Neurology, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany, München, Deutschland; ¹⁸Center for Neuropathology and Prion Research, Ludwig-Maximilians-University Munich, Germany., München, Deutschland

Background: Disease modifying therapeutic strategies in the two α -synucleinopathies multiple system atrophy (MSA) and Parkinson's Disease (PD) are on the verge of or in early phase of being clinically tested. Involving patients' preferences from the initial stages in therapy development has been increasingly pursued in regulatory approval processes.

Methods: We quantified MSA and PD patients risk willingness and delineate predictors thereof. 49 patients with MSA and 38 patients with PD completed all assessments between March 2019 and March 2021. Eligible participants met consensus criteria for possible or probable MSA or MDS diagnostic criteria for the clinical diagnosis of PD. Risk willingness was measured by standard gamble scenarios for the most bearable, most severe, and lethal drug side effects or surgery complications. Conditional variable importance with random forests was employed to derive the most important psychological and clinical features predicting specific therapy-associated risk willingness.

Findings: Patients' willingness to accept risks varied widely for most scenarios. MSA patients displayed a trend towards higher propensity to accept therapy-associated risks than PD patients. We delineated that satisfaction with life situation and emotional and nonmotor disease burden predicted MSA patients' risk willingness in contrast to PD patients, for whom mainly age and disease duration were independent predictors. The psychological feature of general risk aversion or sensation seeking predicted willingness to accept therapy-associated risks in both groups to varying degrees.

Interpretation: A thorough quantitative analysis of patients' willingness to accept risks and predictors thereof can aid physicians in conducting individual consultations and improve communication with MSA and PD patients who seek information on the potential risks and benefits of treatment options. Risk willingness varies substantially between individuals, and if directly assessed, it may help guiding the assessment of safety aspects in regulatory approval processes in a patient-centric manner.

516

Inhibitory theta burst rTMS of the left primary and supplementary motor cortex decreases sway path in primary orthostatic tremor

Florian Schöberl¹, James Dowsett¹, Cauchy Pradhan¹, Klaus Jahn¹, Paul Taylor¹, Andreas Zwergal¹

¹LMU München, München, Deutschland

Background: A ponto-cerebello-thalamo-cortical network is the pathophysiological correlate of primary orthostatic tremor (POT). Affected patients often do suffer from postural imbalance as a chief complaint, which mostly does not respond satisfactory to pharmacological treatment.

Aims: The aim of this study was to examine the effects of inhibitory rTMS of the left primary motor cortex (M1) and supplementary motor area (SMA) on tremor frequency, intensity, sway path and subjective unsteadiness in POT patients.

Question: Does inhibitory rTMS of left M1 or SMA modify tremor characteristics in POT? Is there an additional effect on postural stability and subjective feeling of unsteadiness?

Methods: In a cross-over design eight POT patients (mean age 70.2±5.4 years, 4 female) received either rTMS of the left M1 leg area or of the left SMA at the first study session, followed by the respective other condition (SMA or M1) at the second study session 30 days later. Tremor frequency and intensity were examined by surface electromyography of lower leg muscles and total sway path by posturography (foam rubber with eyes closed) before and after each rTMS session. Patients subjectively rated postural stability on the posturography platform after each rTMS session.

Results: Tremor frequency and intensity did not change significantly with M1- or SMA-stimulation despite a tendency towards a decrease in tremor intensity after M1-stimulation ($p=0.066$). The sway path, however, decreased after M1-stimulation ($p=0.001$) and SMA-stimulation ($p=0.046$). Accordingly, POT patients indicated a better subjective feeling of postural stability both with M1-rTMS ($p=0.014$) and SMA-rTMS ($p=0.02$).

Conclusions: Non-invasive neuromodulation particularly of the M1 area seems a promising add-on therapy in POT with both objective effects on postural stability and subjective benefits for affected patients.

540

Unique consecutive order of brain atrophy in spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3)

Jennifer Faber^{1,2}, Tamara Schaprian¹, Hannah Baumeister³, Thomas Klockgether^{1,2}, David Berron³

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland; ²Klinik für Neurologie, Uniklinik Bonn, Bonn, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Magdeburg, Deutschland

Background: SCA3 is the most common autosomal dominantly inherited ataxia worldwide. Up to now no effective treatment is available, but a first safety trials of a targeted therapy with antisense oligonucleotides (ASO) has started. While clinical scales lack sensitivity before disease onset, imaging biomarker have particular importance. A thorough understanding of the sequence of brain region atrophy will facilitate the stratification of SCA3 mutation carriers for early interventions.

Objective: The aim was to identify the sequence of brain regions becoming atrophic in the early phase of spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3).

Hypothesis: Atrophy in SCA3 starts early in the disease course. It is up to now unclear whether it follows a similar order in all mutation carriers.

Methods: T1w MRI of 300 SCA3 mutation carriers as well as of 317 healthy controls from previous or ongoing observational studies at 19 European, Chinese and US sites were included.

Event based modeling (EBM) was used to derive a sequence of brain regions that become sequentially abnormal based

on their volume reduced in comparison to healthy controls. Individual volumes were standardized and probabilistic cut-offs were derived using Gaussian mixture modelling.

Results: We observed one distinct sequence of brain atrophy in SCA3 starting in the most caudal parts of the brainstem: Medulla oblongata, pons, cerebellar white matter, flocculonodular lobe, midbrain in a straight forward sequence followed by pallidum, thalamus and inferior posterior as well as anterior lobe in still ordered but less sharply separated sequence. Almost all preataxic SCA3 mutation carriers cluster in the first 1/3 of EBM identified stages of mild atrophy.

Conclusions: Brain neurodegeneration in SCA3 starts before the clinical onset in the brainstem and cerebellar white matter. The order of atrophy is unique and distinct. Knowledge of this consecutive sequence might support the stratification of SCA3 mutation carriers for early interventions.

584

Effects of combined Botulinum toxin A and controlled dynamic stretching orthotics on gait in children

Lieske van der Stam^{1,2}, Angela M. Kaindl^{1,2,3}

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Center for Chronically Sick Children, Berlin, Germany, ²Charité-Universitätsmedizin Berlin, Department of Paediatric Neurology, Berlin, Germany, ³Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institute of Cell Biology and Neurobiology, Berlin, Germany

Background: Children with spasticity, endure the secondary problems that come with it. Such as contractures, gait and eventually in functional motor difficulties and participation limitations. Even though Botulinum Toxin A (BTA) works great in reducing spasticity, it does not solve secondary problems. Therefore BTA is combined with orthotics or casting to improve passive range of motion (PROM), in order to work on gait and functional motor abilities.

Research question: Our hypothesis is, by improving PROM in the ankle joint due to the combinational therapy of BTA with controlled dynamic stretching (CDS) orthotics, also gait and gross motor function will improve.

Methods: Eleven patients were injected with BTA and monitored for the following 6 months post-injections. During this time period, all patients were fitted with a CDS orthotic for knee- and ankle extension. PROM was measured according to neutral/zero method. Video recording of mobile patients (n=8) were evaluated by Edingburgh visual gait score (EVGS) and nine patients were tested by gross motor function measurement (GMFM-66).

Results: Gait has significantly improved over the course of treatment (p=0.011) The median improved from 17,5 at baseline to a median of 11,5 at 3 months (p=0.225) and at 6 months to a median of 10,00 (p=0.0053). All patients (n=11) show non-significant improvements of PROM from baseline 0° to a median of 5° (range -10° - 25°) at 3 months (p=0.427) and back to a median of 0° ((-10° - 15°) at 6 months (p= 0.762) evaluation. Correlation between PROM and gait improvements is not significant (p=0.069) but shows a moderate correlation (r=0.67). GMFM score improved non-significantly from a median of 65.3 at baseline to a median of 68.1 at 6 months (p= 0.148) and show a no correlation to PROM improvements (r=0.153).

Conclusions: This combinational treatment showed possibilities to treat not only to ICF level of body function, but also improvement on level of activity. This small cohort show a correlation between PROM and gait improvements after our treatment. Further studies will need to analyze larger cohorts and over a longer timeperiod.

Oculomotor abnormalities indicate early executive dysfunction in prodromal X-linked dystonia-parkinsonism (XDP)

Renana Storm¹, Cid Diesta², Norbert Brüggemann¹, Raymond Rosales³, Henrike Hanßen¹, Ana Westenberger⁴, Julia Steinhardt¹, Marcus Heldmann¹, Hans Manalo², Jean Oropilla², Christine Klein⁴, Christoph Helmchen¹, Andreas Sprenger¹

¹Universitätsklinikum SH Campus Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland; ²Makati Medical Center, Makati, Philippines; ³University of Santo Thomas, Manila, Philippines; ⁴Klinik für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland

Background: X-linked dystonia-parkinsonism (XDP) is a movement disorder characterized by the presence of both dystonia and parkinsonism with one or the other more prominent in the initial stages and later on manifesting with more parkinsonian features towards the latter part of the disease. XDP patients show oculomotor abnormalities indicating prefrontal and striatal impairment. This study investigated oculomotor behavior in non-manifesting mutation carriers (NMC).

Goals: This could help to functionally identify brain regions already affected in the prodromal stage of the disease.

Scientific issue: We hypothesized that oculomotor disorders occur before the appearance of dystonic or parkinsonian signs.

Methods: Twenty XDP patients, 13 NMC, and 28 healthy controls (HC) performed different oculomotor tasks typically affected in patients with parkinsonian signs.

Results: The error rate for two types of volitional saccades, i.e. anti-saccades and memory-guided saccades, was increased not only in XDP patients but also in NMC compared to HC.

However, the increase in error rates of both saccade types were highly correlated in XDP patients only. Hypometria of reflexive saccades was only found in XDP patients. Initial acceleration and maintenance velocity of smooth pursuit eye movements were only impaired in XDP patients.

Conclusion: Despite being asymptomatic, NMC already showed some oculomotor deficits reflecting fronto-striatal impairments, typically found in XDP patients. However, NMC did not show saccade hypometria and impaired smooth pursuit as seen in advanced Parkinson's disease and XDP, suggesting oculomotor state rather than trait signs in these mutation carriers. Neurodegeneration may commence in the striatum and prefrontal cortex, specifically the dorsolateral prefrontal cortex.

Parkinson-Diagnostik mittels Darm-Biopsat: eine morphologische und semiquantitative Studie enterischer Synuklein-Aggregate

Julius Friedrich Wilhelm Schulten¹, on behalf of AG Schulz-Schaeffer, Institut für Neuropathologie, Homburg (Saar), Deutschland

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Da die Differentialdiagnostik der Synuklein-Aggregationskrankheiten bis heute eine Herausforderung ist, sind alternative Diagnostik-Tools notwendig. Der Braak-Hypothese zufolge beginnt Morbus Parkinson in Form von aggregiertem α -Synuklein im Magen-Darm-Trakt und breitet sich von dort prionoid bis in das zentrale Nervensystem aus.

Ziele: Diese Studie untersucht, ob sich Darmbiopsate zur Diagnostik eignen. Konkret sollen spezifische Reaktivitätsmuster von α -Synuklein im Magen-Darm-Trakt als Biomarker für die Diagnostik nutzbar gemacht werden.

Fragestellung: Die untersuchten Fragestellungen umfassen: Welche Färbemuster finden sich im Magen-Darm-Trakt? Welche Abschnitte zeigen die höchste α -Synuklein-Prävalenz? Folgt das Verteilungsmuster einem Gradienten? Findet sich ein Unterschied zwischen Submukosa und Muskularis? Welches ist das diagnostische Verfahren der Wahl? Und wie groß muss eine diagnostische Biopsie sein?

Methoden: Zur Verfügung standen Proben aus Ösophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Kolon, Appendix und Rektum. Diese wurden in Autopsien aus 20 Patienten mit typischen Synuklein-Aggregationskrankheiten (idiopathischer Morbus Parkinson und Demenz mit Lewy-Körperchen) sowie 15 Kontrollfällen mit neurodegenerativen Differentialdiagnosen (z. B. kortikobasale Degeneration) gewonnen.

Methodisch wurde Immunhistochemie verglichen mit PET Blot, einer sensitiven Methode zur Detektion von α -Synuklein-Aggregaten. Mit diesen Methoden wurden die Antikörper pSer129 und 10D2 in Protokollen mit unterschiedlicher Proteinase-Vorbehandlung getestet. Zur Auswertung wurde je ein Score anhand der Immunreaktivität in zehn High-Power-Fields erstellt.

Ergebnisse: Es fanden sich diverse bisher spärlich beschriebene Färbemuster. Eine deutlich erhöhte Immunreaktivität fand sich in Magen und Ileum, weniger in Appendix und Rektum. Insgesamt ließ sich ein komplexer Gradient mit mehreren Peaks feststellen. In der Submukosa fanden sich mehr positive Strukturen als in der Muskularis. Zwischen Immunreaktivität und Krankheitsdauer, Alter, Demenz sowie gastrointestinaler Symptome ließ sich keine signifikante Korrelation finden. Der Antikörper pSer129 zeigte in allen Protokollen die höchste Dichte an Immunreaktivität. Ein Protokoll mittels PET Blot erreichte gute Sensitivität und exzellente Spezifität.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie liefert Beiträge zur Differentialdiagnostik sowie auch Pathophysiologie der Synuklein-Aggregationskrankheiten. PET Blot war Immunhistochemie in Sensitivität und Spezifität überlegen. Neben der Glandula submandibularis, die bereits ein vielversprechendes Ziel darstellt, ist das von uns vorgestellte Protokoll eine Option, Resektate des Magen-Darm-Traktes diagnostisch zu nutzen. Magen und Ileum scheinen hierfür besonders geeignet. Wir empfehlen nun eine prospektiv-klinische Studie, um die Ergebnisse dieser Pilotstudie zu validieren.

689

Progressionstypen der Parkinson-Krankheit: Ergebnisse einer KI-basierten Analyse longitudinaler Parkinson-Kohorten

Tom Hähnel^{1,2}, Tamara Raschka^{2,3}, Björn Falkenburger^{1,4}, Holger Fröhlich^{2,3}

¹Technische Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; ²Fraunhofer-Institut für Algorithmen und Wissenschaftliches Rechnen (SCAI), Bioinformatik, Sankt Augustin, Deutschland; ³Universität Bonn, Bonn-Aachen International Center for IT, Bonn, Deutschland; ⁴Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Dresden, Deutschland

Hintergrund: Die Parkinson-Krankheit zeigt eine hohe Heterogenität der Krankheitsprogression. Diese Heterogenität erschwert die Behandlung von Patienten und erhöht die notwendige Probandenzahl in Studien zur Prüfung neuer, potenziell neuroprotektiver Medikamente. Darüber hinaus könnten verschiedenen Parkinson-Progressionstypen möglicherweise unterschiedliche Therapieansätze benötigen.

Ziele: Die Identifikation, Charakterisierung und Vorhersage von Parkinson-Progressionstypen auf Basis von multimodalen, longitudinalen Daten von Parkinson-Patienten.

Fragestellung: Können mit Hilfe von neuartigen KI-Methoden aus dem Bereich des Maschinellen Lernens Parkinson-Progressionstypen robust identifiziert werden? Können die Progressionstypen der Patienten anhand von Baseline-Daten vorhergesagt werden? Wie generalisierbar sind die Erkenntnisse über verschiedene Kohorten hinweg und in Bezug auf verschiedene Datenmodalitäten wie Scores motorischer und nicht-motorischer Symptome, Bildgebung und digitale Biomarker?

Methoden: Um eine robuste Identifikation von Parkinson-Progressionstypen zu ermöglichen, analysierten wir multimodale longitudinale Daten von drei großen Parkinsonkohorten. Die Patienten wurden anhand eines *latent-time joined mixed models* (LTJMM) auf einer einheitlichen Zeitskala der Krankheitsprogression synchronisiert. Anschließend wurden Progressionstypen mittels eines *Variational Deep Embedding with Recurrence* (VaDER) identifiziert (Abbildung 1). Die so identifizierten Subtypen wurden anhand klinischer Scores, DaTSCANs, und digitalen Gang-Assessments über die drei Kohorten hinweg charakterisiert. Verschiedene prädiktive Modelle wurden entwickelt, um die Patienten anhand von Baseline-Daten den Progressionstypen zuzuordnen. Wir führten eine umfassende kohortenübergreifende Validierung durch.

Ergebnisse: In jeder Kohorte wurde jeweils ein schnell-progredienter und langsam-progredienter Progressionstyp identifiziert. Unterschiedliche Progressionsmuster bestanden bezüglich motorischer und nicht-motorischer Symptome (Abbildung 2), Überleben, Ansprechen auf dopaminerge Medikation, DaTSCAN-Bildgebung und digitalen Biomarkern des Gang-Assessments. Die entsprechenden Progressionstypen konnten anhand von Baseline-Daten mit einer ROC-AUC von 0.79 vorhergesagt werden. Weitere Simulationen zeigten, dass die Erhöhung des Anteils schnell progredienter Patienten auf Grundlage der prädiktiven Modelle die erforderliche Kohortengröße klinischer Studien um etwa 43 % verringern kann.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Heterogenität der Parkinson-Krankheit durch zwei verschiedene Parkinson-Progressionstypen erklärt werden kann. Beide Subtypen zeigten konsistente Progressionsmuster über alle drei Kohorten hinweg. Unsere Ergebnisse stimmen dabei weitgehend mit dem *brain-first vs. body-first* Konzept überein, welches somit eine biologische Erklärung der Unterschiede zwischen den Subtypen darstellen könnte. Die entwickelten prädiktiven Modelle werden in Zukunft klinische Studien mit geringerer Probandenzahl ermöglichen, indem vermehrt schnell-progrediente Patienten in diesen Studien eingeschlossen werden können.

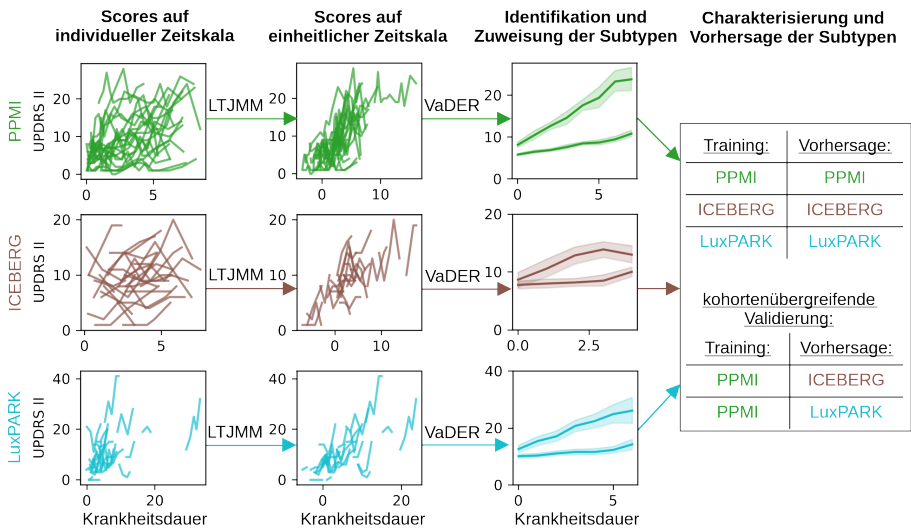


Abbildung 1: KI-basierte Identifikation von Parkinson-Progressionstypen und kohortenübergreifende Validierung.

Durch den Einsatz eines latent time joined mixed-effects model (LTJMM) wurden die Krankheitsverläufe der Patienten auf einer gemeinsamen Zeitskala synchronisiert. Anschließend konnten 2 Progressionstypen durch variational deep embedding with recurrence (VaDER) identifiziert werden. Es erfolgte eine kohortenübergreifende Validierung, indem die PPMI-trainierten KI-Modelle auf die anderen beiden Datensätze (ICEBERG, LuxPARK) angewandt wurden. UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale.

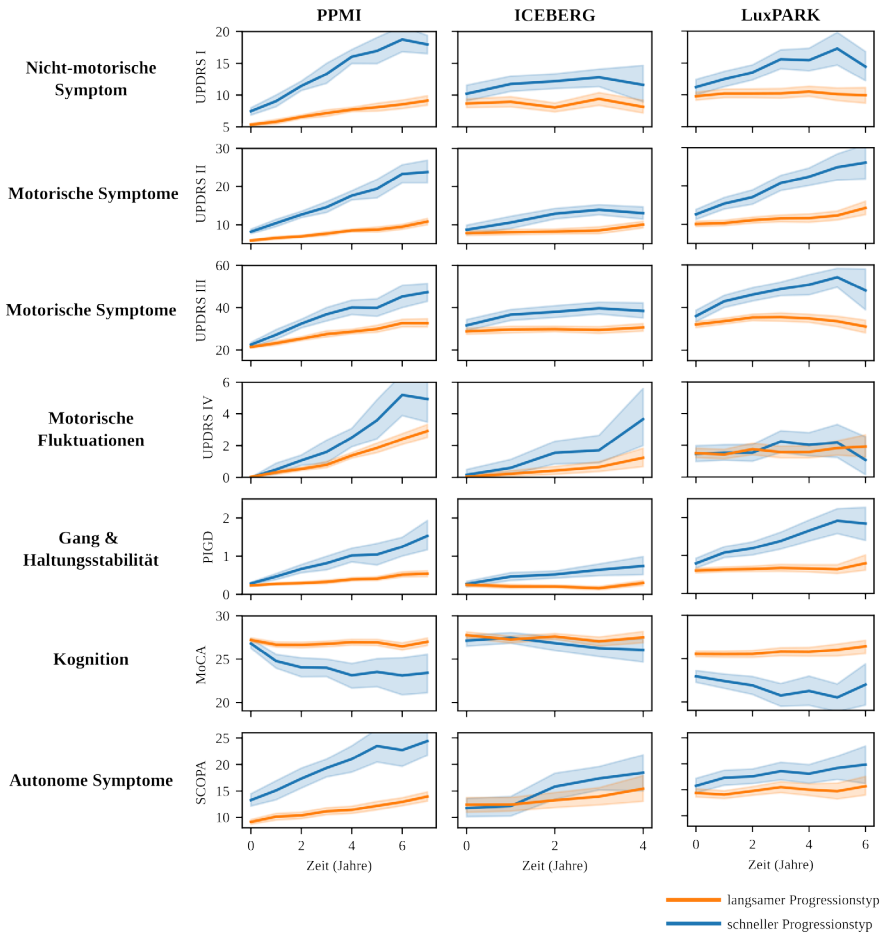


Abbildung 2: Progressionsmuster motorischer und nicht-motorischer Symptome.

Progressionsmuster des schnellen Progressionstyp (blau) und langsamen Progressionstyp (orange) bezüglich motorischer (UPDRS II/III/IV, PIGD) und nicht-motorischer Symptome (UPDRS I, MoCA, SCOPA) für drei verschiedene Kohorten (PPMI, ICEBERG, LuxPARK). UPDRS: Unified Parkinson's disease rating scale, PIGD: postural instability and gait dysfunction score, MoCA: Montreal Cognitive Assessment, SCOPA: Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic Dysfunction.

Schlaganfall

52

Die Untersuchung der Neurovaskulären Einheit enthüllt schädliche Effekte von Osteopontin auf die Blut-Hirn Schranke im akuten ischämischen Schlaganfall

Daniel Spitzer¹, Sylvaine Guerit², Tim Pütz², Maryam Ibrahim Khel¹, Moritz Armbrust², Maika Dunst², Jadranka Macas², Jenny Zinke², Gayatri Devraj³, Xiaoxiong Jia², Florian Croll², Kathleen Sommer², Katharina Filipiński², Thomas Freiman⁴, Mario Looso⁵, Stefan Günther⁵, Mariangela Di Tacchio², Karl-Heinz Plate², Yvonne Reiss², Stefan Liebner², Patrick N. Harter⁶, Kavi Devraj²

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Edinger Institut, Frankfurt am Main, Deutschland; ³Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Mikrobiologie, Frankfurt am Main, Deutschland;

⁴Universitätsklinikum Rostock, Rostock, Deutschland; ⁵Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung, Bad Nauheim, Deutschland; ⁶Ludwig-Maximilian-Universität München, München, Deutschland

Hintergrund: Die Dysfunktion der Blut-Hirn-Schranke, die unter anderem durch den Abbau von „Tight junction“ und „Adherens junction“ Proteinen und einer hiermit assoziierten erhöhten Permeabilität gekennzeichnet ist, wird durch Dysregulation mehrerer Zelltypen der Neurovaskulären Einheit (NVU) gefördert und stellt ein wesentliches pathophysiologisches Merkmal des akuten ischämischen Schlaganfalls dar. Paradoxe Weise wird die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke (BHS) durch die zur Verfügung stehende rt-PA Thrombolyse und mechanische Thrombektomie, welche jeweils hochwirksame Reperfusionstherapien darstellen, zusätzlich verstärkt. Dies erhöht das Risiko einer hämorrhagischen Transformation und eines Hirnödems, welche die Prognose der Patienten nach ischämischem Schlaganfall erheblich verschlechtern können.

Ziele: Identifikation therapeutischer Angriffspunkte in dysregulierten Zellen der NVU und Etablierung einer neuroprotektiven Behandlung während der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls im Mausmodell zur Reduktion des Risikos einer hämorrhagischen Transformation und eines Hirnödems.

Methoden: Isolation von Zellen der NVU (Endothelzellen, Perizyten, Astrozyten und Mikroglia) aus murinem Schlaganfallgewebe mittels EPAM-ia Methode mit nachfolgender RNA-Sequenzierung und bioinformatischer Analyse zur Identifikation potenzieller therapeutischer Angriffspunkte in dysregulierten Zellen. Verifizierung dieser therapeutischen Angriffspunkte auf Proteinebene mittels immunohistochemischer Färbung von murinem und humanem Schlaganfallgewebe. Therapeutische Neutralisation des Zielproteins (therapeutischer Angriffspunkt) mittels neutralisierender Antikörper und Untersuchung der Auswirkungen der Antikörpertherapie auf die BHS-Funktion mittels Immunhistochemie ex vivo und in vitro, sowie Impedanzspektroskopie in vitro. Untersuchung der Auswirkungen der Antikörpertherapie auf die Infarktgröße, die Entwicklung einer hämorrhagischen Transformation und eines Hirnödems, Schwere der neurologischen Defizite und das Überleben.

Ergebnisse: Mittels EPAM-ia Methode konnte eine hohe Zahl aufgereinigter Zelltypen der NVU aus ischämischem Hirngewebe von Mäusen gewonnen und eine NVU-Transkriptom-Datenbank erstellt werden. Die Analyse des NVU-Transkriptoms ergab, dass das Gen *SPP1*, das für das Protein Osteopontin kodiert, in allen Zellen der Neurovaskulären Einheit 24 Stunden nach ischämischem Schlaganfall stark hochreguliert war. Die Hochregulierung von Osteopontin wurde bei Schlaganfallpatienten durch Immunfärbung bestätigt und war vergleichbar mit derjenigen in Mäusen. Die Therapie mittels subkutan appliziertem, polyklonalen anti-Osteopontin-Antikörper eine Stunde nach ischämischem Schlaganfall und innerhalb des therapeutischen Zeitfensters führte bei Mäusen zu einer signifikanten Reduktion der Osteopontin Expression in den untersuchten Zelltypen der NVU. Die Neutralisierung von Osteopontin führte nicht nur zu einer verminderten Aktivierung von Gliazellen, sondern auch zu einer Verbesserung der BHS-Funktion. Letzteres war mit einer signifikanten

Reduktion des Hirnödems und einem geringeren Risiko für eine hämorrhagische Transformation assoziiert, was zu einer Verringerung neurologischer Defizite und einem verbesserten Überleben führte. Diese Ergebnisse wurden durch in vitro Untersuchungen gestützt, welche eine beeinträchtigende Wirkung von Osteopontin auf die BHS-Funktion zeigten.

Schlussfolgerungen: Eine anti-Osteopontin-Antikörpertherapie könnte die derzeit zugelassenen Reperfusionstherapien bei akutem ischämischem Schlaganfall ergänzen, indem sie die schädlichen Auswirkungen einer durch die zerebrale Ischämie verursachten Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke und den hiermit assoziierten Komplikationen reduziert.

Publikationen:

1. Spitzer D and Guérit S, et al. Profiling the neurovascular unit unveils detrimental effects of osteopontin on the blood-brain barrier in acute ischemic stroke. *Acta Neuropathol.* 2022 Aug;144(2):305-337.
2. Spitzer D, et al. A flow cytometry-based protocol for syngenic isolation of neurovascular unit cells from mouse and human tissues. *Nat Protoc.* 2023 Mar 1. doi: 10.1038/s41596-023-00805-y.

67

Schwellenwerte überwinden – Einsatz neuronaler Netze zur Vorhersage des individuellen Gewebeoutcomes nach endovaskulärer Thrombektomie

Kristin Stoll¹, Christina Gillmann², Marie-Sophie von Braun², Lucas Peter³, Florian Welle¹, Max Wawrzyniak¹, Julian Klingbeil¹, Anika Stockert¹, Hans Schneider¹, Daniel Kaiser⁴, Elias Kelner⁵, Marco Reiser⁵, Donald Lobsien⁶, Gordian Prasse⁷, Jeanette Henkelmann⁷, Karl-Titus Hoffmann⁸, Geric Scheuermann³, Dorothee Saur¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Universität Leipzig, Center for Scalable Data Analytics and Artificial Intelligence (ScADS.AI), Leipzig, Deutschland; ³Universität Leipzig, Abteilung für Bild- und Signalverarbeitung, Leipzig, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Dresden, Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Dresden, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Radiologie, Freiburg, Deutschland; ⁶Helios Klinik Erfurt, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Erfurt, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Radiologie, Leipzig, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Die Prognose von Schlaganfall-Patientinnen und -Patienten mit proximalem Gefäßverschluss konnte durch die Einführung der endovaskulären Thrombektomie (EVT) signifikant verbessert werden. Im erweiterten Zeitfenster von über sechs Stunden wird die Patientenselektion von perfusionsbasierter CT-Bildgebung unter Einsatz von festen Schwellenwerten unterstützt. Diese schwellenwertbasierte Methode schöpft den vollen Informationsgehalt der hochdimensionalen Perfusionsdaten jedoch nicht aus.

Neue Methoden aus dem Bereich des Maschinellen Lernens haben hingegen das Potential, die komplexen Beziehungen zwischen multiparametrischen Daten und dem Gewebeoutcome besser abzubilden und so präzisere Vorhersagen der Infarktlokalisierung und des Infarkt Volumens zu ermöglichen.

Ziel: Ziel unserer Arbeit ist die Entwicklung und Validierung eines künstlichen neuronalen Netzes zur verbesserten individuellen voxelbasierten Vorhersage des Infarktes in Abhängigkeit vom Rekanalisationserfolg.

Methoden: Unsere multizentrische, retrospektive Studie umfasst 405 SchlaganfallpatientInnen mit akutem proximalem Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation und EVT. Zur voxelbasierten Vorhersage der finalen Infarktdemarkation wurde ein U-Net mit multimodaler CT-Bildgebung in der Akutphase, klinischen und demographischen Daten und in Kenntnis des Rekanalisationsstatus (mTICI) und der tatsächlichen Infarktausdehnung ("Ground Truth") trainiert. Die Performance des neuronalen Netzes wurde mit den Metriken Dice-Index, AUC und absolute Volumendifferenz quantifiziert und mit einem multiparametrischen logistischen Regressionsmodell verglichen, das als methodische Baseline dient.

Ergebnisse: Vorläufige Daten zeigen, dass das neuronale Netz basierend auf multiparametrischen Bildgebungsdaten und patientenspezifischer Faktoren eine individuelle voxelbasierte Infarktvorhersage in Abhängigkeit des Rekanalisierungserfolgs ermöglicht und dem logistischen Regressionsmodell überlegen ist (Dice-Index 0,48 (\pm 0,25) vs. 0,34 (\pm 0,25), AUC 0,90 (\pm 0,09) vs. 0,86 (\pm 0,09) und absolute Volumendifferenz 38,2ml (\pm 36,6ml) vs. 42,9ml (\pm 43,0ml)).

Schlussfolgerungen: Unser neuronales Netz ermöglicht eine präzisere Abschätzung des finalen Infarktes in Abhängigkeit des Rekanalisierungserfolgs. Diese Methode könnte somit einen neuen Biomarker zur Abschätzung des individuellen Nutzens einer EVT in der akuten Schlaganfallversorgung liefern und so die Indikationsstellung im erweiterten oder unbekanntem Zeitfenster unterstützen.

93

Daten aus der Versorgungsrealität der mechanischen Thrombektomie – Wen verfolgen wir (nicht) nach?

Marianne Hahn¹, Sonja Gröschel¹, Klaus Gröschel¹, Timo Uphaus¹

¹Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: In klinischen Studien und insbesondere Registerstudien kommt es häufig vor, dass Informationen zum Outcome nicht verfügbar sind (Missing Outcome-Daten, MOD). Dies ist eine mögliche Quelle für Bias, sowohl bei der Auswahl der Studienpopulation zur weiteren Analyse als auch bei der Interpretation der Daten. Die Identifikation von Faktoren, die mit MOD assoziiert sind, kann helfen, die Nachverfolgungsquote von Studien zu erhöhen und den Bedarf von Imputationsverfahren zu ermitteln.

Ziele: Die Studie untersucht MOD in einem nationalen, multizentrischen, prospektiven Register, in das PatientInnen eingeschlossen werden, die aufgrund eines ischämischen Schlaganfalls mit mechanischer Thrombektomie behandelt wurden.

Fragestellung: Welche PatientInnen-, Schlaganfall-, und Behandlungscharakteristika sind bei PatientInnen mit MOD über- bzw. unterrepräsentiert? Welche Faktoren können PatientInnen identifizieren, die nach Entlassung aus der Akutbehandlung ein erhöhtes Risiko für MOD haben?

Methoden: 13.082 PatientInnen, die zwischen Mai 2015 und Dezember 2021 in das German Stroke Registry – Endovascular Treatment eingeschlossen wurden, wurden hinsichtlich MOD (mRS an Tag 90) untersucht. Univariate logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt um Faktoren zu identifizieren, bei denen ein Ungleichgewicht zwischen PatientInnen mit und ohne MOD besteht. Eine Subgruppenanalyse wurde in der Gruppe von PatientInnen mit MOD durchgeführt, die hinsichtlich Basisdaten gut dokumentiert waren und lebendig aus dem Akutkrankenhaus entlassen werden konnten.

Ergebnisse: Bei 19,7 % (2.580/13.082) der PatientInnen war MOD im Rahmen des 90-Tage Follow-Ups dokumentiert. MOD war häufiger bei PatientInnen mit relevanter prämorbidem Behinderung (mRS 3-5: 32,2 % versus mRS 0-2: 13,7 %; $p < 0,001$), jüngeren PatientInnen (OR [95 %CI]: 0,994 [0,991-0,997]; $p < 0,001$), längerem Intervall bis zum Behandlungsbeginn, nicht durchgeführter Bridging-Thrombolyse und im Falle relevanter bleibender Behinderung bei Entlassung aus dem Akutkrankenhaus (mRS 3-5 versus 0-2: OR [95 %CI]: 1,234 [1,107-1,75]; $p < 0,001$). Demgegenüber war MOD weniger häufig bei frustrierender Rekanalisation (TICI 0-2a: 12,4 % versus TICI 2b-3: 15,0 %; $p = 0,001$). Höhere Schlaganfallschwere (NIHSS bei Aufnahme) war assoziiert mit vollständigen Outcomedaten in der Gesamtgruppe (OR [95 %CI]: 0,990 [0,983-0,996]; $p = 0,002$) und mit MOD in der Subgruppe der lebendig entlassenen PatientInnen (OR [95 %CI]: 1,012 [1,004-1,019]; $p = 0,002$). Bei PatientInnen, die lebendig aus dem Akutkrankenhaus entlassen werden konnten und eine gute Dokumentation von Basisdaten aufwiesen, erhöhte eine kürzere Dauer des Krankenhausaufenthalts (OR [95 %CI]: 0,992 [0,985-0,998]; $p = 0,010$) und eine Entlassung in eine stationäre Pflegeeinrichtung oder ein Folgekrankenhaus (OR [95 %CI]: 1,754 [1,558-1,976]; $p < 0,001$) das Auftreten von MOD.

Schlussfolgerungen: In Registerdaten zur Versorgungsrealität der mechanischen Thrombektomie tritt MOD nicht zufällig auf. Verstärkte Anstrengungen zur Nachverfolgung sind insbesondere bei PatientInnen mit höherem Behinderungsgrad vor und nach dem Schlaganfall, im Falle eines kurzen Krankenhausaufenthalts und bei Entlassung in stationäre Pflegeeinrichtungen oder weiterversorgende Krankenhäuser notwendig.

139

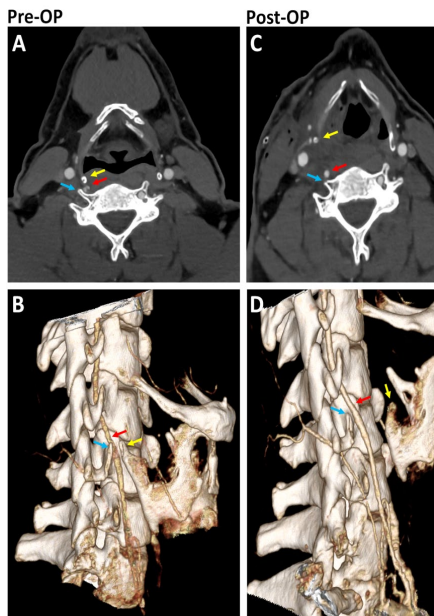
Externe Kompression der A. vertebralis als seltene Ursache von Schlaganfällen bei 2 jungen Patienten

Kurt-Wolfram Sühs¹, Wolfgang Köstner², Paul Bronzlik¹, Elvis Hermann¹, Martin Durisin¹, Manolis Polemikos¹, Joachim K. Krauss¹, Günter U. Höglinger³

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ²St. Bernward-Krankenhaus, Hildesheim, Deutschland; ³LMU Klinikum München, München, Deutschland

Hintergrund: Eine externe Kompression der Arteria vertebralis ist eine seltene Ursache eines Schlaganfalls in der hinteren Zirkulation. Im Folgenden werden 2 Patienten mit einer Kompression der Arteria vertebralis durch den Schildknorpel beschrieben.

Methoden: Die Patienten wurden ausführlich diagnostisch untersucht auf Gerinnungsstörungen, kardiale Erkrankungen und Vaskulitis inklusive FDG-PET/CT. Zur Detektion der Vertebralis-Kompressionen wurden die Patienten mittels Ultraschall in verschiedenen Lagerungen, sowie CTA und DSA untersucht. Zur Beurteilung einer Dissektion erfolgten fett-gesättigte T1w und T2 Sequenzen.



Ergebnisse: Zwei junge Männer wurden aufgenommen mit wiederholenden Infarkten im Gebiet der rechten Arteria vertebralis. Bildgebend wurden in MRT und CT Verlaufsuntersuchungen 7 Infarkte innerhalb von 5 Wochen bei Patient 1 nachgewiesen und 11 Infarkte innerhalb von 18 Wochen bei Patient 2. Bei beiden Patienten zeigt sich eine normale CT-Angiografie außer einem aberranten Verlauf der Arteria vertebralis die in das Foramen transversale in Höhe C4 eintrat.

Daraus resultierte eine Kompression der Arteria vertebralis zwischen dem Cornu superius des Schildknorpels und dem Processus transversus des 5. Halswirbels im Fall 1 mit Nachweis einer lokalen Thrombusbildung in der CTA am Schädigungsort. Bei dem zweiten Patienten blieb die CTA MRA und DSA unauffällig mit Ausnahme einer fokalen Dilatation an der Engstelle. Das konservative Therapiemanagement u.a. mittels Antikoagulation führte nicht zu einem suffizienten Schutz vor wiederkehrenden Infarkten. Daraufhin wurde nach interdisziplinärer Konferenz eine Resektion des Cornu superius des Schildknorpels und des Processus transversus des 5. Wirbelkörpers durchgeführt worauf hin keine weiteren Infarkte während des längeren Beobachtungszeitraumes mehr auftraten.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend sollte im Kontext von wiederkehrenden Infarkten in der hinteren Zirkulation infolge einer Kompression der Arteria vertebralis eine dekompressiver Operation in Erwägung gezogen werden auch wenn sich keine eindeutige Gefäßdissektion nachweisen läßt.

191

Alters-, Perioden- und Kohorteneffekte in der Inzidenzbetrachtung des ischämischen Schlaganfalls in Deutschland

Richard Schmidt¹, Joseph Claßen^{1,2}, Dominik Michalski^{1,2}

¹Universität Leipzig, Medizinische Fakultät, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund und Ziel: Jährlich erkranken etwa 1,6 % der Menschen in Deutschland an einem Schlaganfall, wobei der größte Anteil auf die ischämische Form entfällt. Während vor allem die schlaganfallbedingte Sterberate aufgrund von Fortschritten in Prävention und Therapie rückläufig erscheint, dürfte die absolute Zahl an Schlaganfällen aufgrund des demografischen Wandels zunehmen. Allerdings beschreiben internationale Studien in hochentwickelten Ländern rückläufige Inzidenzen während der letzten Jahrzehnte, wenngleich sich dieser Trend vorwiegend auf ältere Betroffene zu beziehen scheint. Möglichst präzise Angaben zur Schlaganfallhäufigkeit und den beeinflussenden Faktoren sind für die Planung notwendiger Ressourcen im Gesundheitssystem sowohl hinsichtlich der Akutbehandlung als auch der Nachsorge von Bedeutung. Bei der longitudinalen Betrachtung der altersspezifischen Inzidenz relevant dürfte der Aspekt sein, dass Alter (*AA*), Periode (*PP*) und Kohorte (*CC*) in einer linearen Beziehung der Form $A=P-C$ $A=P-C$ stehen. Das Alter einer Person entspricht somit der Differenz zwischen Erkrankungszeitpunkt (Periode) und Geburtsdatum (Geburtskohorte).

Dieser als Identifikationsproblem bezeichnete Sachverhalt erschwert die separierte Betrachtung alters-, perioden- oder kohortenassoziierter Einflüsse auf die Inzidenz des Schlaganfalls. Ziel dieser Arbeit ist es daher, im langfristigen Verlauf erkennbare Veränderungen der Inzidenz des ischämischen Schlaganfalls hinsichtlich der potenziellen Einflussfaktoren Alter, Periode und Kohorte zu untersuchen.

Methoden: Grundlage der Untersuchung waren öffentlich zugängliche Daten des Statistischen Bundesamtes. Die Anzahl der Krankenhauseinweisungen mit der Hauptdiagnose Hirninfarkt (ICD-Code I63.*) und die Bevölkerungszahlen Deutschlands von 2000 bis 2021 dienten als Grundlage der Inzidenzberechnung, deren zeitlicher Verlauf zu Beginn altersstandardisiert berechnet wurde. Aus den Angaben zum Alter der Betroffenen (*AA*) und dem Zeitpunkt des Infarkts (*PP*) wurde die Geburtskohorte abgeleitet (*CC*). Die drei Komponenten wurden anschließend geschlechtsspezifisch mittels Rangkorrelation nach Spearman auf ihre statistische Assoziation mit der Inzidenz untersucht.

Ergebnisse: Die altersstandardisierte Inzidenz (pro 100.000) stieg in der Gesamtbevölkerung Deutschlands von 277,36 im Jahr 2000 auf 371,85 im Jahr 2021 ($r=0,704$; $p<0,001$), während sich bei der altersspezifischen Betrachtung keine signifikante Korrelation zwischen Ereignisjahr und Inzidenz nachweisen ließ (Männer: $r=0,088$; $p=0,455$; Frauen: $r=0,080$; $p=0,494$). Das Alter der Betroffenen korrelierte sowohl bei Männern ($r=0,992$; $p<0,001$) als auch bei Frauen ($r=0,993$; $p<0,001$) exponentiell mit der Inzidenz.

Eine negative Korrelation bestand zwischen Geburtsjahr und Inzidenz (Männer: $-0,922$; $p<0,001$; Frauen: $-0,924$; $p<0,001$). Innerhalb der jeweiligen Altersgruppe zeigten sich Unterschiede der Inzidenz zwischen unterschiedlichen Jahren bzw. Geburtskohorten. So verdoppelte sich zum Beispiel die Inzidenz in der Gruppe der über 90-jährigen Frauen von 1.540,36 (95 %-KI 1.502,07 - 1.579,37) im Jahr 2000 bzw. in der Geburtskohorte der vor 1910 Geborenen auf 2.926,60 (95 %-KI 2.881,39 - 2.972,33) im Jahr 2015 bzw. in der Kohorte der von 1921 bis 1925 Geborenen.

Schlussfolgerungen: Vor dem Hintergrund sich im Langzeitverlauf verändernder Inzidenzen des ischämischen Schlaganfalls erscheint eine differenzierte Betrachtung möglicher Ursachen wichtig, um Prozesse innerhalb des Gesundheitssystems entsprechend steuern zu können. Neben erkennbaren altersspezifischen und damit vorwiegend biologischen Effekten liegen Generationenunterschiede und zeitgeschichtliche Effekte (Periodeneffekte) wie etwa die Einführung neuer Therapien und präventiver Ansätze nahe.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stellen zudem eine Assoziation zwischen der Inzidenz und der Geburtskohorte heraus. Insbesondere die steigende Inzidenz innerhalb der Altersgruppen führt zu der Vermutung, dass kohortenspezifische Faktoren wie soziodemographische oder umweltbezogene Charakteristika die Inzidenz relevant beeinflussen.

203

Spieltheoretische Läsionsstudie zur Kartographierung kausaler Hirnareale für kognitive Defizite nach ischämischen Schlaganfall

Bastian Cheng¹, Caroline Malherbe^{1,2}, Claus C. Hilgetag², Götz Thomalla¹, für das Metavci Map Konsortium, Utrecht, Netherlands

¹Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Institut für Computational Neuroscience, Hamburg, Deutschland

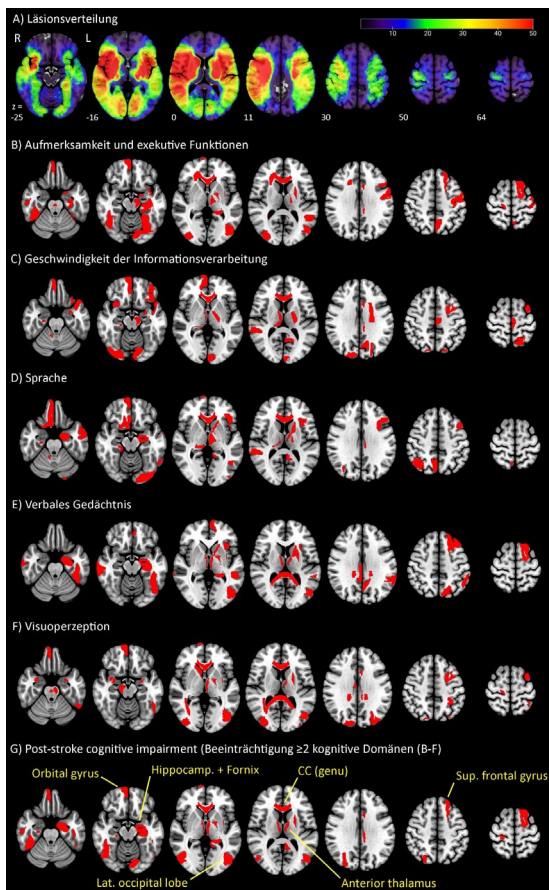
Hintergrund: Läsionsstudien (Lesion-Symptom-Mapping, LSM) können kausale Zusammenhänge zwischen geschädigten Hirnregionen und kognitiven Beeinträchtigungen nach Schlaganfall aufdecken. Die Mehrheit aktueller Verfahren sind jedoch anfällig für Fehllokalisationen, die durch anatomisch bedingte Abhängigkeiten der Hirnregionen miteinander (z. B. stereotype Gefäßversorgung) verursacht werden. Wir wenden ein multivariates LSM Verfahren an, das auf der Spieltheorie basiert und eine deutlich geringere Fehlerwahrscheinlichkeit für falsch-positive Zusammenhänge aufweist. (Multiperturbation Shapley Value Analysis, MSA).

Ziele: Mittels MSA identifizieren wir Hirnregion, die mit kognitiven Defiziten nach Schlaganfall assoziiert sind, unabhängig von Störfaktoren wie Läsionsverteilung und -volumen in einem großen, multizentrischen Datensatz mit detaillierten lebendigen und neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen.

Methoden: Es wurden die Läsionsmuster von N=2114 Schlaganfallpatienten aus 9 Zentren des MetaVCI-Map-Konsortiums analysiert (<https://metavcimap.org/>). Das LSM erfolgte mit standardisierten neuropsychologischen Testergebnissen für 5 kognitiven Domänen und 295 vordefinierten Hirnregionen. Die neuropsychologischen Untersuchungen fanden im Abstand von <15 Monaten nach Schlaganfall statt. Testergebnisse unter dem fünften Perzentil (der Normalpopulation) wurden für die Definition eines Defizites in einer kognitiven Domäne festgelegt. Als Schlaganfall-assoziierte kognitive Beeinträchtigung (post-stroke cognitive impairment PSCI) wurde eine Beeinträchtigung in ≥ 2 kognitiven Domänen definiert. MSA und Bootstrap-Validierungen wurden in einem iterativen Verfahren angewandt, um Hirnregionen zu identifizieren, die mit kognitiven Beeinträchtigungen in einzelnen Domänen und PSCI im Allgemeinen assoziiert waren.

Ergebnisse: Die Schlaganfallläsionen im untersuchten Kollektiv waren nach typischem Muster in arteriellen Versorgungsgebiet, insbesondere der a. cerebri media und posterior verteilt (Abbildung 1A). Die MSA identifizierte Hirnregionen, deren Schädigung mit Defiziten in individuellen kognitiven Domänen assoziiert waren (Abbildung 1 B-F). Für PSCI betraf dies vor allem den anterioren Thalamus, den Gyrus frontalis superior, den Hippocampus, den Fornix, den lateralen Okzipitallappen und die vorderen transkallosalen Faserbahnen (Abbildung 1G). Das identifizierte Muster der relevanten Hirnregionen wich von der reinen Häufigkeitsverteilung der Schlaganfallläsionen ab. Eine explorative Analyse deutete auf synergistische negative Auswirkungen von Verletzungen subkortikaler und kortikaler Hirnregionen auf das Auftreten eines PSCI hin.

Schlussfolgerungen: Die MSA als multivariates LSM-Verfahren identifiziert ein neuronales Substrat aus kortikalen Hirnarealen und Faserbahnen der weißen Substanz bei Patienten mit PSCI. Kausale Beiträge wurden für eine Reihe von Hirnarealen mit bekannter Beteiligung an kognitiven Hirnfunktionen unter physiologischen Bedingungen festgestellt. Unsere Ergebnisse tragen zum Verständnis der anatomischen Determinanten für kognitive Beeinträchtigungen bei akutem Schlaganfall und der funktionellen Organisation von Hirnetzwerken bei kognitiven Funktionen im Allgemeinen bei.



220

Therapie einer symptomatischen Stenose der Arteria carotis interna bei einer anatomischen Variante ohne gemeinsame Arteria carotis communis: Fallpräsentation und therapeutische Überlegungen

Liubov Novikova¹Universität UlmAbteilung für NeurologieUlmDeutschland, Tibor Mitrovics², Bernd Tomandl², Katharina Althaus³Klinikum ChristophsbadAbteilung für NeurologieGöppingenDeutschland

¹Universität Ulm, Abteilung für Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Klinikum Christophsbad, Abteilung für Radiologie und Neuroradiologie, Göppingen, Deutschland; ³Klinikum Christophsbad, Abteilung für Neurologie, Göppingen, Deutschland

Hintergrund: Ein fehlendes gemeinsames Arteria carotis communis (ACC) mit getrenntem Ursprung der Arteria carotis interna (ACI) und Arteria carotis externa (ACE) aus der Arteria innominata oder der Arteria subclavia ist extrem selten. Bislang gibt es nur etwa 35 Fallberichte von Patienten mit fehlendem gemeinsamem Karotisgefäß in der Literatur, nur zwei Fälle davon sind mit einer symptomatischen Stenose verbunden.

Diese Arbeit beschreibt einen seltenen Fall einer symptomatischen ACI-Stenose auf der anatomischen Variation einer fehlenden ACC, mit separater Entstehung der ACI und der ACE aus der Arteria innominata.

Ziele: Diese Fallpräsentation betont die Bedeutung der genauen Diagnosestellung und Kenntnis seltener anatomischer Varianten, um eine optimale Therapieentscheidung bei Patienten mit symptomatischer hochgradiger Stenose der ACI zu treffen. Es soll gezeigt werden, dass eine multidisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Neurologie, Radiologie und interventioneller Neuroradiologie entscheidend ist, um die bestmögliche Behandlung zu gewährleisten.

Fallpräsentation: Ein 70-jähriger männlicher Patient wurde mit akuter linksseitiger Hemiparese aufgenommen. Anamnestisch fanden sich innerhalb der letzten 2 Wochen zwei ähnliche vorübergehende Episoden. Der Patient hatte eine Vorgeschichte von Hypertonie und einer bekannten asymptomatischer ACI-Stenose von 60 %, die konservativ mit ASS und einem Statin behandelt wurde.

Unmittelbar nach der Aufnahme wurde eine Magnetresonanztomographie durchgeführt, die multiple ischämische Läsionen im rechten MCA-Territorium zeigte. Die perfusionsgewichtete Bildgebung zeigte eine Verlängerung der Time-to-Peak und der mittleren Transitzeiten. Eine kontrastverstärkte Time-of-Flight-Magnetresonanztomographie (ToF-MRA), zeigte eine hochgradige Stenose von 80 % der rechten ACI auf Höhe des 5. Halswirbelkörpers.

Dieser Befund wurde sonographisch bestätigt. Es fehlte die ACC bei separatem Ursprung der ACI und der externen ACE von der rechten Arteria innominata. Außerdem bestand auf der rechten Seite eine hypoplastische A. cerebri anterior (A1) (Abb.1).

Interdisziplinär wurde auf Basis der Kenntnis der anatomischen Variante eine Karotis-Endarteriektomie (CEA) als sehr riskant angesehen, da ein Karotisbypass während der CEA aufgrund der erforderlichen Bypasslänge und des hypoplastischen A1-Segments nicht in gewohnter Weise durchgeführt werden konnte. Wir entschieden uns daher für eine Carotis-Stentangioplastie (CAS). Die Stentimplantation verlief komplikationslos, ein follow-up-MRT zwei Tage später, zeigte keine neuen Läsionen.

Schlussfolgerungen: Der Patient in dieser Fallstudie hatte eine seltene anatomische Variante, bei der die ACI und ACE getrennt aus der Innominate-Arterie stammten, ohne eine gemeinsame ACC. Der Patient präsentierte sich mit einer symptomatischen hochgradigen Stenose in der ACI, die einen ischämischen Schlaganfall im Territorium der rechten mittleren Hirnarterie verursachte. Aufgrund des erhöhten Risikos bei einer Carotis-Endarteriektomie (CEA) in dieser Variante, wurde eine CAS mit einer Standardtechnik komplikationslos durchgeführt.

Bei Patienten mit Carotisstenosen ist die genaue Kenntnis der Gefäßanatomie obligat, um die passende therapeutische Option zu wählen. In Fällen, in denen ein höheres Risiko mit einer CEA verbunden ist, kann die Durchführung einer CAS eine bessere Alternative darstellen.



Abb.1: TOF-MRA Darstellung der gehirnversorgenden Gefäße des Patienten. ACI: Arteria carotis interna, ACE: Arteria carotis externa, AI: Arteria innominata

275

Therapeutische Interventionen bei Schlaganfallpatienten und die Anwendung des DOAC-Dipstick-Tests am Behandlungsort - Zwischenanalyse einer prospektiven Kohortenstudie

Ehab Eid¹, Uwe Spannagel², Job Harenberg², Svetlana Hetjens³, Felix Schlachetzki¹, Ralf Linker¹

¹Bezirksklinikum Regensburg, Neurologie, Regensburg, Deutschland; ²Doasense GmbH, Heidelberg, Baden-Württemberg, Deutschland; ³Medical Faculty Mannheim, Medical Statistics and Biomathematics, Mannheim, Baden-Württemberg, Deutschland

Hintergrund: Die Zeitspanne, die für die therapeutische Entscheidung benötigt wird, ist für Patienten mit akutem Schlaganfall wichtig. Aus diesem Grund kann ein schneller und zuverlässiger diagnostischer Point-of-Care (POC)-Test zur Bestimmung der gerinnungshemmenden Wirkung direkter oraler Antikoagulantien (DOACs) den medizinischen Entscheidungsprozess bei Patienten mit Verdacht auf Schlaganfall trotz Antikoagulation unterstützen.

Ziele: In der vorliegenden Studie haben wir den Effekt der Einführung des DOAC-Dipstick-Teststreifens evaluiert, um das Vorhandensein oder Fehlen direkter oraler Thrombin- oder direkter oraler Faktor-Xa-Typen (DXI) von DOACs auf Behandlungsinterventionen und Zeitintervalle von diagnostischen POC und bildgebenden Verfahren (zerebrale Computertomographie oder Magnetresonanztomographie) bis zur Intervention zu analysieren.

Fragestellung: Zeitspanne bis therapeutischer Entscheidung bei Stroke Patienten unter direkten oralen Antikoagulantien oder mit unklarer Medikamentenanamnese nach Implementation von DOAC-Dipstick-Teststreifens.

Methoden: Das Design sieht den Einschluss von etwa 200 Patienten in eine prospektive, kontrollierte multizentrische Studie vor. Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt. Bislang wurden in einem Zentrum 57 Patienten eingeschlossen, die für die Auswertung zur Verfügung standen. Die beschreibenden Daten der Patienten werden hier wiedergegeben.

Ergebnisse: Hauptindikation für die Behandlung mit DOACs waren nichtvalvuläres Vorhofflimmern (n=46), andere Indikationen (n=3) oder unbekannte Antikoagulation (n=7). Die Patienten wurden mit Apixaban (n=20), Edoxaban (n=17), Rivaroxaban (n=9) und Dabigatran (n=4) behandelt. 2/7 Patienten mit unbekannter Antikoagulation (28 %) wurden durch ein positives DOAC-Dipstick-Testergebnis identifiziert und mit einem DXI behandelt, d. h. mit Apixaban bzw. Rivaroxaban. Der DOAC-Dipstick wurde von Urinproben aller Patienten (Zeitintervall bei 49 Patienten verfügbar) innerhalb von 75 Minuten vor (n=12/49), innerhalb von 6 Minuten (n=11/49) und zwischen 15 und 147 Minuten nach dem bildgebenden Verfahren (n=26/49) durchgeführt und war innerhalb von 14 bis 149 Minuten verfügbar. Bei Patienten mit einem positiven DOAC-Dipstick-Testergebnis für DXI (was das Vorhandensein eines DOAC bedeutet, n=6) wurden 3, 2 bzw. 1 Patient mit lokaler Thrombolyse, mechanischer Thrombektomie oder Prothrombinkomplexkonzentrat behandelt. Patienten mit einem negativen DOAC-Dipstick-Testergebnis für DXI und Dabigatran (n=7), 4, 2 bzw. 1 wurden mit lokaler Thrombolyse, mechanischer Thrombektomie bzw. PPSB behandelt. Die Patienten erhielten PPSB aufgrund einer schweren Blutung, die der Behandlung mit einem DXI zugeordnet wurde (die Entscheidung für eine Therapie wurde auf der Grundlage klinischer Symptome unabhängig vom DOAC-Dipstick-Ergebnis getroffen).

Schlussfolgerungen: Der DOAC-Dipstick wurde bei Schlaganfallpatienten, die in die Notaufnahme eines mittelgroßen Krankenhauses eingeliefert wurden, schnell und einfach durchgeführt. Die POC-Testergebnisse wurden bei der Mehrzahl der Patienten vor oder innerhalb eines kurzen Zeitrahmens nach den diagnostischen Verfahren durchgeführt, was die medizinischen Entscheidungen für therapeutische Maßnahmen erleichterte. Der Zusammenhang zwischen der Zeit bis zum DOAC-Dipstick-Test und dem Schweregrad der NHSS muss noch ermittelt werden.

Spastik nach Schlaganfall - eine digitale Option zur Selbstüberwachung durch betroffene Patienten

Friedemann Müller¹, Siegfried Jedamzik², Rita Hess²

¹Neurologische Klinik, Bad Aibling, Deutschland; ²Bayer. TelemedAllianz, Baar-Ebenhausen, Deutschland

Hintergrund: Spastik nach einem Schlaganfall (PSS) ist eine erhebliche Behinderung, die bis zu 20 % der Schlaganfallopfer betrifft. Sie entwickelt sich in den Wochen und Monaten nach dem Schlaganfall. Zu den Risikofaktoren gehören das Ausmaß des Schlaganfalls und der Grad der Behinderung. Es ist wichtig, Patienten in einem frühen Stadium der Entwicklung zu identifizieren, um rechtzeitig mit der Behandlung beginnen zu können. Zahlreiche Untersuchungen belegen, dass bisher die Behandlung von Patienten mit PSS nicht in ausreichendem Maße leitliniengerecht erfolgt und die Pat. nicht rechtzeitig in die entsprechende Versorgung weitergeleitet werden

Ziele: Die weitere Betreuung der Patienten nach Schlaganfall sollte auch die Diagnostik der PSS umfassen. Die bisherige Begleitung nach dem Schlaganfall weist hier ein Defizit auf. Screening-Instrumente für die rechtzeitige Überweisung zur Behandlung wären wichtig. (Hacker 2020). Hierbei sollte verstärkt auf die Beteiligung der Betroffenen bei der Beobachtung ihrer sich entwickelnden Spastik gesetzt werden.

Fragestellung: Wie kann eine Selbstbeurteilungsmethode entwickelt werden zur Diagnostik der Spastik nach Schlaganfall und wie wird ein digitales Angebot durch eine App von Betroffenen genutzt?

Methoden: Bestehende Skalen für PSS (Zorowitz 2017) sind oft nicht optimal für die Selbstanwendung geeignet. In Workshops mit erfahrenen Neurologen und führenden Therapeuten wurden die häufigsten Anzeichen im Alltag ermittelt und deren Vorhersagewert eingestuft. Die daraus resultierenden 10 (+1)-Symptome wurden dann anhand einer 3-stufigen Skala formuliert und durch kurze Videoclips von typischen Patientenbeispielen zur wiederholten Selbsteinschätzung veranschaulicht und von der Bayerischen TelemedAllianz als App programmiert.

Über App Store und Google Play Store steht die App gratis zur Verfügung, damit Betroffene oder pflegende Angehörige beginnende PSS erkennen können. Nach einem Ampel-System werden sie dann zur Konsultation bei Physiotherapeuten oder Neurologen aufgefordert.

Ergebnisse: Es wurde ein Instrument zur Selbstbeurteilung von PSS entwickelt. Die App basiert v. a. auf wiederholten Selbsteinschätzungen von Patienten oder Angehörigen zu Symptomen der oberen und unteren Extremität. Die App steht in verschiedenen europäischen Sprachen zum kostenlosen Download bereit. Im ersten halben Jahr nach Veröffentlichung haben sich 280 Nutzer registriert und 490 Einschätzungen abgegeben.

Schlussfolgerungen: Die rechtzeitige Überwachung von PSS ist wichtig für die rechtzeitige Überweisung zur Behandlung. Es besteht ein sich kontinuierliches steigendes Interesse an der Möglichkeit zur Selbsteinschätzung. Die Unterstützung betroffener Patienten und Betreuer durch eine App zur Selbstkontrolle scheint als Screening geeignet zu sein und die Überweisung zu Fachkräften zu unterstützen.

297

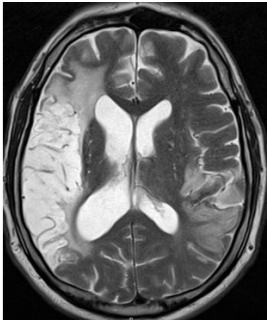
Doppeltes Pech: Kortikale Taubheit infolge bilateraler SchlaganfälleRebecca Willnecker¹, Georg Rieder¹¹Innambulikum Altötting, Neurologische Klinik, Altötting, Deutschland**Hintergrund:** Erstbeschreibung 1883 durch C. Wernicke und C. Friedlander:

43-jährige Patientin mit Krampfleiden der linken oberen Extremität und Polydipsie.

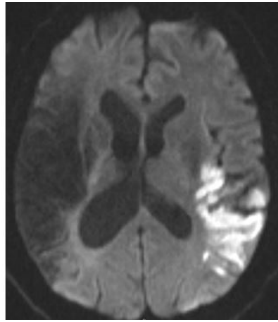
- 22. Juni: Schlaganfall mit rechtsseitiger Parese und sensorische Aphasie mit Rückbildung im Verlauf
- 10. September: Verwirrtheit, Taubheit und linksseitige Handparese
- 21. Oktober: Tod vermutlich bei Leukämie

Obduktionsergebnis: narbige Veränderung beider Schläfenlappen (vgl. Abbildung) bei chronischer meningovaskulärer Lues

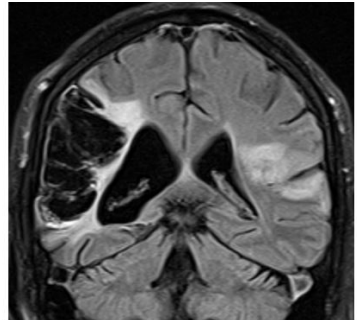
Fallbericht: Nächtliche Einlieferung um 2:45 Uhr bei akut aufgetretenem Hörverlust und Dysarthrie. Eigen- oder Fremdanamnese bei zusätzlicher Sprachbarriere nicht zu erheben. Komplette Taubheit, keine Verständigung möglich, keine Reaktion auf akustische Reize. Aufforderungen befolgt der Patient nur zum Teil und nach mehrmaliger Demonstration durch Imitation. Agraphie sowie Alexie. Typischen Verhaltensweisen von Schwerhörigen wie ein Verlangen nach lauterem Sprechen oder Hinwendung zum Sprechenden zum besseren Verständnis zeigen sich nicht. Mediainfarkt rechts 2018 (ESUS) bei M1 Verschluss mit Thrombektomie, anschließend vollständige Rückbildung der Symptomatik mit Hemiparese links. Patient zuletzt als Staplerfahrer berufstätig. Vorerkrankungen: arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus. cCT inkl CT Angiografie: Altes Defektareal im Mediastromgebiet rechts. Frische kortikale Infarktdemarkation links temporal im Bereich des Gyrus temporalis superior und Inselkortex. M2-Astverschluss links.



MRT Bildgebung: T2



Diffusionswichtung



FLAIR

Weiterer Verlauf: rasche Rückbildung der Alexie und Agraphie innerhalb von 2 Tagen. Übliche Schlaganfallabklärung inklusive TEE ohne wegweisende Befunde. Ausschluss einer Beeinträchtigung des Hörorgans durch HNO. Akustisch evozierte Potenziale mit normalen Latenzen beidseits.

Bei Entlassung konnte sich der Patient in der Muttersprache problemlos verständigen. Er berichtet noch ein reduziertes Hörvermögen. Berichtet selbst, dass er initial komplett taub war und sich auch schriftlich nicht äußern oder passende Worte finden konnte. Es erfolgte die leitliniengerechte medikamentöse Sekundärprophylaxe.

Fazit: Kortikale Taubheit ist ein seltenes Phänomen. Häufigster Auslöser ist ein Schlaganfall. Aufgrund der bihemisphärischen Repräsentation des Hörkortex tritt diese Syndrom lediglich bei beidseitigen Temporallappenischämien auf. Meist sind zweizeitige Läsion des primären auditorischen Kortex (Gyri temporales transveri/Heschl Querwindung) oder Unterbrechungen deren Verbindungen zum Assoziationskortex ursächlich.

303

Aerobes Training in der Frührehabilitation des Schlaganfalls – Effekte auf Motorik, Kognition, Wohlbefinden und das Immunsystem

Antje Schmidt-Pogoda¹, Mailin Hannah Marie Koecke¹, Stephanie van Zyl¹, Catharina Groß¹, Sabine Bruchmann¹, Martina Langguth¹, Jens Minnerup¹, Frederike Straeten¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Die Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls hat in dem vergangenen Jahrzehnt rasante Fortschritte gemacht. Die Mortalität und auch das Ausmaß der Behinderung nach einem Schlaganfall konnte deutlich gesenkt werden. Demgegenüber steht eine über die Akutrehabilitation noch nicht flächendeckend verankerte Nachsorge in Deutschland. Ein relevanter Anteil an Schlaganfallpatienten leidet langfristig an Lebensqualitäts-einschränkenden Symptomen wie leichten, nicht im NIHSS oder mRS abgebildeten, motorischen Einschränkungen, an einer Post Stroke-Depression, Post Stroke-Fatigue oder kognitiven Defiziten. Berücksichtigend der Daten, dass Schlaganfallpatienten immer jünger werden, stellen diese Langzeitkomplikationen nicht nur eine individuelle, sondern auch eine sozioökonomische Belastung dar.

Aus tierexperimentellen Daten wissen wir, dass Lauftraining die Schlaganfallrehabilitation verbessert. Gleichzeitig ist bekannt, dass aerobes Training auch die Symptome einer Depression oder einer Fatigue verbessern kann. Die klinische Translation dieser Daten auf Schlaganfallpatienten ist aus verschiedenen Gründen, bspw. der Kontrolle des Aktivitätsniveaus, bislang nicht ausreichend gelungen.

Ziele: Wir möchten den Effekt des aeroben Trainings in den ersten 90 Tagen nach einem Schlaganfall auf die funktionelle Erholung sowie auf die Kognition, Fatigue, persönliches Wohlbefinden und das Immunsystem messen. Über die Pilotstudie möchten wir Subgruppen identifizieren, die am stärksten profitieren und sind an dem Ausmaß der Bewegung interessiert, welches potenziell den stärksten positiven Effekt hat.

Fragestellung: Verbessert aerobes Training in der Frührehabilitation des Schlaganfalls die funktionelle Erholung?

Methoden: 30 Patienten werden innerhalb der ersten 14 Tage nach einem ischämischen Schlaganfall in die Studie eingeschlossen und erhalten eine Smartwatch. Für die folgenden 90 Tagen führen die Teilnehmer der Interventionsgruppe in Eigenregie ein Herzfrequenz-gesteuertes Gehtraining durch (3-5x 30-45 min/Woche).

Die Intensität dieses Trainings wird mittels eines vorgegebenen Herzfrequenz-Zielbereich, der initial über eine Laktatergometrie festgelegt wird, gesteuert. Als weiterer Parameter wird bei allen Teilnehmenden die Gesamtschrittzahl erfasst, sodass das Aktivitätsniveau beider Gruppen erhoben wird. Die motorische Funktion wird mittels dem etablierten Fugl Meyer-Test gemessen.

Die Kognition wird mittels dem MoCA und dem SDMT; die psychischen Symptome mittels HADS-D, FSMC und WHODAS 12-Items getestet. Darüber hinaus führen wir durchflusszytometrische Analysen der peripheren Immunzellen durch, um Effekte des aeroben Trainings auf den Aktivierungsstatus und die Komposition der Immunzellen zu messen.

Strukturelle Korrelate werden mittels MRT-DTI-Messungen sowie lokale spektrometrische Analyse der Schlaganfallregion erfasst.

Ergebnisse: 2022 haben wir die ersten Patienten eingeschlossen und rekrutieren aktuell weiter. Unser Ziel ist es, im November 2023 die ersten Ergebnisse präsentieren zu können.

Schlussfolgerungen: Bisher erscheint das Studiendesign umsetzbar. Das Ziel ist es, Daten für eine größere klinische Studie zu generieren und Subgruppen zu identifizieren, die am stärksten von dem Programm profitieren.

306

Network pharmacology as a novel strategy for the treatment of sub-acute brain ischaemia

Rebecca Dorothee Szepanowski¹, Sebastian E Vonhof¹, Anna Hamker¹, Sepideh Sadegh², Jan Baumbach², Harald Hhw Schmidt³, Christoph Kleinschnitz¹, Ana I Casas¹

¹University Medicine Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland; ²University of Hamburg, Institute of Computational Systems Biology, Hamburg, Deutschland; ³Maastricht University, Maastricht, Netherlands

Background: Causing 12,2 million events worldwide, brain ischaemia is currently one of the highest unmet medical needs being the first leading cause of life-long disability in industrialised countries. Despite decades of preclinical research, no neuroprotective therapy is available so far. This translational roadblock could be partially attributed to a conservative treatment approach characterised by single-target and symptom-based approaches where the underlying disease mechanism is not completely taken into account.

Contrary, we here propose a novel *in silico*-based target identification approach to specifically modulate the pathomechanism underlying sub-acute brain ischaemia. Subsequently, by employing a network pharmacology multi-target multi-drug strategy, we aim for a supra-additive synergistic effect while also maximally reducing dosing and potential associated side-effects.

Objective: We aimed to investigate the neuroprotective effect of a multi-target network pharmacology approach in a mouse model of focal cerebral ischaemia.

Methods: C57BL/6N mice were subjected to 30 minutes of transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO), and randomly assigned to treatment groups, either receiving the network pharmacology combinatory treatment (NWPT) or the respective vehicle.

Before the animals were sacrificed on day 1, 3, 7 or 14 after tMCAO, neuro-motor functioning was assessed together with primary read-outs focused on:

- i. Blood-brain barrier integrity,
- ii. Neuroinflammatory patterns, and;
- iii. Cerebrovascular architecture.

Results: Neuroscore assessment showed a significantly improved performance of NWPT animals compared to controls until day 7 after stroke induction, in line with smaller infarct sizes. Indeed, decreased neuronal cell death and astrogliosis were detected in treated animals together with improved blood-brain barrier integrity as well as reduced inflammatory signatures inside the brain parenchyma.

Furthermore, breakdown of cerebral architecture and loss of small vessels was not altered between the treatment groups in the sub-acute phase after ischaemia.

Conclusion: A multi-target signalling module identification followed by a multi-drug network pharmacology therapeutic approach allows for highly synergistic neuroprotection and an improved outcome within the sub-acute stroke phase.

328

The role of non-cell autonomous ferroptotic cell death in acute brain ischemia.

Svenja Rohde^{1,2}, Rebecca Dorothee Szepanowski^{1,2}, Anna Hamker^{1,2}, Sebastian E. Vonhof^{1,2}, Christoph Kleinschnitz^{1,2}, Ana I. Casas^{1,2,3}

¹University Hospital Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland; ²University Hospital Essen, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ³Faculty of Health, Medicine & Life Sciences - Maastricht University, Department of Pharmacology and Personalised Medicine, Maastricht, Netherlands

Background: Ferroptosis, a regulated form of non-cell-autonomous cell death, is mediated by iron-dependent lipid peroxidation (LPO) and membrane rupture. Importantly, glutathione peroxidase 4 (GPX4) has been described as the primary regulatory pathway, inhibiting LPO through reducing iron accumulation and formation of reactive oxygen species. Upon brain ischemia, ferroptosis remains a key player in early stages of stroke pathophysiology promoting ischemia-reperfusion injury (IRI), thus highlighting ferroptosis as a potential therapeutic target for treatment and prevention of IRI post-stroke.

To date, no ferroptosis-dependent signatures have been identified, and therefore, the specific mechanistic extent of this type of cell death upon brain ischemia remains unknown. Furthermore, ferroptosis inhibition has only been assessed in extremely acute scenarios, hence the effect of early ferroptosis modulation in the sub-acute phase has been partially overlooked.

Methods: We here aim to identify potential molecular and lipidomic ferroptosis-specific signatures following brain ischemia. Therefore, we examined the action and impact of early ferroptosis modulation using third generation ferroptosis inhibitors on behavior, blood-brain barrier integrity, neuroinflammation, immune cell infiltration, and oxy-lipidomics after transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO).

Neuro-motor behavioral testing was assessed over the course of 1, 3, and 7 days in WT mice, together with infarct volume and ferroptosis-specific read-outs (ACSL4, 4HNE, GPX4). Similarly, inflammatory markers using a Luminex assay, together with immune cell infiltration and ferroptosis-specific oxy-lipidomic signatures were evaluated after the ischemic event.

Results: Different third generation lipoxstatin derivatives were assessed in a proof-of-concept preclinical set-up to identify the most promising ferroptosis inhibitor to be later used in the study. Both male and female mice are included in the experimental design to identify any potential sex-specific differences upon ferroptosis modulation. Preliminary data revealed a direct effect of ferroptosis inhibition within the sub-acute stroke phase.

Conclusion: Under the scope of this project, we expect to validate a third generation ferroptosis inhibitor within the acute and subacute ischemic phase towards the identification of ferroptosis-specific molecular and oxy-lipidomic signatures that will serve as the first step towards future patient characterization. Hence, this project aims to offer a valuable multi-level mechanistic insight for deeply understanding the role of ferroptosis in stroke and IRI.

346

Endovaskuläre Therapie bei Patient:innen mit Schlaganfall durch akuten Verschluss der Arteria cerebri anterior

Christoph Riegler^{1,2}, Regina von Rennenberg^{2,3}, Kerstin Bollweg^{2,3}, Eberhard Siebert⁴, Justus F. Kleine⁵, Timo Uphaus⁵, Steffen Tiedt⁶, Sebastian Stösser⁷, Heinrich J. Audebert^{2,3}, Christian H. Nolte^{2,3}

¹Center for Stroke Research Berlin, Berlin, Deutschland; ²Klinik und Hochschulambulanz für Neurologie, Charité Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland; ³Center for Stroke Research Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Institut für Neuroradiologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁵Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; ⁶Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ⁷Klinik und Poliklinik für Neurologie, Sektion vaskuläre Neurologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Bei Patient:innen (Pat.) mit akutem ischämischem Schlaganfall (IS) durch Verschluss eines großen intrakraniellen Gefäßes empfehlen aktuelle Leitlinien auf der Grundlage von Klasse-I-Evidenz die Durchführung einer endovaskulären Therapie (EVT). Für den Verschluss mittelgroßer intrakranieller Gefäße (z. B. der Arteria cerebri anterior) liegt bisher jedoch keine Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien vor.

Ziele: Ziel der Studie war die Analyse der Effektivität und Sicherheit von EVT bei der Behandlung von Pat. mit akutem Verschluss der Arteria cerebri anterior (ACA).

Methoden: Als Datenquelle dienten zwei große, multizentrische und prospektive Registerstudien: (1) Das „German Stroke Registry“ (GSR-ET) erfasst seit Juni 2015 in 30 universitären und nicht-universitären Zentren in Deutschland kontinuierlich alle volljährigen Pat., die bei IS mit EVT behandelt werden. (2) Das B-SPATIAL-Register, erfasste zwischen 2016 und 2021 an 15 teilnehmenden Kliniken in Berlin alle volljährigen Pat., die innerhalb von 6 Stunden nach Symptombeginn in der Notaufnahme vorgestellt, und mit den Hauptdiagnosen IS, hämorrhagischer Schlaganfall, transitorisch-ischämische Attacke oder Subduralhämatom entlassen wurden. In beiden Registern wurden sämtliche Pat. identifiziert, welche aufgrund eines isolierten Verschlusses der ACA eine EVT erhielten. Als Kontrollen wurden aus B-SPATIAL sowie aus vier Zentren des GSR-ET alle Pat. ausgewählt, welche im Untersuchungszeitraum (2015 - 2022) bei isoliertem Verschluss der ACA ohne EVT behandelt wurden („Best Medical Therapy“; BMT). In beiden Gruppen (EVT und BMT) wurden demographische Merkmale, Baseline-Variablen und prozedurale Daten erfasst [Alter, Geschlecht, funktioneller Status vor dem Schlaganfall (modified Rankin Scale (mRS)), Schlaganfallschweregrad bei Aufnahme (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)), Lysetherapie]. Gruppenvergleiche erfolgten mittels Chi-Squared und Kruskal-Wallis-Test.

Endpunkte waren das technische Rekanalisationsergebnis (modified Thrombolysis in cerebral infarction scale; mTICI_{2b}), das Auftreten von symptomatischen intrakraniellen Blutungen (sICH: Blutungen mit Verschlechterung im NIHSS um mindestens vier Punkte), funktionelle Unabhängigkeit (mRS ≤ 2) und Mortalität nach drei Monaten. Es erfolgte ein Vergleich mittels binär-logistischer Regression (adjustiert für Alter, NIHSS, Geschlecht, Thrombolyse).

Ergebnisse: Es wurden 129 Pat. mit akutem ACA-Verschluss identifiziert. Hiervon erhielten 99 Pat. eine EVT, und 30 Pat. BMT. Die Gruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf Alter (Median in Jahren (IQR): 76 (66-83) vs. 75 (57-83), p=0.68), Geschlecht (weiblich: 50.5 % vs. 46.7 %, p=0.71), funktionellem Status vor dem Schlaganfall (prä-mRS≤2: 72.9 % vs. 70.8 %, p=0.84) oder der Häufigkeit der Anwendung von Thrombolyse (34.3 % vs. 46.7 %, p=0.22). Mit EVT behandelte Pat. hatten signifikant schwerere Schlaganfälle (Median NIHSS (IQR): 11 (7-15) vs. 6 (3-13), p=0.02). Ein technisch erfolgreiches

Ergebnis (mTICI \geq 2b) konnte bei 72/96 (75.0 %) der Pat. mit dokumentiertem mTICI nach EVT erreicht werden. 5/129 (3.9 %) Pat. erlitten eine sICH. Nach 3 Monaten erreichten 33/103 Pat. (32.1 %) ein guter funktioneller Outcome (mRS \leq 2), 36/103 (34.5 %) Pat. waren verstorben. In den adjustierten Regressionsanalysen zeigte sich in keinem der Outcomes ein signifikanter Unterschied. aOR (95 %-CI) für sICH: 2.27 (0.18 – 28.08), für 3M-mRS \leq 2: 1.35 (0.41–4.42), für Tod nach 3 Monaten: 0.83 (0.23 – 2.94)].

Schlussfolgerungen: EVT bei akutem Verschluss der ACA erscheint sicher. Ein Unterschied in der Effektivität beider Therapieansätze zeigte sich nicht. Die kleine Fallzahl und die geringe Anzahl an erreichten Endpunkten limitieren die statistische Aussagekraft der Analyse.

377

Differenzierung drei separater Netzwerke als Ursache für die horizontale Blickdeviation im akuten Schlaganfall

Orionas-Vasilis Saprikis¹, Tahera van der Bij¹, Cornelius Weiller¹, Michel Rijntjes¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland

Hintergrund & Ziel: Eine konjugierte Blickdeviation (KBD) kann verschiedene Ursachen haben. Es ist ein Symptom, das bei ca. 20 % aller akuten Schlaganfallpatienten auftritt (Prévost Zeichen). Der Grad der KBD variiert, ist aber bei Läsionen des Großhirns fast immer zur Seite der Läsion gerichtet („Der Patient schaut den Herd an.“). Die klinische Beurteilung der KBD ist ein Teil der neurologischen Untersuchung und es wurde gezeigt, dass die KBD ein Indikator für einen Mediahauptstammverschluss ist (Beume et al., 2018). Die KBD nach Großhirnläsionen ist zwar Folge einer Störung der kortikalen Blicksteuerung, sie ist aber auch ein Charakteristikum von Neglect. Wir haben die anatomischen Substrate der KBD bei akuten Schlaganfallpatienten mit unterschiedlichen Läsionmapping-Methoden untersucht.

Methoden: Die Blickdeviation wurde in der Aufnahmebildgebung bei 476 Patienten mit einem erstmaligen, supratentoriellen, unilateralen, ischämischen Schlaganfall gemessen. Patienten mit nicht konjugierter Blickdeviation wurden ausgeschlossen. Lesionsmaps und Disconnectome- maps (BCB-Toolkit) von 258 Patienten wurden in einer multivariaten Analyse mit der SVRLSM Toolbox untersucht. Die betroffenen Trakte wurden auch mit einer in-house entwickelten Streamlines-basierten Läsion-Symptome-Mapping Methode (SLSM) untersucht.

Ergebnisse: Das Ausmaß der Blickwendung unterscheidet sich signifikant ($p > 0.01$) zwischen rechtshemisphärischen (RH) ($m = 18,01^\circ$) und linkshemisphärischen (LH) ($m = 13,07^\circ$) Schlaganfallpatienten. Läsionmapping bei LH zeigte ein signifikantes Cluster in der Insel und Capsula Extrema (EmC), während bei RH signifikante voxels in der temporoparietalen Junction und im vorderen Gyrus temporalis medius gefunden wurden. Das Ausmaß der Blickwendung korrelierte bei LH und etwas schwächer bei RH mit drei separaten Trakten: der tractus corticospinalis (CST) mit Ursprung im supplementären frontalen Augenfeld, der ventrale Trakt durch die EmC und den MDLF (fasciculus longitudinalis medialis) und der SLF/AF (fasciculus longitudinalis superior/ fasciculus arcuatus - dorsales System). Über alle 258 Patienten, d. h. nicht getrennt nach LH und RH, korreliert das Ausmaß der Abweichung mit dem ventralen System durch die EmC und den MDLF und wenig mit dem AF/SLF (dorsales System).

Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen, dass eine Schädigung in drei Netzwerken für das Auftreten der konjugierten Blickwendung verantwortlich ist: der sogenannte ventral pathway (EmC, MDLF) (Weiller et al., 2021), das dorsale System für Blickfolgebewegungen und die Verbindung vom supplementären frontalen Augenfeld zum Hirnstamm. Die KBD ist ein typisches Symptom des Versorgungsgebietes der A. cerebri media (MCA) und deckt durch die Teilnahme an verschiedenen Netzwerken, das Versorgungsgebiet der MCA weitestgehend ab, d. h. die KBD kann als Hinweis für einen Mediaverschluss gesehen werden. Die Daten heben das ventrale System der rechten Hemisphäre für die Raumverarbeitung hervor (Umarova et al., 2009), dessen Läsion zu Neglect führt (Karnath et al., 2001).

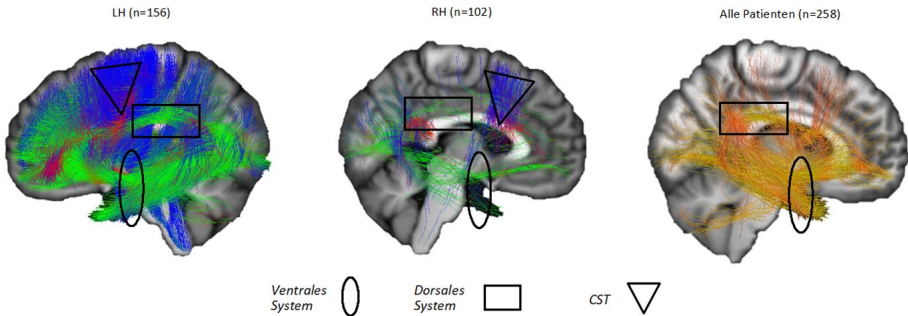


Abbildung 1: Betroffene Trakte, die sich mit dem Grad der KBD korrelieren.

Literatur:

Beume, L.-A. et al. (2018) "Large vessel occlusion in acute stroke," *Stroke*, 49(10)
 Weiller, C. et al. (2021) "The ventral pathway of the human brain: A continuous association tract system," *NeuroImage*, 234
 Umarova, R.M. et al. (2009) "Structural connectivity for visuospatial attention: Significance of ventral pathways," *Cerebral Cortex*, 20(1)
 Karnath, H.-O. et al. (2001) "Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe," *Nature*, 411(6840)

388

Thyroidhormone reduzieren das Schlaganfallvolumen und verbessern die neurologische Funktion im Mausmodell des ischämischen Schlaganfalls

Daniel Ullrich^{1,2}, Christoph Kleinschnitz^{1,2}, Friederike Langhauser^{1,2}

¹Universitätsklinikum Essen AöR, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen AöR, Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland

Hintergrund: Thyroidhormone sind nicht nur entscheidend für die Entwicklung des Gehirns, sondern steuern unter anderem Reaktionen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf verschiedene Stimuli. Dabei beeinflussen sie auch zelluläre Mechanismen, die die neurologischen Schädigungen nach einem ischämischen Schlaganfall reduzieren können. Mehrere Studien haben Hinweise geliefert, dass der individuelle Thyroidhormonstatus von Schlaganfall-Patienten deren Outcome signifikant beeinflusst.

Patienten mit einem hypothyreoten Hormonstatus vor dem Eintreten des Schlaganfalls hatten ein deutlich verbessertes Outcome im Vergleich zu Patienten mit normalem Thyroidhormonstatus. Eine subklinische Hyperthyreose nach dem Schlaganfall wurde auch mit einem verbesserten Outcome assoziiert. Der genaue Wirkmechanismus der Thyroidhormone in dieser Protektion konnte jedoch bisher nicht genau aufgeklärt werden.

Fragstellung: Inwiefern kann Triiodthyronin nach dem ischämischen Schlaganfall das Outcome verbessern?

Methoden: In C57BL/6 WT-Mäusen wurde durch 60-minütige Okklusion der Arteria cerebri media (tMCAO) ein Schlaganfall ausgelöst. Unterschiedliche Dosen Triiodthyronin (T3) wurden zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der Reperfusion appliziert. Am Tag 1 nach Schlaganfall wurden die Tiere funktionell getestet und die Gehirne für weitere Analysen entnommen und hinsichtlich der Infarktgrößen, Entzündungsreaktionen, Thrombose und Apoptose untersucht.

Ergebnisse: Ein verbesserter Outcome konnte bei einer Applikation von 25 µg/Kg T3 eine Stunde nach tMCAO im Vergleich zu Kontrollen beobachtet werden. Dieser protektive Effekt von T3 konnte auch noch bei einer Applikation von T3 4,5 Stunden nach Induktion des Schlaganfalls. Mäuse, die mit 25µg/kg T3 entweder eine oder 4,5 Stunden nach tMCAO behandelt wurden, entwickelten kleinere Infarkte und zeigten eine verbesserte neurologische Funktion im Vergleich zu den Kontrolltieren. Des Weiteren entwickelten die T3 behandelten Mäuse schwächere Entzündungsreaktionen, was sich an einer signifikant reduzierten Anzahl an eingewanderten Cd11b⁺-Zellen (Makrophagen / Mikroglia) und Ly6G⁺-Neutrophilen in den ischämischen Hemisphären von T3 behandelten Mäusen zeigte. Zudem führte die Applikation von T3 zu einer signifikant erhöhten mikrovaskulären Durchgängigkeit mit weniger Mikrothrombosen im Vergleich zu Kontrolltieren. Repräsentative Färbungen von NeuN⁺-Neuronen und TUNEL⁺-apoptischen Zellen am Tag 1 nach tMCAO zeigten weniger TUNEL⁺ Zellen nach Applikation von 25µg/kg T3 im Vergleich zu den Kontrolltieren.

Schlussfolgerungen: Die Applikation von 25µg/kg T3 innerhalb der ersten 4,5 Stunden nach einem ischämischen Schlaganfall konnte das akute Outcome nach 24 Stunden signifikant durch eine Reduktion des Infarkt volumens mit verbessertem neurologischen Outcome verbessern.

Dabei nahm die Protektive Wirkung des T3 mit der Zeit nach dem Einsetzen des Schlaganfalls ab. Zudem konnte ein positiver Einfluss der T3 Applikation auf Entzündungsreaktionen, Thrombosen-Bildung in Mikrogefäßen und apoptotische Prozesse nachgewiesen werden.

392

Diagnostischer Wert der Carotis Intima-Media-Dicke und klinischer Scores in der Abklärung der Schlaganfall-Ätiologie

Gerrit M. Große¹, Esther M. W. Sievering¹, Johanna Ernst¹, Martina Kottas², Rieke Ringlstetter², Anika Großhennig², Karin Weissenborn¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland;

²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Biometrie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: In der Allgemeinbevölkerung besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Carotis Intima-Media-Dicke (IMD) und dem Vorhandensein von Vorhofflimmern (VHF) und atherosklerotischer Makroangiopathie. Inwiefern die IMD jedoch hilfreich in der ätiologischen Diagnostik des ischämischen Schlaganfalls sein könnte, ist bislang ungeklärt.

Vor dem Hintergrund der großen Zahl kryptogener Schlaganfälle sind unterstützende Biomarker und Scores in diesem Zusammenhang sehr wünschenswert, u.a. auch um ein prolongiertes kardiales Rhythmusmonitoring zu indizieren oder sogar die sekundärpräventive Strategie festzulegen.

Ziele: Ziel dieser Kohortenstudie war es, den diagnostischen Wert der IMD im Vergleich zu vaskulären Risikofaktoren und klinischen VHF-Scores zur Klärung der Schlaganfallätiologie zu untersuchen.

Methoden: In dieser retrospektiven, monozentrischen Kohortenstudie haben wir 800 konsekutive Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die zwischen Januar 2018 und Juli 2020 aufgrund eines akuten ischämischen Schlaganfalls mit Nachweis in der Magnetresonanztomographie (MRT) auf der Stroke Unit der Medizinischen Hochschule Hannover behandelt wurden.

Es erfolgte eine umfassende klinische Charakterisierung, einschließlich vaskulärer Risikofaktoren und der IMD. Die wahrscheinlichste Schlaganfallätiologie, d. h. Makroangiopathie, zerebrale Mikroangiopathie, Kardioembolie, andere gesicherte oder kryptogene Ursachen, einschließlich des embolischen Schlaganfalls unklarer Genese (ESUS), wurde bestimmt. Im ersten Schritt verglichen wir die IMD zwischen den definierten Schlaganfallätiologien gemäß den oben genannten Kategorien. Im zweiten Schritt wurde mittels binär-logistischer Regressionsanalyse der Zusammenhang zwischen IMD und Schlaganfallätiologie (Kardioembolie vs. kryptogene Ursache) untersucht.

Multivariable Modelle wurden unter Berücksichtigung vaskulärer Risikofaktoren erstellt. Zur Beurteilung des diagnostischen Werts der IMD bezüglich der Diagnose von Vorhofflimmern wurden die VHF-Scores CHA2DS2VASc, HAVOC und ASSF berechnet. Receiver-Operating-Characteristic-(ROC)-Analysen wurden durchgeführt, um den diagnostischen Wert der IMD im Vergleich zu vaskulären Risikofaktoren und klinischen VHF-Risikoscores zu untersuchen.

Ergebnisse: Die IMD-Werte unterschieden sich zwischen verschiedenen Schlaganfallursachen und waren am höchsten bei Patienten mit einer kardioembolischen oder atherosklerotischen Schlaganfallursache. Die IMD war mit neu diagnostiziertem Vorhofflimmern im Vergleich zu kryptogenen Schlaganfällen assoziiert (Odds Ratio (OR) pro 0,1 mm-Schritt der IMD: 1,26 (95 % Konfidenzintervall (CI): 1,13-1,41)).

Nach Adjustierung für vaskuläre Risikofaktoren fiel der Effekt der IMD für die VHF-Diagnose jedoch schwächer aus (adjustierte OR: 1,09 (95 % CI: 0,96-1,23)). Entsprechend wurde der diagnostische Wert der IMD (AUC: 0,60, 95 % CI: 0,54-0,65) zur Identifikation von VHF von vaskulären Risikofaktoren sowie klinischen VHF-Risikoscores übertroffen. Unter den untersuchten Scores wies der ASSF-Score die beste Güte und Kalibrierung zur Vorhersage von neu diagnostiziertem VHF in unserer Stichprobe auf (AUC: 0,71, 95 % CI: 0,65-0,78).

Schlussfolgerungen: Die Carotis-IMD kann bei der ätiologischen Diagnostik des Schlaganfalls hilfreich sein. Im Vergleich zu vaskulären Risikofaktoren oder klinischen VHF-Scores liefert die IMD jedoch keine wesentlichen zusätzlichen Informationen über das Risiko für ein neu diagnostiziertes VHF. In diesem Zusammenhang ist gegenwärtig eine Risikostratifizierung basierend auf aktuellen Scores, wie dem ASSF-Score, ratsam.

406

Fallbericht: Zweizeitige Ischämien aus einem teilthrombosierten Aneurysma des ophthalmischen Arteria carotis interna-Segments bei thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura

Isabelle Kwiedor¹, Ansgar Berlis¹, Antonios Bayas¹, Michael Ertl¹

¹Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) ist mit einer Inzidenz von 3,7/ 1.000.000/ Jahr eine seltene Erkrankung, charakterisiert durch eine mikrozytäre hämolytische Anämie, neurologische Symptome, Fieber und Niereninsuffizienz. Die idiopathische TTP zeichnet sich durch eine erniedrigte Aktivität der Metalloprotease ADAMTS13 (< 10 %) sowie positive ADAMTS13-Antikörper aus, wobei es durch Anhäufung ultralanger von-Willebrand-Faktor (vWF)-Multimeren zu Mikrothromben in Endstrombahnen kommen kann. Als neurologische Komplikation können somit Ischämien vorwiegend der kleinen hirnversorgenden Arterien auftreten. Die Akuttherapie umfasst die Plasmaseparation, Glukokortikosteroide, Caplacizumab und Rituximab bei schweren Verlaufsformen.

Fallbericht: Wir berichten von einer 42-jährigen Patientin mit in der Magnetresonanztomographie (MRT) multiplen frischen Ischämien in der linken Großhirnhemisphäre frontal-präzentral, parietal und okzipital mit Armparese rechts sowie globaler Aphasie ohne offensichtliche Gefäßpathologie in der MRT-Angiographie (MRA). Bei einer Thrombozytopenie von 8.000/µl konnte eine idiopathische TTP (ADAMTS13-Aktivität < 0,2, ADAMTS-13-Autoantikörper positiv) diagnostiziert werden.

Die Patientin wurde erfolgreich mit Plasmapherese, Glukokortikosteroiden sowie Caplacizumab und Rituximab behandelt. Vier Wochen nach Entlassung stellte sich die Patientin erneut mit einer Armparese rechts und Aphasie vor, bei jedoch suffizient behandelte TTP (Thrombozyten 230.000/µl, ADAMTS13- Aktivität 31,8 %). In der cMRT fanden sich multiple, neu hinzugesetzte frische Mediateilinfarkte links, in der MRA zeigte sich ein polylobuliertes, irregulär konfiguriertes, teilthrombosierte intradurales ophthalmisches Arteria carotis interna-Aneurysma als Emboliequelle, wobei sich dieses retrospektiv bereits in der initialen MRA darstellte. Inwieweit die TTP, die typischerweise Mikrothromben in Endstrombahnen verursacht, in unserem Fall pathogenetisch relevant war, muss offenbleiben, zumal im Rahmen einer TTP auch

Infarkte durch Großgefäßverschlüsse auftreten können. Das Aneurysma wurde mittels Coil-Embolisation sowie Flow Diverter ausgeschaltet, sekundärprophylaktisch erhält die Patientin zunächst ASS und Ticagrelor für 3 Monate, hiernach eine ASS-Monotherapie.

Schlussfolgerung: Dieses Fallbeispiel soll zeigen, dass trotz des Nachweises einer TTP, die jedoch typischerweise mit Mikrothromben in Endstrombahnen einhergeht, mögliche Differentialdiagnosen eines ischämischen Insultes embolischer Genese, wie eine arterio-arterielle Embolie oder auch kardiale Ursache, überprüft werden müssen.

471

Multimodale Charakterisierung der sekundären dopaminergen Degeneration im Photothrombose-Schlaganfallmodell der Ratte

Sibylle Frase¹, Julius Steddin¹, Antonia Jockers¹, Maximilian Lenz², Andreas Vlachos², Enya Paschen³, Carola A. Haas³, Dominik von Elverfeldt⁴, Marco Reisert⁴, Alexander Rau⁵, Jonas Hosp¹

¹Neurologische Universitätsklinik, Freiburg, Deutschland; ²Abteilung für Neuroanatomie, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland; ³Universitätsklinik für Neurochirurgie, Experimentelle Epileptologie, Freiburg, Deutschland; ⁴Radiologische Universitätsklinik Freiburg, Medizinphysik, Freiburg, Deutschland; ⁵Radiologische Universitätsklinik, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Nach ischämischem Schlaganfall findet eine zeitlich verzögerte Degeneration von Neuronen in vom Infarktareal entfernten Regionen statt. Diese sekundäre exo-fokale Degeneration ist in den dopaminergen Mittelhirnkernen sowohl im Tiermodell als auch beim Menschen gut charakterisiert. Im photothrombotischen Schlaganfallmodell der Ratte (PTS) zeigt sich eine 25-40 %ige ipsiläsionale Reduktion der dopaminergen mesencephalen Neurone 2-4 Wochen nach Schlaganfall.

Gleichzeitig fördert die dopaminerge Transmission im Periinfarktkortex (PIC) die Expression wachstumsfördernder neurotropher Faktoren. Auf funktioneller Ebene ist eine intakte dopaminerge Innervation des Periinfarktkortex essenziell für die motorische Rehabilitation.

Ziele: Im Rahmen dieses Projekts werden dopaminerge Projektionen von den mesencephalen Kerngebieten zum Periinfarktkortex im photothrombotischen Schlaganfallmodell der Ratte histologisch charakterisiert und die dopaminerge Degeneration im Mesencephalon histologisch und magnetresonanztomographisch korreliert.

Fragstellungen: Ändern sich Anzahl und Topographie der meso-kortikalen Projektionen nach PTS? Verändert sich die dopaminerge Innervation des Periinfarktkortex nach Schlaganfall? Lässt sich die mesencephale dopaminerge Degeneration auch in-vivo DWI-basiert magnetresonanztomographisch darstellen?

Methoden: Versuchsabschnitt 1 (Abb. 1A): 15 adulte Sprague-Dawley Ratten erhielten entweder einen photothrombotischen Schlaganfall oder Schein-Schlaganfall. 30 Tage nach PTS wurde der retrograde Tracer MicroRuby in den PIC bzw. korrespondierende Kortextareale der Schein-Schlaganfallgruppe injiziert.

Dopaminerge Zellkerne und Boutons in Mesencephalon und PIC wurden mittels Anti-Tyrosin-Hydroxylase-Immunhistochemie quantifiziert und die Topographie der meso-kortikalen Projektionen anhand der Tracer- und TH-doppelt markierten Zellen dargestellt.

Versuchsabschnitt 2 (Abb. 1B): 16 Ratten erhielten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach PTS-Induktion ein MRT mit direkt anschließender Perfusion der Tiere zur immunhistochemischen Aufbereitung. Alle Tiere erhielten vor und operativen Eingriffen und MRT eine neurologische Testung (mNSS, modified Neurological Severity Scale).

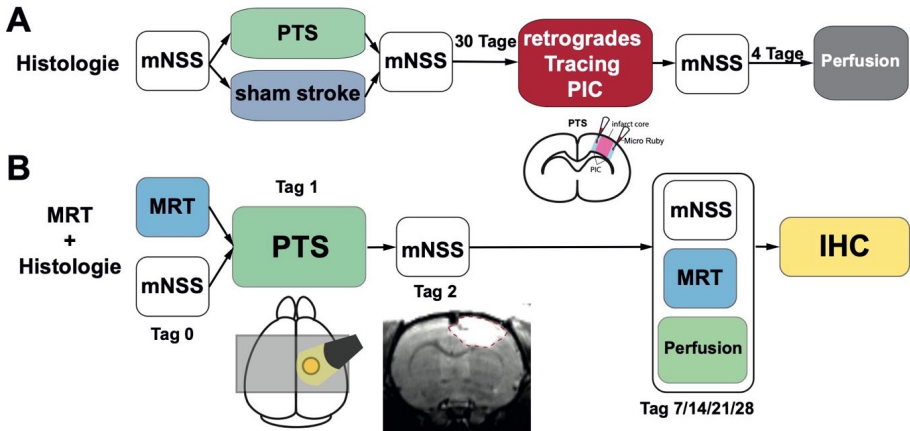


Abb.1: Timeline des experimentellen Aufbaus. IHC: Immunhistochemie. mNSS: modified Neurological Severity Score. PIC: Periinfarktkortex. PTS: photothrombotischer Schlaganfall.

Ergebnisse: 30 Tage nach Schlaganfall zeigte sich ein ipsiläsionaler Untergang von 25 % der dopaminergen Mittelhirnneurone (Abb. 2A). Trotz des ausgedehnten Zelluntergangs wies der Periinfarktkortex der Schlaganfallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant erhöhte Dichte an dopaminergen Boutons pro Zellsoma auf (Abb. 2B, PTS: $3.6 \pm 0,5$ Boutons/Zelle, $n=6$; sham: $2.9 \pm 0,3$ Boutons/Zelle, $n=6$, $p=0.004$). Die Quantifizierung und topographische Analyse der in den PIC projizierenden dopaminergen Neurone zeigte zudem keinen Unterschied der meso-kortikalen Projektionen zwischen Schlaganfall- und Kontrollgruppe (Abb. 2C, PTS: 130.0 ± 16.7 meso-kortikal projizierende Zellen, sham: 140.8 ± 27.5 Zellen, $p=0.419$). Es zeigte sich ein gutes alignment der mesenzephalen MR-Darstellung zur histologischen Morphologie (Abb. 2D).

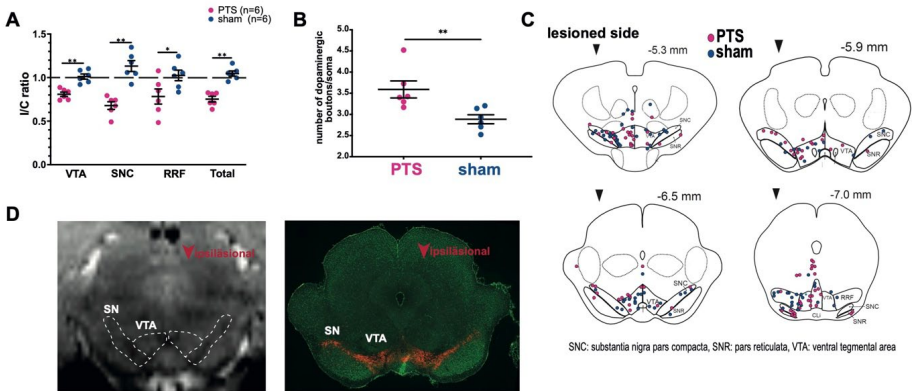


Abb.2: Konstanz meso-kortikaler Projektionen und dopaminerge Hyperinnervation des PIC trotz ausgedehnter Degeneration dopaminergischer Ursprungsneurone im Mittelhirn. (A)

Das ipsi- zu kontraläsionale Verhältnis der Anzahl dopaminerger Zellen in Mittelhirnkernen zeigt einen deutlichen dopaminergen Zelluntergang ipsiläsional (**B**) Erhöhte Dichte an dopaminergen Boutons pro Zellsoma im PIC im Vergleich zu korrespondierenden Kortextarealen der Kontrollgruppe. (**C**) Vergleichende Darstellung meso-kortikaler Projektionen zwischen Schlaganfall- und Kontrollgruppe (**D**) Beispielhafte Darstellung der dopaminergen Mittelhirnareale im MRT (links) mit korrespondierender mikroskopischer Darstellung mittels Anti-Tyrosin-Hydroxylase-Immunhistochemie (rechts).

Schlussfolgerungen: Die Konstanz dopaminerger meso-kortikaler Projektionen zum Periinfarktkortex trotz ausgeglichener mesenzephaler dopaminergener Degeneration legt nahe, dass im Rahmen reparativer Vorgänge eine Ausprossung dopaminerger Fasern in den PIC stattfindet. Die dopaminerge Hyperinnervation des PIC könnte funktionelle Relevanz für die motorische Rehabilitation besitzen und diese unterstützen.

483

Die pharmakologische Inhibition von Plasmakallikrein stabilisiert die Blut-Hirn-Schranke und fördert die Regeneration nach ischämischem Schlaganfall

Steffen Hauptelshofer^{1,2}, Friederike Langhauser^{1,2}, Ana I Casas^{1,2,3}, Christoph Kleinschnitz^{1,2}

¹Universitätsklinikum Essen (AöR), Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen (AöR), Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland; ³Universität Maastricht, Institut für Pharmakologie und personalisierte Medizin, Maastricht, Netherlands

Hintergrund: Plasmakallikrein (PK) ist eine Serinprotease innerhalb des Kallikrein-Kinin-Systems (KKS) und hat einen entscheidenden Einfluss auf die Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls. PK fördert die Koagulations- und Entzündungsreaktion, ein Prozess der als Thrombo-Inflammation bezeichnet wird. Die pharmakologische Blockade von PK im experimentellen Schlaganfall führte in der Akutphase zu einer verminderten Thrombusbildung und zu einer deutlich abgeschwächten Entzündungsreaktion. Die Folge waren signifikant kleinere Schlaganfälle, ohne dabei das intrakranielle Blutungsrisiko zu erhöhen. Störungen an der vaskulären Einheit werden u.a. durch das KKS vermittelt und stellen auch nach ischämischem Schlaganfall weiterhin ein Problem für den Erholungsprozess dar. Die Rolle von PK im Regenerationsprozess nach ischämischem Schlaganfall ist bisher unverstanden.

Ziele: Untersuchung des Einflusses von PK auf die Thrombo-Inflammation und dessen Auswirkung auf die chronische Phase nach ischämischem Schlaganfall. Kann die pharmakologische Inhibition von PK mit Antikörpern den Regenerationsprozess nach zerebralem Schaden verbessern?

Methoden: In wildtypischen Mäusen wurde durch eine 60-minütige Okklusion der Ateria cerebri media (tMCAO) ein ischämischer Schlaganfall erzeugt. Am Tag 3 nach Schlaganfall-Induktion wurden die Infarktgrößen mittels MRT und die neurologischen Defizite bestimmt. Zu diesem Zeitpunkt ist der Infarkt vollständig ausgereift. Nur Tiere mit vergleichbaren Infarktgrößen und ähnlichen neurologischen Ausfällen sind im Experiment verblieben. Um den Einfluss von PK auf die Regeneration nach Schlaganfall zu untersuchen, wurde eine Gruppe der Mäuse an Tag 3 und 4 mit 400 µg/kg (i.v.) und von Tag 5 bis 7 mit 200 µg/kg (i.v.) PK-Antikörpern behandelt. Um den Effekt der Anti-PK-Behandlung auf die sensorischen und motorischen Defizite zu erfassen, wurden die Mäuse in den folgenden vier Wochen mit Hilfe von Verhaltens- und Defizitbewertungen auf neurologische Ausfälle hin untersucht. Am Tag 7 und Tag 28 wurden die Gehirne entnommen und hinsichtlich Thrombosen, Blut-Hirn-Schrankenstörung und Immunzell-Infiltration histologisch und durchflusszytometrisch analysiert.

Ergebnisse: Am Tag 7 und Tag 28 nach tMCAO konnten im Gehirn der Experimentaltiere zahlreiche Thromben in der Mikrozirkulation und eine persistierende Population infiltrierter Immunzellen nachgewiesen werden. Histologische Analysen zeigen eine erhöhte Blut-Hirn-Schrankenstörung u.a. durch die Degradation von Tight-Junction-Proteinen und eine erhöhte Permeabilität am Tag 7. Die Behandlung mit PK-Antikörpern in der Subakutphase ab Tag 3 führte zu einer

signifikanten Verbesserung des Infarkt volumens, zu weniger Ödembildung, sowie einer Reduktion von Mikrothromben und einer Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke an Tag 7. An Tag 28 hat sich die Blut-Hirn-Schranke nahezu vollständig erholt. Durch die PK-Inhibition verminderte sich die Thrombo-Inflammation und übertrug sich nach einer Woche in eine permanent signifikante verbesserte sensomotorische Funktion im Vergleich zu unbehandelten Tieren. Die sensorische Verbesserung konnte mit einer erhöhten Dichte neuronaler Verknüpfungen der kontralateralen Hemisphäre assoziiert werden.

Schlussfolgerungen: Die pharmakologische Inhibition von PK in der Subakutphase des ischämischen Schlaganfalls reduziert langanhaltende thrombo-inflammatorische Prozesse und verbessert dadurch die funktionelle Erholung. Zusätzlich fördert sie die Geweberegeneration und Blut-Hirn-Schrankenintegrität, wodurch die funktionelle Erholung verbessert wird. Daher könnte die Blockade von PK in der subakuten Phase eine vielversprechende Therapieoption für die Behandlung des ischämischen Schlaganfalls darstellen.

487

Effect of periprocedural unfractionated heparin during endovascular treatment in anterior and posterior circulation stroke patients

Johannes Wischmann¹, Linus Keidel¹, Christoph Trumm¹, Thomas Liebig¹, Lars Kellert¹

¹Ludwig-Maximilians-University Munich, Munich, Deutschland

Background: Unfractionated heparin (UFH) is commonly used during endovascular treatment (ET) to reduce thrombotic complications in acute ischemic large vessel occlusion stroke patients. However, the efficacy and safety of UFH use during ET remain controversial. MR CLEAN-MED was the first randomized controlled trial that showed a significant increase in symptomatic intracranial hemorrhages (sICH) with periprocedural UFH treatment and a non-significant shift towards worse functional outcome in anterior circulation stroke (ACS) patients, leading to early termination of the study. The effect of UFH during ET in posterior circulation stroke (PCS) patients is less studied.

Methods: We analyzed data from the German Stroke Registry-Endovascular Treatment to determine the effect of UFH use during ET in ACS and PCS patients. Our primary outcome was the shift in modified Rankin Scale (mRS) scores at 3 months, and our secondary outcome measures included mortality, angiographic outcomes, and post-ET National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores. Safety parameters included ICH at 24 hours and periprocedural complications.

Results: Out of 13,082 patients, 7948 with ACS (UFH use in 15 %) and 841 with PCS (UFH use in 16.3 %) patients met the study criteria. UFH use was associated with a significant shift towards worse functional outcomes (Odd's ratio [OR] 1.38; 95 % Confidence interval [CI] 1.04-1.84) and higher mortality (OR 1.52; 95 %CI 1.02-2.26) in all ACS patients.

When applying the MR CLEAN-MED study criteria to our cohort, UFH treatment was associated with higher mRS scores at 3 months (OR 1.38; 95 %CI 1.08-1.76). UFH use had no impact on functional outcome in PCS patients (OR 0.96; 95 %CI 0.60-1.82).

Conclusion: Our findings suggest that UFH use during ET in ACS patients has a negative net effect, confirming the MR CLEAN-MED results in a real-world setting. In PCS patients, UFH use did not provide any benefit. These results highlight the need for standardized guidelines on the periprocedural usage of UFH during ET in acute ischemic stroke patients.

Mechanismen der Immunothrombose im akuten Schlaganfall: Untersuchung von neutrophil extracellular traps in Blut und zerebralen Thromben

Tristan Fanis Baumann¹, Nicole De Buhr², Nicole Blume¹, Maria Magdalena Gabriel¹, Johanna Ernst¹, Leonie Fingerhut², Rabea Imker², Omar Abu-Fares³, Mark Philipp Kühnel⁴, Danny Jonigk⁴, Friedrich Götz², Christine Falk⁵, Karin Weissenborn¹, Gerrit M. Große¹, Ramona Schuppner¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Biochemie, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ⁴Uniklinik RWTH Aachen, Institut für Pathologie, Aachen, Deutschland; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transplantationsimmunologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Neutrophil extracellular traps (NETs) dienen primär der angeborenen Immunabwehr, können jedoch auch Thrombozyten aktivieren und als proinflammatorischer Stimulus wirken, wodurch sie prothrombotisch sein können. NETs begünstigen somit die Entstehung arterieller Thromben und nehmen eine entscheidende Rolle in der Entstehung ischämischer Schlaganfälle ein. Passend hierzu konnten Arbeiten der vergangenen Jahre NETs in Blut und Thromben von Schlaganfallpatient:innen in unterschiedlichen Mengen nachweisen. Der Thrombuszusammensetzung scheint eine wichtige Bedeutung für das Ansprechen auf Therapien zuzukommen. So ließen sich NETs reichere Thromben ex-vivo besser durch DNase auflösen als durch gewebetypische Plasminogenaktivatoren (rtPA). Darüber hinaus könnten NETs Aufschluss über die Ätiologie des Schlaganfalls geben. Inwiefern NETs-Marker im peripheren Blut mit dem NETs-Gehalt zerebraler Thromben im Verhältnis stehen, ist bisher allerdings ungeklärt.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist ein besseres Verständnis der Zusammenhänge zwischen zirkulierenden NETs-Markern und der Thrombuszusammensetzung im akuten ischämischen Schlaganfall. Sofern blutbasierte NETs-Marker tatsächlich Aufschluss über die Zusammensetzung zerebraler Thromben geben, könnte dies von klinischem Nutzen in der weiterführenden Schlaganfalldiagnostik und -therapie sein.

Methoden: Prospektiv wurden 166 Schlaganfallpatient*innen, bei denen im Rahmen der Akuttherapie eine mechanische Thrombektomie in der Medizinischen Hochschule Hannover durchgeführt wurde, in die Studie eingeschlossen und untersucht. Der Einschluss erfolgte in zwei unabhängigen Kohorten von März 2018 bis August 2019 (n=92) und von Juni 2020 bis Mai 2021 (n=74). Die im Rahmen der Thrombektomie gewonnenen Schlaganfallthromben wurden direkt nach der Entnahme in Formalin fixiert und asserviert. Blutproben wurden unmittelbar vor dem Eingriff über den arteriellen Zugang in der Leiste, sowie 7 Tage nach dem Schlaganfall venös entnommen. Es erfolgte eine umfassende klinische Charakterisierung der Patienten zu Beginn und im Verlauf der stationären Behandlung. In den Thromben wurden der Gehalt von DNA-Histon Komplexen und Myeloperoxidase (MPO) als NETs Marker angefärbt. Im Blut wurden die Konzentration von zellfreier DNA (cfDNA) und MPO-Histon-Komplexen bestimmt, sowie die Aktivität der endogenen Desoxyribonuclease (DNase).

Ergebnisse: NETs-Marker konnten in allen analysierten Thromben nachgewiesen werden. Dabei korrelierte ein hoher Gehalt von Myeloperoxidase im Thrombus mit einer geringeren Konzentration von MPO-Histon Komplexen im Blut, sowohl bei Aufnahme (Spearman's $\rho = -0.237$; $p = 0.017$) als auch nach 7 Tagen ($\rho = -0.231$; $p = 0.045$). Ein höherer Gehalt von DNA-Histon-Komplexen in den Thromben ging außerdem mit einer vermehrten DNase Aktivität bei Aufnahme einher ($\rho = 0.204$; $p = 0.037$). cfDNA hingegen zeigte mit keinem der beiden Thrombusmarker eine signifikante Korrelation (cfDNA und MPO: $\rho = 0.148$; $p = 0.151$; cfDNA und DNA-Histon-Komplexe: $\rho = 0.130$; $p = 0.210$)

Schlussfolgerungen: Das Vorhandensein von NETs in allen untersuchten Thromben suggeriert eine entscheidende Rolle bei der Thrombusformation. Unsere Daten deuten darauf hin, dass es im Rahmen der NETs-Formation zu einer Bindung der MPO-Histon-Komplexe in den Thromben kommt, was zu einer inversen Korrelation führt. Ließe sich ein Rückschluss von peripheren NETs-Markern auf die Zusammensetzung des cerebralen Thrombus in größeren Studien bestätigen, hätte dies möglicherweise therapeutische Implikationen in der Akutversorgung des ischämischen Schlaganfalls.

492

Multiple Insulte aufgrund einer nichtbakteriellen thrombotischen Mitralklappenendokarditis als seltene Erstmanifestation eines B-Zell Non-Hodgkin-Lymphoms, ein Fallbericht

Henning-Julian Rusch¹, Desiree Schuegger-Weber¹, Tabea Claudia Marquardt¹, Markus Naumann¹, Antonios Bayas¹

¹Universität Augsburg, Medizinische Fakultät, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Die nichtbakterielle thrombotische Endokarditis stellt eine seltene Ursache für kardioembolische Insulte dar. In der Literatur sind nur wenige Fallberichte eines zerebralen Insults im Zusammenhang mit einem Lymphom sowie auch einer Eosinophilie beschrieben.

Fallbericht: Wir berichten von einer vorher gesunden 65-jährigen Patientin, die sich im Februar 2023 in unserer Klinik mit über Wochen progredienter Wesensänderung, psychomotorischer Verlangsamung, Abgeschlagenheit, Schriftbildveränderung und Gangstörung vorstellte.

Neurologisch fanden sich eine Visuokonstruktionsstörung, eine Apraxie, eine latente Hemiparese links und Ataxie mit Feinmotorikstörung rechts. Inspektorisch fielen ausgeprägte Splinter-Hämorrhagien aller Fingernägel auf. Eine kraniale Magnetresonanztomographie ergab den Nachweis multipler embolischer Ischämien unterschiedlichen Alters in allen Stromgebieten. Eine transthorakale (TTE) und transösophageale Echokardiographie (TEE) zeigten eine kleine Auflagerung am vorderen Segel der Mitralklappe. Wiederholte Blutkulturen blieben steril. Laborchemisch zeigten sich ein leicht erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) von 2,34 mg/dl (Norm bis 0,5 mg/dl) bei normwertiger Leukozytenzahl, jedoch eine Eosinophilie von 29,6 % (Norm bis 10 %). Darüber hinaus fand sich eine monoklonale Gammopathie IgM kappa.

Unter dem Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis behandelten wir kalkuliert antibiotisch mit Ampicillin, Flucloxacillin und Gentamicin. Sekundärprophylaktisch erhielt die Patientin zudem ASS. Im kurzfristigen Verlauf besserte sich der Zustand der Patientin deutlich, residuell blieben kognitive Beeinträchtigungen. Eine TTE erbrachte nach 2-wöchiger antibiotischer Therapie einen unveränderten Befund an der Mitralklappe. In einer TEE einige Tage später waren die Auflagerungen nicht mehr sicher nachvollziehbar. Ein chirurgischer Handlungsbedarf bestand zu keiner Zeit. Aufgrund wiederholt negativer Blutkulturen, undulierender CRP-Werte (zwischen 0,48 und 5,00 mg/dl; Procalcitonin wiederholt normal), untypisch für eine infektiöse Genese, der monoklonalen Gammopathie und einer links axillären Lymphknotenschwellung wurde bei V. a. eine abakterielle Endokarditis eine Ganzkörper Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie veranlasst, die pathologische Lymphknoten in mehreren Regionen sowie eine Splenomegalie zeigte. Eine Lymphknotenbiopsie führte zur Diagnose eines aggressiven B-Zell Non-Hodgkin-Lymphoms. Aufgrund dessen setzten wir die Antibiose unter Diagnosestellung einer abakteriellen Mitralklappenendokarditis ab, der Zustand der Patientin blieb hierunter stabil. Die klinische Besserung unter antibiotischer Therapie und ASS interpretierten wir im Sinne der Erholung von den multiplen zerebralen Ischämien. Die weitere Behandlung erfolgt hämatoonkologisch.

Schlussfolgerung: Wir präsentieren den Fall einer abakteriellen Endokarditis als Erstmanifestation eines aggressiven B-Zell Non-Hodgkin-Lymphoms als Ursache multipler embolischer Insulte, die in der Literatur nur in seltenen Einzelfällen beschrieben ist. Bei Nachweis embolischer Insulte, Herzklappenveränderungen, leicht erhöhter CRP-Werte ohne Ansprechen auf eine antibiotische Therapie und sterilen Blutkulturen müssen andere Differentialdiagnosen abgeklärt werden.

Zerebrale Mikroembolien bei retinalen Ischämien

Irena Kovacic¹, David Pollinger¹, Lili Laura Bruta¹, Sybille Wilfling¹, David Olmes¹, Ralf Linker¹, Felix Schlachetzki¹,
¹Klinik für Neurologie der Universität Regensburg am medbo Bezirksklinikum Regensburg, Stroke Unit, Regensburg,
 Deutschland

Hintergrund: Analog zum Gehirn ist die Ischämietoleranz der Retina sehr gering, insbesondere da retinale Arterien primär funktionelle Endarterien sind. Die Prognose nach embolischen Zentralarterien bzw. retinalen Astverschluss primär durch Embolien ist somit ungünstig. Mikroembolien sind effektive Biomarker für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko und können mittels Monitoring durch die transkranielle Doppler-Sonographie (TCD) als sog. High-Intensity-Signale (HITS) bzw. mikroembolische Signale MES nachgewiesen werden.

Ziele: Identifikation der Risikopatienten innerhalb dieses Kollektivs mittels Mikroemboliedetektion um eine adequate Sekundärprophylaxe einzuleiten und Therapieerfolg zu überwachen.

Fragestellung: Weisen die Patienten mit retinalen Ischämien seltener Mikroembolien ipsilateral zum betroffenen Auge in der ipsilateralen A.cerebri media als Patienten nach zerebralen Ischämien auf?

Methoden: In dieser Studie wurden prospektiv Patienten mit Zentralarterienverschlüssen (ZAV) oder retinalen Arterienastverschlüssen (BRAO) embolischer Genese eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine transkranielle Doppler-Sonographie der Arteria cerebri media ipsilateral zum betroffenen Auge über einen Zeitraum von 60 Minuten. Darüber hinaus evaluierten wir anhand von Bild- und Laborbefunden das kardiovaskuläre Risikoprofil. Drei Monate nach Hospitalisierung wurden deren Hausärzte kontaktiert, um mögliche vaskuläre Ereignisse in diesem Zeitraum zu erfassen. Als Kontrollgruppe wurden nach einem Matching nach Alter und Geschlecht Patienten mit akuten embolischen zerebralen Ischämien des vorderen Kreislaufs rekrutiert und analog untersucht.

Ergebnisse: Bisher wurden 18 Patienten, davon 14 mit ZAV und 4 mit BRAO untersucht. Bei 16,7 % konnten ≥ 1 MES identifiziert werden. Die TCD wurde im Median 2 Tage nach Symptombeginn unter ASS-Therapie durchgeführt, 29,4 % der Patienten bereits vor Hospitalisierung antikoaguliert waren. Alle Patienten wiesen atherosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße auf, die 52,9 % hochgradig klassifiziert wurde. 35,3 % der Patienten wiesen Plaques oder hämodynamisch relevante Stenosen ipsilateral zur retinalen Ischämie auf. In 11,1 % der Fälle wurde Vorhofflimmern detektiert. Auch drei Monate nach Hospitalisierung erlitt bisher keiner der ersten 8 Patienten ein weiteres vaskuläres Ereignis. Die Datenerhebung der Kontrollgruppe läuft noch bis Sommer 2023. Bisher konnten 17 Patienten eingeschlossen werden, wovon 58,8 % ≥ 1 HITS in der TCD aufwiesen ($p=0,005$).

Schlussfolgerungen: Die vorläufigen Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit retinalen Ischämien deutlich seltener Mikroembolien in der ipsilateral zum betroffenen Auge A.cerebri media aufweisen als Patienten nach zerebralen Ischämien. Dies legt nahe, dass Patienten mit retinalen Ischämien unter adäquater Sekundärprophylaxe nicht als unmittelbar vulnerabel für zerebrale Infarkte anzusehen sind bzw. distinkte Unterschiede in der Pathophysiologie zwischen retinalen und zerebralen MES bestehen. Die TCD bietet eine Möglichkeit Risikopatienten innerhalb dieses Kollektivs zu identifizieren, um eine adequate Sekundärprophylaxe einzuleiten und Therapieerfolg zu überwachen und ggf. medikamentöse Therapie zu optimieren.

517

Einfluss einer Statin-Vormedikation auf das funktionelle Outcome nach mechanischer Thrombektomie bei ischämischem Schlaganfall

Sonja Gröschel¹, Stefan Kohlmeyer¹, Marianne Hahn¹, Klaus Gröschel¹, Timo Uphaus¹

¹Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Neben dem Stellenwert einer Statin-Behandlung in der Schlaganfall-Sekundärprophylaxe spielen Statine eine wichtige Rolle in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse. Somit sind sie häufiger Bestandteil der Prämedikation bei Patienten mit akutem Schlaganfall. Neben den primär lipid-senkenden Eigenschaften führen die pleiotropen Effekte wie z. B. die Plaque-Stabilisierung zur Verbesserung von Gefäßpathologien. Teils heterogene Daten liegen zum Effekt einer Statin-Vorbehandlung auf den Outcome und Assoziation mit möglichen symptomatischen intrakraniellen Blutungsereignissen nach iv-Lysetherapie bei akutem ischämischen Schlaganfall vor. Mögliche Effekte auf rein mechanische Rekanalisationsverfahren sind bislang unzureichend untersucht.

Fragestellung: Beeinflusst eine Statin-Vorbehandlung das klinische Outcome nach einer mechanischen Thrombektomie bei akutem ischämischen Schlaganfall mit Großgefäßverschluss?

Methoden: Patienten mit einem akuten ischämischen Schlaganfall behandelt mittels mechanischer Thrombektomie, die zwischen Mai 2018 und November 2021 an der nicht-interventionellen, prospektiven Kohortenstudie Gutenberg Stroke Study (GSS, DRKS-ID: DRKS00017253) teilnahmen, wurden hinsichtlich einer Prämedikation mit einem Statin in 2 Gruppen unterteilt. Unterschiede hinsichtlich eines funktionell guten Outcomes (mRS \leq 2) nach 90d wurden mittels Regressionsanalyse und zusätzlichem Propensity Score Matching analysiert. Die Daten sind Teil des Promotionsvorhabens von S. Kohlmeyer.

Ergebnisse: Von 550 Patienten nahmen 33,4 % (n=184) ein Statin ein. In der Statin-vorbehandelten Gruppe zeigten sich neben der Dyslipidämie (87 % mit vs. 27,6 % ohne Statin) signifikant mehr Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (art. Hypertonus, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, KHK und Vorhofflimmern). In der Statin-Gruppe waren 38,6 % im Vergleich zu 21,9 % in der Nicht-Statin-Gruppe antikoaguliert (p<0,001), sowie 64,7 % versus 20,8 % mittels Thrombozytenfunktionshemmern vorbehandelt (p<0,001). Die LDL-Werte in der Statin-Gruppe lagen bei 100 % unter 160mg/dl vs. 83,9 % ohne Statine (Subgruppe, n=421, p<0,001). Es zeigte sich ein Trend in einem guten funktionellen Outcome nach 90 Tagen (mRS \leq 2) zuungunsten der Statin-Gruppe (29 % mit Statinen, 37,7 % ohne Statine, 0=0,051).

In der Regressionsanalyse dieser unbalanzierten Grundkohorte zeigte sich Statin-Medikation als negativer, jedoch nicht signifikanter Prädiktor für gutes funktionelles Outcome. Weitere signifikante negative Prädiktoren waren eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus. Signifikant positive Prädiktoren für gutes Outcome waren die Variablen jüngeres Alter, niedriger NIHSS bei Aufnahme, ein größerer ASPECTS, eine Vorbehandlung mit i.v.-Thrombolyse und eine erfolgreiche Rekanalisation.

Nach Propensity Score Matching zur Gruppenbalanzierung fand sich im Gruppenvergleich kein Trend mehr hinsichtlich eines guten Outcomes (mRS \leq 2 bei 29 % mit Statin, 30 % ohne Statin, p=0,871). Nach Regressionsanalyse erschien die Statin-Vormedikation nun als positiver, jedoch nicht-signifikanter Prädiktor für einen guten Outcome (OR 1,453, 95 % KI 0,591-3,568, p=0,415).

Schlussfolgerungen: Mit Statinen vorbehandelte Patienten leiden signifikant häufiger unter den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren. Im Rahmen einer Schlaganfall-Akuttherapie mittels mechanischer Thrombektomie ergibt sich ein scheinbarer Trend zugunsten eines schlechteren 90-Tages-Outcomes bei diesen Patienten. Dieser lässt sich nach ergänzendem Propensity Score Matching zur Gruppen-Balanzierung jedoch nicht mehr nachweisen und ist mutmaßlich auf die a priori vaskulär kränkere Kohorte mit Statin-Einnahme zurückzuführen und nicht als negativer Effekt der Statine einzuordnen. Ein möglicher positiver Outcome Effekt durch die pleiotropen, gefäßstabilisierenden Effekte kann in der untersuchten Kohorte nicht nachgewiesen werden.

Anhaltend niedrige Konzentration von Elastin im Serum von PatientInnen mit einer spontanen Dissektion der Arteria carotis interna bzw. der Arteria vertebralis

Silke Zimmermann¹, Dominik Michalski², Markus Weißenfels³, Norma Krümmer⁴, Gesa Weise⁵, Johann Pelz²

¹Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ³Heinrich-Braun-Klinikum, Klinik für Neurologie, Zwickau, Deutschland; ⁴Klinikum Altenburger Land, Klinik für Neurologie, Altenburg, Deutschland; ⁵Sana Klinikum Borna, Klinik für Neurologie, Borna, Deutschland

Hintergrund: Obwohl sie insgesamt selten sind, gehören spontane Dissektionen der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße (englisch: spontaneous cervical artery dissection, sCAD) zu den häufigeren Ursachen juveniler Hirninfarkte. Da es bei der sCAD durch das Wandhämatom zu einer Destruktion der Gefäßwand kommt, könnten entsprechende Gefäßwandbestandteile im Serum von PatientInnen mit einer sCAD als Biomarker dienen und somit die Diagnosestellung erleichtern.

Ziele: In dieser prospektiven, multizentrischen Studie wurde die Serumkonzentration von Elastin, einem wichtigen Bestandteil der Tunica media elastischer Arterien, bei PatientInnen mit einer sCAD im Vergleich zu schlaganfallbezogenen und naiven Kohorten untersucht.

Methoden: Berücksichtigt wurden PatientInnen mit einer hinreichend sicheren CAD in der Magnetresonanztomographie, digitalen Subtraktionsangiographie oder Computertomographie. Es erfolgten Blutentnahmen bei den PatientInnen mit einer CAD innerhalb von 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme (T0), nach 7-10 Tagen (T1) sowie nach 6±1 Monaten. Als Vergleichskohorten dienten 54 PatientInnen (Durchschnittsalter 57 Jahre) mit einem Hirninfarkt ohne zu Grunde liegende CAD (non-CAD), 80 ProbandInnen (Durchschnittsalter 57 Jahre) ohne bisheriges kardio- bzw. zerebrovaskuläres Ereignis sowie 11 PatientInnen (Durchschnittsalter 68 Jahre) mit einem akuten Hirninfarkt infolge einer mindestens hochgradigen Carotisstenose (Blutentnahmen vor sowie nach operativer Revaskularisierung der Carotisstenose). Die Bestimmung von Elastin erfolgte mittels ELISA (Elastin ELISA Kit, MyBioSource, San Diego, CA, USA).

Ergebnisse: Von 05/2018 bis 03/2023 wurden in 4 Zentren insgesamt 66 PatientInnen mit einer CAD eingeschlossen. Bei 4 PatientInnen wurde die Dissektion als Trauma-assoziiert gewertet (tCAD) und bei 6 PatientInnen bestätigte sich die initiale Diagnose einer CAD nicht, so dass Seren von insgesamt 56 sCAD PatientInnen (Altersdurchschnitt 46 Jahre, 36x Arteria carotis interna, 20x Arteria vertebralis) untersucht wurden. PatientInnen mit einer sCAD wiesen signifikant niedrigere Konzentrationen von Elastin (0,33 ng/ml) gegenüber PatientInnen mit einem non-CAD Hirninfarkt (0,55 ng/ml, $p=0,003$, Mann-Whitney-U), PatientInnen mit einer operativ revascularisierten symptomatischen Carotisstenose (vor Carotisoperation 0,64 ng/ml, $p=0,009$, Mann-Whitney-U; nach Carotisoperation 0,56 ng/ml, $p=0,019$, Mann-Whitney-U) sowie ProbandInnen (0,65 ng/ml, $p < 0,001$, Mann-Whitney-U) auf (Abbildung 1). PatientInnen mit einer tCAD wiesen ähnlich niedrige Elastinkonzentrationen auf wie PatientInnen mit einer sCAD (0,22 ng/ml). Bei PatientInnen mit einer sCAD war keine relevante Änderung der Elastinkonzentration im Serum zwischen T0 und T2 zu verzeichnen (0,33 ng/ml versus 0,26 ng/ml, $p=0,649$, Wilcoxon). Bezüglich der Lokalisation der Dissektion hatten PatientInnen mit einer sCAD der Arteria vertebralis eine tendenziell niedrigere Elastinkonzentration im Serum als PatientInnen mit einer sCAD der Arteria carotis interna (0,16 ng/ml versus 0,40 ng/ml; $p=0,06$). Die Area under the Curve (AUC) für Elastin zur Prädiktion einer CAD bei PatientInnen mit einem Hirninfarkt betrug 0,69.

Schlussfolgerungen: Anders als erwartet, wiesen PatientInnen mit einer sCAD gegenüber mehreren Kontrollkollektiven eine signifikant niedrigere Elastinkonzentration im Serum auf, sodass eine Verwendung als Biomarker denkbar erscheint. Interessanterweise war die Elastinkonzentration im Serum auch 6 Monate nach der symptomatischen Dissektion auf niedrigem Niveau nachweisbar, was für eine (anhaltende) Vaskulopathie bei sCAD PatientInnen sprechen und Implikationen für ätiologische Überlegungen haben könnte.

Förderung durch: HI-MAG Project Funding for Young Scientists; Helmholtz Institute for Metabolic, Obesity and Vascular Research, Leipzig.

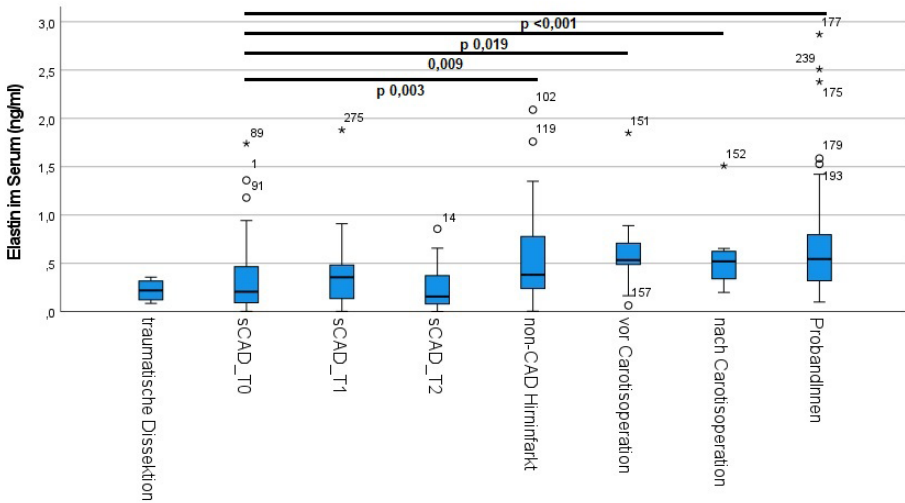


Abbildung 1: Konzentration von Elastin im Serum bei PatientInnen mit einer spontanen Dissektion eines extrakraniellen hirnversorgenden Gefäßes (sCAD) sowie in entsprechenden Kontrollkollektiven.

533

Erfolgreiche intravenöse Thrombolyse-Therapie bei einer 36-jährigen Patientin in der 6. Schwangerschaftswoche

Danique-Yvonne Laubinger¹, Marina van den Boom¹, Martin Schreckenbach¹, Christian Roth¹
¹Klinikum Kassel, Neurologie, Kassel, Deutschland

Hintergrund: Das Risiko für einen ischämischen Schlaganfall steigt während der Schwangerschaft und des Wochenbetts um das Dreifache an. Eine Schwangerschaft stellt aktuell noch eine relative Kontraindikation für eine intravenöse Thrombolyse-Therapie dar. Wissenschaftliche Daten über den Nutzen und das Outcome einer intravenösen Thrombolyse während der Schwangerschaft sind rar.

Fallbeschreibung: Eine 34-jährige Patientin in der 6. Schwangerschaftswoche wurde aufgrund einer akuten Sprachstörung in unserer Zentralen Notaufnahme eingeliefert. Beginn der Symptomatik war ca. 2 Stunden zuvor. Im Rahmen einer traumatischen tiefen Beinvenenthrombose der V. iliaca externa und V. iliaca communis links 11 Jahre zuvor, wurden eine Protein-Z Verminderung sowie ein MTHFR Polymorphismus C677T diagnostiziert.

Hierfür wurde sie für einige Zeit mit Marcumar therapeutisch antikoaguliert. Während der ersten Schwangerschaft nahm sie ein niedermolekulares Heparin zur Vorbeugung thrombo-embolischer Ereignisse ein. Zum Zeitpunkt der Vorstellung zeigte die Patientin klinisch neurologisch eine nicht-flüssige Aphasie mit Wortfindungsstörungen. Das Sprachverständnis war komplett intakt. Der NIHSS Score betrug 2 Punkte. Noch im Schockraum wurde die Schwangerschaft von einem Gynäkologen rechnerisch passend zur 6+1 Schwangerschaftswoche bestätigt. Das notfallmäßige Schädel-MRT ergab einen akuten Mediateilinfarkt links frontal mit Mismatch zwischen der DWI- und FLAIR Wichtung. In der TOF-Angiographie konnte kein intrakranieller Gefäßverschluss nachgewiesen werden.

Unter Nutzen-Risiko-Abwägung sowie Aufklärung der Patientin wurden 54mg rt-PA intravenös verabreicht. In einem weiteren MRT des Schädels nach 3 Tagen konnte keine neue Läsion nachgewiesen werden. Weitere Untersuchungen zur Klärung der Schlaganfallursache blieben unauffällig. Die Patientin erhielt eine Thrombozytenaggregationshemmer-Therapie mittels ASS sowie ein niedermolekulares Heparin zur Thromboseprophylaxe. In einer weiteren gynäkologischen Untersuchung konnten keine Auffälligkeiten nachgewiesen werden. Die Patientin konnte nach 5 Tagen ohne neurologische Defizite zurück in die Häuslichkeit entlassen werden.

Weitere gynäkologische Untersuchungen nach der Entlassung ergaben eine zeitgerechte fetale Entwicklung mit unauffälligem Dopplerbefund sowie normaler Fruchtwasser-Menge.

Schlussfolgerungen: Unser Fall zeigt, dass eine intravenöse Lysetherapie auch in der Frühschwangerschaft einer Patientin mit akutem Schlaganfall komplikationslos durchführbar ist. In den großen randomisierten Studien zur Lysetherapie waren schwangere Patienten immer ausgeschlossen. Deshalb existieren in der Literatur nur wenige Daten, meist als Einzelfallberichte. In Anbetracht des guten neurologischen Outcomes unserer Patientin sowie anderer Fallbeispiele, sollte eine intravenöse Thrombolysse beim akuten ischämischen Schlaganfall während der Schwangerschaft, nach Abwägung des Risiko-Nutzen Verhältnisses, nicht enthalten werden.

542

Hauptprädiktoren für die Erholung von Schlaganfall-induzierter Aphasie: Neuer prädiktiver klinischer Cut-off und die entscheidende Rolle der Reperfusionstherapien für das chronische Output

Marina Bucher¹, Ema Vaidelyte¹, Cornelius Weiller¹, Mariacristina Musso¹

¹Uniklinik Freiburg, Neurologie und Neurophysiologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland

Hintergrund: Die Inzidenz von Aphasie bei Schlaganfallpatienten ist seit Jahrzehnten bei 30 % stabil (Grönberg et al., 2022). Die neuen pharmakologischen und interventionellen Reperfusionstherapien können den Schweregrad der Aphasie reduzieren, nicht aber die Genesung (Jacquin et al., 2014; Crijnen et al., 2016). 20 % der Patienten bleiben aphasisch (Jonas et al., 2019).

In Anbetracht, dass Aphasie die Lebensqualität und Selbständigkeit der Patienten reduziert und mit hohen Kosten verbunden ist (Hilari et al., 2011), wird die Identifikation der Prädiktoren für die Wiederherstellung sprachlicher Kompetenzen dringend benötigt. Die aktuelle Studienlage ist kontrovers (Lazar et al., 2019).

Ziele: Das Ziel unserer Studie ist die Identifikation der Hauptfaktoren, welche eine Aphasie in der chronischen Phase vorhersagen können.

Methoden: 279 Patienten mit einem akuten erstmaligen linkshemisphärischen ischämischen Schlaganfall (LHSP) und Aphasie wurden initial für diese Studie gescreent. Für die Identifikation einer Aphasie bei Patienten mit LHSP wurde der Aachener- Aphasie- Test (AAT) im Mittel 5 Tage nach dem Schlaganfall (T0) durchgeführt. Somit wurden insgesamt 91 LHSP eingeschlossen. Folgenden Daten wurden bei allen LHSP in T0 und nach im Mittel 11 Monaten in der Nachsorge (T1) erhoben: Geschlecht, Läsionsgröße, Alter, Bildungsalter, Reperfusionstherapien - Lyse, Thrombektomie, ACI-Revaskularisation-, NIHSS (T0, 72h, T1), TOAST-Klassifikation, Vorhandensein einer Makroangiopathie.

Primäre Endpunkte: AAT in T1 und maximale mögliche Änderung (MMÄ) nach Moss und Nicholas (2006); Sekundärer Endpunkt: Spontansprache (SpSpr) nach AAT-Kriterien in T1 und MMÄ. Statistik: Korrelationsanalyse, schrittweise und hierarchische lineare Regressionsanalyse, Vergleichsanalyse sowie eine ROC-Analyse mittels IBM- SPSS.

Ergebnisse: In der Regressionsanalyse erwiesen sich folgende Prädiktoren für AAT T1 und SpSpr T1 als signifikant: NIHSS 72h (B=-0.159/B=0.114), Alter (B=-0.047/B=0.017), Läsionsgröße in ml (B=-0.018/B=0.010) sowie ACI-Revaskularisation (B=0.844/B=-0.477). Für die Vorhersage der SpSpr-T1 erwiesen sich zusätzlich Thrombektomie (B=-0.527) und Geschlecht (B=-0.376) als signifikant. Für MMÄ-AAT-Stanine erwiesen sich Läsionsvolumen (B=-0.325, Alter (B=-0.865) sowie

Thrombektomie ($B=14.045$) und für MMÄ-SpSr Läsionsvolumen ($B=-0.304$), ACI-Revaskularisation ($B=35.208$), Makroangiopathie ($B=-25.564$) sowie Zeit zu T1 ($B=0.607$) als signifikant. Die ROC-Analyse stellt verschiedene Cut-Off der NIHSS 72h Scores in Abhängigkeit des Alters für Patienten mit chronischer Aphasie dar (siehe Bild).

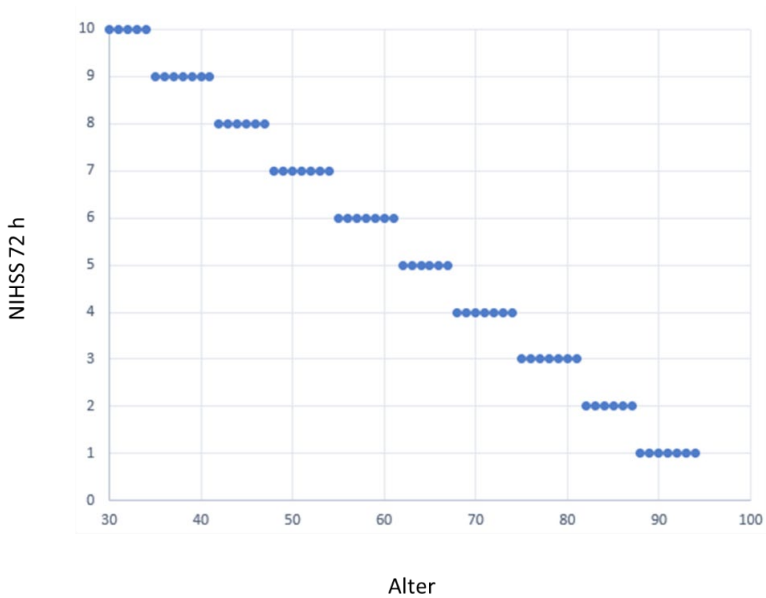


Abbildung. ROC Analyse: Alters-spezifische Cut Offs für NIHSS-72h zur Vorhersage einer chronischen Aphasie nach dem Schlaganfall.

Schlussfolgerung: Diese Studie:

- Bestätigt die prädiktorische Valenz von NIHSS 72h, Läsionsvolumen und Alter
- Identifiziert altersspezifische Cut-Offs der NIHSS-72h zur Vorhersage einer chronischen Aphasie in T1 und zeigt, dass
- Thrombektomie ein wichtiger Prädiktor für das Ausmaß der Wiederherstellung der sprachlichen Kompetenz nach einem Schlaganfall ist und;
- ACI-Revaskularisation ein Prädiktor sowohl für die chronischen linguistische und alltagsrelevanten sprachlichen Kompetenzen, als auch für das Ausmaß der Erholung der Aphasie ist.

Diese neuen Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Intervention der ACI einen längerfristigen Einfluss auf die zerebrale Perfusion hat und dadurch eine funktionelle Verbesserung des komplexen Sprach-Netzwerkes bringen könnte.

New insights into PAR4 signal transduction and interaction in cortical neurons crucial for neuroprotection in stroke

Valeria Gina Pesara¹, Michael Fleischer¹, Rebecca Dorothee Szepanowski¹, Jacklyn Baldauf¹, Dobromir Dobrev², Christoph Kleinschnitz¹, Anke Fender²

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen, Institut für Pharmakologie, Essen, Deutschland

Background: The Protease-activated receptor 4 (PAR4) is a key regulator in many processes such as coagulation and inflammation rendering it as a promising target for emerging antiplatelet therapy. Blocking PAR4 proves to be neuroprotective in a stroke mouse model. Little is known about the characteristics of PAR4 and PAR-family in cortical neurons under hypoxic-inflammatory conditions.

Aim: Based on our background findings suggesting PAR4 as a mediator of post-stroke neuroinflammation, we aim to elucidate the receptor's way of signaling and interactions to improve modulation as a potential way to reduce stroke size and functional deficits.

Methods: Transcription, expression and functional analysis were done in primary cortical neurons (mouse) in vitro in glucose-oxygen-deprivation/reperfusion conditions (OGD/R). Fluo-4 based functional Ca²⁺-Imaging and electrophysiology was correlated for functional analysis.

Results: Rapid Ca²⁺-influx was imaged upon specific PAR4-activation. Corresponding Ca²⁺-signals were significantly ($p < 0.005$) reduced by the addition of 700nM Xestospongine C, a specific IP₃-inhibitor. More PAR4-signal was determined under previous capsaicin induced TRPV1-activation. When TRPV1 is inhibited by BCTC the observed PAR4-corresponding Ca²⁺-signal is slowed and reduced. A transient OGD/R increased TRPV1 protein.

Conclusion: Our data indicates classical IP₃-signal transduction and Ca²⁺-release is the basis of neuronal activation upon PAR4 stimulation. An interaction to other quickly acting ion channels must be taken into account, our data show a relationship between TRPV1 and PAR4 signaling and point out a receptor sensitization, which seems to be crucial for the immediate cellular reaction to hypoxic conditions.

The deeper knowledge in PAR4-signaling is beneficial for the better understanding of how PAR4 contributes to the post-stroke neuroinflammation as well as refining modulation methods such as the use of PAR4-inhibitors (e.g. ML354) as therapeutic treatment of both antiplatelet and neuroprotective therapy after ischemic stroke.

554

Der präklinische 4-Item-Stroke-Scale (4ISS) und die Thrombektomie

Oliver Moser¹, Patrick Andreas Eder², Asarnusch Rashid², Holger von Jouanne-Diedrich¹, Hassan Soda³

¹Technische Hochschule Aschaffenburg, Aschaffenburg, Deutschland; ²ZTM, Bad Kissingen, Deutschland; ³RHÖN-KLINIKUM Campus Bad Neustadt, Bad Neustadt an der Saale, Deutschland

Hintergrund: In Deutschland ist die akute Schlaganfallversorgung in eine prähospitalen und eine innerklinische Phase unterteilt. Beim Übergang dieser Phasen ist ein standardisiertes und abgestimmtes Vorgehen von höchster Wichtigkeit, damit eine hochwertige und zügige Versorgung gewährleistet werden kann. Aus Sicht des Notarzt- und Rettungsdienstes stellt sich am Einsatzort die Frage, in welche Versorgungsstufe der Stroke Unit (regional oder überregional) der Patient transportiert werden soll. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt zur Erkennung eines Schlaganfalls am Einsatzort den Kurzuntersuchungsalgorithmus FAST (Face Arm Speech Test) [1], wohingegen kein Score zur Transportentscheidung empfohlen wird.

Ziele: Um dieser Herausforderung gerecht zu werden und die Versorgung von Schlaganfallpatienten zu optimieren, wurde im Rahmen der „Stroke-Angel Initiative“ der prähospitalen 4ISS entwickelt und evaluiert [2]. Dieser Vorhersagescore soll dazu beitragen Patienten zu identifizieren, die potenziell für eine endovaskuläre Therapie (EVT) in einer überregionalen Stroke Unit in Frage kommen. Damit soll erreicht werden, dass im Rettungsdienst der Schweregrad und die wahrscheinliche Therapieentscheidung durch einen validierten Vorhersagescore ermittelt werden können.

Fragstellung/en: Die vorliegende Arbeit untersucht die diagnostische Genauigkeit des 4ISS in Bezug auf die Klassifikationsfähigkeiten von Patienten, die in Rahmen der Akutversorgung eine EVT erhalten haben.

Patienten und Methodik: Evaluierung und Bewertung des 4ISS in Bezug auf die Klassifikationsfähigkeiten von EVT-Patienten. Hierbei wird sich an den 'Standards for Reporting Diagnostic Accuracy Studies' (STARD) orientiert. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse von prospektiv gesammelten anonymen Routinedaten von Januar 2015 bis Dezember 2021 in der Region Bad Neustadt an der Saale. Es wurde eine ROC-Analyse durchgeführt, welche den 4ISS mit dem National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) vergleicht und einen detaillierten Einblick in seine Prognoseeigenschaften zulässt.

Ergebnisse: Von den ursprünglich 5.975 Fällen wurden 2.634 Fälle ausgeschlossen, welche nicht durch den Rettungsdienst eingeliefert wurden. Darüber hinaus schieden weitere 409 Sekundärtransporte („Drip and Ship“) aus anderen Kliniken von der Analyse aus. Ebenso fanden 311 Patienten mit einer anderen Diagnose als akutem ischämischen Schlaganfall oder identifizierten Stroke Mimics keine Berücksichtigung. Weitere 1.633 Exklusionen kamen aufgrund von fehlenden Voranmeldungen des Rettungsdienstes hinzu. Der 4ISS ist Teil dieser Voranmeldung und konnte somit nicht dokumentiert werden.

Anschließend erfolgte die Analyse der statistischen Kennzahlen des Scores auf Basis von 988 Patienten. In dieser Population wurden in dem genannten Beobachtungszeitraum 73 EVTs durchgeführt.

Der 4ISS weist eine Sensitivität von 0,85 (95 % CI: 0,75 - 0,92) und eine Spezifität von 0,72 (95 % CI: 0,69 - 0,75) vor. Der positive prädiktive Wert (PPV) liegt bei 0,19 (95 % CI: 0,15 - 0,24) und der negative prädiktive Wert (NPV) bei 0,98 (95 % CI: 0,97 - 0,99). Daraus ergibt sich ein Youden-Index von 0,57. Der AUC besitzt eine Fläche von 83,6 %.

Schlussfolgerung: Der 4ISS zeigt eine vielversprechende diagnostische Genauigkeit in Bezug auf EVTs von Patienten mit akuten Schlaganfällen. Die Implementierung könnte zur Verbesserung der Patientenversorgung und Ressourcenauslastung beitragen.

Referenzen:

1. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM), S3 Leitlinie Schlaganfall, Version 3.2, Stand: 29.02.2020, https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-0111_S3_Schlaganfall_2021-03.pdf
2. Eder, Patrick Andreas, et al., „Stroke Angel: Effect of telemedical prenotification on in-hospital delays and systemic thrombolysis in acute stroke patients.“ *Cerebrovascular Diseases* 50.4 (2021): 420-428.

The NLRP3 inflammasome inhibition reduces stroke volumes - acute and subacute!.

Maximilian Bellut¹, Guido Stoll², Michael Schuhmann¹

¹Universitätsklinikum Würzburg (UKW), Department of Neurology, Würzburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Würzburg (UKW), Institut für Experimentelle Biomedizin, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Inflammatorische Prozesse, die bereits bei Gefäßverschluss einsetzen und auch über eine erfolgreiche Rekanalisation hinaus anhalten, führen zu schlechterem klinischen Outcome und größeren Schlaganfallvolumina i.R. der zerebralen Ischämie. Als pro-inflammatorische Botenstoffe sind hier die Interleukin-1-Familie, Matrix-Metallo-Proteinasen, Gasdermin D und andere danger-associated-molecular-patterns (DAMPs) zu nennen. Für deren Freisetzung und Regulierung ist maßgeblich das NLRP3-Inflammasom verantwortlich.

Ziele: Reduktion der inflammatorischen Prozesse in möglichst allen Stadien des Infarktwachstums - sowohl akut (< 24 h nach Gefäßverschluss), als auch subakut (> 24 h nach Gefäßverschluss) durch eine Hemmung des NLRP3-Inflammasoms.

Fragestellung: Ist es uns möglich durch eine Medikation mit dem Inflammasom-Inhibitor MCC950 sowohl zum Zeitpunkt des Gefäßverschlusses als auch noch 24 h nach Rekanalisation einen langfristigen Effekt auf die Infarktgröße und die neurologische Performance nehmen zu können?

Methoden: Wir benutzten die transiente Media-Okklusion im Mausmodell (tMCAO; Bl6N Wildtyp-Mäuse). Nach 30 min Verschluss der A. cerebri media wurde eine 7-tägige Reperfusion eingeleitet. Die Tiere wurden sowohl prophylaktisch, vor Gefäßverschluss, als auch therapeutisch, 24 h nach Gefäßverschluss, mit MCC950 i.p. behandelt. Schlaganfallgrößen wurden mittels TTC-Staining bestimmt, die neuronale Dichte, Mikroglia, der Einstrom von Entzündungszellen, die Integrität der Blut-Hirn-Schranke sowie die zelluläre Dichte von NLRP3 mittels Histologie, die pro-inflammatorischen Mediatoren mittels Western Blot. Die klinischen Parameter wurden alle 24 h mit standardisierten Test untersucht.

Ergebnisse: Die NLRP3-Inhibition mittels MCC950 erbrachte eine signifikante Reduktion der Schlaganfallgrößen einhergehend mit reduzierter Inflammation, erhaltener Integrität der Blut-Hirn-Schranke, weniger Mikroglia-Aktivierung und insbesondere einem bessern neurologischen Outcome. Dies ist umso bewundernswerter, als dies auch noch im therapeutischen Setting, mit Therapie nach 24 h, beobachtbar war. Während in der Frühphase der Schlaganfallentwicklung die Entzündung v. a. im vaskulären Kompartiment stattfindet, erscheint in der Subakutphase v. a. das parenchymatöse Kompartiment von Bedeutung zu sein. Beide Prozesse werden durch das NLRP3-Inflammasom beeinflusst und können durch dessen Inhibition signifikant reduziert werden.

Schlussfolgerungen: Die entzündlichen Prozesse i.R. des ischämischen Schlaganfalls tragen zum Infarktwachstum auch noch deutlich über die Zeit des eigentlichen Gefäßverschlusses hinaus bei. Mit dem NLRP3-Inflammasom konnte nicht nur ein bedeutender Mediator dieser Entzündung gefunden werden, sondern auch ein therapeutisches Target. Da NLRP3 sowohl in der Akutphase als auch in der Subakutphase (> 24 h nach Gefäßverschluss) für das Infarktwachstum durch Inflammation mitverantwortlich ist, eignet es sich sowohl in der Akut- als auch Subakutsituation als Therapieziel. Dies eröffnet völlig neue Therapiemöglichkeiten in der bisher auf Thrombektomie und rTPA beschränkten Akutbehandlung des ischämischen Schlaganfalls. Eine Übertragung der Ergebnisse in die Klinik ist der folgerichtige nächste Schritt.

627

Ischämie des Conus medullaris mit entzündlichem Liquorsyndrom und Kontrastmittel-Aufnahme der Cauda equina

Sönke Schwarting¹, Monika Christ¹, Markus Naumann¹, Antonios Bayas¹

¹Universität Augsburg, Medizinische Fakultät, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Spinale Ischämien sind selten, aber aufgrund der erheblichen prognostischen Bedeutung einer frühen und korrekten Diagnose und Therapie eine klinische Herausforderung. Die Magnetresonanztomographie (MRT)-Diagnostik ist die sensitivste Methode zum Nachweis einer spinalen Ischämie, mitunter lässt sich diese aber erst verzögert oder gar nicht nachweisen. Die Kontrastmittel-(KM-)Aufnahme der Cauda-equina-Fasern nach spinaler Ischämie wurde bisher nur kasuistisch beschrieben. Während eine moderate Schrankenstörung nach spinaler Ischämie beschrieben ist, wurde eine Liquorpleozytose bislang nicht berichtet.

Ziele: Wir präsentieren den Fall einer aufgrund des typischen klinischen Verlaufs und der MR-tomografischen Befunde diagnostizierten spinalen Ischämie, bei dem sich liquorchemisch im Verlauf eine geringe Pleozytose und eine deutliche Schrankenstörung nachweisen ließen.

Fragestellung: Sprechen eine KM-affine Läsion im Conus medullaris und eine KM-Aufnahme der Cauda equina mit einem entzündlichen Liquorsyndrom gegen eine spinale Ischämie?

Methoden: Fallbericht.

Fallbericht: Wir berichten über einen 56-jährigen Patienten, der im März 2023 eine akut aufgetretene rechts- und distal-betonte schlaffe Paraparese der Beine mit konsekutiver Steh- und Gehunfähigkeit entwickelte. Nach initial gürtelförmigem Unterbauschmerz war es rasch zu einem Harnverhalt gekommen. Begleitend bestanden ein reduziertes Berührungsempfinden am linken Ober- und rechten Unterschenkel sowie eine Reithosenanästhesie. Pyramidenbahn-Zeichen lagen nicht vor.

Die initiale MRT blieb ohne Nachweis einer Myelonaftektion, die Computertomographie-Angiographie der Aorta blieb unergiebig. Das Verlaufs-MRT (Tag 14) zeigte eine schrankengestörte Läsion im Conus medullaris (BWK 12-LWK 1) mit schmetterlingsförmiger Signalsteigerung unter Aussparung der Myelonperipherie, es fand sich eine intermediäre Signalsteigerung in der Diffusionswichtung ohne ADC-Absenkung. Zudem zeigte sich ein KM-Enhancement der Kaudafasern. Bildgebend wurde die Diagnose einer Conus medullaris-Ischämie gestellt. Die Liquordiagnostik in Woche 2 ergab eine lymphozytäre Pleozytose mit 11 Leukozyten/µl bei deutlicher Schrankenstörung (Totalprotein 1,2 g/l, IgG mit 16,9; IgA 1,83, IgM 0,98 sowie Albumin mit 70,8 mg/dl erhöht; Erregerdiagnostik negativ).

Eine elektroneurografisch im Verlauf nachgewiesene axonale Läsion des N. tibialis ging elektromyografisch mit einer floriden Denervierung des M. gastrocnemius als Zeichen der Vorderhornschädigung im Conus medullaris einher. Zur Sekundärprophylaxe wurde Acetylsalicylsäure gegeben. Klinisch war die distal-betonte Paraparese tendentiell rückläufig. Eine liquordiagnostische und MR-tomografische Reevaluation sind im kurzfristigen Verlauf geplant.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Wir berichten den Fall einer spinalen Ischämie, diagnostisch basierend auf dem akuten Beginn, den MRT-Kriterien und einer partiellen klinischen Remission innerhalb von Tagen, mit KM-Anreicherung nicht nur des Conus medullaris, sondern auch der Cauda equina, mutmaßlich als Zeichen der Wallerschen Degeneration, im Verlauf. Bei den wenigen bisher publizierten Fällen mit diesen bildgebenden Merkmalen waren Liquorbefunde nicht wegweisend oder nicht beschrieben. Das entzündliche Liquorsyndrom in unserem Fall ist somit im Rahmen der (spinalen) Ischämie, wie es auch bei zerebralen Insulten vorkommen kann, und nicht infolge einer primär entzündlichen Genese zu sehen. Eine Liquor-Kontrolle im Verlauf ist vorgesehen und wird berichtet.

Präkonditionierte extrazelluläre Vesikel reduzieren Aquaporin4-Depolarisation, Astrogliose, Inflammation und stellen einen gestörten zerebrospinalen Fluss in einem experimentellen Schlaganfallmodell wieder her

Wenqiang Xin¹, Yongli Pan¹, Wei Wei¹, Lars Tatenhorst¹, Dirk M. Hermann², Mathias Bähr¹, Hagen B. Huttner³, Thorsten R. Döppner³

¹Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²Universitätsmedizin Essen, Neurologie, Essen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Neurologie, Gießen, Deutschland

Hintergrund: Der ischämische Schlaganfall induziert eine komplexe Signalkaskade auf zellulärer Ebene, welche nicht selten zu einer Glianarbe (Astrogliose) im zerebralen Gewebe führt. Die Astrogliose steht in diesem Zusammenhang jedoch nicht allein, sondern geht reziproke Wechselwirkungen mit der Polarisation von Aquaporin4 und inflammatorischen Mechanismen ein. Die exakten zugrundeliegenden Mechanismen im ischämischen Gewebe, auch in Hinblick auf den Liquorfluss, sind jedoch unzureichend verstanden.

Ziele: Untersuchung der obigen Signalwege im ischämischen Gehirn in Hinblick auf die Detektion möglicher Angriffspunkte für die Etablierung adjuvanter Therapiestrategien.

Fragestellung: Kann die Verwendung von so genannten extrazellulären Vesikeln (EVs), welche aus kultivierten Mikroglia gewonnen worden sind, die ihrerseits zuvor einer milden Hypoxie ausgesetzt waren („präkonditionierte EVs“), Einfluss nehmen auf die Entwicklung der postschämischen Astrogliose und ihrer Begleiterscheinungen?

Methoden: Die Experimente fanden *in vitro* und *in vivo* statt. Für erstere wurden primäre Mikroglia bzw. Astrozyten in Kultur gebracht und sodann teilweise einer Hypoxie ausgesetzt. Die Gewinnung von präkonditionierten EVs aus solchen Mikroglia erfolgte anhand von Präzipitationsverfahren bzw. von Ultrazentrifugation. Für einige Versuchsansätze erfolgten Kulturen aus Mikroglia und Astrozyten. Die *in vivo* Versuche fanden an männlichen C57Bl6-Mäusen statt, welche einer transienten fokalen zerebralen Ischämie ausgesetzt wurden. Für die Untersuchung des Liquorflusses erhielten einige Mäuse eine intrathekale Applikation von Rhodamin. Der therapeutische Benefit durch die EV-Applikation wurde abschließend anhand von verschiedenen Verhaltenstests untersucht.

Ergebnisse: Durch die systemische Verwendung von präkonditionierten EVs kommt es im experimentellen Schlaganfallmodell zu einer Reduktion von Aquaporin4-Depolarisation, Ödembildung, Astrogliose und Inflammation im ischämischen Gehirn. Darüber hinaus verbessern solche präkonditionierte EVs den Liquorfluss, die zerebrale Perfusion wie auch die funktionelle Erholung in den Schlaganfalltieren. Unter *in vitro* Bedingungen führt die Hypoxie zu einer Zunahme des M2-Phänotyp in Mikroglia, ein Befund, welcher sich durch die Applikation von ektopten präkonditionierten EVs verstärken lässt. Gleichzeitig geht die Hypoxie mit einer vermehrten Aggregation von Aquaporin4 und erhöhten Zytokinleveln in kultivierten Astrozyten einher. Die Verwendung von präkonditionierten EVs aus Mikroglia kann diesem Prozess entgegenwirken. Interessanterweise scheint es sich hierbei um „hypoxiespezifische“ Effekte und nicht unspezifisch-inflammatorische Beobachtungen zu handeln. Eine LPS-induzierte Inflammation in kultivierten Astrozyten führt in diesem Zusammenhang zu keiner Veränderung des Aquaporin4-Levelns.

Schlussfolgerungen: Die hier dargestellten Ergebnisse weisen darauf hin, dass sich im ischämischen Gewebe befindliche Mikroglia teilweise an der neuronalen Regeneration über die Sekretion von EVs beteiligen. Über diese präkonditionierten EVs können so, teilweise auch als Feedbackmechanismus, die postschämische Astrogliose, Inflammation, Aquaporin4-Polarisation wie auch der Liquorfluss positiv beeinflusst werden. Diese bis dato in dieser Form nicht beschriebenen Mechanismen könnten so als ein neuer Angriffspunkt für die Entwicklung weiterer Therapien gegen den ischämischen Schlaganfall dienen.

635

Zerebrale Embolisation aus einem Pseudoaneurysma nach Carotis-Dissektion bei einer 79-jährigen Patientin?

Blagovesta Tsoneva¹, Irena Kovacic², David Olmes¹, Sibylle Wilfling¹, Laura Jockel², Saida Zoubaa³, Christina Wendl⁴, Ralf Linker¹, Felix Schlachetzki²

¹Universitätsklinikum Regensburg/medbo Bezirksklinikum Regensburg, Neurologie, Regensburg, Deutschland; ²medbo Bezirksklinikum Regensburg, Neurologie, Regensburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Regensburg, Neuropathologie, Regensburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Regensburg/medbo Bezirksklinikum Regensburg, Neuroradiologie, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Residuen spontaner Dissektionen der A. carotis interna (ACI) können zu submandibulär gelegenen Pseudoaneurysmen führen, die teils bedrohlich aussehen. Die Signifikanz im Sinne einer potenziellen Emboliequelle mit Schlaganfallrisiko ist allerdings fraglich und eine gute Datenlage existiert hierzu nicht.

Fallbericht: Die Erstvorstellung der 79-jährigen Patientin erfolgte bei akuter sensomotorischer Hemiparese links. Des Weiteren bestanden seit ca. drei Monaten eine beidseitige Visusminderung und Kopfschmerzen, weswegen die Patientin extern bereits bei gesicherter Riesenzellerarteriitis mit Prednisolon vorbehandelt worden war.

Die initiale kraniale Computertomographie (CT) war unauffällig, jedoch zeigte die CT-Angiographie ein submandibuläres Pseudoaneurysma nach bisher unbekannter, asymptomatischer Dissektion der ACI rechts. Die kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT) zeigte disseminierte Diffusionsstörungen im Stromgebiet der A. cerebri media rechts. Aufgrund der Infarkte wurde unter der Vorstellung einer Embolisation aus dem Pseudoaneurysma eine Antikoagulation mit Phenprocoumon begonnen.

Drei Wochen später stellte sich die Patientin erneut bei passagerer Hemiparese links vor, nachdem zwischenzeitlich extern die Antikoagulation bei Hb-relevanter gastrointestinaler Blutung abgesetzt worden war. Nunmehr wurde eine Thrombozytenaggregationshemmung (TAH) mit ASS initiiert. Eine erneute cMRT zeigte das bekannte ACI-Pseudoaneurysma mit frischen Ischämien im Versorgungsgebiet der A. choroidea anterior rechts. Zum Nachweis einer persistierenden Embolisation aus dem Aneurysma wurde eine Mikroemboliedetektion durchgeführt. Diese zeigte 15 Mikroemboliesignale innerhalb einer Stunde, sodass die TAH um Clopidogrel erweitert wurde.

Gleichzeitig blieben Blutkulturen, ein CT-Thorax, der Urinstatus sowie die kardiale Diagnostik nicht wegweisend. Im kurzfristigen Verlauf kam es allerdings zu einer fulminanten klinischen Verschlechterung mit ausgedehnter rechtshemisphärischer Subarachnoidalblutung und Mittellinienverlagerung, woran die Patientin in Folge leider verstarb.

Die Obduktion ergab eine granulomatöse Entzündung mit multinukleären Riesenzellen und septierten Pilzhyphen mit mykotischer Arrosion der Schädelbasis inkl. des Carotiskanals und der intrakraniellen A. carotis als Blutungsursache.

Schlussfolgerungen: Bei dem vorliegenden Fall handelte es sich höchstwahrscheinlich um rezidivierende Embolien aus einem mykotischen Aneurysma der Schädelbasis unter Immunsuppression bei Riesenzellerarteriitis. Der Fall wurde durch das Vorliegen einer alten Dissektion und durch den konkurrierenden Verdacht auf ein hiermit assoziiertes Pseudoaneurysma der A. carotis interna verkompliziert. Das Vorhandensein solcher Residuen sollte nicht von der weiteren intensiven Schlaganfallabklärung abhalten. Gerade bei bestehender Immunsuppression muss immer die Möglichkeit einer opportunistischen Pilzinfektion in Betracht gezogen werden.

Stroke Focus Cardiac Ultrasound - Ein Vorschlag der European Society of Neurosonology and Cerebral Haemodynamic

Sofie Krakau¹, Piergiorgio Lochner¹, Muhammad Khaled Hasan², Dipraj Limbu², Jesus Juega³, Roberto Muñoz Arrondo⁴, Vlatka Reskovic Lucsik⁵, Felipe A. Montellano⁶, Fatma Merzou¹, Radim Licenik²

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Neurologie, Homburg, Deutschland; ²North West Anglia NHS Foundation Trust, Peterborough, United Kingdom; ³Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain; ⁴University Hospital of Navarra, Pamplona, Spain; ⁵University Hospital Center, Zagreb, Croatia; ⁶University Hospital Würzburg, Würzburg, Deutschland

Hintergrund und Ziele: In der letzten Dekade hat der Ultraschall in vielen Bereichen der Medizin, darunter auch in der Neurologie, zunehmende Bedeutung in der Point of Care Diagnostik erlangt. Die echokardiographische Diagnostik der kardialen Schlaganfallursachen war bisher Fachärzten der Kardiologie vorbehalten. Primäres Ziel der Echokardiographie auf der Stroke Unit ist das spezialisierte Screening auf Erkrankungen, welche mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko vergesellschaftet sind. In Anbetracht der klar definierten Fragestellung kann die Echokardiographie als effizientes Instrument zur Untersuchung direkt am Krankenbett eingesetzt werden. Diese Diagnostik kann auf der Stroke Unit, von in der Echokardiographie ausgebildeten Neurologen, direkt angewendet werden.

Fragestellung: Ist der Einsatz der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie innerhalb der Stroke Unit vorteilhaft?

Methoden: Die multinationale ESNCH-Arbeitsgruppe für fokussierte Echokardiographie entwickelte zu diesem Zweck 2022 ein neues Programm für fokussierten Herzultraschall bei Schlaganfall (S-FoCUS). Wir entwarfen ein Protokoll, sowie ein Ausbildungs- und Schulungsprogramm. Unser Ziel ist die Entwicklung eines klinischen Leitfadens zur Einführung von S-FoCUS in den klinischen Alltag. In der Entwicklung orientierten wir uns an den Empfehlungen der European Association of Cardiovascular Imaging für fokussierten Herzultraschall.

Ergebnisse: Das S-FoCUS-Protokoll, sowie das Ausbildungs- und Schulungsprogramm, wurden von Mitgliedern der Arbeitsgruppe entwickelt, die auf Akutneurologie (Schlaganfall), Kardiologie und Innere Medizin spezialisiert sind. Das Protokoll einschließlich der Auswertung umfasst elf Fragen mit binären Antworten, die sich auf bestimmte Zielstrukturen und -funktionen konzentrierten: linke Herzkammer, linker Vorhof, rechte Herzkammer, grobe Herzklappenanomalien, große intrakardiale Thromben, Aortenplaque, Perikard, Zeichen für Hypovolämie mit sechs standardisierten echographischen Ansichten. Das ESNCH S-FoCUS Ausbildungs- und Schulungsprogramm beinhaltet einen strukturierten Lehrplan, der sich auf allgemeines und fachspezifisches Wissen konzentriert und die Möglichkeit eines Ausbildungs- oder Zertifizierungspfades bietet.

Schlussfolgerungen: Die ESNCH-Arbeitsgruppe für fokussierte Echokardiographie hat die Etablierung und kritische Bewertung des fokussierten kardialen Ultraschalls (S-FoCUS) zum Screening der wichtigsten kardialen Schlaganfallursachen in den klinischen Alltag entwickelt und eingeleitet.

686

Penumbral Rescue by Normobaric O₂ Administration in Patients with Ischemic Stroke and Target Mismatch Profile - Hauptergebnisse der randomisierten PROOF Studie

Sven Poli^{1,2}, Jean-Claude Baron³, Aneesh B. Singhal⁴, Daniel Strbian⁵, Carlos Molina Cateriano⁶, Robin Lemmens⁷, Guillaume Turc⁸, Robert Mikulik⁹, Michel Patrik¹⁰, Turgut Tatlisumak¹¹, Heinrich J. Audebert¹², Martin Dichgans¹³, Roland Veltkamp¹⁴, Ina Burghaus¹⁵, Holm Graessner¹, Jens Fiehler¹⁶, Joan Montaner¹⁷, Florian Härtig¹, Joshua Mbroh¹, Lina Maria Serna Higuaita¹, Khoulood Poli¹, Johannes Tünnerhoff¹

¹Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ²Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Tübingen, Deutschland; ³University of Paris, Paris, France; ⁴Massachusetts General Hospital, Boston, United States; ⁵University of Helsinki, Helsinki, Finland; ⁶Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ⁷Leuven University Hospital, Leuven, Belgium; ⁸Université de Paris and Sainte-Anne Hospital, Paris, France; ⁹St Anne's Hospital, Praga, Czech Republic; ¹⁰Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Schweiz; ¹¹Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland; ¹²Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland; ¹³Ludwig-Maximilians-University Munich, Institute for Stroke and Dementia Research, München, Deutschland; ¹⁴Imperial College, London, United Kingdom; ¹⁵Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹⁶University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ¹⁷Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, Spain
Genannte Autoren im Namen aller PROOF Investigatoren

Hintergrund: Sauerstoff ist für den Zellenergiestoffwechsel essentiell. Neurone sind besonders anfällig für Hypoxie. Daher erscheint die Erhöhung der Sauerstoffzufuhr während einer zerebralen Ischämie sinnvoll, um die Hirngewebehypoxie zu mildern und die ischämische Penumbra bis zur Revaskularisierung zu stabilisieren.

Ziele: PROOF untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der normobaren Sauerstofftherapie (NBO) zum neuroprotektiven Bridging bis zur endovaskulären Thrombektomie der vorderen Zirkulation.

Fragestellung: Verringert NBO zusätzlich zur Standardbehandlung im Vergleich zur alleinigen Standardbehandlung das Infarktwachstum bei Thrombektomiekandidaten, wenn die NBO innerhalb von 6 Stunden nach Beginn bzw. (bei unbekanntem Beginn) Erstbemerken der Schlaganfallsymptome und vor Leistenpunktion begonnen wird?

Methoden: Multizentrische, randomisierte (1:1), Standardtherapie-kontrollierte, offene Studie mit verblindeter Endpunktbewertung (PROBE). Studienintervention war die NBO (d. h. Inhalation von 100 % Sauerstoff bei 40 L/min über eine Gesichtsmaske oder (bei Beatmung) mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 1,0). Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten Sauerstoff gemäß den Leitlinien der European Stroke Organization (ESO), d. h. im Falle einer peripheren Sauerstoffsättigung ≤ 94 %.

Primärer Endpunkt war das Wachstum des ischämischen Kerns (in ml) von Baseline bis 24 Stunden in der Intention-to-treat Population. Zu den sekundären Wirksamkeitsendpunkten gehören die Veränderung des NIHSS von Baseline bis 24 Stunden, der mRS-Score nach 90 Tagen, die kognitive und emotionale Funktion und die Lebensqualität.

Zu den Sicherheitsendpunkten inkludieren (symptomatische) intrakranielle Blutungen und respiratorische Komplikationen. Die Studie wird von der Europäischen Kommission im Rahmen des Horizon 2020 Programms (SC1-PM-09-2016 Grant) gefördert und ist registriert unter ClinicalTrials.gov (NCT03500939) und EudraCT (2017-001355-31)

Ergebnisse: Die Hauptergebnisse der europäischen PROOF-Studie werden auf der Konferenz vorgestellt und anhand aktueller Literatur diskutiert.

Schlussfolgerungen: Aufgrund der niedrigen Kosten von Sauerstoff, der hohen Verfügbarkeit und der leichten Anwendbarkeit der normbaren Sauerstofftherapie, könnte diese die Schlaganfallversorgung weltweit revolutionieren.

Epilepsie

17

Sprachbasierte Fokusdiagnostik bei Patienten und Patientinnen mit fokaler Epilepsie

Michael Schwarz¹, Katrin Walther¹, Hajo M. Hamer¹

¹Neurologische Klinik Erlangen, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Läsionen neokortikaler lateraler und basaler Strukturen des linken Temporallappens führen zu Defiziten in der visuellen Objektbenennung.

Ziele: In dieser Studie wurde untersucht, inwiefern die sprachbezogene Diagnostik bei Patienten und Patientinnen mit fokaler Epilepsie (frontal, temporal, parietal, okzipital) zur präzisen Fokuslokalisation beitragen kann.

Methoden: Bei der Stichprobe handelte es sich um 547 Patienten und Patientinnen des Epilepsiezentriums Erlangen, die im Zeitraum von 1999 bis 2022 aufgrund einer pharmakoresistenten fokalen Epilepsie behandelt wurden. Als Maß für die Benennleistung wurden die Ergebnisse des Boston Naming Tests (BNT) verwendet. Die Fehleranzahl im BNT wurde als abhängige Variable operationalisiert, wobei die Fokusgruppen die Gruppierungsvariable bildeten.

Ergebnisse: Gemäß der Erwartung zeigten sich zwischen den Fokusgruppen signifikante Unterschiede in den Benennleistungen. Patientinnen und Patienten mit linkstemporalem Fokus wiesen signifikant schlechtere Leistungen gegenüber den rechtsfrontalen ($p < .001$), rechtsparietalen ($p = .020$), rechtstemporalen ($p < .001$), linksfrontalen ($p = .004$), sowie linksparietalen ($p = .005$) Fokusgruppen auf. Regressionsanalytisch ließ sich mit den Prädiktoren „Lokalisation“, „Anfälle/Jahr“, „Erkrankungsbeginn“, „Verbaler IQ“, „Geschlecht“ und „Alter“ das Kriterium Wortabrufstörung signifikant vorhersagen, $p < .001$. Insgesamt wurde durch das Modell 31,1 % Varianz der Benennleistung aufgeklärt ($R^2 = .311$). Die Lokalisation des Anfallsfokus ($p < .001$), der Erkrankungsbeginn ($p = .019$) sowie der MWT-VIQ ($p < .001$) und das Alter ($p = .008$) stellten signifikante Prädiktoren der Benennleistung dar.

Schlussfolgerungen: Das Benennen ist eine wichtige Teilfunktion der Sprachverarbeitung, die spezifische linkstemporale funktionelle Ressourcen involviert. Visuelle Benennstörungen finden sich entsprechend bei Patientinnen und Patienten mit Lokalisation des Fokus im linken Temporallappen. Der Erfassung des Benennens kommt daher eine hohe diagnostische Wertigkeit zu.

113

Epilepsie beim Glioblastom – eine retrospektive Auswertung von 520 Patienten

Jenny Stritzelberger¹, Anna Gesmann¹, Imke Fuhrmann¹, Tamara Welte¹, Stefanie Balk¹, Felix Eisenhut², Arnd Dörfler², Roland Coras³, Sebastian Brandner⁴, Luitpold Distel⁵, Stefan Schwab⁶, Hajo M. Hamer¹

¹Universitätsklinikum Erlangen - Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland; ²Neuroradiologie des Universitätsklinikums

Erlangen, Erlangen, Deutschland; ³Neuropathologie des Universitätsklinikums Erlangen, Erlangen, Deutschland;

⁴Neurochirurgie, Erlangen, Deutschland; ⁵Strahlenklinik des Uni-Klinikums Erlangen, Erlangen, Deutschland; ⁶Neurologie des Uni-Klinikums Erlangen, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: 50-60 % der Glioblastom (GBM)-Patienten erleiden tumorassoziierte epileptische Anfälle. Verlauf, Charakteristika und Prognose der Tumorepilepsien sind bislang wenig erforscht.

Ziele: Ziel der Studie war es, den Verlauf der Epilepsie bei Patienten mit Glioblastom sowie Faktoren, die diesen Verlauf beeinflussen, zu charakterisieren.

Fragestellung: Wie entwickelt sich eine tumorassoziierte Epilepsie im Laufe der Tumorerkrankung?

Methoden: Wir analysierten retrospektiv die Krankenakten von Glioblastom-Patienten, die am Universitätsklinikum Erlangen zwischen 01/2006 und 01/2020 behandelt wurden.

Ergebnisse: In der finalen Kohorte (n=520) litten 292 Patienten (56,2 %) unter einer tumorassoziierten Epilepsie (Patienten mit Epilepsie, PME). 177 (60,1 %) der PME erlitten mindestens einen bilateral tonisch-klonischen Anfall im Krankheitsverlauf. Insgesamt traten bei 154 Patienten (29,6 % der Gesamtkohorte bzw. 52,7 % der Patienten mit tumorassoziiert-er Epilepsie) bereits präoperativ Anfälle auf. 91 dieser Patienten (59,0 %) hatten mindestens einen weiteren Anfall im Krankheitsverlauf, wobei wir keine Risikofaktoren für das Auftreten weiterer Anfälle identifizieren konnten.

Levetiracetam war das mit Abstand am häufigsten eingesetzte erste Anfallssuppressivum (n=245, 83,9 % der PME). Zum Zeitpunkt des letzten Follow-Ups nahmen 25 der Patienten mit Epilepsie (8,6 %) kein Anfallssuppressivum mehr ein. Bei 27 Patienten (9,2 % der PME) entwickelte sich im Verlauf der Glioblastomerkrankung eine medikamentös refraktäre Epilepsie nach ILAE-Kriterien.

Ein Status epilepticus trat bei 48 Patienten (9,4 % aller Patienten bzw. 16,4 % der PME) auf. Die Mehrheit der SE-Episoden ereignete sich postoperativ (mediane Zeit Erstdiagnose bis SE 142 d, n=37, 77,1 %). Assoziierte Risikofaktoren hierfür waren postoperative Anfälle sowie eine medikamentös refraktäre Epilepsie.

Schlussfolgerungen: In unserer Kohorte trat bei über 50 % der Patienten eine tumor-assoziierte Epilepsie auf, wobei sich aber nur in unter 10 % der Fälle eine medikamentös refraktäre Epilepsie entwickelte und selten ein Status epilepticus auftrat.

Erstmaliger epileptischer Anfall im Alter und mikroangiopathische Leukenzephalopathie: Über die Schlüsselrolle juxtakortikaler Marklagerläsionen und regionaler kortikaler Atrophie

Adrian Nasca^{1,2}, Leo Sokolovič¹, Oliver Koprda¹, Patrick Haage^{3,4}, Thorsten Schmidt⁵, Juraj Kukulja^{1,6}

¹Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Wuppertal, Deutschland;

²Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Witten, Deutschland; ³Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Zentrum für Radiologie, Wuppertal, Deutschland; ⁴Universität Witten/Herdecke - Lehrstuhl für Klinische Radiologie, Fakultät für Gesundheit, Witten, Deutschland; ⁵Helios Universitätsklinik Wuppertal, Klinik für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Wuppertal, Deutschland; ⁶Universität Witten/Herdecke - Lehrstuhl für Neurologie, Fakultät für Gesundheit, Witten, Deutschland

Hintergrund: Die Ursache erstmaliger epileptischer Anfälle im Alter (LOFES) wird in Abwesenheit kortikaler Läsionen häufig in der mikroangiopathischen Leukenzephalopathie vermutet, obwohl die zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen weiterhin unbekannt sind.

Ziele: Intention unserer Studie war es, bei heterogener Studienlage mittels neuartiger automatisierter und quantitativer Messverfahren herauszuarbeiten, welchen Stellenwert der exakte volumetrische Gehalt und die Lokalisation von *white matter hyperintensities* (WMH) als radiologisch messbares Korrelat mikroangiopathischer Leukenzephalopathie auf LOFES hat. Darüber hinaus hat uns auch der Einfluss globaler und regionaler Hirnatrophie interessiert.

Fragestellung:

1. Zeigen LOFES-PatientInnen einen höheren Gesamtgehalt an oder ein spezifisches Verteilungsmuster von WMH im Vergleich zu Kontroll-PatientInnen?
2. Lässt sich darüber hinaus eine globale oder regionale kortikale Atrophie bei LOFES-PatientInnen feststellen?

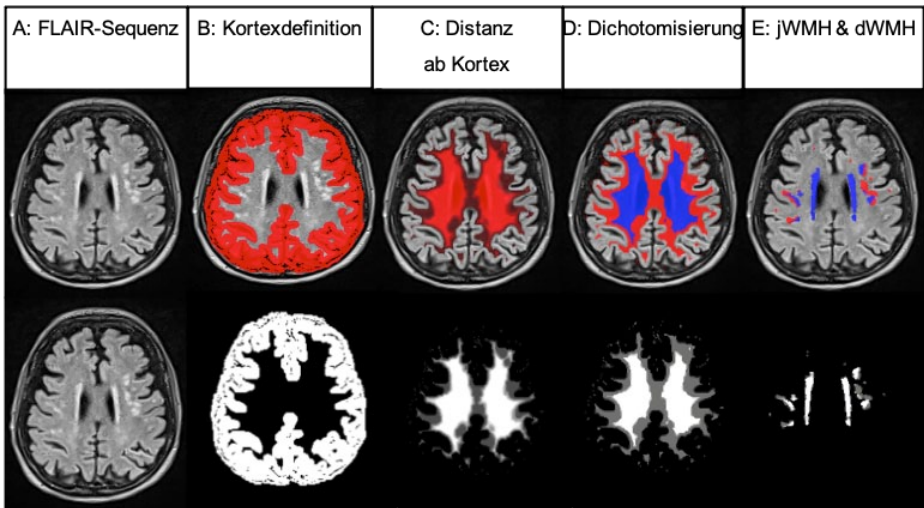


Abb. 1: Beispiel für die WMH-Segmentierung und Dichotomisierung in juxtakortikale (jWMH, rot) und distakortikale (dWMH, blau) WMH unter Verwendung von FSL-Analysertools.

Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden je 50 LOFES-PatientInnen im Alter von mindestens 60 Jahren sowie KontrollpatientInnen mit einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA-Gruppe) und Kontroll-PatientInnen ohne zerebrovaskuläre Vorerkrankung (patient controls, PC-Gruppe) untersucht. Obligates Einschlusskriterium war neben dem Fehlen kortikaler Läsionen das Vorhandensein einer strukturellen MRT-Bildgebung. Die Quantifizierung der WMH erfolgte in der FLAIR-Sequenz mit Hilfe des automatisierten LST *lesion prediction algorithm* unter sorgfältiger manueller Kontrolle und Adjustierung. Nachfolgend wurden die WMH mittels FSL-Software und BIANCA-Algorithmus in juxtakortikale (≤ 3 mm ab Kortex, jWMH) und 'distakortikale' (dWMH) dichotomisiert.

Die Berechnung der mittleren kortikalen Dicke und eine voxelbasierte Morphometrieanalyse (VBM) wurden anschließend an T1-gewichteten Sequenzen mit der automatisierten CAT12-Software durchgeführt.

Grundlage der nachfolgenden statistischen Auswertung waren intrapersonelle Volumenverhältnisse der dichotomisierten WMH-Volumina in Relation zum intrakraniellen Volumen (z. B. jWMH/TIV ratio) bzw. in Relation zum Gesamt-WMH-Gehalt (z. B. jWMH/tWMH ratio). Die Vergleiche der Gruppenmittelwerte wurden mit dem Wilcoxon-Rangsummentest ($\alpha = .05$) mit einer Korrektur für Mehrfachvergleiche berechnet. Die komplexen Zusammenhänge zwischen verschiedenen Einflussvariablen und dem Risiko eines LOFES untersuchten wir mittels einer Pfadanalyse.

Ergebnisse: Die LOFES-PatientInnen zeigten im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen im juxtakortikalen Kompartiment ein erhöhtes WMH-Volumen (jWMH/TIV ratio, $p < .01$) sowie ein nach juxtakortikal hin verschobenes Verteilungsmuster von WMH (jWMH/tWMH ratio, $p < .01$). Zusätzlich konnte die Pfadanalyse zeigen, dass unter allen untersuchten Einflussvariablen einzig die juxtakortikale Gewichtung der WMH ein Prädiktor für LOFES war ($p < .001$).

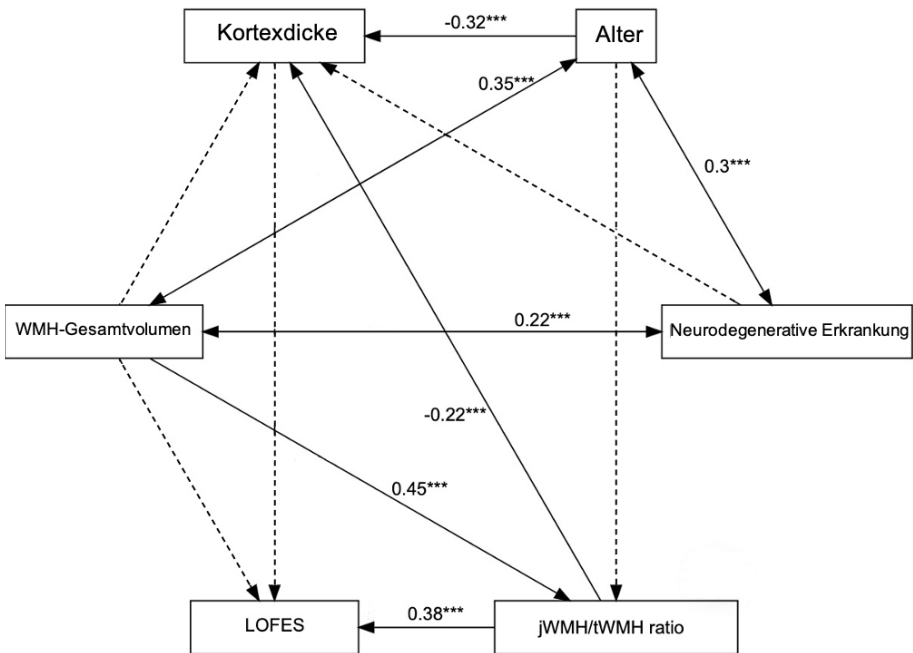


Abb. 2: Strukturgleichungsmodell (Pfadanalyse) der Einflussvariablen und ihrer wechselseitigen Auswirkungen. Die abhängige Variable ist LOFES. Doppelpfeile markieren eine Interkorrelation, während Pfeile mit einem Kopf eine Vorhersage anzeigen.

Bei den LOFES-PatientInnen fand sich Im Vergleich zur zusammengefassten Kontrollgruppe in der VBM-Analyse eine signifikante regionale kortikale Atrophie beidseitig im prä- und postzentralen Gyrus, im vorderen Abschnitt des parahippocampalen Gyrus beidseits, im hinteren Abschnitt des Gyrus cinguli, im rechten fronto-orbitalen Kortex und zerebellär beidseits (FWE $p < .01$).

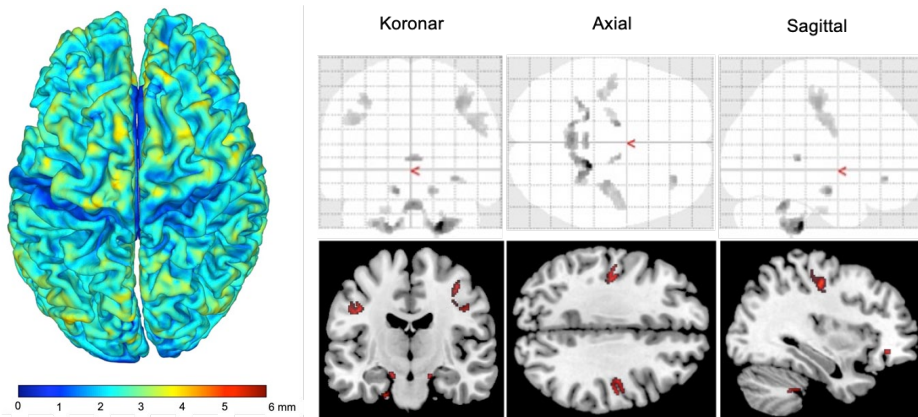


Abb. 3: Berechnung der mittleren kortikalen Dicke (beispielhaft, links) und clusterweise regionale kortikale Volumenminderung bei LOFES-Patienten.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse deuten auf eine Schlüsselrolle eines juxtakortikal betonten WMH-Verteilungsmusters sowie regionaler kortikaler Atrophie v. a. im Frontallappen, den parahippocampalen Gyrus sowie dem Gyrus cinguli hin, die als Teil eines epileptogenen Netzwerkes gelten und unterstreichen das moderne Epilepsieverständnis als Erkrankungsbild mit Störung auf Netzwerkebene.

159

Die Epileptogenität von ‚white matter lesions‘ – Erste Ergebnisse eines systematischen Reviews mit Meta-Analyse

Jakob Doerrfuss¹, Jonas Hebel¹, Martin Holtkamp¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Bei bis zu 70 % der Patient:innen kann nach einem ersten epileptischen Anfall bildgebend keine epileptogene Läsion identifiziert werden. Bei älteren Patient:innen zeigen sich häufig ausgeprägte Veränderungen der weißen Substanz (‘white matter lesions’, WML) als Ausdruck einer Durchblutungsstörung kleiner zerebraler Gefäße (‘cerebral small vessel disease’, CSVD). Das Maß der Epileptogenität dieser WML - und damit auch deren Behandlungsbedürftigkeit mit anfallsSuppressiven Medikamenten (ASM) - ist bislang ungeklärt.

Fragestellung: In einem systematischen Review mit Meta-Analyse wurde die derzeitige Datenlage hinsichtlich drei relevanter Fragen zur Epileptogenität von WML untersucht:

1. Unterscheidet sich das Ausmaß von WML bei Patient:innen mit epileptischen Anfällen im Vergleich zu gleichaltrigen Patient:innen ohne Anfälle?

2. Ist das Vorhandensein von WML bei Patient:innen mit einem ersten epileptischen Anfall oder einer Epilepsie mit einem erhöhten Rezidivrisiko erneuter epileptischer Anfälle assoziiert?

3. Ist eine Therapie mit Anfallssuppressiva bei Patient:innen mit erstmaligem epileptischen Anfall bei Vorliegen von WML gerechtfertigt, auch wenn keine kortikalen Läsionen vorliegen?

Methoden: Nach vorheriger Studienregistrierung (PROSPERO-ID CRD42023390665) erfolgte eine systematische Literaturrecherche in den Datenbanken EMBASE und MedLine anhand der PRISMA guidelines für systematische Reviews und Meta-Analysen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 2.813 Studien gescreent. Letztlich wurden 11 Fall-Kontroll-Studien in den systematischen Review eingeschlossen. Die Studien umfassen 2.985 Teilnehmer:innen. In 6 dieser Studien wurde die Prävalenz von WML untersucht. Eine Meta-Analyse dieser Studien ergab, dass das Vorliegen einer Epilepsie mit einer erhöhten Prävalenz von WML assoziiert ist (Odds Ratio (OR) 2.14, 95 % Konfidenzintervall (KI) 1.38-3.33, I²= 0.27). Diese Assoziation war ausgeprägter in der Analyse von 5 Studien, die das Vorliegen relevanter WML (definiert als Fazekas Scale Score >1 von 3 oder ARWMC Scale Score > 2 von 9) bei Patient:innen mit und ohne epileptische Anfälle verglichen (OR = 3.96, 95 % KI 2.55-6.16, I²=0.00).

Lediglich zwei Studien befassten sich mit dem Einfluss von WML auf das Rezidivrisiko von epileptischen Anfällen. Die Ergebnisse dieser Studien waren konträr.

In der systematischen Literaturrecherche konnten keine Studien identifiziert werden, die die Effektivität einer anfallssuppressiven Therapie bei Patient:innen mit WML untersuchten.

Schlussfolgerungen: In der Meta-Analyse zeigte sich eine erhöhte Prävalenz von WML bei Patient:innen mit epileptischen Anfällen im Vergleich zu gleichaltrigen Patient:innen ohne Anfälle. Insgesamt war die Qualität der Evidenz jedoch niedrig. Inwieweit diese WML kausal zu einer erhöhten Suszeptibilität für epileptische Anfälle beitragen, ist noch unklar. Bislang gibt es keine Daten zur Notwendigkeit einer anfallssuppressiven Therapie für Patient:innen mit erstem epileptischen Anfall bei Vorliegen von WML.

215

Vergleichende Analyse des Erfolges subduraler und Tiefen- Elektrodenregistrierungen bei der invasiven prächirurgischen Epilepsiediagnostik

Julia Männlin¹, Andreas Schulze-Bonhage¹, Victoria San Antonio-Arce¹, Peter Reinacher², Christian Scheiwe³, Mukesch Shah², Horst Urbach⁴

¹Epilepsiezentrum des Universitätsklinikums Freiburg, Freiburg, Deutschland; ²Abteilung Stereotaktische und Funktionelle Neurochirurgie des Universitätsklinikums Freiburg, Freiburg, Deutschland; ³Klinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Freiburg, Freiburg, Deutschland; ⁴Klinik für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Freiburg, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Die exakte Lokalisierung eines epileptischen Herdes ist entscheidend für den Erfolg eines epilepsiechirurgischen Eingriffs. Die gängigsten Methoden zur intrakraniellen Exploration stellen Subduralelektroden (SDE) und Tiefenelektroden (DE) dar. Der aktuelle wissenschaftliche Stand zeigt, dass weltweit DE und SDE zur Exploration der Anfallsursprungszone (SOZ) verwendet werden, die Wahl der Modalität aber weitgehend von der Präferenz des jeweiligen Epilepsiezentrum abhängt. In der letzten Dekade ließ sich weltweit ein Anstieg der Verwendung von DE beobachten, jedoch bleiben die Vorteile von DE gegenüber SDE umstritten.

Ziele: Bis heute gibt es keine veröffentlichte Kopf-an-Kopf-Studie zum direkten Vergleich von DE und SDE hinsichtlich des Erfolges bei der Identifizierung der SOZ. Die Ergebnisse dieser großen, monozentrischen Studie sollen bei der Entscheidungsfindung der richtigen Modalität bei Durchführung eines invasiven EEGs im Rahmen der Epilepsiechirurgie helfen.

Fragestellung:

1. Welche invasive Methode (SDE vs. DE) weist die höhere Effektivität bei der Identifikation der SOZ auf?

- Gibt es einen Zusammenhang zwischen der Effektivität bei der Identifikation der SOZ, den Operationsraten und dem Outcome (Engel I)?
- Wie verhalten sich diese Zusammenhänge bei unterschiedlichen Lokalisationen der vermuteten SOZ, Epilepsie-Ätiologien und Indikationen des invasiven Monitorings (läsionelle vs. nicht-läsionelle Epilepsien)?

Methoden: Wir führten eine retrospektive Datenauswertung von 452 Implantationen, die im Epilepsiezentrum des Universitätsklinikums Freiburg im Zeitraum zwischen 1999 - 2019 vorgenommen wurden, durch. Für die vergleichende Analyse verwendeten wir den Fisher's exact-Test. Mithilfe des intrakraniell aufgezeichneten EEGs erfolgte die Festlegung der SOZ: Diese schloss die invasiven Elektrodenkontakte ein, über denen die initiale Anfallsaktivität sichtbar war. Wir bildeten die folgenden Unterkategorien: 1.) SOZ eindeutig lokalisiert, 2.) SOZ nicht exakt bestimmt (Gründe: keine habituellen Anfälle aufgezeichnet, unvollständige Elektrodenabdeckung, Komplikationen)

Ergebnisse: Insgesamt erhielten 443 Patienten ein invasives Monitoring mit dem Ziel der Identifikation der SOZ (SDE 147, DE 160, SDE+DE 136). Hiervon wurden 73,6 % der Fälle nachfolgend operiert (SDE 82,3 %, DE 62,5 %, SDE+DE 77,2 %). Zwölf Monate postoperativ waren 59,6 % der Patienten anfallsfrei (Engel I: SDE, 59,0 %, DE 57,7 %, SDE+DE 62,2 %). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Implantationstypen hinsichtlich des Erfolges bei der Lokalisierung der SOZ. Subdural implantierte Patienten wurden häufiger operiert, wenngleich die genaue SOZ nicht exakt definiert werden konnte.

Das postoperative Outcome im Sinne der Anfallsfreiheit unterschied sich nach SDE-/ und DE-Abklärung nicht signifikant voneinander. Diese Ergebnisse zeigten sich unabhängig von der Ätiologie und der Lokalisation der epileptogenen Zone. Das Auftreten von Komplikationen, insbesondere Blutungen, führte bei Verwendung von SDE im Vergleich zu DE signifikant häufiger dazu, dass die exakte SOZ-Identifizierung nicht gelang. Insgesamt wies die Gruppe der nicht-läsionellen Fälle (Engel I 54,2 %) ein annähernd so gutes postoperatives Outcome-Ergebnis auf, wie die Gruppe der läsionellen Fälle (Engel I 60,8 %).

Schlussfolgerungen: Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass im Rahmen einer invasiven EEG-Diagnostik sowohl die alleinige Verwendung von SDE als auch von DE und die Kombination aus beiden Elektrodentypen zu einer ausgezeichneten postoperativen Anfallsfreiheitsrate führen kann. Keine der beiden Methoden ist der anderen signifikant überlegen. Unabhängig von der Auswahl der invasiven Untersuchungsmethode können die Patienten durch eine invasive Abklärung deutlich profitieren.

221

Atypische Autoimmunenzezephalitis mit Anti-LGI1-Antikörpern

Christos Peveretos¹, Christian G. Bien¹, Anna Rada¹

¹Krankenhaus Mara | Bethel, Neurologie, Bielefeld, Deutschland

Hintergrund: Die limbische Enzephalitis mit LGI1-Antikörpern ist seit über zehn Jahren bekannt als ein Syndrom des Alters >50 Jahre, überwiegend bei Männern, mit faziobranchialen dystonen Anfällen, Temporallappenanfällen und Gedächtnisstörungen.

Ziele: Im Folgenden beschreiben wir einen ungewöhnlichen Fall einer limbischen Enzephalitis mit LGI1-Antikörpern (Ak) mit schwerem Verlauf und atypischem Manifestationsalter.

Fragestellung: Klinische Manifestation und Verlauf einer limbischen Enzephalitis mit LGI1-Antikörpern

Methoden: Retrospektive Beschreibung des Krankheitsverlaufs auf Grund der Krankenakte.

Ergebnisse: Ende 02/2022 seien erstmalig Gedächtnisstörungen, Schläfrigkeit, Wesensveränderung mit kindlichem Verhalten mit Desorientiertheit, Angst und Zwangssymptomen aufgefallen. Initialvorstellung in einer auswärtigen neurologischen Klinik, dort im cMRT bilaterale FLAIR Hyperintensitäten mesiotemporal sowie Nachweis von LGI1-Antikörpern in Serum (Titer 1:1000) und Liquor (1:3,2). Initiale Therapie mit 5-tägige Kortisonstoßtherapie ohne klinische Besserung, nachfolgend Plasmapherese 6 Zyklen mit leichter Besserung. Als Komplikation entwickelte sich dabei eine Thrombose der Vena jugularis interna rechts. Nach einem fremdbeobachteten bilateral-tonischen klonischen Anfall Beginn einer anfallssuppressiven Therapie mit Levetiracetam 2x500 mg täglich.

Im Mai 2022 wegen Persistenz der Symptome Vorstellung in unserer Klinik mit noch täglichen (ca. 50mal) fokalen nicht bewusst erlebten Anfällen mit komplex motorischer Symptomatik (welche erstmals 04.2022 aufgetreten seien) und einer ausgeprägten Gedächtnisstörung. Im cMRT weiterhin bitemporale FLAIR Hyperintensitäten, in der neuropsychologischen Testung zeigte sich eine materialunspezifische Lern- und Konsolidierungsstörung, die Patientin war zeitlich und örtlich desorientiert. LGI1-Ak konnten im Serum (1:1280) und im Liquor (1:8) nachgewiesen werden (spezifischer Antikörper-Index 2,15, also keine sichere intrathekale Synthese, wenn man den strengen Cutoff >4 anlegt, wie dies bei Titern empfohlen wird).

Aufgrund der Schwere der klinischen Symptomatik 2. Kortisonstoßtherapie mit 5x1000 mg intravenös mit anschließender oraler Prednisolontherapie 80 mg täglich in absteigender Dosierung. Bei nur leichter klinischer Besserung und im FDG-PET-CT-Scan deutlichem Hypermetabolismus als Zeichen einer noch floriden Enzephalitis, Therapieeskalation auf zusätzliche intravenöse Immunglobuline (IVIG, 5x 18g). Anschließend 4 Zyklen mit monatlicher IVIG-Gabe, jeweils 18g. Ende 06.2022: LGI1-Antikörper-Titer deutlich rückläufig (Serum 1:160). Im cMRT Hippokampusklerose links.

Klinische Besserung: Anfälle traten weiterhin täglich auf, aber seltener und in milderer Ausprägung. Subjektive Verbesserung der Stimmungslage und der kognitiven Leistung. 09.2022: Klinisch weitere Besserung. Neuropsychologische Testung mit intaktem Leistungsprofil. cMRT mit weiterhin Signalsteigerungen im Bereich der Amygdala beidseits sowie Insel und Gyrus cinguli. FDG-PET-CT-Scan mit deutlichem Rücklauf der Hypermetabolismus. Im Langzeit-Video-EEG wurden sechs Anfälle erfasst. Bei Anstieg des LGI1- Ak-Titers im Serum auf 1:640 (LGI1-Ak im Liquor 1:2, spez. AK-Index 1,66) erneute orale Prednisolontherapie (Initial 80 mg täglich mit absteigender Dosierung). 01.2023: subjektiv Anfallsfreiheit, aber stationär konnte einmalig ein Anfallsmuster erfasst werden. LGI1-Ak Titer im Serum 1:640. Aufgrund des weiterhin erhöhten Antikörpertiters, persistierenden Anfällen und einer diskreten bilateralen FLAIR Hyperintensitäten im Corpus amygdaloideum erneute Eskalation der immunsuppressiven Therapie mit Rituximab 1000 mg intravenös und erneute Gabe vier Wochen später.

Schlussfolgerungen: Wir präsentieren eine Anti-LGI1-Enzephalitis mit atypischem Manifestationsalter und einem schweren, langwierigen Verlauf. Unter einer intensiven Immuntherapie zeigt die Patientin zwar eine kontinuierliche klinische Besserung, mit allerdings bis zum aktuellen Zeitpunkt (Erkrankungsdauer 11 Monate) nicht vollständiger Regredienz der Symptomatik.

Register zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle (PROSA-Register) – Aktuelle Daten

Julia Herzig-Nichtweiß¹, Hannah Traben¹, Sascha Berning², Michael P. Malter³, Johann Pelz⁴, Piergiorgio Lochner⁵, Matthias Wittstock⁶, Albrecht Günther⁷, Angelika Alonso⁸, Marko Blickhan⁹, Silvia Schönenberger¹⁰, Lisa Langenbruch², Felix Kohle³, Annetkatrin Müller⁴, Frauke Röhl⁵, Waldemar Gubarev⁶, Martin Holtkamp¹, Farid Salih¹, Bernd Vorderwülbecke¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland;

³Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg, Deutschland; ⁶Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ⁸Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Akut-symptomatische epileptische Anfälle treten in engem zeitlichen Zusammenhang mit einer akuten Hirnschädigung auf und sind deshalb klar abzugrenzen von unprovzierten Anfällen bzw. einer Epilepsie. Das Risiko eines unprovzierten Rezidivanfalls innerhalb der ersten zehn Jahre nach akut-symptomatischem Anfall liegt in retrospektiven Studien bei unter 20 %. Gemäß DGN-Leitlinie sollen akut-symptomatische Anfälle deshalb höchstens kurzfristig mit anfallssuppressiver Medikation behandelt werden.

Ziel: Nach akut-symptomatischem Erstanfall soll das Risiko unprovzierter Rezidivanfälle über drei Jahre prospektiv erfasst werden; die Dauer einer eventuellen anfallssuppressiven Medikation soll berücksichtigt werden.

Methoden: Das PROSA-Register ist eine prospektive, einarmige, offene Beobachtungsstudie. Die Teilnehmenden wurden in zehn Studienzentren des IGNITE!-Forschungsnetzwerks (Initiative of German Neuro-Intensive Trial Engagement) der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und -Notfallmedizin (DGNI) rekrutiert. Eingeschlossen wurden volljährige Personen mit einem akut-symptomatischen epileptischen Erstanfall, sofern kein Status epilepticus vorlag. Die Teilnehmenden werden telefonisch oder postalisch über insgesamt drei Jahre nachbefragt.

Primärer Endpunkt ist das Auftreten eines unprovzierten Rezidivanfalls. Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (ID: DRKS00017811).

Ergebnisse: Von 2018 bis 2020 wurden 122 Personen mit akut-symptomatischem Erstanfall aufgrund struktureller Hirnschädigung in das PROSA-Register eingeschlossen. Derzeit (März 2023) liegt das kumulative Risiko unprovzierter Anfallsrezidive innerhalb von drei Jahren bei 13,7 % (95 %-KI: 6,3 %-21,1 %). Eine besonders hohe Rate unprovzierter Rezidivanfälle von 29,3 % (95 %-KI: 5 %-53,6 %) zeigt sich, wenn eine Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS) in Kombination mit einer strukturellen Hirnschädigung vorlag. Etwa 70 % der unprovzierten Anfallsrezidive traten unter Therapie mit anfallssuppressiver Medikation auf. Bis November 2023 werden voraussichtlich ca. 50 % der Teilnehmenden über drei Jahre hinweg nachbeobachtet sein.

Schlussfolgerungen: Das Risiko eines unprovzierten Anfallsrezidivs nach erstmaligem akut-symptomatischem Anfall ist gering und wird durch die Therapie mit anfallssuppressiver Medikation offenbar nicht relevant beeinflusst. Dies unterstützt aktuelle Leitlinienempfehlungen, dass nach akut-symptomatischem Anfall zumeist keine langfristige medikamentöse Anfallsprophylaxe indiziert ist. Eine Ausnahme könnten akut-symptomatische Anfälle infolge einer durch ZNS-Infektion herbeigeführten strukturellen Hirnschädigung darstellen.

285

Materialspezifischer WADA-Test bei linkshemisphärischer Temporallappenepilepsie: Denkanstoß für eine Neuausrichtung der Durchführung und Auswertung

Ann-Kathrin Bruzsa¹, Katrin Walther¹, Burkhard Kasper¹, Stephanie Gollwitzer¹, Hajo M. Hamer¹, Michael Schwarz¹
¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Ein operativer Eingriff bietet bei therapierefraktärer linkshemisphärischer Temporallappenepilepsie eine wirksame Maßnahme zur Anfallsreduktion, kann jedoch mit postoperativen Gedächtnisverschlechterungen einhergehen. Der im diagnostischen Prozess durchgeführte WADA-Test strebt die Prävention dieser Einbußen an. Die Auswertung erfolgt bisher größtenteils über einen globalen Score, der die Merkleistung für lexikalische und visuelle Stimuli zusammenfasst.

Ziele: Im Rahmen eines prä-post-Designs sollten die Auswirkungen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs auf mnestiche Funktionen geprüft werden.

Fragestellung: Diese Studie analysierte die prognostische Wertigkeit spezifischer neuropsychologischer Variablen inklusive der materialspezifischen Auswertung der WADA-Test Scores für postoperative Gedächtnisveränderungen.

Methoden: Es wurden 36 PatientInnen (18 weiblich, 18 männlich; Durchschnittsalter 41.0 Jahre) mit linkshemisphärischer Temporallappenepilepsie aus dem Epilepsiezentrum Erlangen präoperativ und sechs Monate postoperativ neuropsychologisch untersucht.

Bei allen PatientInnen wurde ein bilateraler WADA-Test zur Bestimmung der Sprach- und Gedächtnisdominanz durchgeführt. Bei der Auswertung des WADA-Tests wurde für die Leistung der ipsi- und kontralateralen Hemisphäre jeweils ein Score für lexikalische (Wörter) sowie visuelle (Kombination aus Bildern und Objekten) Stimuli gebildet, um verbale und nonverbale Gedächtnisfunktionen separat zu erfassen. Die Ergebnisse wurden anhand der Werte eines Normkollektivs (N = 85; sprachdominante linke Hemisphäre) standardisiert, mit dem die Leistungsfähigkeit der jeweils gesunden Hemisphäre evaluiert wurde.

Ergebnisse: Die durchschnittlichen Resektionsstrecken betragen bezogen auf den Hippocampus 2.2 cm (SD: 1.11) und den temporalen Neokortex (En-bloc Resektion) 3.67 cm (SD: 0.84). Postoperativ zeigte sich für das Verbalgedächtnis kein signifikanter Unterschied zur präoperativen Leistung, $t(35) = -.63$, $p = .53$.

Für das Figuralgedächtnis zeigte sich ein signifikant höheres Funktionsniveau, $t(35) = 2.09$, $p = .044$. Für diesen Fall erwies sich insbesondere eine schlechte kontralaterale Hemisphärenleistung im WADA-Test bezogen auf visuelle Stimuli als ein Prädiktor für postoperative Einbußen.

Schlussfolgerungen: Der WADA-Test ist für Patienten mit linkstemporaler Epilepsie nicht mehr obligatorisch erforderlich. Dieser kann jedoch bei einer limitierten Gruppe von Patienten diagnostisch wertvoll sein. Bei PatientInnen mit linkstemporaler Epilepsie, die einen WADA-Test durchliefen, zeigten sich keine postoperativen Verschlechterungen im verbalen Funktionsniveau und Verbesserungen in der figuralen Gedächtnisleistung.

Mithilfe der Ergebnisse aus dem WADA-Test kann somit die Kompensationsfähigkeit der kontralateralen Hemisphäre als Indikator des Plastizitätspotenzials gut abgeschätzt werden. Hierbei hat besonders das visuelle Material prädiktive Aussagekraft. Daher wird angeregt, innerhalb des WADA-Tests künftig besonders visuelle multidimensionale Testitems in Form einer neuen Materialzusammensetzung einzubeziehen.

Postoperative Vorhersage von kognitiven Gedächtnisfunktionen: Prognostischer Wert des WADA-Tests bei Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie in der präoperativen Diagnostik

Teresa Kolmstetter¹, Katrin Walter¹, Burkhard Kasper¹, Stephanie Gollwitzer¹, Hajo M. Hamer¹, Ann-Kathrin Bruzsa¹, Michael Schwarz¹

¹Neurologische Klinik, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Um bei therapierefraktären Epilepsien wie der mesialen Temporallappenepilepsie (mTLE) eine Anfallsremission zu erzielen, gilt ein epilepsiechirurgischer Eingriff als Therapieform der Wahl. Ziel der Operation ist die Entfernung des epileptogenen Gewebes bei gleichzeitiger Kontrolle von operationsinduzierten Einbußen im verbalen Gedächtnis.

In vielen Studien wird von einem bilateralen Zusammenhang von Epilepsie und Depression berichtet, weswegen neben der postoperativen Anfallskontrolle auch das Ausmaß einer Depression berücksichtigt werden sollte.

Ziele: Im Rahmen eines Prä-Post Designs wurden die potenziellen Auswirkungen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs auf die verbale Gedächtnisleistung analysiert.

Fragestellung: In dieser Studie wurde der prognostische Wert des Wada-Tests bei Patienten mit mTLE für die postoperative Vorhersage von Gedächtnisfunktionen untersucht.

Methoden: Zwischen 2013 und 2022 wurden 36 Patienten (18 Frauen, 18 Männer, Durchschnittsalter 41,0 Jahre) des Epilepsiezentrum Erlangen mit linksseitiger mTLE präoperativ untersucht. Die präoperative Diagnostik umfasste neuropsychologische Untersuchungen und den Wada-Test, um die Sprach- und Gedächtnisdominanz zu bestimmen.

Als Kontrollgruppe wurden 34 Patienten mit mTLE links (14 Frauen, 20 Männer, 33,9 Durchschnittsalter) ausgewählt, bei denen kein Wada-Test durchgeführt wurde. Sechs Monate nach dem Eingriff erfolgte eine Kontrolluntersuchung bezüglich der präoperativen Ergebnisse.

Ergebnisse: Bei Patienten, bei denen präoperativ ein Wada-Test durchgeführt wurde, konnte postoperativ kein Unterschied in der Veränderung des verbalen Gedächtnisses im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt werden. Ferner zeigte sich, dass eine geringere postoperative verbale Gedächtnisveränderung mit einer niedrigeren Depressionsausprägung einhergeht.

Schlussfolgerungen: Die Durchführung des Wada-Tests kann für eine definierte Gruppe von Patienten mit mesialer Temporallappenepilepsie links sinnvoll sein. Indikationen sind unspezifische oder inkongruente Ergebnisse bezüglich des verbalen Gedächtnisses. Neben Tests für das kognitive Funktionsniveau sollte stets auch die Ausprägung depressiver Symptome geprüft werden, da es einen Einfluss von Depression auf die Kognition gibt.

312

Die Rolle von NOX4 in der durch neuronale Hyperexzitabilität ausgelösten Neurodegeneration

Laura Bierhansl¹, Lukas Gola¹, Julia Csatari¹, Christina Barbara Schroeter², Lisanne Korn¹, Venu Narayanan¹, Manuela Cerina¹, Sarah Abdolahi³, Anna Speicher¹, Alexander Herrmann², Simone König⁴, Albena Dinkova-Kostova⁵, Tawfeeq Shekh-Ahmad⁶, Sven G. Meuth², Heinz Wiendl¹, Ali Gorji^{3,7}, Matthias Pawlowski¹, Stjepana Kovac¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland;

²Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ³Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran;

⁴Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Core Unit Proteomics, Interdisciplinary Center for Clinical Research, Münster, Deutschland; ⁵University of Dundee, Division of Cellular Medicine, School of Medicine, Dundee, United Kingdom; ⁶The Hebrew University of Jerusalem, Institute for Drug Research, The School of Pharmacy, Faculty of Medicine, Jerusalem, Israel; ⁷Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Epilepsy Research Center, Münster, Deutschland

Hintergrund: Neuronale Übererregbarkeit (Hyperexzitabilität) wird mit neuronaler Dysfunktion, Zelltod und folgender Neurodegeneration in Verbindung gebracht. Hyperexzitabilität wurde schon vor Jahrzehnten als Kennzeichen der Epilepsie erkannt, doch jüngere Untersuchungen zeigen, dass neuronale Übererregbarkeit auch ein Teil des Pathomechanismus bei anderen neurologischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose und anderen neurodegenerativen Erkrankungen ist. In verschiedenen neurologischen Erkrankungen werden erhöhte Werte von reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) beobachtet und ein Redox-Ungleichgewicht kann zur neuronalen Übererregung beitragen. NOX4 ist eine NADPH-Oxidase, von der bekannt ist, dass sie kontinuierlich ROS produziert und möglicherweise eine regulierende Funktion bei oxidativem Stress hat, jedoch ist die genaue Bedeutung der von NOX4 produzierten ROS im Kontext neuronaler Erregbarkeit und Funktion noch nicht identifiziert.

Ziele/Fragestellung: Ziel dieser Studie ist es die Rolle von NOX4 bei der neuronalen Erregung, der Hyperexzitabilität und die durch Hyperexzitabilität ausgelösten Veränderungen auf die Funktion des neuronalen Netzwerkes zu untersuchen.

Methoden: Zunächst haben wir die Expression von NOX4 in menschlichem epileptischem Gewebe, in glio-neuronalem Gewebe der Maus und in neuronalem Gewebe aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) untersucht. Im Weiteren nutzten wir ein NOX4 Knockout Model der Maus, um in einem multidimensionalen Ansatz die verschiedenen Auswirkungen einer NOX4 Defizienz zu untersuchen. Hierbei nutzten wir ein *in-vivo*-Model der Hyperexzitabilität, Proteomanalysen und zelluläre Funktionsanalysen von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), der mitochondrialen Integrität und intrazellulärem Kalziumlevel.

Ergebnisse: Durch unsere Ergebnisse konnten wir zeigen, dass NOX4 neuroprotektiv wirkt, indem es die ROS- und Kalziumhomöostase reguliert und dadurch Hyperexzitabilität und folglich den Tod von Neuronen verhindert.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass NOX4 ein potenzieller Redox-Regulator ist, der sich positiv auf die Übererregbarkeit auswirkt und somit eine wichtige Rolle bei neurologischen Erkrankungen mit neuronaler Dysfunktion und Neurodegeneration spielen könnte.

Analyse geschlechtsspezifischer Unterschiede in der Anfallsdauer mittels intrakranielltem EEG

Paula Albert Gracenea¹, Alexandra Muss¹, Magdalena Seethaler², Jan Rémi¹, Elisabeth Kaufmann¹

¹Epilepsie-Zentrum München Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland; ²Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Charité, Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Männliche Patienten mit Epilepsie leiden im Vergleich zu weiblichen unter einem höheren Risiko für tonisch-klonische Anfälle als auch für ein plötzliches unerwartetes Versterben im Anfall (sog. SUDEP). Trotz der z.T. dramatischen klinischen und individuellen Konsequenzen, wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anfallspropagation und –termination bislang kaum erforscht.

Ziele: Systematische Untersuchung der Anfallsdauer in Abhängigkeit von Geschlecht und Semiologie.

Fragestellung: Bestehen geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anfallsdauer bei Patienten mit unifokaler Epilepsie?

Methoden: Es wurden retrospektiv alle erwachsenen Patienten mit unifokaler Epilepsie identifiziert, die zwischen 09/2006 und 03/2022 an der LMU München ein Video-EEG-Monitoring mit intrakranieller EEG-Ableitung (iEEG) durchliefen. Pro Patient wurden bis zu 20 klinisch manifeste Anfälle analysiert. Patienten mit einem Status epilepticus oder Periodischen Lateralisierten Entladungen wurden ausgeschlossen. Die Anfallsdauer wurde anhand der iEEG-Aufzeichnung bestimmt. Im Falle sekundär generalisierter Anfälle wurde zudem die Länge der fokalen und der tonisch-klonischen Phase erfasst, basierend auf den EEG-Daten und der Anfallssemiologie.

Für die statistische Analyse der geschlechtsspezifischen Anfallsdauer wurde eine multiple lineare Regression durchgeführt. Neben dem Alter wurden die epileptogene Hemisphäre, ein frontaler Anfallsursprung, lateralisierende Anfallszeichen, Beginn während des Schlafes und Aura als unabhängige Variablen eingeschlossen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 100 Patienten (m/w=50/50; Alter: 33,6±12,2 Jahre) und 758 Anfälle (120 sekundär generalisiert) analysiert. Während Frauen signifikant längere fokale Anfälle ($p=0,021$) zeigten, wiesen Männer signifikant längere sekundär generalisierte Anfälle auf ($p=0,001$). Dabei bestand v. a. eine signifikant längere fokale Phase ($p=0,003$). Für die bilateral tonisch-klonische Phase zeigte sich kein geschlechtsspezifischer Unterschied.

Schlussfolgerungen: Erstmals konnten geschlechtsspezifische Unterschiede in der Anfallsdauer nachgewiesen werden. Diese könnten zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie geschlechtsspezifischer Unterschiede in Anfallsmanifestation und den damit verbundenen individuellen Risiken beitragen und unterstreichen die Notwendigkeit eines geschlechtsspezifischen Ansatzes in der Epilepsieforschung und der Patientenbehandlung.

370

Iktale EEG-Quellenlokalisierung mit minimal-invasiv implantierten Sphenoidalelektroden

Kara Götz^{1,2}, Martin Holtkamp^{1,2}, Bernd Vorderwülbecke^{1,2}

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Evangelisches Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge, Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Institut für Diagnostik der Epilepsien, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Bei pharmakoresistenter fokaler Epilepsie ist die Epilepsiechirurgie eine erfolgversprechende Therapieoption. Als Teil der prächirurgischen Diagnostik kann die EEG-Quellenlokalisierung (EQL) zum Einsatz kommen, mit der die wahrscheinlichste Quelle eines EEG-Signals innerhalb eines 3D-Kopfmodells lokalisiert wird. Basierend auf dem Oberflächen-EEG ist die EQL grundsätzlich eine nicht-invasive Methode. In der prächirurgischen Diagnostik können zur besseren Erfassung temporo-basaler Hirnaktivität Sphenoidalelektroden minimal-invasiv in die Fossa infratemporalis eingesetzt werden. Bisher wurde noch nicht untersucht, ob das Signal der Sphenoidalelektroden sinnvoll zur EQL von EEG-Anfallsmustern herangezogen werden kann.

Ziele: Retrospektiv sollte der Zusatznutzen von beidseitigen, minimal-invasiven Sphenoidalelektroden für die ikhtale EQL ermittelt werden.

Fragestellung: Verbessert das Signal aus beidseitigen Sphenoidalelektroden die diagnostische Sensitivität der ikhtalen EEG-Quellenlokalisierung?

Methoden: In die Studie eingeschlossen wurden Personen mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie und erstmaliger resektiver Epilepsiechirurgie, die postoperativ mindestens ein Jahr lang frei von behindernden Anfällen waren (entspricht ILAE-Klasse 1 und 2).

Alle hatten prächirurgisch ein Video-EEG-Monitoring mit mindestens 31 Oberflächenelektroden im erweiterten 10-20-EEG und beidseitigen Sphenoidalelektroden erhalten, während dem mindestens 3 Anfälle aufgezeichnet wurden. Aus dem prächirurgischen cMRT wurden individuelle Kopfmodelle generiert. Pro Patient*in wurden bis zu 5 Anfälle der EQL zugeführt; dabei wurde jeder Anfall getrennt mit und ohne Signal der Sphenoidalelektroden analysiert. Die per EQL ermittelte Anfallsursprungszone wurde mit dem individuellen Resektionsgebiet im postoperativen cMRT verglichen. Als Vergleichsparameter diente die diagnostische Sensitivität, definiert als Anteil der Anfälle mit Übereinstimmung zwischen EQL-Ergebnis und Resektionsgebiet bezogen auf die Gesamtheit aller untersuchten Anfälle.

Ergebnisse: 42 Patient*innen konnten in die Studie eingeschlossen werden, davon 20 (48 %) weiblich und 39 (93 %) mit anteriorer Temporallappenteilresektion, das mediane Alter bei OP war 30 Jahre (Spanne 18-59). Von insgesamt 184 Anfällen (Ø 4,4 pro Person) konnten 169 (92 %) ausgewertet werden. Die ikhtale EQL **mit** Sphenoidalelektroden erreichte eine diagnostische Sensitivität von 73 % [95 %-KI: 66-80 %], während die EQL **ohne** Einbeziehung der Sphenoidalelektroden eine diagnostische Sensitivität von 49 % [95 %-KI: 41-57 %] erreichte.

Schlussfolgerungen: Die Einbeziehung beidseitiger, minimal-invasiver Sphenoidalelektroden in die ikhtale EQL verbessert die diagnostische Sensitivität und ist somit sinnvoll. Wesentliche Limitation der Studie ist, dass das Oberflächen-EEG ohne subtemporale Elektroden (F9/10 bis P9/10) abgeleitet wurde. Ob Sphenoidalelektroden auch bei Vorhandensein der subtemporalen Elektroden die EQL verbessern, bleibt noch zu untersuchen.

Autoimmun-Enzephalitis- assoziierte Epilepsie mit GAD-Antikörpern- eine eigene Entität im Feld der Temporallappen-Epilepsien

Anna Rada¹, Christian G. Bien¹

¹Universitätsklinik für Epileptologie, Bielefeld, Deutschland

Hintergrund: Epilepsie ist eines der drei typischen mit GAD-Antikörpern (Ak) vom Typ IgG assoziierten Syndrome (neben Stiff-Person-Syndrom und Ataxie). Die Diagnostik auf GAD-Ak wird häufig bei Patienten mit rezidivierenden (Temporallappen-)Anfällen durchgeführt. Bei einem positiven Befund stellt sich häufig die Frage, ob dieser das Krankheitsbild erklärt.

Ziele: Wir wollen Parameter herausarbeiten, in denen sich Autoimmun-Enzephalitis-assoziierten Epilepsien (AEAE) mit GAD-Antikörpern von anderen Temporallappen-Epilepsien unterschieden und die dabei helfen können, die Relevanz von GAD-Ak zu beurteilen.

Fragestellung: Stellt die Autoimmun-Enzephalitis-assoziierte Epilepsie (AEAE) mit GAD-Antikörpern eine eigene Entität dar? Welche Rolle spielt die Höhe des Antikörper-Titers bei der Bewertung der Relevanz für das Krankheitsbild?

Methoden: Alle Patienten, die im Zeitraum 2012-2020 in unserer stationären Behandlung waren und bei denen Serum-GAD-Ak im zellbasierten Assay nachgewiesen wurden, wurden retrospektiv eingeschlossen. Als Kontrollgruppe dienten Fälle, welche in demselben Zeitraum negativ auf neurale Antikörper getestet wurden und abschließend die Diagnose einer Temporallappen-Epilepsie erhielten. Es wurden neben den demographischen Daten Komorbiditäten, Anfallsituation, MRT, neuropsychologische Daten und GAD-Ak-Titer erhoben.

Ergebnisse: Wir identifizierten 47 Fälle mit AEAE und GAD-Ak. Ihre Daten wurden verglichen mit 50 Patienten mit einer Temporallappen-Epilepsie ohne Nachweis von neuronalen Antikörpern im Serum. Liquoranalysen lagen bei 36 der eingeschlossenen Personen (77 %) der GAD-Gruppe und bei 16 (32 %) der Kontrollgruppe vor. In der Gruppe der GAD-Ak waren signifikant mehr Frauen (81 % vs. 46 %, $p=0.0007$), mehr Fälle mit autoimmunen Komorbiditäten (77 % vs. 4 % Pat, $p<0.0001$), mit intrathekalen IgG-Synthese (33 % vs. 2 %, $p=0.004$) und mit muskogenen Anfällen (19 % vs. 0 %, $p=0.001$).

Bei Erkrankungsbeginn waren die Patienten mit GAD-Ak jünger als die der Kontrollgruppe (Median 24,2 Jahre (IQR 16,5-29,7) vs. 36 Jahre (IQR 19-49); $p<0.0001$), und die Anfallsfrequenz war zu dem Zeitpunkt höher als in der Kontrollgruppe (Median 5/Monat (IQR 2,55-19,75) vs. 3,25/Monat (IQR 1-11,5)). Der Anteil der terminal für mindestens zwölf Monate anfallsfreien Personen war in der GAD-Ak-Gruppe niedriger (16 % vs. 41 % $p=0.0119$). Die Subgruppen mit hohen und niedrigen GAD-Ak-Titern ($>1:1280$ vs. $\leq 1:1280$) zeigten keine Unterschiede in den genannten Parametern.

Schlussfolgerungen: Die AEAE mit GAD-Ak unterscheidet sich von den Temporallappen-Epilepsien anderer Ätiologie: Sie betrifft häufig Frauen, es finden sich öfter Autoimmunerkrankungen als Komorbidität; die Anfallsfrequenz zu Beginn der Erkrankung ist höher, das Alter bei Erkrankungsbeginn und die Anfallsfreiheitsrate sind niedriger als in der Kontrollgruppe. Für die Einschätzung der Relevanz des GAD-Ak-Befundes scheint die Höhe des Titers keine Bedeutung zu haben.

445

Successful use of Fenfluramine in super refractory status epilepticus in a patient with tuberose sclerosis

Thorsten Wildermann¹, Felicitas Becker¹, Jan Wagner¹, Sarah Jesse¹, Albert Christian Ludolph¹

¹Uniklinik Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland

Background: Super refractory status epilepticus (SRSE) is defined as status epilepticus that is not controlled within 24 hours of third line ASM-therapy with concomitant use of anaesthetics or reoccurs upon withdrawal of anaesthetics. Fenfluramine (FFA) is approved for the add-on treatment of seizures in patients with dravet syndrome and recently also Lennox-Gastaut syndrome.

Aims: We report the case of a 24-year-old female patient with pre-existing refractory epilepsy caused by tuberous sclerosis (TSC) suffering from SRSE successfully treated with FFA.

Methods: The patient was monitored in the intensive care and epilepsy unit (intermediate care) of the Dept. of Neurology at the University Hospital Ulm with continuous EEG over about 2 weeks and routine EEG controls thereafter.

A continuous monitoring of ECG, blood pressure, respiratory function was provided as well as regular laboratory tests including ASM serum levels.

A brain MRI was obtained once without acute pathologies.

Results: The patient was transferred to our clinic from an extern hospital on 10.11.2022 with refractory status epilepticus under ASM treatment with valproic acid (1,2g/d, serum level > 90 µg/ml), lacosamide (500mg/d) brivaracetam (200mg/d), and perampanel (12mg/d). Upon arrival, the patient was awake and presented with continuous cloni in the upper and lower extremities and additionally developed three tonic-clonic seizures within the first 15 minutes without regaining consciousness confirming the diagnosis of refractory convulsive status epilepticus.

A therapy with phenytoin was established and the patient was treated with therapeutic coma by using propofol. Despite sufficient phenytoin serum levels, SE persisted and we extended the treatment with phenobarbital (PB) and ketogenic diet (KD). Continuous EEG-monitoring was provided from 16.11.2022 until 28.11.2022. During this time, no sufficient seizure suppression or burst-suppression >24h could be achieved despite high serum levels of PB (>80mg/l), sufficient ketosis (serum ketone levels >5mg/dl), additional use of anaesthetics (disoflurane, diazepam, esketamin and isoflurane), and topiramate (TPM, 400mg/d).

Finally, an off-label medication with FFA was started on 02.12.2022 with an initial target dose of 0,7mg/kg/d and further uptitration to a peak dose of 42 mg/d. Within a few days the patients' seizures dramatically decreased, SRSE ceased, the EEG improved, and she regained consciousness. The patient was referred to a neurologic hospital near her hometown on 25.01.2023 free from any seizures during the last weeks in our clinic with the following ASM combination: FFA, TPM, PB.

Conclusion: Our case illustrates the successful off label use of FFA in a patient with TSC and SRSE.

501

Zusatztherapie mit Cenobamat bei fokalen Epilepsien: Anwendungsbeobachtung bei Erwachsenen Patienten mit 12 Monaten Verlaufskontrolle

Yulia Novitskaya¹, Andreas Schulze-Bonhage¹, Elisa Schütz¹, Martin Hirsch¹

¹Epilepsy Center, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Das Problem der Pharmakoresistenz bei ca. 30 % der Epilepsiepatienten bleibt trotz der Entwicklung neuer anfallsunterdrückender Medikamente bestehen. Cenobamat hat einen dualen Wirkmechanismus und hatte dosisabhängig in den Zulassungsstudien hohe Responderaten. Es führte zur Anfallsfreiheit bei bis zu 20 % vormals resistenter Patient*innen.

Methodik: Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung wurden zwischen 06/2021 und 03/2023 prospektiv 61 Patient*innen (36 Männer, Durchschnittsalter 41 j.) mit fokaler pharmakoresistenter Epilepsie im Hinblick auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Zusatztherapie mit Cenobamat untersucht. Verlaufskontrollen fanden 3, 6 und 12 Monate nach Therapiebeginn statt.

Ergebnisse: Für 51 Patient*innen lag ein Datensatz für 12 Monate vor. Nach 12 Monaten bestand bei 51 % der Patient*innen (n=26) eine ≥ 50 %-ige Reduktion der Anfallsfrequenz unter der medianen Dosis von 250 mg/d, 16 % der Patient*innen (n=8) erreichten eine komplette Anfallsfreiheit.

Die Pearson Korrelationsanalyse zeigte eine Korrelation zwischen der Cenobamatdosis und medianer Reduktion der Anfallsfrequenz in Prozentzahl ($r=-0,956$, $p=0,044^*$). 27 % der Patient*innen (n=14) gaben zum 12 Behandlungsmonat Nebenwirkungen an, meistens in Form einer leichten bis mäßigen Tagesmüdigkeit (n=9), Schwindel (n=2) und kognitiven Defiziten (n=4).

Schlussfolgerungen: Unsere Real-World-Daten zeigen, dass Cenobamat bei vielen vormals therapieschwierigen Patient*innen wirksam ist. Die hohen Responderaten aus den Zulassungsstudien konnten bestätigt werden.

502

Radar-basierte Erkennung generalisiert tonisch-klonischer Anfälle

Nicholas Fearn¹, Christian Schiffer², Candido Vieira², Andreas Diewald², Sohey! Noachtar¹, Christian Vollmar¹

¹LMU Klinikum, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²Hochschule Trier, Labor für Radartechnologie und optische Systeme (LaROS), Trier, Deutschland

Hintergrund: Unerkannte nächtliche Anfälle stellen ein ernsthaftes Problem im Bereich des Therapiemonitorings von Epilepsie-Patient:innen dar. Es besteht also ein Bedarf für Systeme zur automatischen Erkennung epileptischer Anfälle. In den letzten Jahren sind mit verschiedenen Sensoren und tragbaren Geräten (Wearables) erhebliche Fortschritte gemacht worden und die Sensitivität der Anfallserkennung hat sich deutlich verbessert. Die Spezifität stellt allerdings eine Herausforderung dar und die Fehlalarmraten aktueller Systeme sind hoch. Radar-Technologie eignet sich hervorragend zur Erfassung von Bewegungen und die elektromagnetischen Wellen werden durch viele Materialien wie z. B. Bettdecken nicht blockiert. Im Vergleich zu Videoaufnahmen funktioniert Radar auch in Dunkelheit und umgeht gegenüber Videokameras wegen der Privatsphäre bestehende Vorbehalte.

Ziele: Das Ziel dieser Studie besteht darin zu beurteilen, ob Radarsensoren sich dazu eignen, nächtliche generalisiert tonisch-klonische Anfälle (GTKA) zu erkennen.

Methoden: Es wurden drei Radar-Geräte (Texas Instruments, IWR6843ISK) in unserer Video-EEG-Monitoring Einheit installiert. Die Geräte wurden zwei Meter über dem Fußende des Bettes platziert. Die Radar-Antennen senden elektromagnetische Impulse aus, die von den Patient:innen reflektiert und diese Reflexionen wiederum von den Empfangsantennen

der Geräte erfasst werden. Stationäre Objekte wie das Bett erzeugen ein statisches Signal, das subtrahiert werden kann, sodass nur Bewegungen erkannt werden. Unterschiedliche Eigenschaften des reflektierten Signals können gemessen werden: Einfallswinkel, Bewegungsausmaß und Bewegungsgeschwindigkeit.

Die Anfälle wurden von einem erfahrenen Epileptologen anhand der Videos klassifiziert, die im Rahmen der klinischen Routine aufgezeichnet wurden.

Ergebnisse: Es wurden 137 Anfälle bei 39 Patient:innen aufgezeichnet, darunter 28 GTKA. Bei allen aufgezeichneten Anfällen mit einer deutlichen klonischen Phase zeigen die Radarsignaturen der Bewegungsgeschwindigkeit und des Bewegungsausmaßes deutlich die rhythmischen Zuckungen abnehmender Frequenz, die für die klonische Phase von GTKA typisch sind. Die Frequenz entspricht derjenigen, die im Video und durch Elektromyogramm (EMG)-Artefakte im Elektroenzephalogramm (EEG) beobachtet werden kann.

Im Gegensatz dazu kommt es während der tonischen Phase zu sehr wenig Signalveränderungen. Diese spezifischen Signalmuster zeigten sich bei 93 % der beobachteten GTKA und konnten den Beginn der Anfälle mit einer Latenz von 16 ± 5 Sekunden erfassen.

Schlussfolgerungen: Dies ist eine Proof-of-Concept-Studie, die zeigt, dass Radar-Geräte grundsätzlich dazu in der Lage sind, die klonische Phase von GTKA zu erkennen und ein geeignetes Instrument zur Erfassung zuvor unerkannter nächtlicher Anfälle sein könnten. Dies könnte das Therapiemonitoring verbessern und außerdem zur Prävention von sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) beitragen. Die Studie ist Teil eines laufenden Projekts, das darauf abzielt, die Radar-Daten mit Wearables zu einem multimodalen Anfallserkennungssystem zu kombinieren und ein künstliches neuronales Netz zu trainieren, um Anfälle basierend auf diesen multimodalen Signalen automatisch zu erkennen und zu klassifizieren.

511

Systematische Untersuchung zur Prävalenz von EEG-Anfallsmustern während epileptischer Auren

Anne Nack¹, Nedda Hansel¹, Jan Rémi¹, Elisabeth Kaufmann¹,

¹Klinikum der Universität München, Neurologische Klinik und Poliklinik, Epilepsie-Zentrum, München, Deutschland

Hintergrund: Epileptische Auren sind primär durch einen nachfolgenden epileptischen Anfall oder die Detektion eines EEG-Anfallsmusters von Auren anderer Ätiologie abzugrenzen. Letzteres ist v. a. im Falle isolierter Auren von besonderer Relevanz. Systematische Untersuchungen zur Prävalenz eines EEG-Anfallsmusters während epileptischer Auren sind bislang jedoch rar.

Ziele: Evaluation der Häufigkeit eines EEG-Anfallsmusters während epileptischer Auren unterschiedlicher Semiologie

Fragstellung: Wie hoch ist die Detektionsrate eines EEG-Anfallsmusters während epileptischer Auren unterschiedlicher Semiologie in Oberflächen- versus invasiven EEG-Ableitungen?

Methoden: Retrospektiv wurden 763 konsekutive Patienten (≥ 18 Jahre) mit einer fokalen Epilepsie identifiziert, die im Zeitraum von 2007-2021 eine prächirurgische Diagnostik im Video-EEG-Monitoring des LMU Klinikums durchliefen. Analysiert wurde die Häufigkeit eines EEG-Anfallsmusters während verschiedener Aurasemiologien, wobei basierend auf den Patientenangaben zwischen epigastrischen, visuellen, gustatorischen, olfaktorischen, vegetativen, sensiblen, unspezifischen, psychischen, akustischen, cephalen und vertiginösen Auren unterschieden wurde.

Der zeitliche Beginn einer Aura wurde bestimmt (1) durch das Drücken des Anfallsknopfes durch den Patienten bzw. (2) eine im Video sichtbare Verhaltensänderung mit postiktal passender Schilderung einer stattgehabten Aura.

Über das Vorhandensein und den zeitlichen Beginn eines EEG-Anfallsmusters wurde von mindestens zwei erfahrenen Epileptologen im Konsens entschieden. Pro Patient wurden maximal 10 epileptische Anfälle analysiert, dabei wurden stets die letzten 10 aufgezeichneten Anfälle betrachtet.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 764 Patienten analysiert. Eine Aura wurde von 78 % der Patienten (596/764) anamnestisch berichtet oder während des EEG-Video Monitorings erlebt. Analysiert wurden insgesamt 1583 Auren von 426 Patienten, die mindestens eine Aura während der prächirurgischen Diagnostik erlebten. Hiervon hatten 325 Patienten eine Oberflächen- und 101 Patienten eine invasive EEG-Ableitung.

Am häufigsten waren epigastrische Auren (n=317), gefolgt von unspezifischen (n=293) und sensiblen (n=271) Auren. Ein EEG-Anfallsmuster konnte bei allen Aura-Semiologien in über 60 % aufgezeichnet werden, ausgenommen der sensiblen Auren (50 %). Die Anfallsmuster-Detektionsrate war dabei bei Anfällen parietalen (78 %) und occipitalen Ursprungs (76 %) am größten und bei insulären Epilepsien mit 40 % am niedrigsten. Während die durchschnittliche Anfallsmuster-Detektionsrate in den Oberflächen-EEG-Ableitungen bei 60 % lag, konnte diese bei Anwendung von invasiven EEG-Ableitungen auf 83,5 % gesteigert werden.

Schlussfolgerungen: EEG-Anfallsmuster sind während epileptischer Anfälle deutlich häufiger nachweisbar, als bislang in der Literatur angegeben. Die höchsten Detektionsraten bestehen bei kortikalen Epilepsien, wie der Parietal- und Occipitallappenepilepsie, und bei Anwendung invasiver EEG-Ableitungen.

Diese Information kann im klinischen Alltag insbesondere bei der differentialdiagnostischen Einordnung einer Aura hilfreich sein.

514

Post-ICB-Epilepsie: Charakterisierung einer großen monozentrischen Kohorte in Bezug auf Onset, Semiologie und Lebensqualität

Josephine Steidl¹, Tamara Welte¹, Jenny Stritzelberger¹, Stephanie Gollwitzer¹, Johannes Lang¹, Caroline Reindl¹, Hagen B. Huttner², Joji B. Kuramatsu³, Stefan Schwab³, Maximilian Sprügel³, Hajo M. Hamer¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Giessen, Neurologische Klinik, Gießen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Epilepsie ist eine häufige Spätkomplikation nach „Schlaganfällen“. Bisherige Studien untersuchten vor allem Epilepsie nach Ischämien oder beinhalten oft nur wenige ICB-Patienten. Es existieren nur spärliche Daten zur Semiologie, Anfallsfreiheit und Lebensqualität von Patienten mit Epilepsie nach ICB.

Ziele: Ziel dieser Untersuchung war es, die Epilepsie nach ICB in einer großen monozentrischen Kohorte genauer zu charakterisieren.

Fragestellung: Die Fragestellungen hierbei lauteten: wie häufig entwickelt sich eine Epilepsie nach einer ICB und wann manifestiert sie sich? Um welche Anfallsarten handelt es sich und wie häufig erreichen die Patienten eine Anfallsfreiheit? Wie schätzen Patienten mit Epilepsie nach ICB ihre Lebensqualität ein und wird diese als subjektiv schlechter empfunden als von Patienten ohne Epilepsie?

Methoden: Es wurden retrospektiv die Daten von Patienten ausgewertet, die über 18 Jahre alt waren und zwischen 2006 und 2019 an der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen mit einer spontanen nicht-traumatischen ICB behandelt wurden. Die Daten hierzu wurden aus Patientenakten sowie mit Hilfe von Fragebögen und Telefoninterviews gesammelt. Ausschlusskriterium war eine vor ICB bestehende Epilepsie.

Zur statistischen Analyse wurde für kategoriale Variablen der Exakte Test nach Fisher mit einem Signifikanzniveau von $\alpha < 0,05$ angewendet. Der statistische Vergleich der Lebensqualität erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 587 ICB-Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Nachverfolgungszeit lag im Median bei 4,27 Jahren (Spannbreite 0-14,6 Jahre).

23,7 % (139) der Patienten entwickelten eine Epilepsie (ohne Lost to Follow-up). Der Manifestationszeitpunkt betrug im Median 7 Monate nach ICB (Spannbreite 1-132 Monate).

Von 119 Patienten, bei denen die Anfallsart bekannt war, erlebten 41,2 % fokale zu bilateralen tonisch-klonischen Anfällen. Ein Status epilepticus trat bei 10,9 % (13 Patienten) auf. Bei 62 Patienten lagen ausreichende Daten zur Anfallsfreiheit (>1 Jahr) vor: diese wurde bei 75,8 % der Patienten (47 Patienten) erreicht. Meist war hierfür eine Monotherapie ausreichend (42 von 47 Patienten). Das häufigste Medikament war hierbei Levetiracetam.

204 Patienten machten Angaben zur gesundheitspezifischen Lebensqualität. Sie wurde von Epilepsiepatienten im Median um 10 Punkte (Skala von 0-100) schlechter eingeschätzt als von ihrer Vergleichsgruppe, die keine Epilepsie entwickelte ($p=0,231$) und fiel mit steigender Anfallsfrequenz.

Schlussfolgerungen: Epilepsie nach ICB ist eine häufige Komplikation und tritt am häufigsten innerhalb des ersten Jahres nach ICB auf. In mehr als ein Drittel der Fälle ereigneten sich fokale zu bilateralen tonisch-klonischen Anfälle. Der Großteil der Patienten erreicht unter anfallssuppressiver Medikation eine Anfallsfreiheit. Die Lebensqualität wird von Patienten mit Epilepsie nach ICB als schlechter eingeschätzt als von Patienten ohne Epilepsie. Mögliche Einflussfaktoren auf diese sollten in zukünftigen Studien untersucht werden.

549

Outcome und Kosten des Status Epilepticus nach der neuen Definition - eine prospektive populationsbasierte Studie

Clara Jünemann¹, on behalf of Epilepsiezentrum MarburgEpilepsiezentrum MarburgUKGM MarburgNeurologieMarburgDeutschland, Meike Austermann-Menche², Michael Teepeker³, Christian Roth⁴, Elisabeth Pryss⁵, Christoph Best⁶, Ingrid Sünkeler⁷, Martin B. T. Jünemann⁸, Felix Prof. Dr. Rosenow⁹, Katja Menzler², Susanne Knake¹, Adam Strzelczyk¹⁰

¹UKGM Marburg, Neurologie, Marburg, Deutschland; ¹UKGM Marburg, Neurologie, Marburg, Deutschland; ³HWK Bad Zwesten, Neurologie, Bad Zwesten, Deutschland; ⁴Klinikum Kassel, Neurologie, Kassel, Deutschland; ⁵Klinikum Franckenberg, Innere Medizin, Franckenberg, Deutschland; ⁶Vitos Weilmünster, Neurologie, Weilmünster, Deutschland; ⁷Klinikum Braunfels, Neurologie, Braunfels, Deutschland; ⁸UKGM Gießen, Neurologie, Gießen, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Frankfurt, Neurologie, Frankfurt, Deutschland

Hintergrund: Der Status epilepticus (SE) stellt einen der häufigsten lebensbedrohlichen Notfälle in der Neurologie dar und ist mit einer erheblichen Letalität und Morbidität assoziiert. Bis zum Jahre 2008 beinhaltete die Definition des SE einen epileptischen Anfall von mehr als 30 Minuten oder eine Serie von Anfällen ohne vollständige Wiederherstellung des Bewusstseins, der die Einleitung einer intensivmedizinischen Therapie bedingt. Mittlerweile wird in entsprechenden Leitlinien empfohlen, dass die konsequente Behandlung des generalisierten SE bereits nach fünf Minuten klinischer Anfallsaktivität erfolgen sollte.

Ziele: Bisher gibt es keine prospektiven Daten in Deutschland zum Outcome sowie den Kosten und kostentreibenden Faktoren des SE nach der Änderung der Definition. Daher war das Ziel dieser Studie, die ersten Daten zu erheben und zudem eine Basis für zukünftige Kosteneffizienzstudien zu schaffen.

Fragstellung: Kommt es durch die Änderung der Definition des SE zu einer Veränderung der Kosten und des Outcomes im Vergleich zur alten Definition?

Methoden: Von September 2018 bis Februar 2020 wurde eine prospektive bevölkerungsbasierte Studie durchgeführt. Während des Studienzeitraums wurden 181 Erwachsene eingeschlossen, die einen Anfall von mindestens 5 Minuten Dauer oder wiederholte Anfälle ohne Erholung erlitten. Das Einschlussgebiet war das Postleitzahlengebiet 35xxx, welches aufgrund seiner Bevölkerungsstruktur als repräsentativ für Deutschland gilt. Die Patienten wurden von 14 beteiligten Krankenhäusern in diesem Gebiet gemeldet und innerhalb von 5 Tagen mit einem standardisierten Fragebogen untersucht. 30 Tage nach der Entlassung erfolgte ein Follow-Up. Die Kosten wurden uns von jeder beteiligten Klinik übermittelt und mit Hilfe der 'German Diagnosis-Related Groups' (G-DRG) berechnet.

Ergebnisse: Die durchschnittlichen direkten stationären Kosten pro Patienten betragen 10543 € und 939€ pro Behandlungstag (vs. 14 946 €, 787 €/Behandlungstag nach der alten Definition). Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer umfasste 11 Tage (vs.19).

Akut symptomatische SE wurden mit den höchsten Kosten assoziiert (18761€), gefolgt von SE unter einem neuen Onset einer zurückliegenden Symptomatik (10027€) und einer „remote“ Symptomatik (7459€).

Es zeigte sich ein besserer Outcome bei der Entlassung bei den RSE und SRSE im Vergleich zur alten Definition (mRS >3 48,21 % vs. 76,5 %; CCI \geq 5 12,5 % vs. 20,1 %). Die gesamte Letalität betrug 5,77 % (vs. 9,3 %), die des RSE/SRSE 7,14 % (vs. 20,1 %).

Schlussfolgerungen: Diese Studie liefert die ersten Daten zu Outcome und Ökonomie nach der neuen Definition des SE in Deutschland und stellt eine Basis dar zur Beurteilung der Kosteneffizienz neuer Behandlungsansätze.

Im Vergleich zur alten Definition ist ein Rückgang der direkten Kosten, der stationären Behandlungstage, aber auch der Letalität zu verzeichnen. Der refraktäre und super-refraktäre SE zeigten im Vergleich zur alten Definition einen besseren Outcome.

Ein Grund dieser Ergebnisse kann die frühere Erfassung und demnach die frühere Behandlung des SE sein.

578

GRAPE - die aktuellen Daten

Hüsniye Cakiroglu¹, Verena Gaus², Anna Gutwinski¹, Kirsten Krämer¹, Bettina Schmitz¹

¹Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin, Deutschland; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Im deutschen Schwangerschaftsregister GRAPE (German Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy with Epilepsy) wurden bis November 2022 insgesamt 4344 Schwangerschaften von 370 teilnehmenden Zentren registriert. Das Register erfasst seit 1999 prospektiv Schwangerschaften unter Exposition anfallssuppressiver Medikamente. Die deutschen Daten werden separat analysiert und fließen in das internationale Schwangerschaftsregister EURAP ein.

Ergebnisse: Der Anteil der deutschen Daten im internationalen Register beträgt etwa 15 % (Rang 2 nach Italien). Es werden etwa 5 % der potenziell geeigneten Schwangerschaften in Deutschland rekrutiert. Von den registrierten Fällen aus Deutschland sind 1971 Fälle abgeschlossen und auswertbar. Bei Monotherapien steht Lamotrigin an erster Stelle (866), gefolgt von Levetiracetam (262), Valproat (206), Carbamazepin (166), Oxcarbazepin (56), Topiramal (38), Phenytoin (13), Primidon (11), Phenobarbital (7), Ethosuximid (6), Lacosamid (5), Gabapentin (4) und Zonisamid (3). Unter den Kombinationen sind Lamotrigin und Levetiracetam (100) am häufigsten, gefolgt von Lamotrigin und Valproat (24), Levetiracetam und Valproat (17), Levetiracetam und Oxcarbazepin (13) sowie Carbamazepin und Levetiracetam (12). Registriert wurden 1821 Lebendgeburten, 98 Spontanaborte, 21 induzierte Aborte, 17 Totgeburten und 14 perinatale Todesfälle. Insgesamt traten 86 Fehlbildungen und 13 genetische Syndrome bzw. chromosomale Aberrationen auf. Die Fehlbildungsrate betrug 4,6 %.

Schlussfolgerungen:

1. Inzwischen werden vorrangig neue anfallssuppressive Medikamente mit niedrigem Fehlbildungsrisiko eingesetzt.
2. Trotz insgesamt hoher Fallzahlen bleibt die Rekrutierungsrate aufgrund der Freiwilligkeit der Teilnahme niedrig. Dies ist insbesondere in Anbetracht der Zulassung neuer anfallssuppressiver Medikamente, die auch für Frauen im gebärfähigen Alter verfügbar sein sollten, enttäuschend. Zu diskutieren wäre eine verpflichtende Teilnahme mit Aufwandsentschädigung.

579

Insights into focal epileptogenesis and compensatory changes in a *Kcna2* loss-of-function mouse model

Peter Müller¹, Nikolas Layer¹, Ahmed Eltokhi², Holger Lerche¹, Thomas Wuttke¹, Ulrike Hedrich-Klimosch¹

¹Universität Tübingen, Hertie Institut für klinische Hirnforschung, Epileptologie, Tübingen, Deutschland; ²University of Washington, Department of Pharmacology, Seattle, United States; ³Universität Tübingen, Universitätsklinik Tübingen, Core Facility Transgene Tiere, Tübingen, Deutschland

Background: Monogenetic developmental and epileptic encephalopathies (DEE) are rare disorders that cause behavioural, cognitive, and movement abnormalities along with severe epilepsies, which lead to significant burdens on patients and caregivers. Our group previously identified several DEE-causing de novo variants in the *KCNA2* gene encoding the voltage-gated potassium channel subunit $K_v1.2$. One of these variants, p.Pro405Leu (P405L), exhibited a dominant negative loss-of-function phenotype, resulting in a significant reduction in current amplitude.

Aims: To investigate the effect of the P405L variant on neuronal properties and networks, along with compensatory and disease-specific mechanisms in vivo.

Question: What is the electro-clinical phenotype of a *Kcna2*^{+/P405L} knock-in mouse model? Are there specific neuronal changes in excitability and what kind of compensatory mechanisms are associated with the P405L variant in *Kcna2*?

Methods: We generated a *Kcna2*^{+/P405L} knock-in mouse model and performed metabolic and behavioral phenotyping, intracranial video EEG monitoring, immunohistochemistry, whole-cell patch-clamp recordings, and transcriptomic analysis via single nuclei RNA sequencing of cortical and hippocampal tissue. We analyzed wildtype and heterozygous mice at postnatal day P12-15 and P30 with different genetic background to understand both epileptogenesis and compensatory changes in this model.

Results: Heterozygous *Kcna2*^{+/P405L} mice exhibited focal seizures and some died prematurely between one and two months of age. Additionally *Kcna2*^{+/P405L} mice were hyperactive, and males displayed underweight. However, at P14, the firing frequency of cortical pyramidal cells was similar to wildtype, and the only difference in intrinsic properties was a significant increase in the afterhyperpolarization amplitude.

Our transcriptomic data revealed that at P14, epileptogenesis is limited to only excitatory neurons in the entorhinal cortex (EC). The affected cell populations in the EC exhibited transcriptomic changes of non-Kv1 potassium channel subunits. This spatially limited change was consistent with data acquired in the video-EEG recordings and *cfos* stainings, implying a focal cortical epilepsy.

Conclusion: We established a new mouse model for a loss-of-function variant in *KCNA2* that resembles the focal nature of the epilepsy these patients develop and mimics some of the behavioral abnormalities found in humans. For the first time, we identified cellular changes in a specific region, namely the excitatory neurons of the EC, as a transcriptomic correlate for focal epileptogenesis.

Trends in der Zuweisungspraxis zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik an einem europäischen Referenzzentrum

Martin Hirsch¹, Georgia Papadopoulou¹, Armin Brandt¹, Andreas Schulze-Bonhage¹

¹Freiburg im Breisgau, Epilepsiezentrum, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Es sollte untersucht werden, ob sich die zunehmende Evidenz für Epilepsiechirurgie als frühe Behandlungsoption in der Verkürzung der Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Epilepsie und der Überweisung zur prächirurgischen Epilepsiediagnostik widerspiegelt.

Methoden: Retrospektive Analyse der Latenzen bei 1646 Patienten (Kinder und Erwachsene) vom Zeitpunkt der Epilepsiediagnose bis zur ersten prächirurgischen Epilepsiediagnostik im Zeitraum von 1999 bis 2019 auf der Grundlage elektronischer Patientendaten an einem tertiären Epilepsiezentrum. Bewertet wurden die Zeiträume 1999-2009 und 2010-2019, vor und nach der ILAE-Definition der Pharmakoresistenz, sowie die Rolle ätiologischer Faktoren.

Ergebnisse: Über den gesamten Zeitraum hinweg betrug die mittlere Latenz zwischen der Diagnose und einer präoperativen Abklärung 15,3 Jahre. Zwischen den Zeiträumen 1999-2010 (16,9 Jahre) und 2010-2019 (13,4 Jahre) war eine signifikante Verkürzung der Latenz zu verzeichnen ($p < 0,0001$). In einer linearen Regressionsanalyse sank die Latenzzeit um 2,6 Monate/Jahr von 17,4 im Jahr 1999 auf 13,1 Jahre im Jahr 2019 ($p < 0,001$).

Subgruppenanalysen zeigten eine signifikante Verringerung der Latenz bis zur präoperativen Beurteilung bei Patienten mit Hippokampussklerose von 24,4 auf 19,5 Jahre, bei Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung von 16,4 auf 13,2 Jahre und bei nicht-läsionellen Patienten von 18,1 auf 12,8 Jahre, im Gegensatz zu Patienten mit Hirntumoren mit ähnlichen Latenzen im Zeitverlauf (10,5 vs. 9,5 Jahre, n.s.).

Schlussfolgerung: Die Verkürzung der Zeitspanne bis zur ersten prächirurgischen Epilepsiediagnostik war im Zeitverlauf hochsignifikant, aber nur mäßig ausgeprägt. Insgesamt wurde das Ziel einer frühzeitigen diagnostischen Bewertung epilepsiechirurgischer Optionen nach nachgewiesener Pharmakoresistenz nur bei einer Minderheit der Patienten erreicht.

611

Cenobamat: Ergebnisse der Add-on-Therapie bei den ersten Patient*innen am Epilepsie-Zentrum Humboldt-Klinikum, Berlin

Florian Losch^{1,1}, Florian Weißinger¹, Kirsten Krämer¹, Hüsnüye Cakiroglu², Bettina Schmitz¹

¹Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin, Deutschland; ²Vivantes Humboldt Klinikum, Berlin, Deutschland

Einleitung: Cenobamat (CNB) ist ein neues anfallssuppressives Medikament für die Add-on-Therapie fokaler Epilepsien mit Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung. CNB wurde in der EU im Oktober 2020 innerhalb eines compassionate-use-Programms zugelassen, im April 2021 erfolgte die Marktzulassung. Das Medikament wirkt zum einen durch eine Blockade spannungsabhängiger Natriumkanäle, zum anderen hat es eine nicht Benzodiazepin-kompetitive allosterische Modulations-Funktion am GABA-A-Rezeptor.

Methodik: Seit Oktober 2020 wurden am Epilepsiezentrum Berlin Humboldt-Klinikum 86 Patient*innen mit therapieschwieriger fokaler Epilepsie zusätzlich mit CNB behandelt. Mit Ausnahme von zwei Patient*innen mit Dravet-Syndrom, jeweils einem Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom und mit Rett-Syndrom lag bei allen eine fokale Epilepsie vor (strukturell n=38, unbekannter Ätiologie n=44). Die Patient*innen waren zwischen 19 und 83 Jahre alt (Median 38 Jahre), die Anzahl vor Behandlung mit CNB eingenommener anfallssupprimierender Medikamente (ASM) lag zwischen 2 und 12 (Median 5 ASM). Die Dauer der Epilepsie lag zwischen 4 und 61 Jahren (Median 24 Jahre). Die Anzahl der epileptischen

Anfälle vor Beginn der Zusatzbehandlung mit CNB schwankte zwischen 0,3 Anfällen/Monat und 3 Anfällen/Tag. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 1,5 und 30,5 Monaten (Median 19 Monate). Die CNB-Tagesdosis lag zwischen 12,5 mg und 500 mg (Median 200 mg/d).

Ergebnisse: Bei 14 Patient*innen (16,3 %) konnte Anfallsfreiheit erzielt werden. Bei 31 Patient*innen (36,0 %) nahm die Zahl der Anfälle um mindestens 50 % ab und bei 7 Patient*innen (8,1 %) konnten wir eine Anfallsreduktion von <50 % beobachten. Bei 2 Patient*innen (2,3 %) zeigte sich unter CNB kein Therapie-Response. Bei 2 Patient*innen (2,3 %) lagen uns bei Kontaktabbruch keine Follow up Daten zur Verfügung. Bei 28 Patient*innen (32,6 %) wurde CNB abgesetzt; bei 7 Patient*innen (8,1 %) aufgrund fehlender Wirksamkeit, bei 19 Patient*innen (22,1 %) aufgrund von Nebenwirkungen. Je 3 Patient*innen gaben Anfallshäufung, Depression, Hautausschlag (ohne systemische Beteiligung) oder gastrointestinale Beschwerden an.

Bei 7 Patient*innen wurde CNB aufgrund ungeplanter Schwangerschaft, Kopfschmerz, Schwindel, Gangunsicherheit und erhebliche kognitiver Einschränkungen abgesetzt. Zwei Patient*innen setzten eigenständig die Medikation mit CNB ab. Zwei Patient*innen befanden sich noch in der Eindosierungsphase, sodass über das Therapieansprechen keine Aussage gemacht werden konnte.

Schlussfolgerungen: Die Add-on-Therapie mit CNB zeigte in unserer Gruppe von 86 Patient*innen mit therapie-schwieriger fokaler Epilepsie eine gute Wirksamkeit mit sehr guten Responderraten (52,3 %) hinsichtlich >50 %-iger Anfallsreduktion und hoher Anfallsfreiheitsrate bei guter Verträglichkeit. 11 Patient*innen bekamen nach monatelanger Anfallsfreiheit unter Add-on-Therapie von CNB erneut Anfälle, welche nach einer Dosissteigerung erneut eine gute Anfallskontrolle zeigten. Bei 3 Patient*innen musste aufgrund kognitiver Einschränkungen (vor allem Wortfindungsstörungen) die Dosis reduziert werden (bei gleichbleibender Anfallsituation bzw. -freiheit).

Unsere Daten bestätigende die in den Zulassungsstudien beschriebene sehr gute Wirksamkeit von CNB. Wir beobachteten in 3 Fällen eine hautallergische Reaktion, allerdings ohne Hinweis auf ein DRESS-Syndrom. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auf. Alle Nebenwirkungen waren nach Absetzen/ Dosisreduktion von CNB komplett reversibel.

613 Epileptische Arousals - Eine Literaturübersicht

Lea Fisel¹, Andreas Schulze-Bonhage¹

¹Uniklinik Freiburg, Epilepsiezentrum, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Epilepsien können sich in einer Vielzahl möglicher Anfallsformen äußern. Eine klinisch relevante Anfallsform, die bisher wenig wissenschaftliche Beachtung findet und die in der aktuellen ILAE-Klassifikation nicht angeführt wird, sind epileptische Arousals. Definiert sind epileptische Arousals als Anfallsform, deren einziges semiologisches Merkmal ein Arousal/Erwachen aus dem Schlaf ist. In Oberflächen- und intrakraniellen EEG-Registrierungen zeigt sich ein iktales Muster, gefolgt von Arousal-typischen Mustern (Abb. 1 und 2).

Die klinische Relevanz wird durch einen Nachweis bei 211/3129 am Epilepsiezentrum Freiburg im Zeitraum vom 01.01.2010-31.03.2023 im Video-EEG-Monitoring nachgewiesenen Patienten (6,7 %) deutlich.

Ziele: Die aktuelle Literatur zu epileptischen Arousals soll dargestellt werden und damit zu einer besseren Erkennung und Anerkennung als eigener Anfallstyp im Rahmen künftiger Revisionen der ILAE-Klassifikation beitragen.

Methoden: Literaturrecherche mit hybrider Suchstrategie bestehend aus Datenbank-Suche und Snowballing-Strategien.

Ergebnisse: 1995 beschrieb Malow et al. erstmalig einen Einzelfall mit dem Phänomen der Auslösung eines Arousals durch iktales epileptische Aktivität.

In einer retrospektiven Analyse simultaner Oberflächen- und intrakraniellen EEG-Registrierungen konnte dies validiert werden (Malow 2000). Awad et al. schlug hierfür 2010 den Begriff der „hypnopompic seizures“ vor. Andere Autoren verwenden für dieselbe Entität Termini wie „ictal arousals“ (Toth 2019), „seizures with arousing effect“ (Peter-Derex 2020);

Nobili 2022) oder „epileptic arousals“ (Castillo Rodriguez 2022). Das Fehlen einer einheitlichen Nomenklatur wird deutlich in einer Publikation von Sun et al. 2020: Hier wird mit dem Term „epileptisches Arousal“ ein paroxysmales Arousal bei einer „Sleep-related Hyperkinetic Epilepsy“ (SHE, ehemals NFLE) beschrieben.

Schlussfolgerungen: Epileptische Arousals wurden bislang lediglich in Fallberichten oder retrospektiven Studien an kleinen Patientenkohorten beschrieben. Aufgrund der terminologischen Heterogenität bleibt unklar, inwiefern diese Literaturübersicht den aktuellen Forschungsstand vollständig abbildet. Es besteht daher Bedarf an einer einheitlichen Definition, der Analyse der Inzidenz epileptischer Arousals sowie an Untersuchungen zur Assoziationen mit der Lokalisation des Anfallsursprungs, sowie Ätiologie und Pathophysiologie und zur Analyse der klinischen Relevant epileptischer Arousals etwa im Rahmen hierdurch bedingter Störungen der Schlafqualität und potentiell kognitiver Effekte dieser subtilen Anfallsform.

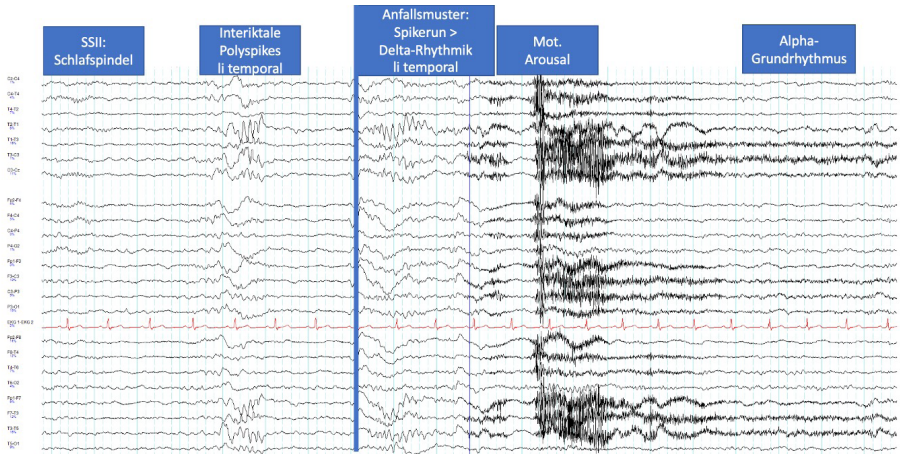


Abb. 1 Epileptisches Arousal im Oberflächen-EEG



Abb. 2 Epileptisches Arousal im simultanen Oberflächen- und intrakraniellen EEG

Literatur:

- Awad A, et al. Hypnopompic seizures. *Epileptic Disorders*. 2010;12(4):270-4.
- Castillo Rodriguez Mdl, et al. Differentiation of subclinical and clinical electrographic events in long-term electroencephalographic recordings. *Epilepsia*. 2022;(00):1-12.
- Malow B, et al. Seizures and arousals from sleep—which comes first? *Sleep*. 1995;18(9):783-786.
- Malow B, et al. Relationship of temporal lobe seizures to sleep and arousal: a combined scalp-intracranial electrode study. *Sleep*. 2000;23(2):231-4.
- Nobili L, et al. Sleep and epilepsy: A snapshot of knowledge and future research lines. *Journal of sleep research*. 2022;31(4):e13622.
- Peter-Derex L, et al. Sleep Disruption in Epilepsy: Ictal and Interictal Epileptic Activity Matter. *Annals of neurology*. 2020;80(5):907–920.
- Sun Y, et al. Case Report: Parasomnia Overlap Disorder Induced by Obstructive Sleep Hypopnea Apnea Syndrome: A Case Report and Literature Review. *Frontiers in neuroscience*; 2020;14:578171.
- Toth E, et al. Dynamics of seizure-induced behavioral and autonomic arousal. *Clinical Autonomic Research*. 2020;29(2): 205-209.

621**SANAD- II- Studie vs. klinische Ersttherapie bei neu aufgetretener fokaler Epilepsie**

[Alena Fuchs](#)¹, Jenny Weil¹, Louise Linka², Lena Habermehl², Susanne Knake^{2,3}

¹Philipps-Universität Marburg, Marburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Marburg, Epilepsiezentrum Hessen, Marburg, Deutschland; ³Philipps-Universität Marburg, Zentrum für Neuroradiologie, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Für fokale Epilepsien wurde in der 2017 veröffentlichten randomisierten Kontrollstudie „Standard and New Antiepileptic Drugs (SANAD) II“ eine Ersttherapie mit Lamotrigin mit den neueren anfallssupprimierenden Medikamenten Zonisamid und Levetiracetam verglichen. Lamotrigin zeigte sich hierbei klinisch effektiver und besser verträglich als Levetiracetam und wurde von den Autoren als first-line Therapie empfohlen.¹

Im klinischen Alltag wird Levetiracetam für fokale Epilepsien dennoch zunehmend als Erstmedikation eingesetzt. Diese Wahl wird von der ILAE und der AWMF-Leitlinie 030/041 von 2017 unterstützt.²

Ziele: Im Rahmen einer prospektiven Studie zu ersten epileptischen Anfällen (EEA) werden seit 2018 alle Ersttherapien in unserer Klinik dokumentiert. Hier ist es möglich nachzuvollziehen, wie PatientInnen mit EEA medikamentös behandelt werden. Bei einer Follow-Up-Untersuchung nach 6 und 12 Monaten werden Rezidivanfälle, Absetzen oder Änderungen der Medikation, sowie mögliche Nebenwirkungen erfasst.

Fragestellung: Die Fragestellung orientiert sich an der SANAD II Studie. Wir erheben für unsere Stichprobe wie häufig verschiedene anfallssupprimierende Medikamente im klinischen Alltag jeweils verwendet werden. Des Weiteren untersuchen wir wie hoch die Rate an Rezidiven unter medikamentöser Therapie ist und inwiefern andere Behandlungsergebnisse auftreten, wie das Absetzen, Wechseln oder Erweitern eines anfallssupprimierenden Medikaments. Zusätzlich erfassen wir die Gründe für diese Behandlungsergebnisse.

Methoden: In unserer Stichprobe von 308 PatientInnen mit EEA haben 181 die Diagnose einer Epilepsie erhalten, davon haben 148 eine fokale Epilepsie. Hierrunter werden 120 zur Baseline mit einer Monotherapie behandelt. Es werden die Rezidivraten und die Behandlungsergebnisse im Follow-Up untersucht.

Ergebnisse: Levetiracetam wurde in unserer Stichprobe am häufigsten als Medikament der ersten Wahl eingesetzt (bei 64%), Lacosamid wurde bei 23 % eidosiert und Lamotrigin erhielten 7 % als Ersttherapie.

Die Rezidivrate lag bei unserer Stichprobe im ersten Jahr unter Therapie mit Levetiracetam bei 36 %, bei Lacosamid bei 44 % und bei Lamotrigin bei 55 %. Die Behandlungen lassen durch die unterschiedlich großen Stichproben jedoch keinen statistischen Gruppenvergleich zu. Bei 47 % der PatientInnen unserer Stichprobe kam es mit Levetiracetam zu einem Behandlungsereignis. Diese Rate lag für Lacosamid bei 22 % und für Lamotrigin bei 11 %.

Schlussfolgerungen: Levetiracetam wird häufig als Ersttherapie verwendet und zeigt für unsere Stichprobe eine niedrige Rezidivrate. Im Rahmen meiner Doktorarbeit untersuche ich, ob es Faktoren gibt, die eine erfolgreiche Behandlung mit Levetiracetam hinsichtlich Nebenwirkungen und Ansprechen vorhersagen und würde diese Daten gerne beim DGN-Kongress präsentieren.

Literatur:

1. Marson AG et al; SAND Study group. The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Apr 10;397(10282):1363-1374. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00247-6. Erratum in: *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1808. PMID: 33838757; PMCID: PMC8047799.
2. Elger C. E., Berkenfeld R. (geteilte Erstautorenschaft) et al. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. 2017. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.11.2022)

623

Stimulationsparameter und Effektivität der Focalen Cortexstimulation

Andreas Schulze-Bonhage¹, Martin Hirsch¹, Susanne Knake², Elisabeth Kaufmann³, Josua Kegele⁴, Michael Rademacher⁵, Kristl Vonck⁶, Volker Arnd Coenen⁷, Martin Glaser⁸, Yaroslav Winter⁹, Sergiu Groppa¹⁰

¹Universitätsklinikum Freiburg, Epilepsiezentrum, Freiburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Marburg, Neurologie, Marburg, Deutschland; ³LMU München, Neurologie, München, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Tübingen, Neurologie und Epileptologie, Tübingen, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ⁶University Hospital Ghent, Gent, Belarus; ⁷Universitätsklinikum Freiburg, Stereotaktische und Funktionelle Neurochirurgie, Freiburg, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Mainz, Neurochirurgische Klinik, Mainz, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Mainz, Mainz, Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Mainz, Neurologie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Mit der Fokalen Cortexstimulation ist zur Epilepsiebehandlung ein neues Neurostimulationsverfahren verfügbar geworden, dass bei Kenntnis der prädominanten epileptogenen Region und unzureichender Wirksamkeit pharmakologischer Behandlungen eingesetzt werden kann. Bislang ist unzureichend bekannt, welche Stimulationsparameter zu einem Ansprechen der Behandlung geeignet sind.

Ziele: Analyse der Stimulationsparameter bei Respondern mit einer mindestens 50 %igen Anfallsreduktion und bei nicht-Respondern aus zwei unverbundenen Studien (EASEE-II, PIMIDES-I) zur Wirksamkeit der Focalen Cortexstimulation bei Patienten, die mit dem EASEE-Stimulator in prospektiven Studien für einen Zeitraum von 6 Monaten behandelt wurden.

Fragestellung: Welcher Bereich von Stimulationsparametern wurde bei Respondern eingesetzt? Gab es signifikante Unterschiede zu Stimulationsparametern bei Non-Respondern?

Methoden: Einteilung behandelter Patienten in Responder zum Zeitpunkt von 6 Monaten einer kombinierten Hochfrequenz- und DC-ähnlichen Stimulation sowie Zuordnung der angewandten Stromintensitäten. Statistische Analyse mittels Wilcoxon-Rank-Sum Test.

Ergebnisse: Alle Patienten erhielten eine 100 Hz -Hochfrequenzstimulation (AC) mit einer maximalen Intensität von 4 mA mit symmetrischen Rechteckpulsen einer Pulsbreite von 160 µs, appliziert alle 2 Minuten über den Tag, sowie eine asymmetrische, DC-ähnliche Stimulation (DCL) mit einer kathodalen Pulsbreite von 20 ms und anodalen Äquilibriumspulsen für eine Dauer von 20 min pro Tag. Die Intensitäten waren limitiert durch die subjektive Verträglichkeit / fehlende

Wahrnehmung der Stimulation. Bei Respondern fanden sich Stimulationsintensitäten bei der AC-Stimulation von 2,0-4,0 mA, auch Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit im 6. Behandlungsmonaten konnten eine Stimulationsintensität von 2,0 mA haben. Dies unterschied sich nicht signifikant von Non-Respondern, bei denen ebenfalls Stimulationsintensitäten von 2,0-4,0 mA eingesetzt wurden. Bei der DCL-Stimulation fanden sich bei Respondern kathodale Stimulationsintensitäten von 0,4-2,4 mA, bei Patienten mit vollständiger Anfallsfreiheit im 6. Behandlungsmonaten lag der Bereich bei 0,8-2,0 mA. Dies unterschied sich nicht signifikant von Non-Respondern, bei denen Stimulationsintensitäten von 0,4-2,7 mA eingesetzt wurden.

Schlussfolgerungen: Ein Ansprechen auf die Stimulationsbehandlung der Fokalen Cortexstimulation mit dem EASEE-System kam in einem weiten Bereich von Stimulationsamplituden vor. Minimale Intensitäten, bei denen eine 50 %ige Anfallsreduktion beobachtet wurde, lagen bei 2,0 mA für die Hochfrequenzstimulation und bei 0,4 mA bei der parallel applizierten DC-ähnlichen Stimulation. Angesichts der Überlappung der Intensitäten mit dem Bereich bei Non-Respondern wird es erforderlich sein, weitere Parameter zu identifizieren, die die Response auf die Stimulation beeinflussen.

Literatur:

Schulze-Bonhage A, Hirsch M, Knake S, Kaufmann E, Kegele J, Rademacher M, Vonck K, Coenen VA, Glaser M, Jenkner C, Winter Y, Groppa S; EASEE Study Group. Focal Cortex Stimulation With a Novel Implantable Device and Antiepileptische Outcomes in 2 Prospective Multicenter Single-Arm Trials. *JAMA Neurol.* 2023 Apr 3:e230066. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.0066. Epub ahead of print. PMID: 37010826; PMCID: PMC10071400.

630

Charakterisierung von Amygdalavergrößerungen bei Patienten mit mesialen Temporallappenepilepsien mittels MR-Volumetrie

*Annika Kirscht*¹, *Johann Philipp Zöllner*¹, *Elisabeth Neuhaus*¹, *Susanne Knake*², *Elke Hattingen*¹, *Felix Rosenow*¹, *Adam Strzelczyk*¹

¹Epilepsiezentrum Frankfurt am Main, Frankfurt, Deutschland; ²Epilepsiezentrum Hessen UKGM Marburg, Marburg, Deutschland

Hintergrund/Ziele: Amygdalavergrößerungen (amygdala enlargement, AE) können Ursache mesialer Temporallappenepilepsien (mTLE) sein. Die ätiologische Rolle isolierter AE (d. h. nach Ausschluss bekannter sekundärer Ursachen) ist dabei jedoch unklar. In dieser Studie wurden Patienten mit mTLE ohne Hinweis einer sekundären AE klinisch und bildgebend untersucht, um diese Unterform der mTLE genauer zu beschreiben.

Methoden: Wir schlossen im stationären Video-EEG-Monitoring untersuchte Patienten ohne epileptogene Läsion oder mit AE ohne Hinweis auf eine sekundäre Genese (autoimmun, fokale kortikale Dysplasie, vaskulär, Tumor) in die retrospektive Studie ein. Wir bestimmten die Amygdalagröße mittels multiparametrischer Volumetrie von 3D-T1- und 3D-T2-gewichteten Sequenzen in der Software freesurfer (v7.1.1), und verwendeten diese als Surrogatparameter für eine Amygdalopathologie. Wir verglichen die Ergebnisse der normalisierten volumetrischen Berechnung subkortikaler Strukturen mit denen einer gesunden Kontrollgruppe, und korrelierten die Volumina mit verschiedenen klinischen Parametern und verglichen die Klinik mit der MR-negativer Patienten.

Ergebnisse: Von insgesamt 333 Patienten zeigten 250 klinisch eine mTLE. Von diesen wurden 63 Patienten (70 % weiblich, mittleres 43 Jahre [23–72]) eingeschlossen. Bei 37 Patienten wurde radiologischerseits eine AE vermutet, entsprechend 11 % aller mTLE. Bei 15 zeigte sich in der automatischen Volumetrie eine verglichen mit Gesunden (N=175) signifikante Vergrößerung einer Amygdala (Z-Score >1.96). Bei 27 von 37 Patienten (73 %) war die Anfallsursprungszone (AUZ) konkordant zur Seite der AE, in 10 Fällen wurde keine oder eine bilaterale AUZ nachgewiesen. Die bei AE häufigsten Anfallsmuster waren dialeptische (95 %) und automotorische (84 %) Anfälle. Auren traten bei 68 % der Patienten auf, vor allem psychische Auren (41 %). Insgesamt 78 % der Patienten mit AE waren medikamentenrefraktär; davon wurden 7 operiert

(outcome: 5 Engel I, 2 Engel IV). Histologisch zeigten sich in 3 Fällen eine FCD, in 2 Fällen lokale dysmorphe Neurone, 2 Histologien waren unspezifisch. Eine autoimmunentzündliche Genese nach Graus-Kriterien lag bei keinem Patienten vor. In der AE-Gruppe zeigte sich ein mittleres Amygdalavolumen von 1866mm³ links (Spannweite 1529–2484mm³) und 2102mm³ rechts (Spannweite 1576–2803mm³) im Vergleich zur Normalkohorte (Mittelwert 1773mm³ links und 1909mm³ rechts). Die jeweils größere Seite zeigte ein mittleres Volumen von 2140 mm³ (1634–2803mm³). Klinisch signifikante Unterschiede in der Anfallssemiologie oder dem Alter bei Erstmanifestation fanden sich nicht.

Schlussfolgerungen: Temporallappenepilepsien mit isolierten AE weisen eine ähnliche klinische Charakteristika wie MR-negative TLE auf. Auffällige Amygdalae waren im Mittel 7-9 % größer als bei Gesunden. Histologisch zeigten sich dysplastische Veränderungen. Die erfolgreiche visuelle Detektion hing stärker von der Lateralität/Asymmetrie als von der absoluten Größe der pathologischen Amygdala ab.

687

Spike detection and electrical source imaging (ESI) to study epileptogenic networks during presurgical evaluation

Karmele Rosalia Olaciregui Dague¹, Vadym Gnatkovsky¹, Arthur Jordan¹, Attila Rácz¹, Tobias Baumgartner¹, Valeri Borger², Rainer Surges¹

¹Klinik und Poliklinik für Epileptologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Neurochirurgische Klinik, Bonn, Deutschland

Background: Over 30 % of people with focal epilepsy are drug-resistant. Surgically removing the epileptogenic tissue offers a chance of seizure-freedom in these patients. In most patients with focal epilepsy, non-invasive diagnostic procedures help to identify the region to be surgically resected. Electrical source imaging (ESI) is increasingly used in preoperative assessment. High-density EEG (HD-EEG) ESI has been shown to provide an additional diagnostic value compared to standard low-density EEG (LD-EEG) with 25 electrodes.

Aims: We investigated the potential added value of computer-assisted interictal spike detection and ESI.

Research question: What can LD- and HD-ESI add to the presurgical evaluation of patients with focal epilepsy? How does ESI perform compared with traditional EEG evaluation? How do LD and HD-ESI stack up?

Methods: Epilog's Persyst EEG analysis software was used for supervised automatic spike detection and ESI. Source visualization was then based on the individual head model (3D MRI), and ESI results were integrated with other modalities, including MRI, MAP, PET, and SPECT, for preoperative SEEG planning. We compared HD-EEG and LD-EEG ESI results from 75 patients with high-density EEG recordings (256ch) and correlated these results with the surgical hypothesis generated by the other diagnostic modalities, as well as surgical outcome where available.

Results: The distribution of spike sources in the retrospective group showed individual variability specific to the lesion site. This information was used in the prospective evaluation considering the MRI-negative cases. In most cases, ESI clusters correlated with other modalities (semiology, MRI, MAP, PET, SPECT) that supported localization of the epileptogenic focus. The most frequent ESI clusters were located in the hippocampus.

Conclusions: HD EEG had a better spatial resolution of ESI compared with LD EEG. In the presurgical assessment, ESI analysis showed good complementary value and can improve the localization of seizure onset in patients with negative MRI findings.

707

EpilepsON – Evaluation des ersten deutschsprachigen digitalen Edukationsprogramms für Menschen mit Epilepsie

Nils Gerd Margraf¹, Katharina Scholz¹, Svenja von Döhren¹, Marlene Holst¹, Julia Landes¹, Sarah von Spiczak², Gregor Kuhlenbäumer¹

¹UKSH, Neurologie, Kiel, Deutschland; ²DRK-Norddeutsches Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche, Schwentinental, Deutschland

Hintergrund: Psychosoziales Management gewinnt in der Behandlung von Epilepsien eine zunehmend größere Bedeutung. Hierzu gehören unter anderem Programme zur Patientenedukation, die in der Metaanalyse des ILAE-Papers von Michaelis et al. (2018) als Methode die GRADE Beurteilung „strong“ erhielten. In den neuen Leitlinien der DGN zur Epilepsie wird es ebenfalls eine Empfehlung für die Patientenedukation geben. In Schleswig-Holstein und den angrenzenden norddeutschen Bundesländern gab es allerdings bislang keinerlei offen zugängliche Beratungsangebote im Bereich Epilepsie. In der täglichen ärztlichen Praxis ist die umfassende Aufklärung über Erkrankungen wie die Epilepsie nur schwer zu leisten. Um diese Versorgungslücke zu schließen, entstand als Kooperation des Epilepsiezentrum Kiel für Erwachsene (Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Kiel) und dem DRK-Norddeutschen Epilepsiezentrum für Kinder und Jugendliche in Schwentinental ein interaktives digitales Modellprojekt zur Beratung von Menschen mit Epilepsie. Neben dem Angebot einer digitalen Sozialberatung gehört hierzu vor allem EpilepsON, das erste deutschsprachige digitale Schulungsprogramm für Menschen mit Epilepsie (s. Abb. 1).



Abb. 1: Logo des digitalen Schulungsprogramms EpilepsON

Mit EpilepsON steht Menschen mit Epilepsie niedrigschwellig erstmalig ein interaktives digitales Edukationsprogramm zur Verfügung. Dieses vermittelt in sechs Modulen (s. Abb. 2) wichtige Basisinformationen zu der Erkrankung, ihrer Diagnostik und Behandlungsoptionen, sowie zu Adhärenz und Coping im Alltag.

Epilepsie im Dialog – die Module

EpilepsON 

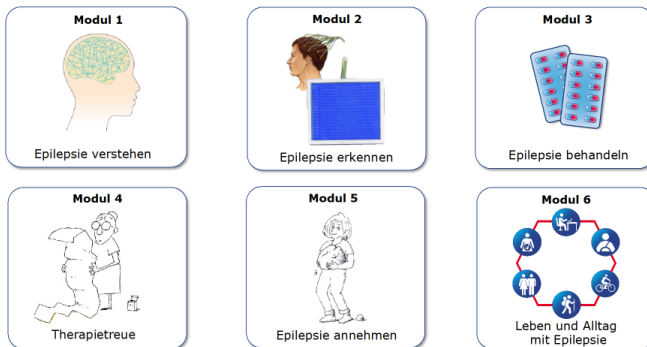


Abb. 2: Module von EpilepsON

Alle Module werden durch epileptologisch geschultes Fachpersonal durchgeführt. Die einzelnen Schulungen finden digital in Kleingruppen (jeweils max. 6 Teilnehmende) statt und umfassen jeweils etwa 60 Minuten. Das Projekt wird vom schleswig-holsteinischen Gesundheitsministerium maßgeblich finanziert und erhält zusätzliche finanzielle Unterstützung aus der Industrie. Die Firma Eisai GmbH finanzierte den Medizindidaktiker und Graphiker ohne Einfluss auf Inhalte und Gestaltung von EpilepsON zu nehmen. Die Nutzung der Angebote des Projektes wie auch die Teilnahme an EpilepsON sind kostenlos. Es ist weder eine Überweisung notwendig, noch entsteht ein Behandlungsverhältnis. Wohnortunabhängig steht die Teilnahme allen Betroffenen offen, die sich aktiv mit ihrer Epilepsie auseinandersetzen wollen. Weitergehende Informationen zum Modellprojekt sowie dem Schulungsprogramm EpilepsON finden sich unter <https://www.digitale-epilepsieberatung-nord.de>. Derzeit läuft zur Evaluation des Edukationsprogrammes eine deutschlandweite Studie, deren Konzept hier vorgestellt wird.

Ziel/e: Durch die Teilnahme an dem Edukationsprogramm sollen Betroffene im Sinne der partizipativen Entscheidungsfindung im Umgang mit ihrer Erkrankung geschult, die Lebensqualität gesteigert und die Behandlungsergebnisse medizinischer Therapien durch eine Steigerung der Adhärenz verbessert werden.

Fragestellung/en: Im Rahmen der Evaluationsstudie wird derzeit untersucht, welche Auswirkungen ein Wissenszuwachs über die eigene Erkrankung auf Adhärenz, Ängste, Depressionen, Lebensqualität, Selbstwirksamkeit und Teilhabe hat.

Methode/n: Die Evaluation von EpilepsON erfolgt durch eine digitale Befragung der Teilnehmenden vor Beginn der Schulung sowie drei Monate danach. Neben demographischen Daten und Angaben zu ihrer Epilepsie werden die Teilnehmenden nach einer Bewertung von EpilepsON und dem digitalen Schulungsformat gefragt. Zusätzlich kommen standardisierte Fragebogenverfahren zu folgenden Themen zum Einsatz: Epilepsiewissen (EKP-Q), Depressivität (NDDI-E), Angststörungen (brEASI), Lebensqualität (QOLIE-31), Selbstwirksamkeit und Teilhabe (Health-49) sowie Nebenwirkungen der Behandlung (LAEP). Es liegt ein positives Votum für diese Studie der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel vor.

Wer Interesse hat, bei der Rekrutierung dieses wichtigen Projekts der digitalen Medizin im Bereich der Epileptologie zu helfen, kann Informationsmaterialien für Probanden unter kontakt@digitale-epilepsieberatung-nord.de anfordern.

Neuroonkologie

114

Einsatz von Bevacizumab ist assoziiert mit Veränderungen der zerebralen Mikrostruktur bei malignen Gliomen

Rebecca Kassubek¹, Dorothee Lulé¹, Albert Christian Ludolph^{1,2}, Jan Kassubek^{1,2}, Hans-Peter Müller¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Neurologische Klinik, Ulm, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Ulm, Deutschland

Hintergrund: Für maligne Gliome, insbesondere Glioblastome, gibt es in der Rezidivsituation keine einheitliche Standardbehandlung. In manchen Fällen wird Bevacizumab als Behandlung in Betracht gezogen, insbesondere vor dem Hintergrund des kortikosteroidsparenden Effektes sowie der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Trotz des anfänglichen klinischen Ansprechens gibt es Hinweise darauf, dass Bevacizumab mikrostrukturelle Veränderungen verstärken kann, die mit einem kognitiven Abbau einhergehen und vor allem das Lernen und das Gedächtnis beeinträchtigen.

Ziele: Auswirkungen der Anwendung von Bevacizumab auf die Mikrostruktur, detektiert mittels Diffusionstensorbildung (DTI).

Fragestellung: Kann DTI mikrostrukturelle Veränderungen der weißen Substanz in Zusammenhang mit Bevacizumab detektieren?

Methoden: Zur Untersuchung von Bevacizumab-assoziierten mikrostrukturellen Schäden in definierten Regionen von Interesse (ROIs) in der weißen Substanz wurde DTI bei 10 Patienten durchgeführt, die im Verlauf Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit aufwiesen. Es wurden serielle DTI-Daten vor und unter Bevacizumab analysiert und intra-individuell longitudinale Veränderungen der fraktionellen Anisotropie (FA), der axialen Diffusivität (AD) und der radialen Diffusivität (RD) in mesiotemporalen, frontalen und okzipitalen ROIs bewertet.

Ergebnisse: Die regionalen longitudinalen DTI-Daten unter Bevacizumab im Vergleich zur regionalen longitudinalen DTI vor Bevacizumab zeigten eine signifikante Abnahme der FA und eine Zunahme von AD und RD sowohl in den mesiotemporalen Regionen als auch in den frontalen Regionen, während die okzipitalen Regionen keine signifikanten Veränderungen der DTI-Metriken aufwiesen.

Schlussfolgerungen: Da neurokognitive Beeinträchtigungen des Lernens und des Gedächtnisses meist mit der Integrität des Hippocampus und die Aufmerksamkeitskontrolle mit frontalen Regionen zusammenhängen, unterstützt die Beeinträchtigung der Mikrostruktur in den mesiotemporalen und frontalen Regionen die Hypothese, dass Bevacizumab das Lernen und das Gedächtnis beeinträchtigen kann. DTI könnte als nicht-invasiver biologischer Marker dienen, um Bevacizumab-assoziierte mikrostrukturelle Schäden in spezifischen Hirnregionen zu bewerten.

Beeinflussung des Krankheitsverlaufs durch die intestinalen Mikrobiota bei Patienten mit Glioblastom

Tareq M. Haedenkamp¹, Andreas Hiergeist², Julia Lorenz³, Christiane Opitz⁴, Silvia Seubert¹, Karin Kleigrewe⁵, Karl-Heinz Kellner⁶, Martin A. Proescholdt⁷, Nils-Ole Schmidt⁷, Arabel Vollmann¹, Elisabeth Bumès¹, Anna Fischl¹, Ralf Linker¹, André Gessner², Markus J. Riemenschneider³, Peter Hau¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland; ²Institut für Mikrobiologie und Hygiene Regensburg, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland; ³Abteilung für Neuropathologie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland; ⁴Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ⁵Bayerisches Zentrum für Biomolekulare Massenspektrometrie, Freising, Deutschland; ⁶Dr. Karl-Heinz Kellner Technische Unternehmensberatung, Karlsruhe, Deutschland; ⁷Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Das Glioblastom ist der häufigste primäre Hirntumor bei Erwachsenen und hat eine schlechte Prognose. Entstehung und Progression des Glioblastoms sind nur unzureichend verstanden. Bei mehreren Tumorentitäten wurde ein Zusammenhang zwischen Tumorentstehung und -progression mit Veränderungen der intestinalen Mikrobiota festgestellt. Zunehmend ergeben sich in der Literatur auch Hinweise auf Zusammenhänge zwischen Mikrobiota und Glioblastom.

Ziele: In der präsentierten Studie wird das intestinale Mikrobiom bei Patienten mit Glioblastom zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf der weiteren Behandlung im Längsschnitt untersucht und mit immunologischen Parametern im Blut, Metaboliten in Serum und Urin sowie Veränderungen im Tumorgewebe selbst korreliert. Primäres Ziel ist es, Korrelationen und mögliche Mechanismen zu identifizieren, die eine Rolle bei der Interaktion zwischen intestinalen Mikrobiota und Glioblastomen spielen.

Fragestellung: Mit Hilfe der gewonnenen Daten soll die Frage beantwortet werden, ob die Modulation der Zusammensetzung der intestinalen Mikrobiota im Rahmen der supportiven Therapie Ansatzpunkte für eine mögliche positive Beeinflussung des Verlaufs der Erkrankung bei Patienten mit Glioblastom darstellt.

Methoden: In dieser nicht-interventionellen Fallsammelstudie wurden prospektiv und systematisch Daten einer homogenen gemischtgeschlechtlichen Population von Patienten mit Erstdiagnose eines primärem Glioblastom, IDH Wildtyp, ZNS WHO Grad 4 eingeschlossen. Erhoben wurden neben den demografischen und follow-up Daten Untersuchungen des intestinalen Mikrobioms im Stuhl, von Metaboliten im Urin, Immunzellen im Blut und DNA-Sequenzierungsdaten des Tumorgewebes selbst. In einem weiteren Schritt wurden diese Daten miteinander korreliert.

Ergebnisse: Wir präsentieren die Daten der ersten Kohorte unserer Studie von 31 Patienten mit Glioblastom IDHwt. In unserer unselektierten Kohorte ergab sich ein medianes Gesamtüberleben von 8,5 Monaten und eine 2-Jahres-Überlebensrate von 19,4 %. Bei allen Patienten wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor Gewinnung einer Biopsie oder Durchführung einer Resektion Blut-, Stuhl und Urinproben gewonnen. In der DNA-Sequenzierung der intestinalen Mikrobiota zeigten sich teils deutliche Unterschiede in der alpha- und beta-Diversität, wobei ein einzelner Patient durch eine besonders geringe Diversität auffiel. Zudem erfolgte eine durchflusszytometrische Immunphänotypisierung zur Bestimmung des relativen Anteils verschiedener Immunzellen im Blut. Exemplarisch machten bei Diagnosestellung im Durchschnitt die regulatorischen T-Zellen 4,5 %, die Th1-Zellen 11,5 % und die Th17-Zellen 0,5 % aller CD4-positiven Zellen aus. Zudem erfolgte bei allen Patienten eine Bestimmung unter anderem von Tryptophan und seiner Metabolite aus Blut und Urin. Bei 23 der eingeschlossenen Patienten konnten aus dem kryoasservierten, im Verlauf operativ gewonnenen, Tumorgewebe eine RNA-Sequenzierungsanalyse mittels Next Generation Sequencing durchgeführt werden. In der Heatmap mit Dendrogramm der 1000 variabelsten Gene konnten zwei Hauptgruppen definiert werden. Derselbe Patient, der bereits eine geringe Diversität der bakteriellen Spezies aufwies unterschied sich jedoch auch hier deutlich von den Hauptgruppen. Insgesamt weisen die Ergebnisse aller dargestellten Untersuchungen auf eine hohe Heterogenität der Ergebnisse zwischen den einzelnen Patienten hin.

Schlussfolgerungen: Es zeigen sich auch unter Berücksichtigung der vorliegenden Literatur teils deutliche Veränderungen der intestinalen Mikrobiota bei Patienten mit Glioblastom. Dies stellt einen möglichen Angriffspunkt für neue Therapieansätze dar. Mögliche Ziele einer auf die Modulation der intestinalen Mikrobiota ausgelegten supportiven Therapie sind unter anderem eine positive Beeinflussung der Verträglichkeit insbesondere oral eingenommener Chemotherapeutika, des Immunstatus der Patienten sowie der vom Mikrobiom abhängigen ZNS-gängigen Metabolite im Serum.

180

FET PET sensitivity in primary brain tumors according to CNS WHO 2021: Value and pitfalls in presurgical implementation

Christoph Oster¹, Tobias Blau², Kathy Keyvani², Teresa Schmidt¹, Lazaros Lazaridis¹, Ulrich Sure³, Christoph Kleinschnitz¹, Björn Scheffler⁴, Ken Herrmann⁵, Francesco Barbato⁵, Sied Kebir¹, Martin Glas¹,

¹University hospital Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ²University hospital Essen, Institute of Neuropathology, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland;

³University hospital Essen, Department of Neurosurgery and Spine Surgery, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁴DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DKTK Partner Site, University Medicine Essen, Germany; German Cancer Consortium (DKTK), Germany; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Essen, Deutschland; ⁵University hospital Essen, Department of Nuclear Medicine, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Background: FET PET imaging has emerged as a valuable tool in the characterization of unclear brain lesions that cannot be clearly diagnosed with conventional diagnostic methods. In 2021, the Central Nervous System (CNS) World Health Organization (WHO) introduced significant changes in the classification of CNS tumors. Notably, under the new classification, certain cases of WHO grade II glioma may be reclassified as glioblastoma. Unfortunately, a subset of grade II gliomas, as defined by the 2016 WHO classification, may exhibit no detectable FET uptake and lack contrast enhancement on MRI, which can lead to underestimation of such tumors and potentially result in inappropriate treatment decisions, including avoiding surgery. Such decisions can ultimately result in worse patient outcomes.

Aims: The goal of this study is to enhance the decision making in tumor boards with the new knowledge of CNS WHO 2021 and its impact in evaluation of brain imaging.

Question: In how many cases did the diagnostics consisting of MRI and FET PET underestimate the malignancy in unclear brain lesions?

Methods: In this study, we conducted a retrospective analysis of all patients who underwent FET PET imaging of the brain between 2017 and June 2021, prior to their first surgical brain intervention. We obtained the results from presurgical MRI scans and categorized the lesions based on whether they exhibited contrast media enhancement or not, in addition to the postsurgical molecular-histopathologic diagnosis. Our analysis focused on identifying the number of cases in which the diagnosis of malignancy was underestimated in the context of the WHO 2016 classification. To further investigate these cases, we conducted NGS and 850k-analysis to reclassify the results in accordance with the new CNS WHO 2021 classification. Finally, we assessed the number of cases that were underestimated using the new classification criteria. By utilizing these comprehensive methods, we aimed to provide a more accurate understanding of the diagnostic limitations of traditional methods and the potential impact of the new CNS WHO classification on the evaluation of brain lesions.

Ergebnisse: After enrolling 85 patients, our study found that according to the 2016 classification, preoperative imaging underestimated malignancy in 14 cases (16 %) where histopathological analysis revealed high-grade malignant brain tumors. In 32 cases (27 %), the preoperative imaging correctly suggested a malignant tumor, which was later confirmed

by histopathological analysis after surgery. Additionally, 22 cases were suggested to be low grade or benign, which was confirmed by postsurgical tissue analysis. Further analysis revealed that some patients diagnosed with low-grade glioma according to the WHO 2016 classification actually had molecular glioblastomas after reclassification. The final results of this reclassification after the CNS WHO 2021 will be presented at the annual DGN meeting.

Conclusion: The findings of this study suggest that presurgical brain imaging, as per the WHO 2016 classification, may underestimate the malignancy of unclear brain lesions in up to 16 % of cases. Our initial analysis also indicates that this underestimation may be more prevalent when using the new WHO CNS classification from 2021. Therefore, caution is advised when recommending non-surgical follow-ups in such cases, as it may lead to incorrect treatment decisions and worse patient outcomes.

240

Serum-Zytokin-Profil und Immunzell-Phänotypisierung bei Patienten mit neurologischen Nebenwirkungen unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie

Janin Thomas¹, Nora Möhn¹, Emily Narten¹, Laura Duzzi¹, Susann Mahjoub¹, Imke von Wasielewski², Ralf Gutzmer³, Theresa Graalmann⁴, Philipp Ivanyi⁵, Thomas Skripuletz¹

¹Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Hannover, Deutschland; ³Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Phlebologie, Minden, Deutschland; ⁴Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Deutschland; ⁵Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Immuncheckpoint-Inhibitoren sind seit ihrer Erstzulassung vor über 10 Jahren aus der modernen Onkologie nicht mehr wegzudenken. Gerade die vielversprechenden Ergebnisse, welche auch bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen wie dem malignen Melanom erzielt werden, führen zu einer stetig wachsenden Zahl an zugelassenen Substanzen und Indikationen. Der Wirkmechanismus beruht auf der Aufhebung der physiologischen T-Zell-Blockade. Diese gesteigerte lymphozytäre Aktivität ruft im besten Fall eine langanhaltende, antitumorale Immunantwort hervor. Gleichzeitig birgt dieser Mechanismus die Gefahr von autoimmunen Nebenwirkungen, welche prinzipiell jedes Organ betreffen können. Eine Sonderstellung nehmen die als eher selten, aber schwerwiegend eingestuft neurologischen Nebenwirkungen (nAE) ein. Vor dem Hintergrund einer rasant wachsenden Zahl an Indikationen und Substanzen sieht man sich mit diesen potenziell lebensbedrohlichen autoimmunen Nebenwirkungen im klinischen Alltag immer häufiger konfrontiert.

Ziele: Im Rahmen einer großen prospektiven Kohortenstudie sollen genauere Aussagen zur Inzidenz und Charakteristik der nAE getroffen werden. Zusätzlich erfolgt eine Quantifizierung der Schweregrade anhand der sogenannten CTCAE- Kriterien (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Im Mittelpunkt der Studie steht die Suche nach geeigneten Biomarkern für eine prätherapeutische Risikostratifizierung um letztlich eine patientenindividuelle Therapie zu ermöglichen.

Fragstellung: Gibt es Unterschiede bei Patienten mit schweren neurologischen Nebenwirkungen und Patienten ohne höhergradige Toxizität hinsichtlich des Serum-Zytokin-Profiles? Lassen sich die beiden Gruppen anhand ihrer Immunzellausstattung bereits vor Therapiebeginn differenzieren?

Methoden: Seit Dezember 2019 werden im Rahmen einer interdisziplinären immunonkologischen Arbeitsgruppe an der Medizinischen Hochschule Hannover Patienten unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie prospektiv begleitet. Dabei steht ein engmaschiges neurologisches Monitoring und die Detektion neuer Biomarker im Vordergrund. Aktuell erfolgt bei 40 Patienten mit schweren neurologischen Nebenwirkungen eine Analyse der Serum-Zytokinprofile mit Hilfe eines bead-basierten Assays (LEGENDplex Assay, Firma BioLegend) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne nAE. Zusätzlich wird bei ausgewählten Patienten eine ausführliche Immunzell-Phänotypisierung mittels spektraler Durchflusszytometrie durchgeführt.

Ergebnisse: Bisher konnten 320 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, 269 davon haben bereits den gesamten Studienzeitraum von 6 Monaten durchlaufen. 13,6 % der Patienten entwickelten relevante Nebenwirkungen (ab CTCAE Grad 3). In Vorarbeiten konnte bereits das Zytokin MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) als potenzieller prätherapeutischer Biomarker für das Auftreten neurologischer Nebenwirkungen identifiziert werden. Die Ergebnisse der Immunzell-Phänotypisierung und der erweiterten Zytokin-Analyse werden aktuell ausgewertet.

Schlussfolgerungen: Die bisherigen Ergebnisse verdeutlichen, dass die tatsächliche Inzidenz von neurologischen Komplikationen unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in der Literatur eher unterschätzt wird. Sie unterstreichen damit den Stellenwert eines engmaschigen neurologischen Monitorings in der Behandlung dieser Patienten, um schon moderate, vor allem aber schwerwiegende neurologische Komplikationen frühzeitig zu diagnostizieren, adäquat zu behandeln und so den Therapieverlauf positiv zu beeinflussen. Mit Hilfe prätherapeutischer Biomarker kann eine patientenindividuelle Risikostratifizierung und somit eine Weiterentwicklung der Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie gelingen.

413

Neurogene Dysphagie bei Meningeosis Neoplastica

Sriramya Lapa¹

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe Universität, Klinik für Neurologie, Frankfurt/Main, Deutschland

Hintergrund: Die Meningeosis neoplastica (MN C79.3) tritt bei 5–10 % aller Krebserkrankungen auf und bezeichnet eine diffuse Aussaat von Tumorzellen in Liquor und Hirnhäute. Häufige klinische Symptome, die auf eine MN hindeuten sind u.a. Kopfschmerzen, psychiatrische Auffälligkeiten, Parästhesien der Gliedmaßen oder Hirnnervenausfälle (HN). Neurogene Dysphagien (ND) hingegen werden als seltenes Symptom, in Folge von Affektion der HN IX und X, beschrieben.

Ziele: Ziel der Arbeit war es daher die ND bei MN hinsichtlich Häufigkeit, Schweregrad und Störungsmuster zu untersuchen und ihren Einfluss auf die Pneumonierate und das Überleben zu erfassen.

Methoden: Die Datenbank des Instituts für Neuroonkologie des Universitätsklinikums Frankfurt wurde für den Zeitraum 03/2009-07/2021 nach Patienten mit einer MN durchsucht. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit MN, die bei V. a. ND ein systematisches Dysphagieassessment (DA) erhalten hatte. Dies beinhaltete eine standardisierte klinische Schluckuntersuchung sowie bei V. a. Aspiration eine zusätzliche fiberendoskopische Evaluation des Schluckaktes (FEES). Der Dysphagieschweregrad (0=keine, 1=leichtgradig, 2=mittelgradig, 3=schwergradig) sowie das Ausmaß der oralen Einschränkung (Functional Oral Intake Scale (FOIS, Level 1-7)) wurden systematisch erfasst.

Neben klinischen und demographischen Daten wurden auch radiologische Parameter (kontrastmittelaufnehmende Läsionen) erhoben.

Ergebnisse: Insgesamt befanden sich 262 Patienten mit der Diagnose einer MN (C79.3) in unserer Behandlung, von denen 69 Patienten (52 % Frauen, mittleres Alter 61±14 Jahre) in die weitere Analyse eingeschlossen wurden. Bei 16 (23 %) der Patienten lag ein Bronchialkarzinom, bei 15 (22 %) ein Mammakarzinom und jeweils bei 7 (10 %) ein Lymphom bzw. Melanom. Die restlichen 24 Patienten litten unter Tumoren anderer Entitäten wie z. B. Ovarialkarzinom, gastrointestinale Tumoren oder Karzinome mit unbekanntem Primus.

Bei 46 Patienten (66,6 %) konnte eine ND objektiviert werden, 15 Patienten waren so schwer betroffen, dass die Anlage einer Ernährungssonde notwendig war (FOIS 1-3). Eine Fortführung der Oralisierung unter Kostenanpassung wurde bei 17 Patienten indiziert (FOIS 4-6), während 14 Betroffene keiner Kosteneinschränkung bedurften (FOIS 7). Die Affektion der kranialen HN verteilte sich wie folgt: HN V (n=6), HN VII (n=22), HN IX (n=21), HN X (n=7), HN XII (n=12). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer ND und den o. g. Hirnnervenausfällen. Dysphagische Patienten wiesen jedoch ein signifikant erhöhtes Pneumonierisiko ($p < 0.001$) und eine verkürzte Überlebensdauer gegenüber den nicht-dysphagischen Patienten ($p = 0.003$) auf.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ND ein häufiges Symptom bei Patienten mit MN sind und auch unabhängig von Paresen der HN IX und X auftreten können. Zudem ist das Vorliegen einer ND mit einer höheren Pneumonierate und einer verkürzten Überlebensdauer assoziiert. Daher sollten Patienten mit V. a. oder gesicherter MN ein systematisches Dysphagieassessment erhalten. Darüber hinaus sollte auch bei unklaren neurogenen Dysphagien das Vorliegen einer MN differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden, da eine frühzeitige Diagnose der MN eine frühere und potenziell wirksamere Behandlung ermöglicht.

493 Videosprechstunden in der Neuroonkologie

Jonas Feldheim¹Klinik für Neurologie, Teresa Schmidt¹, Christoph Oster¹, Julia Feldheim², Ulrich Sure², Christoph Kleinschnitz³, Lazaros Lazaridis¹, Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurochirurgie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Als im Frühjahr 2020 die Covid-19 Pandemie über Europa hereinbrach, wurden die medizinischen Versorgungszentren nicht nur bezüglich der Behandlung mit SARS-CoV-2 infizierter Patienten vor neue Herausforderungen gestellt. Ärztliche Konsultationen per Videosprechstunde (VS), erlebten hierdurch einen Aufschwung vom Nischenangebot zur vollwertigen Alternative/Ergänzung. Gerade in der Neuroonkologie ergaben sich jedoch Bedenken, ob die komplexen neurologischen Untersuchungen und intensiven ärztlichen Gespräche für dieses neue Format geeignet seien.

Ziele & Fragestellung: Das Ziel unserer Studie lag in einer Evidenz-basierten Bewertung des zusätzlichen telemedizinischen Angebots in der Versorgung neuroonkologischer Patienten. Unser Fokus lag hierbei unter anderem darauf, (1) Charakteristika der Patienten, die sich für eine Teilnahme an Videosprechstunden entschieden, sowie (2) ihre Gründe für diese Entscheidung zu erheben. Zudem sollten (3) Probleme und Verbesserungsmöglichkeiten identifiziert werden.

Methoden: In diese mono-zentrischen Studie mit retrospektiven und Querschnitts-Aspekten wurden sämtliche Patienten eingeschlossen, die zwischen dem 1. April 2020 und 30. Juni 2021 in unserer neuroonkologischen Sprechstunde behandelt wurden. Wir erhoben retrospektiv demographische und klinische Daten (z. B. Alter, Diagnose, Adresse, etc.). Zudem wurden sämtliche Patienten, die an mindestens einer VS an unserem Institut teilgenommen hatten, gebeten eine anonymisierte Umfrage mit 25 Fragen zu ihren Erfahrungen und Bewertungen auszufüllen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 612 Patienten eingeschlossen und 3.751 individuelle Konsultationen (131 bzw. 8,3 % per VS) ausgewertet. Von 114 kontaktierten Patienten erhielten wir 58 beantwortete Fragebögen (Rücklaufquote 50,9 %) zurück. Im Vergleich zeigte sich, dass Patienten mit hochmalignen Tumoren, v. a. Glioblastome (69,4 % des VS- gegenüber 39,4 % des Gesamtkollektivs), sich öfter zur Teilnahme an VS entschlossen. Zudem hatten die Patienten, welche an mindestens einer VS teilnahmen, einen niedrigeren Karnofsky Index ($p < 0,01$, Mann-Whitney-U) und längere mediane Fahrtstrecke zu unserem Institut (37,5km gegenüber 14,4km, $p < 0,01$, Mann-Whitney-U).

Diese Verteilung entsprach der Verteilung in unserer Querschnittsbefragung. Als größte Einflussfaktoren für die Teilnahme an VS gaben die Patienten Bequemlichkeit & Komfort (60 %), die Fahrtstrecke (52,5 %) und das niedrigere Risiko einer SARS-Cov-2 Infektion (48 %) an. Interessanterweise wurde eine längere Fahrtstrecke als Begründung primär von Patienten angegeben, die nicht an einem Glioblastom erkrankt waren ($p < 0,01$, Chi-Quadrat). Inhaltlich wurden Besprechungen einer MRT-Kontrolle (86 %), gefolgt vom Einleiten eines neuen Chemotherapiezyklus (38 %) als VS am Besten angenommen. Abgesehen von einer VS als Erstvorstellung, wurden jedoch alle angebotenen Inhalte der Sprechstunde im Nachhinein von 70-100 % der Patienten, die tatsächlich an einer solchen teilgenommen hatten, als vollwertige Alternative zur klassischen Sprechstunde angesehen. Insgesamt würden sich 90 % eine Fortführung des Angebots unabhängig der Covid-19-Pandemie wünschen. Erwähnenswert ist ebenfalls, dass 88 % der Patienten mit dem Umfang und der Genauigkeit der neurologischen Untersuchung per VS zufrieden waren.

Schlussfolgerungen: VS stellen eine vielversprechende Ergänzung des Behandlungsangebotes in der Neuroonkologie dar. Unsere Studie bietet eine evidenzbasierte Grundlage, geeignete Patienten und Themen auszuwählen, das Behandlungsangebot individuell anzupassen und das telemedizinische Angebot weiter auszubauen.

510

Resektionsausmaß von Glioblastomen- Auswirkungen auf das Gesamtüberleben bei Radiochemotherapie mit Lomustin und Temozolomid

Laura Böhm¹, Thomas Zeyen², Daniel Paech³, Johannes Weller², Niklas Schäfer², Cathrina Duffy², Matthias Schneider⁴, Anna-Laura Potthoff⁴, Alexander Radbruch³, Ulrich Herrlinger², Christina Schaub²

¹Universitätsklinikum Bonn, Neuroonkologie, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Neurologie, Bonn, Deutschland;

³Universitätsklinikum Bonn, Neuroradiologie, Bonn, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Bonn, Neurochirurgie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Das Glioblastom ist der häufigste und aggressivste primäre Hirntumor bei Erwachsenen. Der derzeitige Behandlungsstandard umfasst eine Kombination aus Resektion, Radiotherapie (RT) und alkylierender Chemotherapie. Ein vielversprechender Ansatz zur Therapie von Patienten mit MGMT-Promotor methylierten Glioblastomen ist die Ergänzung von Lomustin (CCNU) zur herkömmlichen chemotherapeutischen Behandlung mit Temozolomid (TMZ). Während eine makroskopische Kompletresektion bei Patient*innen, die analog dem Stupp-Schema mit RT und TMZ behandelt wurden, einen Überlebensvorteil mit sich bringt, wurde dies unter CCNU/TMZ zuvor nicht untersucht.

Ziele: In dieser retrospektiven Studie soll untersucht werden, welchen Einfluss das residuelle Tumolvolumen (RTV) und das Resektionsausmaß (EOR) auf das Gesamtüberleben bei einer Erstlinientherapie mit Bestrahlung und CCNU/TMZ haben.

Methoden: Eingeschlossen wurden 87 Patient*innen mit MGMT-methylierten Glioblastomen (IDH-Wildtyp) aus der CeTeG/NOA-24-Studie (n=46) und einer Bonner Off-study-Kohorte (n=41), die in der Primärtherapie mit RT und CCNU/TMZ behandelt. Das EOR wurde anhand der residuellen Kontrastmittelaufnahme auf postoperativen T1-MRT-Aufnahmen (24-72h nach der OP) durch Neuroradiolog*innen in teil- und komplettreseziert eingeteilt. Zusätzlich wurde auf diesen Aufnahmen das kontrastmittelaufnehmende RTV mittels Volumetrie bestimmt. Der Einfluss von EOR, RTV und anderen potentiellen Prognosefaktoren (Alter, Karnofsky-Index) auf das Gesamtüberleben wurde in Cox-Regressionsanalysen untersucht. Überlebenszeiten in Subgruppen wurden mit einem zweiseitigen Logrank-Test analysiert.

Ergebnisse: Innerhalb der CCNU/TMZ- Kohorte war die Kompletresektion (GTR) gegenüber der Teilresektion (PR) mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert ($p = 0,021$; medianes Gesamtüberleben: 43,2 Monate vs. 29,3 Monate; HR 0,518). Kongruent dazu zeigte sich das relative Sterberisiko bei steigendem RTV erhöht ($p < 0,001$; HR pro 1 cm^3 : 1,088; 95 % KI 1,037- 1,142). Bei schrittweise gesetzten Cut-off- Werten war das RTV in univariablen Cox-Regressionsanalysen und Logrank- Tests als dichotomisierter Prädiktor ab einem Wert von $\geq 6 \text{ cm}^3$ sicher prognoseverschlechternd ($p = 0,014$; medianes Gesamtüberleben 48,1 Monate vs. 29,3 Monate; HR 0,475).

Schlussfolgerungen: In unserer Studie zeigt sich, dass auch nach CCNU/TMZ-Primärtherapie Patient*innen mit Kompletresektion länger überleben, als mit partieller Resektion. Zudem war ein kleineres residuelles Tumolvolumen mit einem längeren medianen Gesamtüberleben assoziiert. Insbesondere Patient*innen mit residuellen Tumorumfängen von $\geq 6 \text{ cm}^3$ hatten ein signifikant kürzeres Gesamtüberleben.

Temporal Muscle Thickness as a Prognostic Marker in a Real-Life Cohort of Newly Diagnosed MGMT Promoter Methylated Glioblastoma Patients: A Multicentric Imaging Analysis

Lazaros Lazaridis¹, Christoph Moeninghoff², Teresa Schmidt¹, Sarina Agkatev¹, Tobias Blau³, Dorothee Spille⁴, Sina Heider⁵, Tim Schulz⁶, Elisabeth Bumès⁷, Christoph Oster¹, Walter Stummer¹, Almut F. Keßler⁶, Clemens Seidel⁵, Peter Hau⁷, Ulrich Sure⁸, Kathy Keyvani³, Ulrich Herrlinger⁹, Oliver Grauer¹⁰, Christoph Kleinschnitz¹, Martin Stuschke¹¹, Ken Herrmann¹², Cornelius Deuschl¹³, Björn Scheffler¹⁴, Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ²University Institute for Radiology, Neuroradiology and Nuclear Medicine, Johannes Wesling Klinikum Minden, Minden, Deutschland; ³Institute of Neuropathology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁴Department of Neurosurgery, University Hospital Münster, Münster, Deutschland; ⁵Department of Radiotherapy and Radiation Oncology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Deutschland; ⁶Department of Neurosurgery, University Hospital of Würzburg, Würzburg, Deutschland; ⁷Department of Neurology and Wilhelm Sander-NeuroOncology Unit, Regensburg, Deutschland; ⁸Department of Neurosurgery and Spine Surgery, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁹Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology and Center of Integrated Oncology, University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland; ¹⁰Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University Hospital Münster, Münster, Deutschland; ¹¹Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹²Department of Nuclear Medicine, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹³Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ¹⁴DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DKTK Partner Site, University Medicine Essen, Essen, Deutschland

Background: In cranial magnetic resonance imaging (MRI) assessed temporal muscle thickness (TMT) correlates with lumbar skeletal muscle mass, which serves as a surrogate marker of sarcopenia. Prior research has identified TMT as a prognostic marker in glioblastoma. However, incorporation into clinical practice is challenging due to the heterogeneity of previous studies and the absence of established cutoff values. To address this, we conducted a multicenter analysis to validate recently proposed sex-specific cutoff values in a homogeneous cohort of newly diagnosed MGMT promoter-methylated glioblastoma patients uniformly treated under real-life conditions with combined CCNU/temozolomide. We also included a balanced control cohort for comparison.

Methods: TMT was measured at baseline using initial preoperative and postoperative MRI and during the course of the disease using the first MRI after completion of radiotherapy in the first therapy-line. Using TMT and previously reported cutoff values from the literature, patients were classified into “at risk of sarcopenia” or “normal muscle status” cohorts. To correlate TMT with survival, we conducted Kaplan-Meier and multivariable Cox regression analyses.

Results: A total of 126 patients were analyzed, with 66 patients treated with combined CCNU/temozolomide and 60 patients treated with temozolomide single-drug treatment. In both cohorts, patients with normal muscle mass at baseline had significantly longer survival. Specifically, in the CCNU/temozolomide cohort median progression-free survival (mPFS) was 16.7 months in the normal muscle mass group versus 6.8 months in the at-risk group ($p=0.0008$); median overall survival (mOS) was 44.2 months in the normal muscle mass group versus 16.7 months in the at-risk group ($p=0.0046$). In the temozolomide single-drug cohort, mPFS was 12.4 months in the normal muscle mass group versus 7.7 months in the at-risk group ($p=0.0220$), and mOS was 29.5 months in the normal muscle mass group versus 17.4 months in the at-risk group ($p=0.0006$).

Using multivariable Cox regression analysis, we found normal muscle mass (HR: 0.32, 95 % CI: 0.19-0.58; $p=0.0001$) and initial age at diagnosis of less than 50 years (HR: 0.42, 95 % CI: 0.22-0.76; $p=0.0067$) were statistically significant prognostic markers for survival. Longitudinally, patients with lacking TMT decline during the course of the disease had the best survival outcomes.

Conclusions: This analysis suggests TMT to serve as a prognostic marker in glioblastoma patients treated with CCNU/temozolomide or single-drug treatment with temozolomide. However, for TMT assessment to be implemented in a generalizable manner, such as for patient selection for therapeutic measures, further validation in prospective controlled trials is necessary.

704

Combination of Trofosfamide and Etoposide in Recurrent Glioblastoma

Teresa Schmidt¹, Sarina Agkatsev¹, Jonas Feldheim¹, Christoph Oster¹, Tobias Blau², Ulrich Sure³, Kathy Keyvani², Christoph Kleinschnitz¹, Martin Stuschke⁴, Ken Herrmann⁵, Cornelius Deusch⁶, Björn Scheffler⁷, Sied Kebir¹, Martin Glas¹, Lazaros Lazaridis¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ²Institute of Neuropathology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ³Department of Neurosurgery and Spine Surgery, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁴Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁵Department of Nuclear Medicine, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁶Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Medicine Essen, Essen, Deutschland; ⁷DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DTK Partner Site, University Medicine Essen, Essen, Deutschland

Background: Standard of care treatment options at glioblastoma relapse are still not well defined. Few studies indicate that the combination of trofosfamide plus etoposide may be feasible in pediatric glioblastoma patients. In this retrospective analysis, we determined tolerability and feasibility of combined trofosfamide plus etoposide treatment at disease recurrence of adult glioblastoma patients.

Methods: We collected clinicopathological data from adult recurrent glioblastoma patients treated with the combination of trofosfamide and etoposide for more than four weeks (one course). A cohort of patients receiving empiric treatment at the investigators' discretion balanced for tumor entity and canonical prognostic factors served as control.

Results: A total of $n=22$ recurrent glioblastoma patients were eligible for this analysis. Median progression-free survival (3.1 versus 2.3 months, HR: 1.961, 95 % CI: 0.9724-3.9560, $p=0.0274$) and median overall survival (9.0 versus 5.7 months, HR: 4.687, 95 % CI: 2.034-10.800, $p=0.0003$) were significantly prolonged compared to the control cohort ($n=17$). In a multivariable Cox regression analysis, treatment with trofosfamide plus etoposide emerged as a significant prognostic marker regarding progression-free and overall survival.

We observed high-grade adverse events in $n=16/22$ (73 %) patients with hematotoxicity comprising the majority of adverse events ($n=15/16$, 94 %). Lymphopenia was by far the most commonly observed hematotoxic adverse event ($n=11/15$, 73 %).

Conclusions: This study provides first indication that the combination of trofosfamide plus etoposide is safe in adult glioblastoma patients and may be associated with prolonged survival in recurrent glioblastoma. Our data provide a reasonable rationale for follow-up of a larger cohort in a prospective controlled trial.

Stellenwert molekularer Diagnostik in der Behandlung multimodal vorthera­piert­er Gliome – Erfahrung aus dem Comprehensive Cancer Center München

Jens Blobner^{1,2}, Laura Dengler¹, Sven Blobner³, Constantin Eberle¹, Jonathan Weller^{1,2}, Nico Teske^{1,2}, Philipp Karschnia^{1,2}, Katharina Rühlmann⁴, Kathrin Heinrich⁵, Frank Ziemann⁵, Philipp A. Greif⁶, Irmela Jeremias⁷, Rachel Wuerstein⁸, Korbinian Hasselmann⁴, Mario Dorostkar⁹, Patrick N. Harter⁹, Stefanie Quach^{1,2}, Veit Stoecklein^{1,2}, Nathalie L. Albert^{10,11}, Maximilian Niyazi^{11,12}, Joerg-Christian Tonn^{1,2}, Niklas Thon^{1,2}, Benedikt Christoph Westphalen^{1,2}, Louisa von Baumgarten^{1,2,6,11}

¹LMU University Hospital, Department of Neurosurgery, München, Deutschland; ²German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Munich, München, Deutschland; ³University of Heidelberg, Medical Faculty Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁴LMU University Hospital, Comprehensive Cancer Center München (CCC München), München, Deutschland; ⁵LMU University Hospital, Department of Medicine, Hematology & Oncology, München, Deutschland; ⁶LMU University Hospital, Department of Neurology, München, Deutschland; ⁷LMU University Hospital, Dr. von Haunersches Children Hospital, München, Deutschland; ⁸LMU University Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology and CCC Munich, München, Deutschland; ⁹LMU University Hospital, Center for Neuropathology and Prion Research, München, Deutschland; ¹⁰LMU University Hospital, Department of Nuclear Medicine, München, Deutschland; ¹¹Bavarian Cancer Research Center (BZKF), Erlangen, Deutschland; ¹²LMU University Hospital, Department of Radiation Oncology, München, Deutschland

Hintergrund: Der zunehmende Fortschritt im Bereich der molekularen Diagnostik hat die Behandlung von Tumorpate­n­ten revolutioniert. Zielgerichtete Therapien auf Basis molekularer Alterationen haben in unterschiedlichen Tumor­entitäten zu einer Verbesserung der Prognose geführt. Ob Gliom-Patienten gleichermaßen profitieren, ist noch unklar. Die geringe Mutationslast sowie die ausgesprochene Heterogenität mit subklonaler Expression von Neopepitopen von Gliomen stellen für personalisierte Therapieansätze eine besondere Herausforderung dar.

Methoden: Retrospektiv wurden alle Patienten mit einem Gliomrezidiv zwischen 01/2020 und 06/2021 erfasst, die einer erweiterten molekularen Diagnostik mittels *Next Generation Sequencing* (NGS) zugeführt und im interdisziplinären Molekularen Tumorboard (MTB) am *Comprehensive Cancer Center* der LMU München diskutiert wurden.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 73 konsekutive Patienten mit einem Gliomrezidiv identifiziert werden. Für 50 (50/73; 68,5 %) Patienten konnten Veränderungen mit therapeutischer Implikation gefunden werden. Die häufigsten Alterationen stellten IDH-Mutationen (27/73; 37 %), EGFR Alterationen (19/73; 26 %) und die NF1 Mutation (8/73; 11 %) dar. In 12 von diesen Patienten (12/50; 24 %) konnte eine Therapie auf Basis der gefundenen Alterationen initiiert werden und führte in 30 % der Fälle (4/12) zu einem Ansprechen.

Schlussfolgerung: NGS ermöglicht die Identifikation von potenziellen zielgerichteten Therapien für Gliom-Patienten in der Rezidivsituation und kann in selektionierten Fällen zu einem Therapieansprechen führen. Die Interpretation der Befunde ist komplex und deren Umsetzung in eine Therapieempfehlung zeitkritisch.

Neuroinfektiologie

9

Von der Hautreaktion von Tuberkulin bis zum Immunzellstimulationstest zur Frühbehandlung von tuberkulöser Meningoenzephalitis bei einem immunkompetenten Patienten

Andriana Mavriki¹, Apostolos Manolopoulos¹, Flery Sofouli¹, Gerasimos Zoukas¹, Vasilios Kintos¹, Christina Lykou¹, Polyxeni Stamati¹, Maria Koutsokera¹, Georgios Katsoulas¹, Liana Sybardi², Debbie Mavrouni², Teresa Acquaviva¹
¹Allgemeines Krankenhaus Thriassio, Neurologie, Elefsina, Greece; ²Allgemeines Krankenhaus Thriassio, Innere Medizin-Infektiologie, Elefsina, Greece

Hintergrund: Tuberkulose ist nach Covid-19 die tödlichste Infektionskrankheit des 21. Jahrhunderts, wobei die Mehrzahl der Neuerkrankungen in Entwicklungsländern auftritt. *M. Tuberculosis* befällt Menschen jeden Alters, jedoch stellen immungeschwächte Patienten, Alkoholiker, Menschen mit bösartigen Erkrankungen oder Diabetes mellitus ein größeres Risiko dar. Die meisten tragen asymptomatische latente Infektionen, von denen sich ein kleiner Prozentsatz unter besonderen Bedingungen zu einer aktiven Krankheit entwickeln kann.

Ziele: Beschreibung einer seltenen extrapulmonalen Manifestation der Krankheit, der tuberkulösen Meningoenzephalitis, mit besonderen Schwierigkeiten bei der Dokumentation der Diagnose.

Methoden: Ein 70-jähriger Patient, mit Dyslipidämie und arterieller Hypertonie unter medikamentöser Behandlung, stellt sich aufgrund plötzlich einsetzender Kopfschmerzen seit 4 Tagen, Schwächung und allgemeiner Schwäche mit mäßigem Fieber vor. Die neurologische Untersuchung ergab keine pathologischen Befunde, mit Ausnahme der terminalen Nackensteifigkeit. Sofortiger CT-Scan des Gehirns war normal. Die Lumbalpunktion (LP) zeigte lymphozytäre Pleozytose (40 Zellen/mm³), hohes Albumin (153 mg/dl) und niedriges Verhältnis von Liquor (CSF)/Serum Glukose (27 mg/dl im Liquor zu 138 mg/dl im Serum). Die molekulare Kontrolle des Liquors auf das Vorhandensein von Krankheitserregern war (zwei Mal) negativ. Die Laboruntersuchungen ergaben eine Hyponatriämie im Serum (Na=124 mmol/l). Der Patient wurde anfänglich mit empirischem intravenösem Aciclovir, Ceftriaxon, Vancomycin und Ampicillin behandelt. Aufgrund des anhaltenden Fiebers und des plötzlichen Auftretens (innerhalb von 7 Tagen) einer linken Hemiplegie mit Sprachstörung wurde ein wiederholter CT-Scan des Gehirns durchgeführt, der einen ausgedehnten rechtsseitigen temporalen ischämischen Infarkt zeigte. In einer weiteren Kontroll-CT des Hirnschädels mit Kontrastmittelgabe zeigten sich zusätzlich Rundherde mit ringförmiger Anreicherung im Sinne von Granulomen, welche in der Nativ-CT nicht zu sehen waren. Im Gegensatz zum negativen Mantoux-Test war der Quantiferon-Test positiv. Bei starkem klinischem Verdacht auf ZNS-Tuberkulose wurde er mit einer vierfachen Antituberkulose-Behandlung und Kortikosteroiden behandelt. Der Zustand des Patienten verschlechterte sich weiter mit fortschreitendem Rückgang der Vigilanz und Kommunikation, worauf er auf mechanische Atemunterstützung gesetzt wurde, verstarb jedoch nach 10 Tagen. Wenige Wochen später wurde der Nachweis von Tuberkelbakterien im Bronchialsekret bestätigt.

Schlussfolgerungen: Die Entscheidung, bei unserem Patienten sofort mit der Antituberkulose-Behandlung zu beginnen, basierte auf dem starken klinischen-abbildenden Verdacht auf Tuberkulose vor der Laborbestätigung. Das Fehlen prädisponierender Faktoren verzögerte den Behandlungsbeginn nicht. Die Interpretation des Quantiferon-Ergebnisses in dem Wissen, dass es nicht in der Lage ist, zwischen latenter und aktiver Erkrankung zu unterscheiden, wurde mit anderen klinischen Bildgebungs- und Laborbefunden kombiniert. Es zeigt sich jedoch, dass die Schwierigkeiten bei der Diagnose trotz des Fortschritts in der Medizintechnik neben der zunehmenden Einwanderung aus Ländern mit hoher Krankheitslast Gründe dafür sind, dass die Tuberkulose nach einer relativen Remission der Krankheit in letzter Zeit weltweit zurückkehrt.

Abducensparese, Sehstörungen, Hörminderung und Cephalgien - Ein Fall von Neurobrucellose

Jonathan Ziegler¹, Christoph Uibel¹, Alexaner Klitsch¹, Mathias Mäurer¹

¹Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Standort Juliusspital, Klinik für Neurologie und neurologische Frührehabilitation, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Eine in Deutschland seltene Infektion mit *Brucella melitensis* oder *abortus* ist in anderen Ländern endemisch. Erregerreservoir sind meist Ziegen, Schafe und Rinder. In etwa zehn Prozent der Brucellosen kommt es zu neurologischen Manifestationen wie Meningoencephalitis, Abszess, Myelitis, Radikulitis und Neuritis. Aufgrund der Seltenheit der Brucellose in Mitteleuropa durch einen hohen hygienischen Standard ist auch die Inzidenz der Neuroborreliose entsprechend gering. Beim Patienten mit Meningitis, entsprechender Reise- oder Migrationsanamnese sowie unsicherem Erreger sollte dennoch differentialdiagnostisch frühzeitig das Vorliegen einer Neurobrucellose erwogen werden und danach gesucht werden.

Fallbeschreibung: Der 35 Jahre alte Patient entwickelte eine über drei Monate progrediente neurologische Symptomatik mit Cephalgien, Hörminderung, Visusminderung und beidseitiger Parese des Nervus abducens. Bildmorphologisch zeigte sich das Bild einer intrakraniellen Hypertension mit erweiterten Opticusscheiden und empty sella. Liquordiagnostisch ergab sich eine massive Schrankenstörung bei Liquorpleozytose, Glucoseerniedrigung, Laktaterhöhung und Eiweißerhöhung. Es fand sich eine intrakranielle Druckerhöhung bis 41 cmH₂O. Bei initialem Verdacht auf eine Neurotuberkulose wurde zunächst kalkuliert antiinfektiv mit Isoniazid, Pyrazinamid und Ethambutol sowie intravenösem Rifampicin behandelt. Bei durchweg unauffälligen Befunden hinsichtlich einer Neurotuberkulose und persistierender Hirndrucksymptomatik wurde unter der Differentialdiagnose einer Neurobrucellose die antiinfektive Therapie zunächst auf Doxycyclin und Rifampicin umgestellt und bei fehlender Besserung des klinischen Befundes sowie der Liquorparameter um Cotrimoxazol erweitert. Erst unter der antiinfektiven Therapie aus einer Kombination aus Ceftriaxon (4 g täglich) sowie oralem Rifampicin (600 mg täglich) und Doxycyclin (200 mg täglich) zeigte sich eine sukzessive Besserung der Symptomatik und Liquorbefunde. In einer FDG-Positronen-Emissions-Tomographie/CT zur Detektion von weiteren Erreger-Reservoirs bei chronischer Brucellose wurde ein Tumor suprapatellar diagnostiziert, der sich als semimaligner Riesenzelltumor herausstellte. Der Patient konnte schließlich in gutem Allgemeinzustand zur weiteren Rehabilitation entlassen werden.

Schlussfolgerungen: Eine Brucellose ist in Mitteleuropa eine seltene Infektion und führt in seltenen Fällen zu neurologischen Symptomen. In diesem Fall hat bei fehlenden Hinweisen für eine Neurotuberkulose erst die erweiterte Anamnese mit der Angabe eines Ziegen-Kontaktes in die richtige diagnostische Richtung geführt. Bei liquordiagnostischem Bild einer basalen / tuberkulösen Meningitis muss bei entsprechender Anamnese differentialdiagnostisch an eine Neurobrucellose gedacht werden und ein Erregernachweis angestrebt werden. Die Therapie einer Neurobrucellose ist langwierig, kann bis zu sechs Monaten dauern und bedurfte in unserem Fall der dreifachen antibiotischen Therapie inklusive einer hochdosierten intravenösen Therapie mit Ceftriaxon über zwei Monate.

153

Epileptische Anfälle und NMDAR-Antikörper bei junger Patientin mit NeuroborrelioseUlrike Wallwitz¹, Matthias Stephan¹, Frank Hoffmann¹¹Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Halle, Deutschland

Anamnese: Eine 26-jährige Patientin wurde wegen rezidivierender fokaler Anfallsereignisse mit rechtsseitigen Gesichtsfeldausfällen, Hemihypästhesie rechts und Aphasie in den letzten 5 Monaten unter der Verdachtsdiagnose Autoimmunenzephalitis zugewiesen. Zwischen den Anfällen bestand Beschwerdefreiheit.

Befunde:

Klinisch-neurologisch: unauffälliger Untersuchungsbefund.

Routinelabor: unauffällig.

EEG: Regionale Thetaverlangsamung temporal bds. mit epilepsietypischen Potentialen.

OCT: Papillenödem bds.

cMRT: Diffuses leptomeningeales Enhancement supratentoriell als mögliches Zeichen einer Meningitis. Keine intrazerebralen Läsionen.

Liquor: 199 Leukozyten/µl (75 % Lymphozyten, 17 % Granulozyten), Gesamteiweiß 1839 mg/l, Glucose 0,8 mmol/l, Lactat 3,4 mmol/l, intrathekale IgA- und IgG-Synthese, > 10 oligoklonale Banden.

Liquoreröffnungsdruck: 26 cm Wassersäule.

Liquorzytologie: unspezifische Entzündung, keine malignen Zellen.

Erregerspezifische Diagnostik: Borrelien-IgG und -IgM im Serum positiv, Borrelien-IgG im Liquor positiv, jedoch unauffälliger IgG- und IgM-Antikörperindex Liquor/Serum. Lues-, HIV- und FSME-Serologie negativ. Tuberkulose- und Multiplex-PCR negativ.

Antineuronale Antikörper: NMDAR-AK der Klasse IgG positiv in Liquor (1:1) und Serum (1:320), Titin-AK positiv in Liquor und Serum, GAD65-AK grenzwertig positiv im Liquor. Unspezifische Anti-Yo-Reaktion im Liquor.

Becken-MRT und gynäkologische Untersuchung: Kein Nachweis eines Ovarialteratoms.

Verlauf: Unter Ceftriaxon i.v. (2 g tgl. über 2 Wochen) allmähliche Besserung des Liquorbefundes und regredientes Kontrastmittelenhancement der Meningen im cMRT. Keine erneuten Anfallsereignisse.

Erst in der 3. Lumbalpunktion nach 12 Tagen antibiotischer Behandlung gelang der sichere Nachweis einer Neuroborreliose bei nun deutlich erhöhtem IgG-Antikörperindex (10,4) und Liquorbetonung der Ig-gematchten borrelienspezifischen Immunoblots. Regredienter NMDAR-Antikörpertiter im Serum (1:100) und Liquor (negativ). Titin-, GAD65- und Yo-Antikörper im Liquor nicht mehr nachweisbar.

Hintergrund: Epileptische Anfälle im Rahmen einer Neuroborreliose treten – insbesondere im Erwachsenenalter – äußerst selten auf. Es existieren jedoch Fallberichte von Kindern mit epileptischen Anfällen und meningealem Kontrastmittelenhancement. Auch eine intrakranielle Druckerhöhung und Papillenödeme finden sich häufiger im Kindesalter. Bezüglich des Auftretens von NMDAR-Antikörpern im Rahmen einer Neuroborreliose fanden wir in der Literaturrecherche lediglich den Fallbericht einer Patientin mit schwerem Infektionsverlauf und unspezifischer Anti-NMDA-Reaktion im zellbasierten Immunoassay bei negativem Befund im gewebebasierten indirekten Immunofluoreszenztest [1].

Ein zweiter Fallbericht existiert über einen Patienten mit einer möglicherweise durch eine Borrelieninfektion getriggerte Anti-NMDAR-Enzephalitis [2]. Des Weiteren ist bekannt, dass Anti-NMDAR-Enzephalitiden postinfektiös nach Herpes-simplex-Virus-Enzephalitis oder SARS-CoV-2-Infektion auftreten können.

Schlussfolgerungen: Der hier präsentierte Fall zeichnet sich erstens durch den atypischen klinischen Verlauf einer Neuroborreliose im Erwachsenenalter aus. Zweitens bestand aufgrund der anfänglich unauffälligen Liquor/Serum-Antikörperindices für Borrelien-IgG und -IgM sowie der positiven NMDAR-Antikörper in Serum und Liquor zunächst Unsicherheit über die Diagnose.

Folgende Kriterien sprechen jedoch für eine primär infektiöse Genese der klinischen Beschwerden mit a. e. parainfektios getriggert, klinisch stummer Autoimmunität gegen den NMDA-Rezeptor:

- a. Der typische Liquorbefund (lymphozytäre Pleozytose, deutlich erhöhtes Gesamteiweiß, stark erniedrigte Glucose), mit Besserung unter antibiotischer Behandlung
- b. Die fehlende klinische Symptomatik einer NMDAR-Enzephalitis (weder neuropsychiatrische noch fokalneurologische Symptome zwischen den Anfallsereignissen)
- c. Der positive Nachweis mehrerer antineuronaler Antikörper (NMDAR, GAD65, Titin, Yo) als Hinweis auf eine polyklonale parainfektöse Begleitreaktion sowie
- d. Die rasche Regredienz der Antikörper-Befunde nach antibiotischer Behandlung

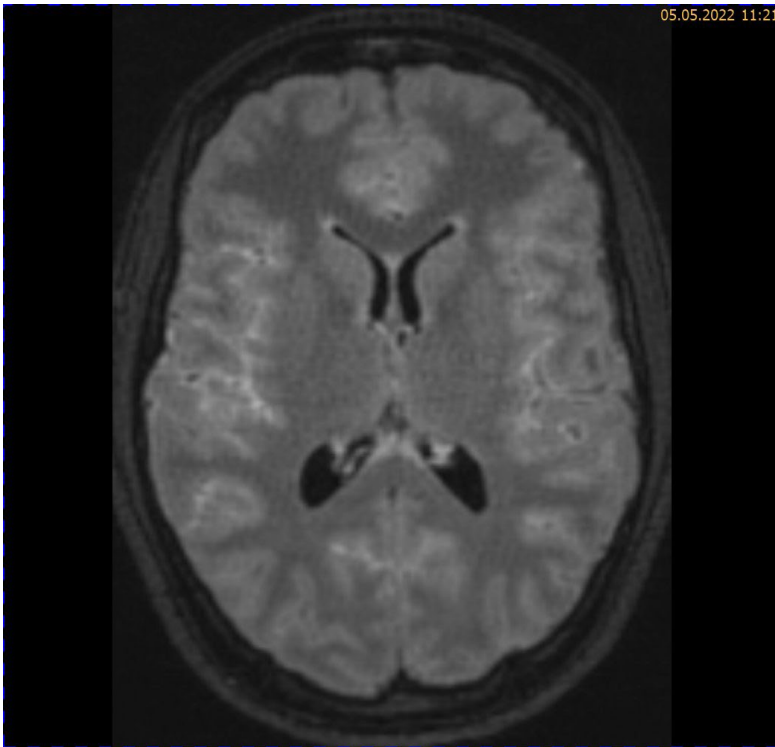


Abb. 1: T2/FLAIR nach Kontrastmittelgabe

Quellen:

- 1. Knudtzen et al.: False-positive anti-NMDA receptor antibodies in severe case of Lyme neuroborreliosis. *Neurol Sci.* 2020 Jan;41(1):197-199.
- 2. Martinez et al.: Lyme borreliosis as a trigger for NMDA receptor encephalitis? *Neurol Sci.* 2018 Oct;39(10):1815-1817.

183

Multiple ischämische Schlaganfälle auf dem Boden einer zerebralen Vaskulitis bei Neurolues und Erstdiagnose einer HIV-Infektion – Relevanz neuroinfektiologischer Diagnostik

Kerstin Gehlich¹, on behalf of Städtisches Klinikum Braunschweig/Städtisches Klinikum Braunschweig/Klinik für Neurologie/Braunschweig/Deutschland, Mazen Abu-Mugheisib¹, Inga Werner¹, Abdelouahed El Mountassir², Annette Spreer¹

¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Neurologie, Braunschweig, Deutschland; ²Städtisches Klinikum Braunschweig, Institut für Radiologie, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund und Zusammenfassung: Das rezidivierende Auftreten multipler ischämischer Schlaganfälle in jungem Alter eröffnet ein breites Spektrum an Differenzialdiagnosen einschließlich zerebraler Vaskulitiden. Stets sind neben immunologischen Differenzialdiagnosen auch Infektionserkrankungen zu bedenken, insbesondere auch vor dem Hintergrund ansteigender Luesinfektionszahlen. Anhand eines Fallbeispiels einer zerebralen Vaskulitis bei Erstdiagnose einer vorliegenden aktiven Lues- und HIV-Infektion stellen wir die diagnostischen Herausforderungen und den klinischen Verlauf dar.

Fallvorstellung: 01/2023 erfolgte die notfallmäßige Vorstellung eines 45-jährigen Patienten aufgrund einer apoplektiform aufgetretenen linkshirnigen Symptomatik mit Aphasie und hochgradiger brachiofazial betonter Hemiparese rechts, NIHSS initial 13. Nach Ausschluss von Kontraindikationen erfolgte eine systemische rt-PA-Thrombolyse im Zeitfenster mit Besserung des NIHSS auf 4 Punkte. Anamnestisch erfolgte 03/2021 extern eine Behandlung mit Diagnose eines Infarkts in der Capsula interna bei geringer Stenose der MCA ipsilateral mit im damaligen MR dokumentiertem älteren lakunären Hirnstamminfarkt. Eine hämostaseologische Abklärung erfolgte ohne Hinweise auf thrombophile Diathese.

In der hiesigen Diagnostik ergaben sich MR-bildgebend postischämische Parenchymdefekte der periventriculären Marklager links, Stammganglien rechts, Pons rechts sowie kontrastmittelaufnehmende punktuelle größtenteils kortikale, teils subkortikale Läsionen links hemisphäriell. Es fielen Kontrastmittelanreicherungen wandständig in der Arteria cerebri media links und im A1-Segment rechts auf. MR-angiographisch zeigten sich zudem multiple kurzstreckige Kaliberschwankungen der linken ACL im kavernösen Gebiet sowie der Arteria cerebri anterior rechts und Arteria cerebri media links passend zu einer zerebralen Vaskulitis.

Eine DSA bestätigte den MR-Befund. Es zeigte sich ein entzündliches Liquorsyndrom mit 204 Leukozyten/µl, Schrankenstörung und normalem Laktatwert sowie Nachweis eines erhöhten CXCL13. Serologisch ergaben sich positive Befunde für HIV-1 sowie Luesserologie mit positivem Suchtest (TPPA), Kontrolltest (CMT) und positiver Bestätigung im IgG- sowie Igm-Immunoblot eine akute Luesinfektion nachweisend. Es ergaben sich negative Befunde für Tbc, Humane Herpesviren, Gonorrhö und Borrelien. Somit ließ sich die Diagnose einer Neurolues mit Vaskulitis bei HIV-Infektion stellen. Der Patient ließ Fragen bezüglich sexueller Aktivität und Einstellung unbeantwortet.

Zusätzlich fand sich eine positive EBV-PCR im Liquor. Daher erfolgte unter der DD eines primär zerebralen Lymphoms bei HIV eine erweiterte Zusatzdiagnostik (einschließlich Liquor-FACS, Liquorzytologie und Bildgebung), aktuell ließ sich ein solches nicht nachweisen. Letztendlich gehen wir derzeit a.e. von einer Reaktivierung unter Immunsuppression im Rahmen der HIV Infektion aus.

Therapeutisch erfolgte eine intravenöse Therapie mit Ceftriaxon über 14 Tage, bei guter klinischer Besserung und bestehender hochgradiger Immunsuppression im Rahmen der HIV-Infektion erfolgte keine Glukokortikoidmedikation, die Einleitung einer HAART wurde geplant.

Diskussion und Schlussfolgerung: Diese Falldarstellung unterstreicht die diagnostische Relevanz der infektiologischen Zusatzdiagnostik in der Neurologie. Nach einer kontinuierlichen Abnahme der Fallzahlen in Deutschland bis zur Jahrtausendwende kommt es in den letzten Jahrzehnten erneut zu einem Anstieg der in Deutschland erworbenen Fällen mit Lues [1], entsprechend auch zu einem Anstieg der Neuroluesfälle.

Erwähnenswert ist auch eine häufige Koinfektion mit HIV. Auch wenn es sich bei einer Lues-induzierten Vaskulitis um eine typische Manifestation der altbekannten Erkrankung handelt, müssen wir als Neurologen stets neu an diese infektiösen Erkrankungen denken um die Patienten zielgerichtet behandeln zu können.

Referenz: 1. K. Jansen, Syphilis in Deutschland im Jahr 2019 Neuer Höchststand von Infektionen. *Epid Bull* 2020,49,3-13.

212

Analyse des Metabolom-Profiles von VZV-/HSV-Infektion des zentralen Nervensystems

Sandra Nay¹, Frieder Neu², Philipp Schwenkenbecher², Thomas Skripuletz¹, Frank Pessler², Kurt-Wolfram Sühs¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Hannover, Deutschland;

²Medizinische Hochschule Hannover, TWINCORE Zentrum für Experimentelle und Klinische Infektionsforschung, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Herpes simplex-Viren (HSV) und das Varizella-Zoster-Virus (VZV) sind in der gesunden Bevölkerung bei hoher Durchseuchung weit verbreitet. Nach teils asymptomatischer Erstinfektion kommt es zu einer lebenslangen ganglionären Persistenz der Viren. Mit zunehmendem Lebensalter oder auch durch eine Beeinträchtigung des Immunsystems kann es zu einer Virus-Reaktivierung kommen, welche auch das zentrale Nervensystem betreffen kann. Die komplexen pathophysiologischen Vorgänge, die eine Reaktivierung ermöglichen, sind bisher allerdings nur teilweise verstanden.

Ziele: Anknüpfend an vorangegangene Erkenntnisse war das Ziel dieser Arbeit das Verständnis der pathophysiologischen Vorgänge während VZV- und HSV-Infektion des ZNS zu erweitern. Ein verbessertes Verständnis der Pathogenese sowie Identifikation potentieller Biomarker könnte entscheidend dazu beitragen die Diagnose und die Früherkennung von Risikopatienten zu verbessern.

Fragestellung: Welche Veränderungen des Metabolit-Profiles lassen sich im Liquor von Patienten mit VZV- oder HSV-Meningitis identifizieren und gibt es in der Gruppe der VZV-Patienten potentielle Serum-Biomarker um schwere von unkomplizierteren Verläufen abzugrenzen?

Methoden: Prospektiv gesammelte Serum- und Liquorproben wurden einer gerichteten Metabolom-Analyse mittels Massenspektrometrie zugeführt (Biocrates MxP Quant 500kit; Auswertung: MetIDQ und MetaboAnalyst 5.0). Verglichen wurde zunächst das Metabolit-Profil von Patienten mit VZV-Meningitis (n=13) und HSV-Meningitis (n=8) - definiert als Vorhandensein einer Pleozytose, neurologischer Symptome und einem entsprechenden liquordiagnostischen Virusnachweis - mit einer Kontrollkohorte, welche sich aus Patienten mit nicht-infektiösen Cephalgien zusammensetzte (n=20). Um in der VZV-Gruppe potentielle Serum-Biomarker zur Unterscheidung zwischen leichteren und schweren Verläufen aufzudecken, wurden Proben von Patienten mit trigeminaler Zoster-Dermatitis bzw. Zoster Ophthalmicus ohne weitere neurologische Symptome (n=29) mit Proben von Patienten mit VZV-Meningitis (Definition analog zur Liquorgruppe; n=13) verglichen.

Ergebnisse: Die Datensätze der gezielten Liquor-Metabolom-Untersuchung wurden mittels PLS-DA (Partial-Least-Squares-Diskriminanzanalyse) analysiert. Die Kreuzvalidierten PLS-DA-Plots (Abbildung 1) zeigten eine deutliche Trennung zwischen Kontroll-, VZV- und HSV-Gruppe. Für 71 Metaboliten ergaben sich signifikant höhere Konzentrationen in den Virus-Gruppen, wobei sich in der HSV-Gruppe die höchsten Absolutkonzentrationen fanden, was bei fünf Metaboliten ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen VZV- und HSV-Gruppe bedingte. Übereinstimmend mit vorherigen Erkenntnissen weisen die Profile u.a. auf eine Aktivierung verschiedener Aminosäure- (u.a. Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan) und Fettsäure-Stoffwechselwege (u.a. Alpha-Linolensäure) hin.

Bei Untersuchung des Metabolit-Profiles im Serum von VZV-Patientin mit neurologischen Symptomen im Vergleich zu Patienten mit trigeminalem Zoster bzw. Zoster Ophthalmicus ohne weitere neurologische Symptome ergab sich ein signifikanter Konzentrationsunterschied hinsichtlich Trimethylamin-N-oxid, Kynurenin und 3-Indolpropionsäure, wobei darunter Kynurenin als potentieller Serum-Biomarker identifiziert wurde (AUC 0.841; Abbildung 2). Obgleich alle VZV-

Serum-Proben im Vergleich zur Kontroll-Kohorte insgesamt erhöhte Kynurenin-Konzentrationen aufwiesen, zeigte sich interessanterweise innerhalb der VZV-Subgruppen bei Patienten mit neurologischen Symptomen eine geringere Kynurenin-Serum-Konzentration.

Schlussfolgerungen: Die Untersuchung der Liquor-Metabolom-Profile von Patientin mit VZV- und HSV-Reaktivierung im Vergleich zu einer Kontrollkohorte zeigte signifikante Unterschiede zwischen den analysierten Gruppen. Zusätzlich konnte Kynurenin als möglicher Serum-Biomarker für schwere Verläufe von VZV-Reaktivierungen des ZNS identifiziert werden, wobei diese Ergebnisse zukünftig an einer größeren VZV-Kohorte validiert werden müssen.

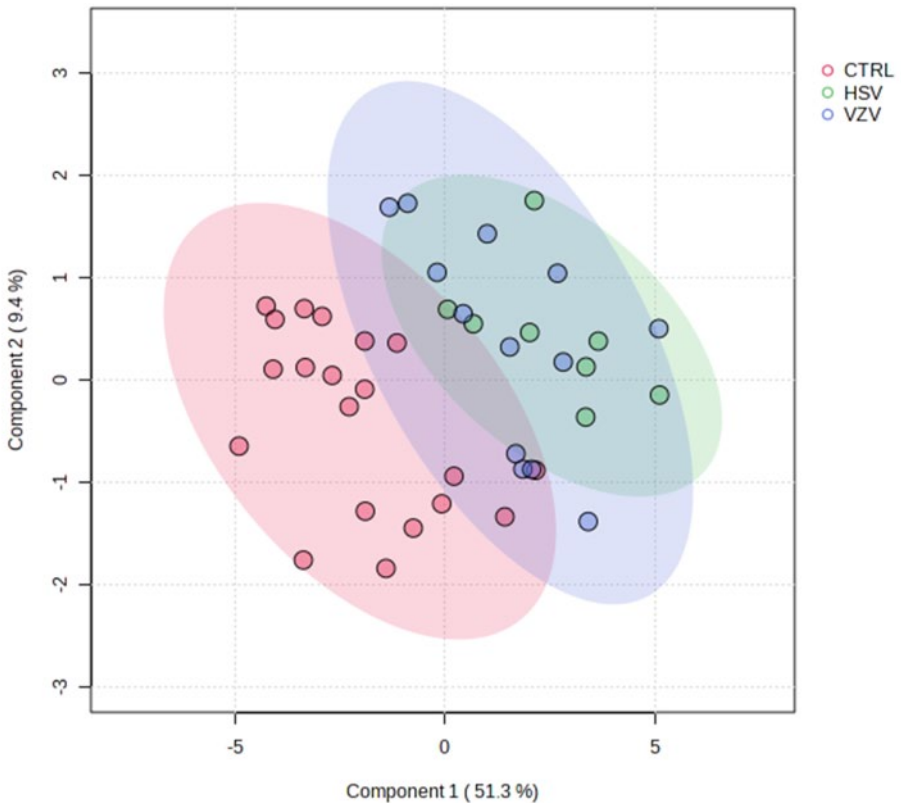


Abbildung 1: PLS-DA Scores-Plot des CSF-Metabolom-Profils von Kontroll(CTRL)-, HSV- und VZV-Gruppe.

Kynurenin

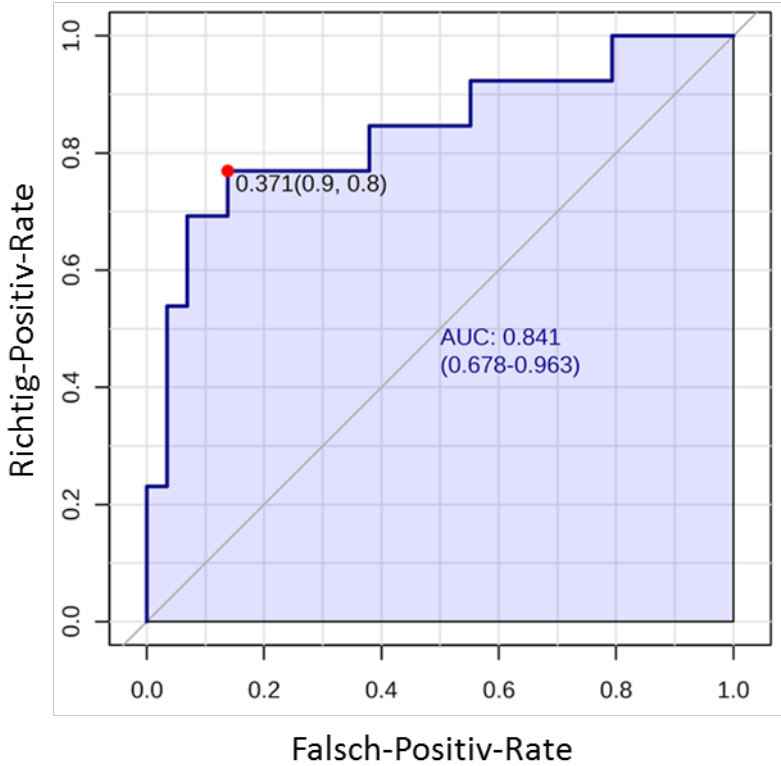


Abbildung 2: Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve) für Serum-Kynurenin.

Finanzierung: Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation; Under Germany's Excellence Strategy - EXC 2155) - Projektnummer 390874280.

244

Metabolom-Analyse im Liquor und Serum von Patienten mit progressiver multifokaler Leukenzephalopathie unter Therapie mit allogenen virusspezifischen T-Zellen

Nora Möhn¹, Lea Grote-Levi¹, Sandra Nay¹, Mieke Luise Saßmann¹, Agnes Bonifacius², Sabine Tischer-Zimmermann², Britta Maecker-Kolhoff³, Sven Schuchardt⁴, Mike P. Wattjes⁵, Günter U. Höglinger⁶, Britta Eiz-Vesper², Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hannover, Deutschland; ⁴Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, Hannover, Deutschland; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ⁶Ludwig-Maximilians-Universität München, Neurologie, München, Deutschland

Hintergrund: Als seltene aber schwerwiegende opportunistische Virusinfektion des Gehirns, führt die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) in vielen Fällen zum Tod. Die Erkrankung wird durch das humane Polyomavirus 2 (HPyV-2) verursacht und betrifft insbesondere Patient*innen mit einer erheblich beeinträchtigten zellulären Immunabwehr. Gerade bei Patient*innen mit einer hämato-onkologischen Grunderkrankung beträgt die Mortalität der PML fast 90 %. Bei aktuell fehlenden zugelassenen Therapieoptionen stellt der Einsatz allogener virusspezifischer T-Zellen eine neue erfolgreiche experimentelle Therapie dar. Weisen die Betroffenen eigene HPyV-2-spezifische T-Zellen im Blut auf, kann bei fehlender Kontraindikation auch der anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab zur Therapie der PML angewendet werden.

Ziele: Mit Hilfe der Metabolom-Analyse sollen möglichst bereits prätherapeutisch prognostische Biomarker im Liquor und Serum von PML-Patient*innen identifiziert werden, mit deren Hilfe das Ansprechen auf eine Therapie mit allogenen virusspezifischen T Zellen bzw. Pembrolizumab vorhergesagt werden kann.

Fragestellung: Lassen sich Therapie-Responder von Non-Respondern anhand ihres Serum- und Liquor-Metabolom-Profiles unterscheiden?

Methoden: Seit 2020 werden PML-Patient*innen an der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover auf Basis individueller Heilversuche mit HLA-teilpassenden allogenen, virusspezifischen T-Zellen von unverwandten oder verwandten Spendern behandelt. Die Patient*innen werden während und nach der Therapie engmaschig klinisch-neurologisch betreut und der Krankheitsverlauf wird bildgebend und liquorchemisch monitoriert. Im Zuge der aktuellen Arbeit wurden Serum- und Liquorproben von 11 Therapie-Respondern (darunter n=6 mit lymphoproliferativer Erkrankung, n=2 mit autoimmuner Erkrankung, n=2 mit einer HIV-Infektion und n=1 mit unklarer Lymphopenie) und 5 Non-Respondern (n=4 mit lymphoproliferativer Erkrankung, n=1 mit Lymphopenie) einer gerichteten Metabolom-Analyse mittels Massenspektrometrie zugeführt (MxP Quant 500 kit, Biocrates Life Science AG; Auswertung: MetIDQ und MetaboAnalyst 5.0). Zusätzlich wurden Proben von zwei Patient*innen, die gut von einer Pembrolizumab-Therapie profitiert hatten, analysiert.

Ergebnisse: Die Datensätze der gezielten Serum-Metabolom-Untersuchung bei Baseline wurden mittels PLS-DA (Partial-Least-Squares-Diskriminanzanalyse) analysiert. Die kreuzvalidierten PLS-DA-Plots (Abbildung 1) zeigten eine deutliche Trennung zwischen den Responder- und Non-Responder-Gruppen. Für 35 Metabolite ergaben sich signifikant höhere Konzentrationen in der Gruppe der Therapie-Responder, während 25 Metabolite in dieser Gruppe signifikant erniedrigt waren. In diesem Zusammenhang konnte Prolin Betain als potentieller Serum-Biomarker identifiziert werden (AUC 1.0; Abbildung 2). Die Analyse des Liquor-Metaboloms vor Therapiebeginn zeigte im Vergleich der beiden Gruppen signifikant erhöhte Werte für Docosahexaensäure (DHA) (p=0.026) und Hypoxanthin (p=0.038) bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen.

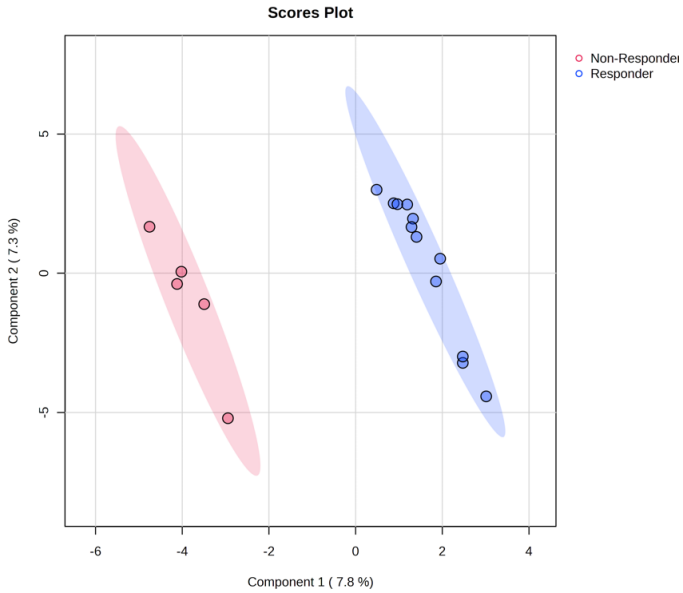


Abbildung 1: Partial-Least-Squares-Diskriminanalyse der Serum-Metabolom-Profile von Therapie-Respondern und Non-Respondern vor Therapiebeginn.

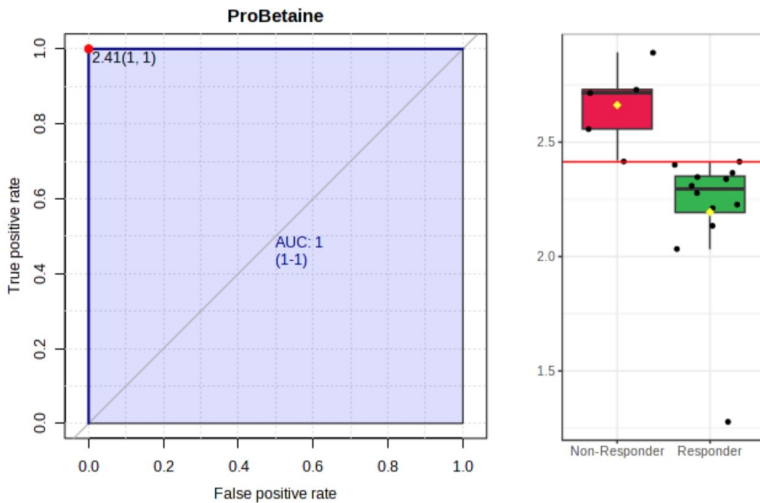


Abbildung 2: Identifikation von Prolin Betain als möglicher prognostischer Biomarker im Serum der Patient*innen vor Therapiebeginn.

Schlussfolgerungen: Mit Hilfe der Applikation allogener virusspezifischer T-Zellen konnten vielversprechende Therapieerfolge bei der PML erzielt werden. Die Untersuchung des Metabolom-Profiles im Serum und Liquor vor Therapiebeginn zeigte signifikante Unterschiede zwischen Therapie-Respondern und Non-Respondern. Als potentieller Serum-Biomarker zur Vorhersage des Therapieansprechens konnte der betainverwandte Metabolit Prolin Betain identifiziert werden.

271

Linksseitige Herdenzephalitis als Folge einer Parvovirus B19 - Infektion im Rahmen einer prolongierten Immunsuppression mit Rituximab

Valerio Campolo¹, Martin Kitzrow¹, [Dietrich Sturm¹](#)

¹Wuppertal, Agaplesion Bethesda Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Wuppertal, Deutschland

Hintergrund und Fragestellung: Parvovirus B19 bedingte Erkrankungen kommen bei Erwachsenen nur selten vor und sind häufig Ausdruck einer endogenen Reaktivierung des Virus, zum Beispiel im Rahmen einer Immunsuppression. Die Schwere und der Verlauf der Erkrankung hängen daher unter anderem vom immunologischen Status der Patient*innen ab.

Die häufigsten klinischen Manifestationen sind dermatologische sowie hämatologische Befunde und Arthritiden. Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems wurde hingegen nur selten beschrieben¹, ein Zusammenhang zu einer Vorbehandlung mit Rituximab fand sich in der Literatur bislang nicht.

Methoden: Kasuistische Darstellung einer Patientin, die aufgrund einer Immunthrombozytopenie (ITP, Erstdiagnose 2010) im Rahmen einer Viertlinien-Therapie mit Rituximab behandelt wurde und eine Parvovirus B19-bedingte Herdenzephalitis entwickelte.

Ergebnisse: Wir präsentieren den Fall einer 61-jährigen Patientin, die aufgrund einer langjährig bekannten ITP rund 10 Monate zuvor eine Behandlung mit Rituximab erhalten hatte. Zuvor war die Patientin bereits mit Dexamethason, Eltrombopag und Romiplostim behandelt worden. Fokal-neurologisch kam es zum Auftreten von mehreren linkschirrig generierten, fokalen epileptischen Anfällen, anteilig mit einer sekundären Generalisation. Auf Basis der liquorchemischen und MR-tomographischen Untersuchungen stellten wir schlussendlich die Diagnose einer linksseitigen Herdenzephalitis, führend im Bereich der Inselregion. Molekularbiologisch war im Liquor cerebrospinalis Parvovirus B19 - DNA mittels PCR-Diagnostik belegbar. Der Nachweis alternativer spezifischer Erreger gelang hingegen nicht. Hämatologisch ließ sich eine anhaltende B-Zell-Depletion nachweisen. Zudem bestand eine Hypogammaglobulinämie. Nach einer initialen bzw. empirisch ausgerichteten antiinfektiven Behandlung erhielt die Patientin nach dem definitiven Erregernachweis eine anti-ödematöse Therapie mit Dexamethason. Im Zuge der zusätzlichen Verabreichung von Levetiracetam und Lacosamid ließ sich eine suffiziente Kontrolle der epileptischen Anfälle erzielen. Bei einer klinischen und elektroenzephalographischen Follow-Up Untersuchung 3 Monaten später bestand eine Restitutio ad integrum.

Schlussfolgerungen:

- Eine akute inflammatorische ZNS-Erkrankung mit dem Parvovirus-B19 ist selten, bei immunsupprimierten Patienten als mögliche Differenzialdiagnose jedoch zu beachten.
- Akute inflammatorische ZNS-Erkrankungen mit dem Parvovirus-B19 können eine Komplikation einer Vorbehandlung mit Rituximab sein.

Quellen:

Barah F, Whiteside S, Batista S, Morris J. Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: a systematic review. Rev Med Virol. 2014 May;24(3):154-68. doi: 10.1002/rmv.1782. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24459081; PMCID: PMC4238837.

Primär isolierte ZNS-Manifestation eines Morbus Whipple mit initialer Fehleinschätzung als Multiple Sklerose

Lena Prediger¹, Christoph Maurer², Markus Naumann¹, Antonios Bayas¹, Sönke Schwarting¹

¹Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland;

²Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Der Morbus Whipple ist eine seltene, chronische und potentiell multisystemische Infektion mit Tropheryma whipplei. Häufig ist ein Befall des Gastrointestinaltraktes, selten eine ZNS-Beteiligung, die oft erst nach langjährigem und ausgedehntem ZNS-Befall neurologische Symptome verursacht. Eine isolierte ZNS-Manifestation ohne intestinale Beteiligung und bei negativer Dünndarmbiopsie ist extrem selten.

Ziele: Wir präsentieren einen Fall, der initial als Multiple Sklerose (MS) klassifiziert wurde, bevor nach intestinaler Manifestation ein Morbus Whipple diagnostiziert wurde.

Fragestellung: Das Ausmaß der differentialdiagnostischen Abklärung bei der MS wird unterschiedlich gehandhabt. Bei initial fehlenden Hinweisen für eine andere Ätiologie sollte das Auftreten untypischer Symptome im Verlauf eine erneute Abklärung nach sich ziehen.

Fallbericht: Wir berichten über eine 53-jährige taubstumme Patientin, die sich im April 2022 mit einer seit wenigen Wochen bestehenden linksseitigen Hemiparese außerhalb unserer Klinik vorgestellt hatte. Zur Abklärung einer kontrastmittelaufnehmenden Läsion periventriculär rechts in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) wurde vor Vorstellung in unserer Klinik eine Hirnbiopsie durchgeführt, die die Verdachtsdiagnose eines Ganglioglioms ergab. Infolge einer weiteren klinischen Verschlechterung erfolgte im Mai 2022 eine Liquordiagnostik mit unauffälliger Grundanalytik (normale Zellzahl, fehlender Nachweis von oligoklonalen Banden) und dreifach positiver Masern-Röteln-Zoster-Antikörper-Reaktion. Bei erneuter klinischer Verschlechterung im Juli 2022 mit linksbetonter sensomotorischer Tetrasymptomatik, sensiblem Querschnitt zervikal sowie Harn- und Stuhlinkontinenz zeigte die MRT des Myelons eine floride zervikale Läsion (HWK 5) und weitere kleine Läsionen thorakal. Die Referenzbefunde (Universitätsklinik Bonn / Göttingen) der Hirnbiopsie beschrieben demyelinisierende Veränderungen. In Anbetracht der MRT-Veränderungen und des klinischen Verlaufs wurde die Diagnose einer MS gestellt. Vor Beginn einer hocheffektiven verlaufsmodifizierenden MS-Therapie waren eine Aktualisierung des Impfschutzes und die Initialisierung einer Chemoprophylaxe bei latenter Tuberkulose geplant.

Ab Oktober 2022 traten rezidivierende gastrointestinale Beschwerden und ein Diabetes insipidus auf. Wiederholte kraniale MRTs ergaben erst eine Auftreibung und T2-Signalalteration der Hypophyse und später eine bilaterale pathologische Signalsteigerung im Hypothalamus, bildmorphologisch vereinbar mit einem zerebralen M. Whipple. Bei endoskopisch zu einem M. Whipple passenden makroskopischem Befund blieben die Histologie und Whipple-PCR der Dünndarmbiopsie negativ. Die erneute Liquordiagnostik im Dezember 2022 ergab neu eine deutliche, vorwiegend lymphozytäre Pleozytose von 77 Leukozyten/µl mit eosinophilen Granulozyten und fehlendem Nachweis von oligoklonalen Banden. Mittels Liquor-PCR wurde DNA von Tropheryma whipplei nachgewiesen. Wir stellten somit die Diagnose eines M. Whipple und begannen eine antibiotische Therapie mit Ceftriaxon für zwei Wochen, gefolgt von Cotrimoxazol. Bei klinisch unverändertem neurologischem Befund zeigte die Liquorkontrolle im Januar 2023 eine rückläufige Pleozytose (53 Leukozyten/µl) und schwach positive identische oligoklonale Banden in Liquor und Serum (Andersson Typ 4).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung: Dieser Fallbericht präsentiert den seltenen Fall eines primären M. Whipple des ZNS, der zunächst als hochaktive MS eingeschätzt wurde. Erst der weitere Verlauf mit gastrointestinalen Symptomen und hypophysärer Störung sowie MRT-Auffälligkeiten der Hypophyse und des Hypothalamus führten zur korrekten Diagnose und Vermeidung einer immunsuppressiven Therapie. Ein atypischer Verlauf nach Diagnosestellung einer MS sollte eine erneute Abklärung nach sich ziehen.

324

Detection and characterization of PML-associated JCPyV propagated in cell culture.Sarah Opala¹, Steffi Silling², Clemens Warnke¹, Finja Schweitzer¹¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Deutschland;²Institute of Virology, National Reference Center for Papilloma- and Polyomaviruses, Faculty of Medicine, University Hospital Cologne, Cologne, Deutschland

Background: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare but frequently fatal demyelinating infection of the brain, caused by JC-Polyomavirus (JCPyV). PML was first observed in patients with haematological malignancies and later in those infected with human immunodeficiency virus (HIV). PML is also being described as an adverse effect of immunosuppressive therapies in immune-mediated diseases, especially in patients treated with natalizumab for multiple sclerosis. PML diagnosis is based on clinical suspicion, magnetic resonance imaging and the detection of JCPyV DNA in the cerebrospinal fluid (CSF). Sensitivity of PCR-based detection assays is limited, and false-negative results may require repeated lumbar punctures or even brain biopsies. To date, no PML-specific treatment has been developed.

Aim and research question: To increase sensitivity of molecular assays for the detection and characterization of JCPyV in clinical samples. We hypothesize that the propagation of JCPyV in cell culture prior to molecular assays for detection and characterization could help to avoid false negative results.

Methods: Urine-derived wildtype and brain biopsy-derived PML-type JCPyV particles from a healthy individual and an HIV-infected PML patient, respectively, were isolated and propagated on 293TT cells. Cell culture supernatant was collected weekly for four weeks post-infection and JCPyV DNA was quantified by real time-PCR. Viral genetic changes in the non-coding control region (NCCR) and major capsid protein (VP1) of the two different JCPyV isolates were identified and analysed by Sanger and next generation sequencing (NGS). Sequences of viral variants before and after propagation in cell culture were compared.

Results: Propagation of wildtype virus from urine and PML-type virus from brain was successful and the viral load increased over time, with urine-derived virus being more efficient. Viral loads of the original samples were 1.29×10^5 IU/mL (urine) and 1.84×10^7 IU/mL (brain biopsy wash out), increasing to 9.70×10^8 IU/mL and of 1.67×10^9 IU/mL four weeks post-293TT-infection, respectively. The viral strain isolated from the urine sample showed conserved archetypal structures, while the JCPyV isolate from brain biopsy showed unique rearrangements of conserved sequence blocks in the NCCR, including deletions, insertions, and overlaps. None of the most PML-associated mutations were found in the VP1 region of PML-derived isolates. Sequences obtained from wildtype and PML-type virus before and after propagation were mostly identical.

Conclusions: Propagation of tissue and urine derived JCPyV in cell culture is possible and the viral sequences appear largely stable over a 4 weeks period. As a next step, CSF samples with low viral copy numbers will be tested to see if pre-amplification in cell culture can help to increase the detection rate for JCPyV DNA in clinical samples with <100 copy numbers per millilitre CSF. A limitation could be that PML-type variants (brain-biopsy or CSF derived) may not infect renal tissue derived 293TT cells with the same efficiency, leading to the requirement of a e.g. brain-derived cell type for cultivation.

357

Zytotoxische Balkenläsion und leichtgradige Liquorpleozytose infolge einer Hantavirus-Infektion – ein Fallbericht

Frederike Straeten¹, Gerd Meyer zu Hörste¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Hantaviren sind umhüllte RNA-Viren und umfassen weltweit 28 pathogene Erregerstämme. Allgemein bekannt ist die klinische Manifestation in Form des hämorrhagischen Fiebers mit renaler Beteiligung oder in Form des kardiopulmonalen Syndroms. Neurologische Manifestationen, wie abnormale zerebrale Bildgebungsbefunde oder liquorchemische Auffälligkeiten, sind bislang nicht allgemein bekannt. Wir berichten über einen Patienten, der infolge einer Hantavirus-Infektion eine transiente zytotoxische Balkenläsion sowie eine leichtgradige Liquorpleozytose entwickelte.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Fallbeschreibung. Der Bericht wurde gemäß der CARE-Checkliste erstellt.

Ergebnisse: Die akute Vorstellung des Patienten erfolgte aufgrund hohen Fiebers, Kopfschmerzen und eines starken allgemeinen Krankheitsgefühls. Laborchemisch lag eine akute Nierenschädigung, ein erhöhtes Procalcitonin und CRP sowie eine leichte Thrombozytopenie vor. Fokalneurologische Defizite bestanden nicht. Liquorchemisch zeigte sich eine leichtgradige, lymphozytäre Pleozytose und die kraniale MR-Tomographie erbrachte eine symmetrisch-ovoiden Läsion des Corpus callosum mit Signalanhebung in den diffusionsgewichteten Sequenzen. Im Verlauf erfolgte der serologische Antikörpernachweis einer aktiven Puumala-Hantavirusinfektion. Die Balkenläsion bildete sich in der Verlaufuntersuchung nach 10 Tagen bis auf eine residuale kleine FLAIR-Läsion nahezu vollständig zurück. Der Patient erholte sich unter symptomatischer Therapie vollständig.

Schlussfolgerungen: Zytotoxische Balkenläsionen (CLCCs) sind in der Regel sekundäre Läsionen, die unter Medikamenteneinnahme, metabolischen Störungen, subarachnoidalen Blutungen oder Infektionen auftreten können. Das klinische Bewusstsein über die häufigen Ätiologien der CLCCs, deren Prognose sowie die Notwendigkeit weiterer diagnostischer Maßnahmen ist für die Einordnung essenziell.

Quellen:

PMID 36601083, date of publication: 2022 Dec 26:

Straeten FA, Meyer Zu Horste G. Cytotoxic corpus callosum lesion and mild CSF pleocytosis during hantavirus infection: a case report. *Ther Adv Neurol Disord.* 2022;15:17562864221144808. doi:10.1177/17562864221144808

363

Post-COVID Patienten zeigen keine spezifische Zytokinsignatur und keine veränderten Cortisolspiegel im Serum – eine Biomarkerstudie

Michael Fleischer¹, Livia Asan¹, Ellen Uslar¹, Fabian Szepanowski¹, Denise Zwanziger², Mark Stettner¹, Christoph Kleinschnitz¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen, Zentrallabor, Essen, Deutschland

Hintergrund: Nach Abklingen der Akutsymptome einer Infektion mit dem Severe Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV 2) werden häufig multiple subjektive neurologisch-psychiatrische Symptome wie zum Beispiel Fatigue, Gedächtnis- und Konzentrationstörungen beklagt, welche als postCOVID-Syndrom zusammengefasst werden. Als zugrundeliegende pathophysiologische Ursachen werden unter anderem eine Dysregulation des Immunsystems mit vermehrte Freisetzung inflammatorischer Zytokine und eine Dysbalance des Hormonsystems kontrovers diskutiert.

Ziele: Hierzu werden die Cytokin- und Cortisolspiegel von Patienten mit postCOVID mit Patienten die nie mit SARS-CoV2 infiziert waren und mit Patienten die an COVID19 erkrankt waren aber keine postCOVID entwickelten verglichen.

Fragestellung: Zeigen Patienten mit neurologisch-psychiatrischen postCOVID Beschwerden ein verändertes Cytokinlevel oder verminderte Serum Cortisolspiegel?

Methoden: Einteilung der Studienpopulation (n=171) in folgende Gruppen: 1. Nie SARS-CoV2 Infektion (n=13), 2. Infektion mit SARS-CoV2, jedoch keine postCOVID Beschwerden (n=34), 3. bereits abgeklungene postCOVID Beschwerden (n=40) und 4. fortbestehende postCOVID Beschwerden (n=91). Der subjektive Schweregrad der postCOVID Beschwerden wurden mit den Cytokinspiegeln von IL-1, IL-6 und TNF-alpha sowie den Cortisolkonzentrationen korreliert. Gruppenvergleiche wurden mittels Kruskal-Wallis-ANOVA durchgeführt.

Ergebnisse: Die Serumlevel der inflammatorischen Cytokine TNF-alpha, IL-1 und IL-6 unterscheiden sich nicht zwischen den Gruppen. Die Serumcortisollevel sind bei Patienten mit anhaltenden postCOVID Beschwerden im Vergleich zu Patienten welche nie eine SARS-CoV-2 Infektion erlitten und Patienten mit stattgehabter Infektion jedoch ohne postCOVID Beschwerden signifikant erhöht ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Die Spiegel inflammatorischer Cytokine unterscheiden sich nicht in den untersuchten Gruppen und scheinen daher in der Pathogenese von postCOVID Symptomen keine Rolle zu spielen. Die in vorausgehenden Arbeiten angenommene reduzierte Cortisolspiegel als Ursache für die Fatiguesymptomatik und die subjektiven kognitiven Defizite konnte nicht bestätigt werden. Eine somatische pathophysiologische Ursache der neuropsychiatrischen Beschwerden konnte nicht nachgewiesen werden, eine funktionelle Ursache der Beschwerden kann in Betracht gezogen werden.

407

Eine seltene infektiöse Schlaganfallgenese

Rea Lum¹, Mike P. Wattjes², Andreas Schäfer³, Markus Cornberg⁴, Kurt-Wolfram Sühs¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie und Endokrinologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Infektion mit Echinococcus granulosus (Hundebandwurm) oder Echinococcus multilocularis (Fuchsbandwurm) führt zum Krankheitsbild der Echinokokkose. Klinisch kann es nach der peroralen Aufnahme der Eier zur Zystenbildung in theoretisch jedem Organ kommen, wobei aber meistens die Leber betroffen ist. Diese Infektionen werden mit Anthelminthika (z. B. Albendazol oder Mebendazol) behandelt.

Ziele: Es soll im Folgenden der Fall einer Patientin aus unserer neurologischen Klinik mit multiplen intrakraniellen Infarzierungen und Blutungen in fast allen intrakraniellen Stromgebieten bei diagnostizierter Echinokokkose mit kardialer, hepatischer und möglicher nephrologischer Beteiligung dargestellt werden. Anhand des Fallbeispiels soll der Blick für seltene ätiologische Ursachen für Hirninfarkte geschärft werden und es soll daran erinnert werden, bei bestimmten klinischen Konstellationen insbesondere bei nachgewiesenen septalen Raumforderungen an das Vorliegen einer Echinokokkose zu denken.

Fragestellung: Mit welchen neurologischen Symptomen präsentierte sich die Patientin, wie war der klinische Verlauf der Erkrankung und welche Diagnostik war zur Etablierung der richtigen Diagnose notwendig? Grundsätzlich: was ist die adäquate bzw. effiziente Therapie?

Ergebnisse: Eine 47-Jährige, syrischstämmige Patientin wurde in unserer Klinik aufgrund von multiplen intrakraniellen Infarzierungen, ICB und SAB bei unklarer linksventrikulärer Raumforderung aufgenommen. In der Bildgebung (cMRT) imponierte multiple Infarzierungen in fast allen intrakraniellen Stromgebieten a.e. embolischer Genese. Des Weiteren zeigte sich eine intrakranielle Blutung von 11 x 18 mm in den Basalganglien links und eine begleitende subarachnoidale

Blutung im Bereich des linken Mediateilinfarktes, sowie geringer ausgeprägt im Bereich der beiden A. cerebri posterior-Teilinfarkte. Bei multiplen intracerebralen Blutungen und Hirnschwellung erfolgte die Anlage einer Sonde links frontal zur Hirndruckmessung, mit gutem postoperativem Ergebnis. In der transösophagealen Echokardiographie stellten sich eine zystische Raumforderung septal, sowie eine mittelschwere Mitralklappeninsuffizienz dar. Auswärts erfolgte eine CT-Thorax/Abdomen, wobei sich Leber-, Milz und Nierenzysten zeigten. Die Verdachtsdiagnose Echinokokkose konnte bei Nachweis von Echinococcus granulosus Antigen und Antikörper bestätigt werden.

Zur weiteren Evaluation der kardialen Beteiligung erfolgte ein Kardio-MRT. Eine operative Resektion der kardialen Echinokokkzyste, die bezog das linksventrikuläre Myokard und den Papillarmuskel der Mitralklappe mit ein, schien zu risikoreich. Vor diesem Hintergrund wurde eine antihelminthische Therapie mit Albendazol 400 mg p.o. 1-0-1 begonnen. Im Anschluss der Behandlung erfolgte die Verlegung der Patientin zur neurologischen Frührehabilitation. Die neurologische Ausfallsymptomatik bildete sich deutlich zurück. Zwischenzeitlich seien keine neu abzugrenzenden Infarktareale aufgetreten.

Es finden regelmäßige laborchemische und sonographische Kontrolle statt. Unter der Therapie mit Albendazol (aktuelle Dosierung 1600 mg p.o. 1-0-1), sowie Dosisboostering durch Cimetidin 400 mg p.o. 1-0-1 zur Erreichung höherer Albendazol-Spiegel zeigte sich bei der letzten Verlaufskontrolle 16 Monate nach Erstvorstellung eine deutliche Regredienz der zystischen Veränderungen.

Schlussfolgerungen: Trotz einiger Hinweise, die an eine Echinokokkose hätten denken lassen können (febrile Temperaturen über mehreren Tagen, Multiorganbefall), handelt es sich um eine ungewöhnliche Genese der Hirninfarkte. Die Echinokokkose ist in unserer geographischen Region eine vergleichsweise seltene Infektion, könnte jedoch in Zukunft aufgrund verstärkter Migrationsbewegungen wieder mehr in den Fokus rücken.

437

Interdisziplinäre Therapieintervention für Patienten mit neurologischer post-COVID Symptomatik

Marion Egger¹, Lena Vogelgesang¹, Judith Reitelbach¹, Klaus Jahn^{1,2}

¹Schön Klinik Bad Aibling, Neurologische Klinik, Bad Aibling, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians Universität, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland

Hintergrund: Die COVID-19 Erkrankung kann auch bei asymptomatischen oder milden Verläufen mit erheblichen längerfristigen Symptomen einhergehen, die zu anhaltenden motorischen, kognitiven und psychischen Beeinträchtigungen führen. Diese werden unter dem Begriff long-/post-COVID zusammengefasst. Rehabilitationsangebote sind bisher nur in geringer Zahl verfügbar und es fehlt an hochwertigen Studien für evidenzbasierte Therapien.

Ziele: Entwicklung und Evaluierung eines interdisziplinären Therapieangebotes für Personen mit post-COVID Symptomatik inklusive neurologischer Beeinträchtigungen.

Fragestellung: Gibt es einen positiven Einfluss der interdisziplinären Therapieintervention auf die physischen und mentalen Beeinträchtigungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Personen mit post-COVID Symptomatik?

Methoden: In die Studie wurden Probanden mit neurologischen Symptomen nach einer COVID-19 Infektion vor ≥ 3 Monaten eingeschlossen. Die Teilnehmer erhielten eine zweiwöchige ambulante Therapieintervention in Gruppen von sechs Personen, welche Nordic Walking, Krafttraining, Moorbäder, Massagen, Entspannungstechniken, kognitives Training, Gleichgewichtstraining, Atemtherapie und neuropsychologische Therapie beinhaltete.

Die Studienvisiten wurden zwei Wochen vor Beginn der Intervention (V1), zu Beginn (V2) und am Ende (V3) der Intervention, sowie zwei (V4) und acht Wochen (V5) nach der Intervention durchgeführt. Sie beinhalteten u.a. Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D-5L), Fatigue (Fatigue Severity Scale-7), Angst und Depression (Hospital Anxiety and Depression Scale), COVID-19 Symptomlast (modified COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screening),

allgemeinen Behinderung (World Health Organization Disability Assessment Schedule-12) und Dyspnoe (modified Medical Research Council Dyspnoea Scale). Zwischen V3 und V5 führten die Patienten ein achtwöchiges digitales Training (CASPAR Health-App) durch.

Ergebnisse: In diese Interimsanalyse wurden 34 Probanden eingeschlossen (58.9 % weiblich, 47.2±16.1 Jahre, Median 220 (156-372) Tage nach der ersten COVID-19 Infektion, zu 97 % keine Hospitalisierung während der Akutinfektion). Tabelle 1 veranschaulicht die signifikante Verbesserung aller Symptome über den Zeitverlauf (mit Ausnahme der Depression). Über den Therapiezeitraum (V2-V3) ergab sich eine signifikante Reduzierung der Angstsymptomatik. Zum Zeitpunkt V1 hatten 82 % eine deutliche Fatigue, 74 % eine Angstproblematik und 53 % depressive Symptome. Bis zum Zeitpunkt V5 hat sich das Vorliegen der Fatigue auf 66 % und der Angst auf 53 % reduziert.

Die Häufigkeit der depressiven Symptome lag nahezu unverändert bei 50 %. Trotz der Steigerung der Lebensqualität lag der Wert zum Zeitpunkt V5 noch deutlich unter dem Wert der allgemeinen deutschen Bevölkerung (0.87±0.17; vgl. Grochtdreis et al. 2019). Die meisten Studienteilnehmer gaben an, von der Intervention und der Gruppenunterstützung profitiert zu haben.

	V1	V2	V3	V4	V5	p-Wert*	Sign. Post-hoc Tests
Lebensqualität	0.63±0.26	0.66±0.25	0.69±0.24	0.72±0.26	0.72±0.23	<.001	/
Fatigue	5.6±1.5	5.4±1.7	4.9±1.9	4.9±1.9	4.6±1.9	.020	/
Angst	10 (7-12)	11 (6-14)	8 (7-11)	9 (6-11)	8 (6-11)	<.001	V2-3, V2-5
Depression	8 (6-9)	8.5 (6-12)	7 (5-10)	7.5 (5-10)	7.5 (5-9)	.177	/
Covid-19 Symptomlast	38.6±16.6	37.5±17.5	35.2±18.6	31.1±18.5	30.2±20.1	<.001	V1-4, V1-5, V2-4
Allgemeine Behinderung	0.42±0.16	0.43±0.18	0.41±0.19	0.37±0.21	0.35±0.20	.002	/
Dyspnoe	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)	0 (0-1)	<.001	V1-5, V2-5

*Friedman Tests mit post-hoc Tests (Bonferroni) zum Vergleich der Daten V1-V5

Tabelle 1 Übersicht über die Outcomeparameter im Zeitverlauf.

Schlussfolgerungen: Trotz der signifikanten Verbesserung in den einzelnen Outcomes war die allgemeine Symptomlast nach Studienabschluss weiterhin hoch. Adaptierte Unterstützungsangebote und spezifische Therapien werden daher dringend benötigt. Studien mit Kontrollgruppe sind notwendig zur Evaluierung des Therapieeffektes.

Akute Herpes simplex-Retinitis als seltene Ursache des Visusverlustes

Rea Lumi¹, Karsten Hufendiek², Florian Wegner¹, Paul Bronzlik³

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Augenheilkunde, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Erkrankungen aus dem neurologischen Formenkreis können sich öfters auch auf das Auge auswirken. Augenbeschwerden können daher wichtig für die Differentialdiagnose sein. Aus diesem Grund ist eine ausführliche augenärztliche Untersuchung für die Diagnosestellung wegweisend.

Ziele: Es soll im Folgenden der Fall einer Patientin aus unserer neurologischen Klinik vorgestellt werden, die bei der Verdachtsdiagnose eines Zentralarterienverschlusses links aufgenommen wurde. Aufgrund des ungewöhnlichen klinischen Verlaufs und einiger diagnostischer Besonderheiten erfolgte die Diagnosestellung einer Herpes simplex-Retinitis in diesem Fall verzögert. Der Patientenfall verdeutlicht das Erfordernis auch seltene ophthalmologische Differentialdiagnosen in der neurologischen Klinik in Betracht zu ziehen.

Fragestellung: Wie war der Krankheitsverlauf und wie konnte die richtige Diagnose gestellt werden?

Methoden: Dargestellt ist eine Fallbeschreibung mit Präsentation des klinischen Verlaufs über insgesamt 19 Tage. Im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurden bei der Patientin verschiedene diagnostische Methoden eingesetzt (u.a. cCT und cMRT-Aufnahmen, Duplexsonographie der Temporalarterien, kardiale Diagnostik inkl. TTE, Langzeit EKG, Fluoreszenzangiographie, Vitrektomie mit Glaskörperprobenentnahme etc.).

Ergebnisse: Eine 81-Jährige Patientin wurde in unserer Klinik bei plötzlichem, schmerzlosen Visusverlust des linken Auges aufgenommen. Zuvor habe die Patientin beidseitige Schläfenkopfschmerzen erlitten, die im Verlauf langsam regrediert seien. Sowohl in der durchgeführten cCT Bildgebung, als auch in der ergänzenden CT Angiographie des Halses ergab sich kein wegweisender Befund. Sowohl duplexsonographisch, als auch laborchemisch bei unauffälligen Infektparametern inkl. CRP und BSG ergab sich kein sicherer Anhalt für eine Riesenzellerarthritis. In der augenärztlichen Untersuchung zeigte sich ein linksseitiges Netzhautödem mit fleck- und streifenförmigen retinalen Blutungen sowie beidseits deutliche hypertoniebedingte Veränderungen der Netzhautgefäße, sodass bei bekanntem Hypertonus und mutmaßlicher Immunkompetenz der initale Verdacht auf einen ggf. auch hypertensiv bedingten Zentralarterienverschluss gestellt wurde. Die geplante augenärztliche Verlaufskontrolle mit retinaler Bildgebung am Folgetag ergab die Arbeitsdiagnose eines links- mehr als rechtsseitigen arteriovenösen retinalen Gefäßverschlusses unbekannter Genese mit Verdacht auf retinale Vaskulitis. Im Verlauf gab die Patientin auch am rechten Auge eine deutliche Visusminderung an und konnte nur noch Handbewegungen wahrnehmen. Aufgrund des klinisch progredienten Befundes sowie der fluoreszenzangiographischen Gefäßleckage bei noch nicht auszuschließendem Verdachts auf eine Vaskulitis als Ursache der Gefäßverschlüsse leiteten wir eine systemische Steroidtherapie ein. Hierunter zeigte sich keine Besserung des Befundes. Daher entschlossen wir uns zu einer diagnostischen Vitrektomie mit Glaskörperprobenentnahme am linken Auge. Die PCR-Untersuchung der Glaskörperprobe zeigte einen Nachweis einer Herpes simplex Virus-Infektion, sodass die Diagnose einer beidseitigen akuten retinalen Nekrose bei Herpes-simplex-Retinitis gestellt wurde. MR-morphologisch ergaben sich keine Zeichen einer Herpes-simplex-Enzephalitis. Unter der systemischen sowie einmalig an beiden Augen intravitreal verabreichten Lokalthherapie mit Aciclovir konnte eine deutliche Regredienz des akut entzündlichen Befundes erreicht werden. Leider zeigten sich im Verlauf nun deutlich ausgeprägte retinalen Nekrosen mit Beteiligung der Makula, sodass bei infauster Visusprognose auf Wunsch der Patientin von einer weiteren intravitrealen Injektionstherapie abgesehen wurde.

Schlussfolgerungen: Die korrekte Diagnose und Einleitung einer antiviralen Therapie bei schwerem beidseitigen Verlauf einer die Makula mitbetreffenden akuten Nekrose im Rahmen einer Herpes-simplex-Retinitis wurden leider verzögert bei initialer Verdachtsdiagnose eines Zentralarterienverschlusses aufgrund des einseitigen Beginns mit akutem Visusverlust. Obwohl eine anschließende beidseitige retinale Beteiligung extrem selten ist, möchten wir anhand des Fallbeispiels die Wichtigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit zur Diagnosesicherung betonen.

523

HIV-assoziierte Polyneuropathien in den verschiedenen Epochen der antiretroviralen Therapie

Tim Berberich¹, Eser Orhan¹, Gabriele Arendt¹

¹Neuro-Centrum Hohenzollernstr., Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Inzidenz und Prävalenz peripher-neurologischer Erkrankungen haben sich in den verschiedenen Epochen der antiretroviralen Therapie von HIV-positiven Patienten verändert. Man unterscheidet folgende Zeitabschnitte: 1987-1996 = Mono- und duale Therapien (Prä-HAART-Ära), 1996-2015 hochaktive antiretrovirale Therapien (HAART) bzw. antiretrovirale Kombinationstherapien (cART), 2015 ff = cART nach den Kriterien der START-Studie = früher Behandlungsbeginn.

Man unterscheidet grundsätzlich Virus-assoziierte und Medikamenten-induzierte Erkrankungen des peripheren Nervensystems.

Ziele/Fragestellung: Es sollten Veränderungen in Präsentation und Häufigkeit von Erkrankungen des peripheren Nervensystems bei HIV-Infizierten erfasst werden.

Methode: Von 1987-2020 wurden in der Neurologischen HIV-Ambulanz des Universitätsklinikums Düsseldorf 1135 Patienten vor Beginn der antiretroviralen Behandlung klinisch-neurologisch und elektroneurographisch untersucht, um Schädigungen des peripheren Nervensystems (PNS) zu erfassen. Ausschlusskriterien waren: schädlicher Alkoholgebrauch, Diabetes mellitus, Vitamin-B-12-Mangel, Chemotherapie bzw. Behandlung mit Isoniazid. Die Informationen wurden anamnestisch erfasst bzw. den Krankenakten und Labordaten entnommen.

Patienten mit subjektiven Beschwerden, klinischen Auffälligkeiten und/oder mindestens 2 auffälligen neurographischen Messwerten wurden der „Neuropathie-Gruppe (NP)“, anamnestisch und klinisch sowie neurographisch unauffällige Infizierte der „Nicht-Neuropathie-Gruppe (NNP)“ zugeordnet.

Ergebnisse: Es fanden sich 258 NP- und 877 NNP-Patienten. Alter, Dauer der HIV-Infektion und der CD4+-Zellnadir erhöhten die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Neuropathie. Geschlecht, aktuelle CD4+-Zellzahl und Viruslast hatten keinen Einfluß. Die als „D-Drugs“ bezeichneten antiretroviralen Substanzen (nukleosidale Hemmer der Reversen Transkriptase = ddI und ddC) mit bekannten neurotoxischen Nebenwirkungen wurden bei NP-Patienten nicht eingesetzt und hatten daher in der Analyse einen statistisch gesehen „protektiven“ Effekt; sie werden nicht mehr eingesetzt. Die Häufigkeit von Neuropathien stieg von der Prä-HAART-Ära über die HAART-Ära bis zur Einführung der Integrasehemmer 2007, einer rasch und intensiv wirksamen Medikamentengruppe, stetig an, eine Tendenz, die in den Jahren nach 2015 endete, da die moderne antiretrovirale Kombinationstherapie bereits bei Erfassung der HIV-Infektion unabhängig von der CD4+-Zellzahl einsetzt.

Schlußfolgerungen: Die antiretrovirale Therapie hat einen direkten Einfluß auf die Affektion des PNS bei HIV-Infizierten. Therapienebenwirkungen waren durch Screeninguntersuchungen zu minimieren. Durch veränderte Kriterien für den Therapiebeginn sind Erkrankungen des PNS zahlenmäßig kaum noch relevant.

Lyme neuroborreliosis: An unusual case with extensive (peri) vasculitis of the middle cerebral artery

Louisa Lehner¹, Carla Palleis¹, Robert Forbrig², Stefanie Quach³, Nathalie Albert⁴, Matthias Brendel⁴, Florian Schöberl¹, Andreas Straube¹

¹University Hospital, LMU Munich, Department of Neurology, München, Deutschland; ²University Hospital, LMU Munich, Institute of Neuroradiology, München, Deutschland; ³University Hospital, LMU Munich, Department of Neurosurgery, München, Deutschland; ⁴University Hospital, LMU Munich, Department of Nuclear Medicine, München, Deutschland

Background: Lyme disease is a tick-borne infection caused by gram-negative spirochetes, *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Lyme neuroborreliosis (LNB) is reported in approximately 10 % of patients with Lyme disease. In rare cases, LNB might yield cerebrovascular complications. Here, we report a patient with extensive cerebral large vessel (peri)vasculitis as neurological manifestation of LNB without typical symptoms of Lyme disease.

Case report: A 56-year-old man presented with a 4-week history of persistent headache and progressive spatial and temporal disorientation. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed basal meningitis with rapidly progressing frontotemporoinular edema (Figure 1A) and distinct (peri)vascular contrast enhancement of the proximal middle cerebral artery, more pronounced on the right (Figure 1B). Transcranial ultrasound confirmed segmental arterial stenosis of the medial cerebral arteries. [¹⁸F]GE-180 microglia positron emission tomography (PET) showed frontotemporoinular signal more pronounced on the right (Figure 1C). [¹⁸F]FET amino acid PET demonstrated low tracer uptake, suggesting an inflammatory process. Cerebrospinal fluid (CSF) showed lymphomonocytosis (243/μl), intrathecal anti-Borrelia IgM (CSF/serum index = 15.65, normal < 1.5) and anti-Borrelia IgG (CSF/serum index = 6.5, normal < 1.5). CXCL13 was elevated to 29.2 pg/ml (normal < 10 pg/ml). Main differential diagnoses of neurotuberculosis and perivascular CNS lymphoma were ruled out by biopsy and Quantiferon enzyme-linked immunosorbent assay.

Treatment with ceftriaxone 4g daily for 28 days, 5-day cortisone pulse therapy with 1g methylprednisolone per day and oral tapering and nimodipine for three months was started. Follow-up MRIs with magnetic resonance angiography revealed stepwise remission of edema and (peri)vascular contrast enhancement. Values of CSF cell count, protein, and anti-CXCL13 dropped during treatment. Clinically, treatment led to a rapid and full recovery.

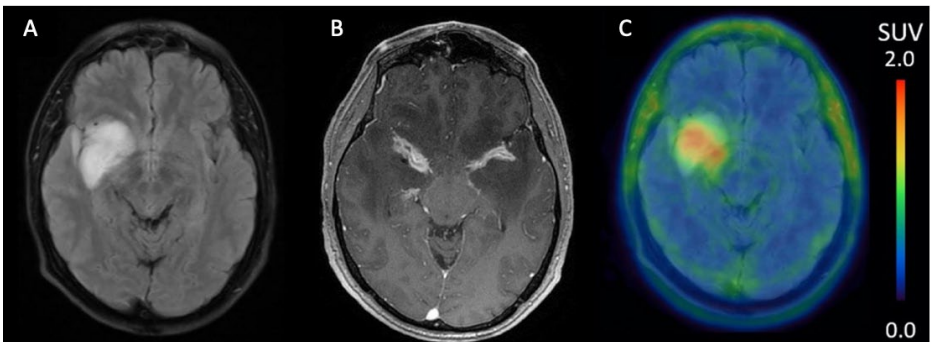


Figure 1. Brain MRI 4 weeks after symptom onset showed right-sided frontotemporoinular edema (axial T2-weighted turbo spin-echo sequence) (A). Brain MRI 5 weeks after symptom onset showed basal meningitis with bilateral perivascular contrast enhancement (axial T1-weighted fast spoiled gradient-echo sequences) (B). Axial microglia PET with [¹⁸F]GE-180 showed intense frontotemporoinular signal on the right (C). SUV, standardized uptake value.

Conclusion: Neuroborreliosis is an important differential diagnosis in patients presenting with CNS large vessel (peri)vasculitis and tumefactive contrast-enhancing brain lesions, mimicking perivascular CNS lymphoma or neurotuberculosis as main neuroradiological differential diagnoses. Vasculopathy and cerebrovascular events are rare in neuroborreliosis but should be considered, especially in endemic areas. In line with preexisting case series and single case reports, prognosis of our patient was excellent after antibiotic treatment and additional immunosuppression.

582

Progressive multifokale Leukenzephalopathie in Abwesenheit von offensichtlicher Immunsuppression

Varun Jain¹, Hannah Branstetter¹, Matthew Vasquez¹, Gabriel Swords¹, Sina Aghili-Mehrizi¹, John Rees¹, Marie Rivera-Zengotita², Mayra Montalvo¹, Miguel Chuquilin³, Addie Patterson¹, [Torge Remppe](#)¹

¹University of Florida, Dept of Neurology, Gainesville, United States; ²University of Florida, Dept of Pathology, Gainesville, United States; ³University of Florida, Dept of Radiology, Gainesville, United States

Hintergrund: Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine durch den humanen Polyomavirus 2 (HPyV2) verursachte Erkrankung des Zentralnervensystems, die in der Regel im Rahmen einer ausgeprägten Immundefizienz auftritt. PML in immunkompetenten Patienten wird als äußerst selten angesehen, wurde aber in mehreren Fallberichten und -serien beschrieben. Prävalenz, Häufigkeit und Prognose einer PML Erkrankung in Abwesenheit einer offensichtlichen Immunsuppression sind weitgehend unbekannt.

Ziel: Erfassung der Häufigkeit und der klinischen Charakteristika der PML in Abwesenheit von offensichtlicher Immunsuppression an der University of Florida.

Methoden: Monozentrische retrospektive Analyse aller PML ICD10-Codes (A81.2) an der University of Florida. Nur Fälle einer klinisch oder histologisch definitiven PML wurden eingeschlossen. PML in Abwesenheit von offensichtlicher Immunsuppression wurde definiert als Abwesenheit von 1) Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), 2) malignen hämatologischen Erkrankungen, 3) immunmodulierender und -suppressiver Medikation und 4) Autoimmunerkrankungen mit bekanntem PML-Risiko (Sarkoidose, systemischer Lupus erythematodes).

Ergebnisse: Von 52 identifizierten Patienten mit ICD10-Code A81.2 erfüllten 17 Fälle die diagnostischen Kriterien einer klinisch oder histologisch definitiven PML. Eine offensichtliche Immunsuppression wurde in 15/17 (88,2 %) Fällen identifiziert (10/17 (58,8 %): HIV; 5/17 (29,4 %): immunmodulierende und -suppressive Medikation). 2/17 (11,8 %) Fälle waren vereinbar mit PML in Abwesenheit von offensichtlicher Immunsuppression. Mögliche beitragende Faktoren waren eine leichte Hypogammaglobulinämie M (39 mg/dL; Patient 1) und ein signifikanter Alkoholkonsum ohne Vorliegen einer nachweisbaren Leberschädigung (Patient 2).

Schlussfolgerungen: PML in Abwesenheit von offensichtlicher Immunsuppression könnte häufiger sein als weitgehend angenommen. Eine PML Diagnose sollte erwogen werden, wenn klinische und radiographische Befunde vereinbar mit einer PML sind.

Reise-assoziierte Dengue-Enzephalitis mit Primärmanifestation eines Status epilepticus: ein Fallbericht

Nora van Wickeren¹, Ehab Eid¹, Katharina T. Sitter¹, Markus Bauswein², Martin Gabriel³, Andre Bredthauer¹, Felix Schlachetzki¹, Ralf Linker^{1,4}, David Olmes^{1,4}

¹medbo Bezirksklinikum Regensburg, Klinik für Neurologie der Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland;

²Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Mikrobiologie und Hygiene Regensburg, Regensburg, Deutschland; ³Bernhard-

Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Die Dengue-Enzephalitis als primäre Manifestation einer akuten Infektion ist eine in Deutschland seltene Erkrankung bei Reiserückkehrern aus Südostasien. In Dengue-Endemiegebieten werden zahlreiche klinische Manifestationen (asymptomatische Infektion bis hin zu lebensbedrohlichem hämorrhagischem Fieber und Dengue-Schock-Syndrom sowie enzephalopathische und enzephalitische Verläufe) berichtet. Bei Reiserückkehrern mit unklarem Fieber sollte u.a. an Dengue-Fieber gedacht werden. Da einige Dengue-Verläufe mit neurologischen Symptomen einhergehen, sollte bei Reiserückkehrern auch eine neurologische Dengue-Beteiligung bedacht werden.

Fallbeschreibung: Ein 40-jähriger männlicher Patient stellte sich nach Reiserückkehr aus Kambodscha mit einem enzephalitischen Syndrom in der Notaufnahme vor. Seit einigen Tagen hatte er Symptome eines grippalen Infektes. Bei Vorstellung bestand eine fluktuierende Vigilanz, Desorientiertheit und Fremdaggressivität. Die initiale Liquor-Diagnostik erbrachte eine lymphozytäre Pleozytose (29 Leukozyten/ μL) mit Schrankenstörung ohne intrathekale Immunglobulin-Synthese bei normwertigen Glucose- und Lactat-Werten.

Wir begannen eine kalkulierte Therapie mit Ceftriaxon und Aciclovir. Am 3. Tag entwickelte der Patient einen konvulsiven Status epilepticus, welcher erst mittels Intubationsnarkose durchbrochen werden konnte. Bei einer erneuten Liquorpunktion ergab sich eine intrathekale IgM-Synthese. Die Erreger- und Autoimmundiagnostik in Serum und Liquor (HHV 1-6, FSME, Enteroviren, Borna-Virus, Borrelien, Meningo-/Pneumokokken, Listerien, antineuronale Antikörper) war unauffällig bzw. nicht wegweisend. Die cMRT zeigte sich unauffällig. Wir erweiterten die Diagnostik um sexuell übertragbare Erreger (Lues und HIV) sowie tropische Erkrankungen (Malaria, Nipah-, Chikungunya-, West-Nil-, Japanische-Enzephalitis-Virus, Leptospiren, Rickettsien und Schistosomiasis), welche unauffällig blieben.

Im Dengue-Virus-Schnelltest waren im Serum NS1-Antigen und IgM-Antikörper nachweisbar. Zudem gelang mittels RT-PCR der Nachweis von Dengue-Virus-RNA im Serum und Liquor, sodass eine Dengue-Enzephalitis diagnostiziert wurde. Im weiteren Intensivverlauf kam es zu einer selbstlimitierenden Thrombozytopenie auf 67.000/ μL sowie steigenden Leberwerte im Rahmen der Dengue-Erkrankung. Nach Extubation am 8. Tag bot der Patient eine deutliche psychomotorische Verlangsamung mit kognitiven Einschränkungen. In der neuropsychologischen Testung zeigten sich diese in einer Leistungsminde rung der verbalen Fähigkeiten (insbesondere links frontal mit einer links temporo-frontalen Diskonnektion). Im EEG ließen sich hingegen rechtsbetonte mittelschwere diffuse kortikale Verlangsamungen darstellen. Wir konnten den Patienten am 21. Tag in die stationäre Rehaklinik entlassen. Der weitere Verlauf dort gestaltete sich komplikationslos.

Schlussfolgerung: Unser Fall unterstreicht die Notwendigkeit der Reiseanamnese bei unklaren Enzephalitiden. Während durch die Reisebeschränkungen in der Covid-19 Pandemie die Inzidenzen dieser Infektionskrankheiten in Deutschland rückläufig waren, ist ein erneuter Anstieg nach Aufhebung der Reisebeschränkungen wieder zu erwarten. Bei meningitischen und enzephalitischen Syndromen nach Reiserückkehr sollte eine an die in den Herkunftsländern bestehende Infektionslage angepasste Diagnostik erfolgen.

626

Foudroyanter Verlauf einer sinugenen Meningitis durch *Streptococcus intermedius*

Ilona Szabo¹, Joachim Röther¹, Till Illies², Jan Philipp Buschmann¹, Hartmut Koch³

¹AK Altona, Abteilung für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²AK Altona, Abteilung für Neuroradiologie, Hamburg, Deutschland; ³AK Altona, Abteilung für HNO, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die bakterielle Meningitis ist ein zeitkritischer Notfall und muss so schnell wie möglich kalkuliert antibiotisch behandelt werden. Diagnostisch wegweisend sind die klinischen Symptome und die Liquoruntersuchung. Wir berichten vom Krankheitsverlauf eines Patienten, bei dem innerhalb von wenigen Stunden nach initialer Vorstellung ein kritischer Anstieg des intrakraniellen Drucks zum zerebralen Perfusionsausfall führte.

Ziele: Erkennen eines foudroyanten Verlaufs einer bakteriellen Meningitis – prozedurale, diagnostische und therapeutische Implikationen

Fallvorstellung: Ein 52-jähriger Patient wurde notfallmäßig mit Schlaganfallverdacht durch den Rettungsdienst in der Notaufnahme unseres Hauses vorgestellt. Der Patient verursachte zweieinhalb Stunden zuvor einen PKW- Unfall und wurde zunächst zur Bestimmung des Blutethanols auf die Polizeiwache begleitet. Die Beamten verständigten den RTW, weil der Patient eine Fallneigung und Orientierungsstörung aufwies. Bei Vorstellung bestand ein meningitisches Syndrom, eine Anisokorie und Bulbusfehlstellung, sowie linksseitige Parese und Koordinationsstörung.

Der Patient berichtete von einer seit mehreren Wochen bestehenden fluktuierenden Sehstörung mit frontalen Kopfschmerzen, linksseitiger Schwäche und Konzentrationsstörung. Es erfolgte eine multimodale CT-Bildgebung (10:33), die einen beginnenden Liquoraufstau mit Spiegelbildung in den Vorderhörnern der Seitenventrikel zeigte. Parallel erfolgte die Abnahme von Blutkulturen, Dexamethasongabe, kalkulierte antiinfektive Therapie und Lumbalpunktion mit Nachweis einer bakteriellen Meningitis (Zz 21.000, Eiweiß 4 g/l, Laktat 20 mmol/l, Glucose <1 mg/dl) und einem erhöhten Liquoröffnungsdruck >50 cm H₂O. Im Verlauf wurde *Streptococcus intermedius* als Erreger bestimmt.

Bei Pansinusitis und Nachweis eines knöchernen Schädelbasisdefekts erfolgte eine sofortige operative Sanierung des Infektfokus seitens der HNO-Abteilung. Unmittelbar nach Ende der HNO Operation fielen beidseits weite lichtstarre Pupillen auf. Die erneute CT- Bildgebung (16:03) zeigte eine geringe Zunahme des vorbestehenden Liquoraufstaus mit verstrichenen Hirnfurchen ohne uncale Einklemmung. Eine transependymale Liquordiapedese als Zeichen eines akuten Aufstaus war nicht zu sehen. CT-Angiographisch, sowie in der Perfusionsstudie zeigte sich das Bild eines intrakraniellen Kreislaufstillstandes. Bei der notfallmäßigen Anlage einer externen Ventrikeldrainage entleerte sich Pus bei einem Liquoröffnungsdruck von > 70 cm H₂O. Der Patient verstarb am Folgetag. Nach mutmaßlichem Patientenwillen sollte eine Organspende stattfinden, sodass die organprotektive Behandlung in den zwei Folgetagen fortgesetzt wurde.

Beurteilung: er foudroyante Verlauf einer bakteriellen Meningitis mit letaler Hirndruckerhöhung ist selten. Auch bei diskreten Hinweisen auf eine Liquorzirkulationsstörung muss eine kritische intrakranielle Druckerhöhung in Erwägung gezogen werden. Bei Verschlechterung der Bewusstseinslage sollte die Anlage einer externen Ventrikeldrainage (EVD) erfolgen. Die HNO-ärztliche Sanierung sollte zügig erfolgen, ist aber nicht zeitkritisch.

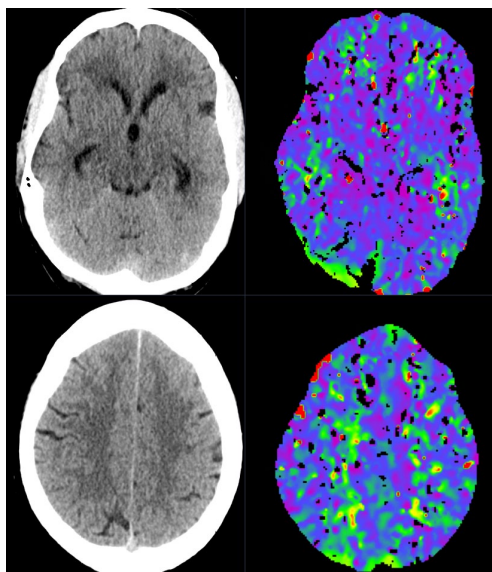
Schlussfolgerungen:

Das CCT ist kein Manometer!

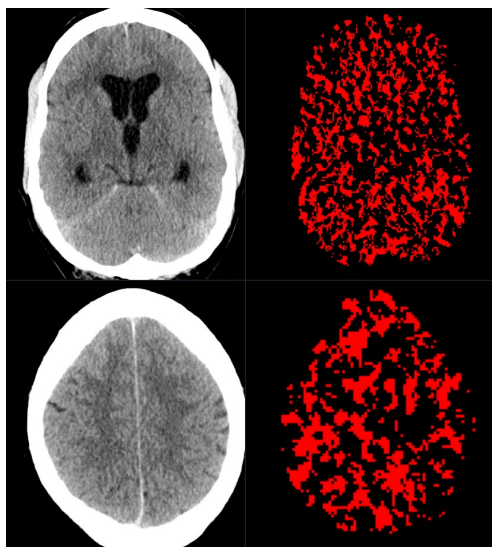
Wenn eine Liquorpunktion vorgenommen wird, sollte immer der Liquoröffnungsdruck gemessen werden.

Bei stark erhöhtem Liquoröffnungsdruck muss eine EVD Anlage erwogen werden.

Im vorliegenden Fall hätte die EVD Anlage vor der HNO-Operation erfolgen sollen. Ob dies den foudroyanten Verlauf verhindert hätte, ist zweifelhaft.-



CCT und CT-Perfusion (time to max) um 10:33: Geringer Liquoraufstau mit kleineren Spiegelbildungen in den Hinterhörnern; Sulci subkortikal einsehbar, CTP und CTA normal, Pansinusitis.



CCT und CT-Perfusion (time to max) um 16:03: Geringe Zunahme eines vorbestehenden Liquoraufstaus mit verstrichenen Hirnfurchen, keine Hirnstammeinklemmung. Bild eines intrakraniellen Kreislaufstillstandes.

Demenzen

65

Einfluss von Luminanz und Kontrast auf das Wiedererkennen von Bildern: Evaluation eines neuentwickelten, lernpotential-orientierten Gedächtnistests zur Frühdiagnostik der Alzheimer-Demenz

Ingo Uttner¹, Francisco Javier Herrera Angeles¹, Jill Holbrook¹, Dörte Polivka¹, Sarah Jesse¹, Olivia Küster¹
¹Universitätsklinikum Ulm, Neurologische Klinik, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Neue, auf eine kausale Behandlung der Alzheimer-Demenz (AD) gerichtete Therapien rücken die Relevanz von Früherkennungsverfahren immer stärker in den Vordergrund. Zentral ist weiterhin die neuropsychologische Untersuchung, die problemlos verfügbar, kaum belastend und kostensparend ist. Als besonders geeignet hat sich der „Testing the Limits (TtL)“-Ansatz erwiesen, der eine direkte Erfassung der bei AD schon sehr früh verminderten kognitiven Reserve erlaubt. Mit einer Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 80 % differenziert das von uns bislang eingesetzte TtL-Paradigma, ein visueller Gedächtnistest, schon jetzt sehr zuverlässig zwischen Demenzverdächtigen, Depressiven und gesunden Älteren, allerdings ist zu vermuten, dass sich die Trennschärfe durch Variation von Auflösung und Helligkeit der Bilder noch steigern lässt. So zeigen sich schon im präklinischen Stadium der AD signifikante Beeinträchtigungen in der Kontrastwahrnehmung, mit der Folge, dass unscharfe oder abgedunkelte Bilder besonders schlecht erkannt werden. Da sich die visuelle Einkodierung von Personen mit beginnender AD infolge der progredienten Schädigung der für die bewusste Erinnerung („recollection“) relevanten mesiotemporalen Hirnstrukturen immer stärker von einer elaboriert-tiefenbezogenen zu einer rein perceptiven Analyse von Oberflächenmerkmalen („familiarity“) verschiebt, ist zu erwarten, dass die Anzahl an Wiedererkennungseffekten bei entsprechender Stimulusmaskierung während des Lernens deutlich ansteigt.

Fragestellung: Um dies zu untersuchen, haben wir angelehnt an unser bisheriges TtL-Paradigma eine Testversion entwickelt, die erstmals eine systematische Variation von Luminanz und Kontrast erlaubt.

Methoden: Das Verfahren besteht aus einem Prä- und zwei Posttests und nutzt als Stimuli an einem PC präsentierte, comicartige Schwarzweiß-Bilder. Jeder Subtest umfasst eine Lern- und eine Wiedererkennungseinheit, die neben den 20 Lernvorlagen 60 Distraktorbilder enthält. 40 Distraktoren unterscheiden sich von den targets nur durch den Handlungsgang. Die explizite Anweisung im zweiten Testdurchgang, diesen während der Vorgabe der Lernvorlagen laut zu verbalisieren, dient dazu, die Probanden die für die elaborierte Einkodierung der targets notwendige Strategie zu vermitteln. Die Präsentationsdauer beträgt bei den Lernvorlagen jeweils 15 Sekunden, die Wiedererkennung erfolgt ohne Zeitlimit. Als Maß der kognitiven Plastizität wird die Anzahl an Wiedererkennungsfehlern in Posttest 1 und Posttest 2 herangezogen. Präsentiert werden die Bilder in der Einkodierungsphase der drei Subtests jeweils in der optimal hellen und konturierten Originalform.

Bei der Wiedererkennung kommen drei Varianten zum Einsatz, mit der jeweils 20 AD-Patienten und 20 Kontrollpersonen (davon 10 Personen mit depressiver Symptomatik), untersucht werden:

- Eine Version, bei der in allen drei Testeinheiten hinsichtlich Luminanz und Kontur unveränderte Stimuli präsentiert werden,
- Eine Fassung mit jeweils mittelgradig unscharfen, aber kontrastreichen Bildern sowie (c) ein Set bestehend aus Stimuli mit konstant mittlerem Kontrast, jedoch klarer Konturierung.

Die Zuweisung der Versionen zu den Probanden erfolgt randomisiert nach Gruppenzugehörigkeit (AD vs. KG). Bislang konnten wir 9 AD-Patienten im Alter von 60-89 Jahren (range MMST 24-29) und 4 Kontrollpersonen (ranges: Alter 72-84 Jahre, MMST: 26-30), davon 3 mit depressiver Symptomatik, in die Studie einschließen, weitere Personen werden konsekutiv untersucht.

Ergebnisse: Den bislang vorliegenden Daten zufolge zeigen die Kontrollpersonen mit Fehler-Medianen von 24.5, 21.5 und 24.5 Fehlern erwartungskonform bessere Wiedererkennungslleistungen als die AD-Patienten, denen in den drei Testeinheiten im Median 29, 28 und 24 Fehler unterliefen.

Interessanterweise schien eine verminderte Luminanz in der Wiedererkennungsphase die Rekognitionsleistungen der AD-Patienten eher zu verbessern (Fehler-Mediane Durchgang 1-3: 33/34/35 unter optimalen Bedingungen vs. 25.5/20.5/23.5 abgedunkelt), allerdings basiert der Vergleich derzeit lediglich auf 3 vs. 4 Patienten.

Schlussfolgerungen: Die aktuell laufende Studie liefert einen wichtigen Beitrag zur bislang kaum adressierten Frage, wie visuelle Stimuli gestaltet sein müssen, um bestmögliche Trennschärfe zu erzielen.

133

Longitudinale Dynamik von Neurofilament light im Liquor und Plasma bei der familiären Alzheimer-Erkrankung

[Anna Hofmann](#)¹, Lisa Häslér¹, Oliver Preische¹, Susanne Gräber-Sultan¹, Ulrike Obermüller¹, Jonathan Vöglein², Johannes Levin², Christoph Laske³, Stephanie Schultz⁴, Mathias Jucker¹, Dominantly Inherited Alzheimer Network <https://Dian.Wustl.Edu/>⁵

¹Hertie-Institut für Klinische Hirnforschung, Tübingen, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, München, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Tübingen, Deutschland; ⁴Harvard University, Cambridge, United States; ⁵Washington University, St. Louis, United States

Hintergrund: Krankheitsmodifizierende Behandlungsansätze für die Alzheimer-Krankheit (AD) sind wahrscheinlich am wirksamsten, wenn diese im präsymptomatischen Stadium eingesetzt werden. Zunehmend werden hierbei fluide, insbesondere Blut-basierte Biomarker verwendet, um den Therapieerfolg zu überprüfen. Als besonders vielversprechend gilt das Protein Neurofilament-Leichtkette (NFL). Wir berichteten in der Vergangenheit¹, dass Serum-NFL bereits in der präsymptomatischen Phase der familiären (autosomal-dominant vererbten) AD (fAD) ansteigt, und die intraindividuelle Änderungsrate (sog. *rate of change*) von NFL verglichen mit cross-sektionalen Werten einen früheren Prädiktor für den Beginn der fAD-Symptome darstellt.

Ziele: Ziel der vorliegenden Studie war es, diese ersten Erkenntnisse in einer größeren Kohorte sowie anhand vollständig longitudinaler Datensätze, nicht nur für Plasma, sondern erstmals auch für Liquor, zu bestätigen und weiter zu entwickeln.

Methoden: Es wurden Teilnehmer der *Dominantly Inherited Alzheimer Network* (DIAN)-Kohorte mit übereinstimmenden cross-sektionalen und longitudinalen Liquor- (n = 962) sowie Plasmaproben (n = 1294) untersucht. Die NFL-Messungen wurden auf der SIMOA-Plattform unter Verwendung kommerziell erhältlicher Assay-Kits durchgeführt. Zunächst wurde der Einfluss systemischer Faktoren (Alter und Body-Mass-Index = BMI) auf die beobachtete Variation der interindividuellen Liquor- und Plasma-NFL-Konzentrationen untersucht. Hierbei dienten Familienmitglieder, die keine Mutationsträger waren, als Kontrollgruppe. Ferner bestimmten wir unter Verwendung des sog.

EYO (*Estimated Years to symptom Onset*)-Konzepts sowie zuvor beschriebener Methoden¹ den Zeitpunkt im Krankheitsverlauf, zu welchem die cross-sektionalen und longitudinalen Liquor- sowie Plasma-NFL-Konzentrationen der Mutationsträger im Vergleich zu jenen der Kontrollen nach Adjustierung für Alter und BMI signifikant anstiegen.

Ergebnisse: Unsere Ergebnisse ergaben, bezogen sowohl auf cross-sektionale Werte als auch die intraindividuelle Änderungsrate, grundsätzlich eine enge Korrelation von Liquor- und Plasma-NFL-Werten bei Mutationsträgern und Kontrollen.

Bezüglich der Kontrollen persistierte jedoch, auch nach Korrektur für Alter und BMI, eine noch unerklärte Variation dieser Korrelation. Außerdem wurde in dieser Gruppe eine Abnahme der NFL-Plasma/Liquor-Ratio mit steigendem Alter (und nach BMI-Korrektur) festgestellt. Die Diskrimination von Mutationsträgern und Kontrollen anhand der NFL-Konzentration

gelang im Plasma und Liquor gleichermaßen gut und war auf Gruppenebene je nach Modellierung (cross-sektional oder über die intraindividuelle Änderungsrate, i.e. longitudinal; jeweils korrigiert für Alter und BMI) bereits 15 bis 20 Jahre vor dem erwarteten Ausbruch der Erkrankung möglich.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse unterstützen Plasma-, äquivalent zu Liquor-NfL, als klinisch nützlichen Marker, um die beginnende Neurodegeneration bei fAD zu detektieren sowie longitudinal zu verfolgen. Dies hat potenziell ebenfalls für die sporadische AD große, praktische Relevanz, angesichts des in naher Zukunft auch in Europa erwarteten Einsatzes verlaufsmodifizierend sowie evtl. präventiv wirksamer Medikamente. Die systemischen Faktoren, welche die physiologischen NfL-Werte im Blut beeinflussen, sollten allerdings noch in zukünftigen Studien untersucht werden, um die individuelle Interpretation dieses Biomarkers weiter zu verbessern.

¹Preishe et al., 2019, *Nature medicine*

167

DemTectEar: Adaption des DemTectA für Menschen mit Hörverlust

Isabell Ballasch¹, Judith Reichenberger¹, Elke Kalbe¹, Josef Kessler^{1, 2}

¹Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland; ²Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Gegenwärtig ist der Hörverlust in den Fokus der Demenzforschung gerückt und demzufolge auch die kognitiven Screening-Instrumente zur Erfassung von Leistungseinbußen. Ein Hörverlust im mittleren Lebensalter ist das wichtigste modifizierbare Risiko einer späteren Demenz. Zudem sind häufig genutzte kognitive Tests der Demenzdiagnostik wie der DemTect, MMST und MoCA zumeist auditiv basiert, setzen ein intaktes Sensorium voraus und erfassen daher kognitive Defizite bei Menschen mit Hörbeeinträchtigungen nur unzureichend. Vor diesem Hintergrund wurde der DemTect^{Ear} entwickelt, welcher eine adaptierte Version des DemTect^A für Menschen mit Hörverlust darstellt.

Ziele: Ziel der vorliegenden Studie war die Vorstellung und Beschreibung des DemTect^{Ear}.

Fragstellung: Dabei sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich die Testleistungen von gesunden Personen und Menschen mit Hörverlust im DemTect^{Ear} unterscheiden und ob eine Transformation der DemTect^{Ear}-Rohwerte analog zum DemTect^A vorgenommen werden kann.

Methoden: Insgesamt nahmen 288 Personen an der Studie teil. Davon waren 132 Personen (Frauen: $n = 79$ (59,8 %), x Alter = 69,7 (7,6)) in der normalhörenden Kontrollgruppe (KG), während 156 Personen (Frauen: $n = 72$ (46,2 %), x Alter = 74,9 (6,1)) der Gruppe an Menschen mit Hörverlust angehörten. Diese wurden entsprechend der WHO in einen leichten ($n = 85$ (54,5 %)), mittelgradigen ($n = 70$ (44,9 %)) und schwergradigen Hörverlust ($n = 1$ (0,6 %)) eingeteilt. Es wurde ein soziodemographischer Fragebogen, der DemTect^{Ear}, TMT-A und TMT-B, MMST, VLMT, LPS, BDI-V bzw. GDS durchgeführt. Die Subtests des DemTect^{Ear} sind analog zu denen des DemTect^A. Die verbalen Instruktionen des DemTect^A wurden in eine visuelle, hörgeschädigtengerechte Version transferiert. Die Instruktionen und Testinhalte werden mittels DIN A5 Ringbüchern und Testbögen präsentiert, die Bearbeitung durch die Proband*innen erfolgt frei wählbar, verbal oder schriftlich. Die Transformation der DemTect^{Ear}-Rohwerte erfolgte basierend auf der deskriptiven Statistik der KG identisch zu der des DemTect^A. Der DemTect^{Ear}-Gesamtwert kann analog zum DemTect^A als Hinweis für eine Demenz (0-8 Punkte), Mild Cognitive Impairment (9-12 Punkte) und altersgerechte Leistung (13-18 Punkte) klassifiziert werden.

Ergebnisse: Die deskriptive Statistik der Gruppen in den DemTect^{Ear}-Rohwerten ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Die Ergebnisse des Gruppenvergleichs mithilfe von Mann-Whitney-U-Tests zeigen signifikante Unterschiede zwischen der KG und Personen mit Hörverlust in den DemTect^{Ear}-Subtests Wortliste und Wortliste verzögerter Abruf ($p < ,001$) sowie im Gesamtscore ($p = ,009$; s. Tabelle 1). Eine Transformation der DemTect^{Ear}-Rohwerte entsprechend des DemTect^A wurde zur Verfügung gestellt.

DemTect ^{Err}	KG (n = 132)	Menschen mit Hörverlust (n = 156)	p-Wert
Gesamtscore	42,9 (8,7)	40,3 (8,8)	,009*
Wortliste (max. 20 Punkte)	13,2 (3,5)	11,5 (3,1)	< ,001*
Zahlen umwandeln (max. 4 Punkte)	3,6 (0,7)	3,5 (0,7)	,232
Supermarkt (max. 30 Punkte)	16,0 (5,5)	15,5 (5,4)	,327
Zahlenfolge rückwärts (max. 6 Punkte)	5,0 (1,2)	4,7 (1,3)	,087
Wortliste verzögerter Abruf (max. 10 Punkte)	6,0 (2,3)	4,3 (2,7)	< ,001*

*p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests

Tabelle 1. Ergebnisse der deskriptiven Statistik und des Gruppenvergleichs im DemTect^{Err} (Rohwerte) der KG und der Gruppe an Menschen mit Hörverlust

Schlussfolgerungen: Die Studie präsentiert den DemTect^{Err}, eine Adaption des DemTect^A für Menschen mit Hörverlust und verdeutlicht die Notwendigkeit von adaptierten Demenstests für Hörgeminderte.

Anmerkung: Gefördert von der Deutschen Alzheimer Gesellschaft e. V.

171

A Comparison and Assessment of Donanemab and Aducanumab Treatment on Exploratory Plasma Biomarkers in Early Symptomatic Alzheimer's Disease

Hong Wang¹, Andrew Pain¹, Margaret B. Ferguson¹, Michael Case¹, Haoyan Hu¹, Andrew Schade¹, Michael Pontecorvo¹, Emily C. Collins¹, Dawn A. Brooks¹, Mark Mintun¹, John Sims¹

¹Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States

Background and Objectives: This analysis compares the impact of donanemab or aducanumab treatment on plasma biomarkers in early symptomatic Alzheimer's Disease (AD).

Methods: TRAILBLAZER-ALZ-4 (NCT05108922) is a randomized, multicenter, phase 3, open-label, active comparator study of donanemab or aducanumab in early symptomatic AD (n=148 participants). Overall study duration is 18 months (m); all primary and secondary endpoints assessed at 6m were met. Plasma samples from baseline and 6m were analyzed and compared for exploratory biomarkers including phosphorylated tau (P-tau217 and P-tau181), glial fibrillary acid protein (GFAP), and neurofilament light chain (NFL).

Results: Donanemab treatment demonstrated a statistically significant reduction of AD plasma biomarkers compared to both baseline and aducanumab at 6m. Plasma P-tau217 was reduced following donanemab treatment by -22.9 %, P-tau181 by -16.2 %, and GFAP by -8.2 % from baseline, whereas aducanumab treatment showed non-significant changes in P-tau217 and P-tau181 (-1.6 % and +5.2 %, respectively) and significant increase in GFAP by +9.1 % from baseline. Plasma P-tau217, P-tau181 and GFAP changes were significantly correlated with amyloid PET change at 6m ($p < 0.001$). NFL significantly increased in both groups (donanemab: +10.7 %, aducanumab: +17.2 %) and was not significantly correlated with amyloid change at 6m ($p = 0.056$). Early changes in plasma biomarkers in donanemab-treated participants were more pronounced in the no/very low/intermediate tau sub-population compared to high tau.

Conclusions: Significant early reduction in plasma P-tau217, P-tau181, and GFAP were observed with donanemab treatment, and were associated with rapid brain amyloid plaque clearance. NFL increased at 6m and did not correlate with amyloid change. Patients with lower tau levels may have a more robust response at this time point. TRAILBLAZER-ALZ 4 is ongoing and will have 12m and 18m secondary analyses.

To be presented at: ADPD 2023.

172

Automatisierte und manuelle Segmentierung des piriformen Cortex: Methodenentwicklung und Anwendung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz

David Steinbart¹, Siti N. Yaakub², Lara Mirja Steinbrenner¹, Lynn Sophie Guldin³, Martin Holtkamp¹, Rolf A. Heckemann⁴, Maria Ilyas-Feldmann¹, Alexander Hammers³

¹Charité- Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ²University of Plymouth, School of Psychology, Faculty of Health, Plymouth, United Kingdom; ³King's College London & Guy's and St Thomas' PET Centre, School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, St Thomas' Hospital, London, United Kingdom; ⁴University of Gothenburg, Department of Medical Radiation Sciences, Gothenburg, Sweden

Hintergrund: Der piriforme Cortex (PC) befindet sich am Übergang zwischen Temporal- und Frontallappen. Physiologische Funktionen sind unter anderem die Geruchsverarbeitung und Gedächtnisbildung. Störungen der Geruchswahrnehmung und -verarbeitung bei Patienten mit Alzheimer-Demenz legen eine pathophysiologische Beteiligung des PC nahe (Li et al. Brain 2010; 133(9):2714-2726). Bei Patienten mit leichter kognitiver Beeinträchtigung (Englisch mild cognitive impairment, MCI) und Alzheimer-Demenz (AD) wurde eine Atrophie des PC jedoch noch nicht systematisch untersucht, auch weil bisher keine Methoden zur automatischen Segmentierung des PC in MRT-Bildern zur Verfügung standen.

Ziele: Entwicklung und Validierung einer Methode zur automatisierten Segmentierung des PC bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und Anwendung dieser bei Patienten mit MCI und AD.

Fragestellung: Ausmaß der PC-Atrophie bei Patienten mit MCI und AD und Vergleich mit benachbarten Hirnstrukturen (Hippocampus und Amygdala).

Methoden: Zunächst haben wir ein Protokoll zur manuellen Segmentierung des PC bei gesunden Probanden validiert. Auf dieser Basis haben wir manuell segmentierte MRT-Bilder in die Hammers Atlas Database (www.brain-development.org) integriert und eine breit validierte Methode (MAPER; Heckemann et al. Neuroimage 2010;51(1):221-227) zur automatisierten Segmentierung des PC angewandt. Diese haben wir bei 30 gesunden Probanden und 20 Patienten mit AD validiert und schließlich bei einer großen Kohorte der Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) von Patienten mit AD (n = 33, Altersschnitt 74.0 ± 8.1 (SD) Jahre, 22 Frauen), MCI (n = 71, 75.0 ± 8.1 Jahre, 26 Frauen) und 47 gesunden Probanden (n = 47, 75.1 ± 3.9, 29 Frauen) angewandt (Steinbart et al. 2023 Human Brain Mapping, im Erscheinen, doi:10.1002/hbm.26274).

Ergebnisse: Das Volumen des manuell segmentierten PC bei gesunden Probanden betrug 485 ± 78 mm³ (rechter PC) bzw. 461 ± 106 mm³ (linker PC). Die Intra- und Inter-Untersucher-Reliabilität der manuellen Segmentierung war gut mit einem Jaccard-Index (JI; Schnittmenge/ Vereinigungsmenge) von durchschnittlich 0,70 (Intra-Untersucher-Analyse) bzw. 0,53-0,58 (2 verschiedene Inter-Untersucher-Analysen) gut.

Automatisierte und manuelle PC-Segmentierungen überlappten einander mit einem mittleren JI von 0,50 und einer mittleren Volumendifferenz (ΔV) von 22 mm³ bei gesunden Probanden und JI = 0,34/ ΔV = 29 mm³ bei Patienten mit AD. Das PC-Volumen (korrigiert für das intrakranielle Volumen, ICV) war bei Patienten mit MCI und AD signifikant geringer als bei gesunden Probanden (F = 21.09, p < 0.001; Tabelle 1).

Im Vergleich verschiedener ICV-korrigierter Volumina zu gesunden Kontrollen war bei Patienten mit AD die Atrophie des PC mit 19 % Volumendefizit stärker ausgeprägt als die Hippocampusatrophie (10 % Volumendefizit) und die Atrophie der Amygdala (15 % Volumendefizit).

	Gesunde Kontrollen	Patienten mit MCI	Patienten mit AD
	(n = 47)	(n = 71)	(n = 33)
Volumen des PC (rechts + links)			
PC-Volumen in mm ³ (Variationskoeffizient)	842 (13 %)	735 (19 %)	674 (18 %)
PC-Volumen (korrigiert auf das intrakranielle Volumen), skaliert mit 10 ⁴ (Variationskoeffizient)	5,85 (14 %)	4,91 (19 %)	4,77 (18 %)

Tabelle 1.

Schlussfolgerungen: Eine Atrophie des PC setzt bereits früh in der Entwicklung der Alzheimer-Demenz ein. Die volumetrische Untersuchung des PC könnte als Biomarker nutzbar sein.

245

Künstliche neuronale Netze zur nicht-linearen Alterskorrektur von Diffusionsmetriken im Gehirn

Thomas D. Kocar^{1,2,3}, Anna Behler¹, Christoph Leinert^{2,3}, Michael Denking^{2,3}, Albert C. Ludolph^{1,4}, Hans-Peter Müller¹, Jan Kassubek^{1,4}

¹Neurologische Klinik, Universitätsklinik Ulm, Ulm, Deutschland; ²Geriatrisches Zentrum Ulm, Agaplesion Bethesda Ulm, Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ³Institut für geriatrische Forschung, Universitätsklinik Ulm, Ulm, Deutschland; ⁴Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Ulm, Deutschland

Hintergrund: Der Alterungsprozess des Menschen ist durch einen progredienten Funktionsverlust gekennzeichnet. Um die mit zunehmendem Alter auftretenden Veränderungen im Gehirn zu beschreiben, hat das Konzept des sog. "brain aging" mit Fortschritten in der statistischen Regression und maschinellen Lernen (ML) in der Neurobiologie an Bedeutung gewonnen. Die resultierenden Modelle sind erfolgreich darin das Hirnalter ("brain age") aus den MRT-Bildgebungsdaten heraus zu beschreiben. Die verwandte Aufgabe einer Alterskorrektur derselben Daten war bisher nicht möglich.

Ziele/Fragstellungen: In der vorliegenden Studie sollte ein künstliches neuronales Netzwerk (KNN) zur Schätzung des Hirnalters ("brain age") entwickelt werden, unter Verwendung von MRT-Bildgebungsdaten/ des Diffusionsparameters fraktionellen Anisotropie (FA) aus verschiedenen Trakten. Anschließend sollte untersucht werden, ob dieses Modell auch für eine nicht-lineare Alterskorrektur der FA bei gesunden Erwachsenen genutzt werden kann.

Methode: Mithilfe eines Regressionsverfahren wurde ein KNN programmiert, dass mit den o. g. MRT-Bildgebungsdaten das Alter der Studienteilnehmer (n=219) vorhersagen konnte. Anschließend entwickelten wir einen Alterskorrektur-Algorithmus, der auf dasselbe KNN zurückgriff, aber die umgekehrte Operation mithilfe eines modifizierten Gradientenverfahren durchführte. Anschließend verglichen wir den neuen KNN-basierten Algorithmus mit etablierten Verfahren.

Ergebnisse: Die Genauigkeit der Alterseinschätzung des KNN war vergleichbar zu etablierten Modellen ($R^2 = 0,47$). Ein Vergleich der KNN-basierten alterskorrigierten FA mit einer etablierten linearen alterskorrigierten FA ergab einen R^2 -Wert von 0,90 [0,82; 0,93] und eine mittlere Differenz von 0,00 [-0,04; 0,05], für alle Trakte zusammen.

Schlussfolgerung: Zusammengefasst demonstriert die vorliegende Studie die Anwendbarkeit von komplexen KNN zur nicht-linearen Alterskorrektur von Diffusionsmetriken im Gehirn, im Sinne eines "proof of concept".

276

DiCoDi (Digital Cognitive Diagnostic / Digitale Kognitive Diagnostik): eine tabletbasierte kognitive Testbatterie für Personen mit Schwerhörigkeit und ältere Menschen

Sandra Klagus¹, Isabell Ballasch¹, Marietta Meka², Jan-Patric Schmid², Elke Kalbe¹, Josef Kessler¹

¹Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ²KOJ Hearing Research Center, Zug, Schweiz

Hintergrund: Sensorische Einschränkungen wie Hörbeeinträchtigungen gelten im mittleren Lebensalter als ein relevantes Risiko für ein späteres demenzielles Geschehen [1].

Dieses Defizit ist kompensierbar und allgemein gilt, dass kognitive Defiziten bei Schwerhörigen bislang nur unzureichend erfasst werden. Die meisten kognitiven Tests setzen ein intaktes Sensorium voraus und sind überwiegend auditiv basiert [2].

Ziele: Mit dem DiCoDi soll eine tabletgestützte neuropsychologische Testbatterie vorgestellt werden, die bei Menschen mit Schwerhörigkeit und älteren Menschen durchgeführt werden kann.

Fragestellung: Dabei soll der Frage nachgegangen werden, ob Korrelationen für die DiCoDi-Subtests mit den dazu assoziierten Paper-&-Pencil-Tests bestehen (Validierung) und welche Mittelwerte sich für die Kollektive in den einzelnen Subtests des DiCoDi ergeben.

Methoden: Es nahmen bis jetzt 214 Personen an der Studie teil, wobei 87 Probanden der sensorisch unbeeinträchtigten Kontrollgruppe (Frauen $n = 44$ (50,6 %), Alter $M = 62,61$ (10,0)) und 127 Probanden der Gruppe aus Personen mit Schwerhörigkeit (Frauen $n = 61$ (48 %), Alter $M = 69,57$ (7,7)) angehörten. Entsprechend den Kriterien der WHO hatten 75 Personen (59,1 %) eine leichte, 50 Personen (39,4 %) eine mittelgradige und eine Person (0,8 %) eine hochgradige Schwerhörigkeit. Eine Person (0,8 %) war taub.

Neben dem DiCoDi wurde ergänzend eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie durchgeführt. Der DiCoDi umfasst sieben Subtests sowie einen Selbstbericht der Kognition und Stimmung. Alle Items werden visuell und in aus-reichender Größe gezeigt. Die Durchführungszeit beträgt ca. 30 Minuten und die Umsetzung ist auf einem 10-Zoll-Tablet vorgesehen. Die Programmierung erfolgte mit dem Programm C#.Net.

Ergebnisse: Tabelle 1 bildet die deskriptive Statistik der untersuchten Gruppen in den DiCoDi-Subtests ab. Die Ergebnisse zur konvergenten Validität zeigen, dass die DiCoDi-Subtests mit den dazugehörigen Paper-&-Pencil-Tests signifikant positiv ($p < ,001$) in einer Range von ,268 bis ,691 korrelieren. Im Hinblick auf die divergente Validität waren die DiCoDi-Subtests nicht signifikant mit Verfahren assoziiert, die andere Konstrukte messen ($p > ,05$).

Schlussfolgerungen Die konvergente und divergente Validität ist als gut bis sehr gut anzusehen. Alters- und bildungs-korrigierte Normwerte, Summenwerte und Cut-Off-Werte werden in einer aktuellen Studie vervollständigt. Weiter wird der DiCoDi aktuell an einer gesunden Kohorte über 70 Jahre getestet und dessen Test-Retest-Reliabilität bestimmt.

Literatur:

- Livingston et al (2020) Lancet 396(10248)
- Völter et al (2020) HNO 68(3)

DiCoDi-Subtests	Mittelwerte (Standardabweichung)			
	Kontrollgruppe (n = 87)	Menschen mit Schwerhörigkeit (n = 127)	Menschen mit leichter Schwerhörigkeit (n = 75)	Menschen mit mittelgradiger Schwerhörigkeit (n = 50)
Wortpaare merken (max. 30 Punkte)	23,80 (7,8)	22,94 (5,4)	23,42 (5,0)	22,10 (5,8)
Wortpaare merken verzögerter Abruf (max. 10 Punkte)	7,56 (2,9)	8,06 (2,3)	8,24 (2,2)	7,80 (2,4)
Zahlen und Buchstaben sortieren (max. 15 Punkte)	6,83 (6,1)	3,69 (5,8)	3,42 (5,6)	4,24 (6,2)
Kreishüpfen (max. 27 Punkte)	11,40 (6,3)	11,87 (6,8)	12,27 (7,1)	11,28 (6,5)
Farb-Figuren Test (max. 13 Punkte)	6,03 (3,2)	3,50 (2,0)	3,62 (1,8)	3,22 (2,2)
TMT-A (Sek.)	44,34 (40,5)	30,07 (9,3)	29,41 (8,9)	31,16 (10,0)
TMT-B (Sek.)	73,24 (63,6)	61,32 (41,3)	61,45 (43,0)	61,80 (39,9)
Aufmerksamkeit (max. 20 Punkte)	13,36 (6,9)	16,39 (4,2)	16,64 (4,1)	15,98 (4,4)
Zeitgefühl (Sek.)	59,33 (17,8)	61,88 (19,7)	64,84 (20,7)	57,54 (17,5)

Tabelle 1. Deskriptive Statistik der untersuchten Gruppen im DiCoDi

371

Lecanemab Clarity AD: Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease

Christopher H. van Dyck¹, Chad J. Swanson², Paul Aisen³, Randall J. Bateman⁴, Christopher Chen⁵, Michelle Gee⁶, Michio Kanekiyo², David Li², Larisa Reyderman², Sharon Cohen⁷, Lutz Frölich⁸, Sadao Katayama⁹, Marwan Sabbagh¹⁰, Bruno Vellas¹¹, David Watson¹², Shobha Dhadda², Michael Irizarry², Lynn Kramer², Takeshi Iwatsubo^{13,14}

¹Yale School of Medicine, New Haven, CT, United States; ²Eisai Inc., Nutley, NJ, United States; ³Alzheimer's Therapeutic Research Institute, University of Southern California, San Diego, CA, United States; ⁴Washington University, St. Louis, MO, United States;

⁵Memory Aging & Cognition Centre, Department of Pharmacology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore; ⁶Eisai Co., Ltd., Hatfield, United Kingdom; ⁷Toronto Memory Program, Toronto, ON, Canada;

⁸University of Heidelberg, Central Institute for Mental Health, Mannheim, Deutschland; ⁹Katayama Medical Clinic, Okayama, Japan; ¹⁰Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ, United States; ¹¹Toulouse Gerontopole University Hospital, Université Paul Sabatier, Toulouse, France; ¹²Alzheimer's Research and Treatment Center, Wellington, FL, United States; ¹³Department of Neuropathology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; ¹⁴National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan

Background: The accumulation of soluble and insoluble aggregated A β peptides may initiate or potentiate Alzheimer's disease (AD) pathology. Lecanemab is a humanized IgG1 monoclonal antibody binding with high affinity for amyloid-beta (Ab) protein protofibrils that is being tested in early AD.

Methods: This 18-month, multicenter, double-blind trial, phase 3 in individuals with early Alzheimer's disease enrolled individuals 50-90 years of age with a diagnosis of mild cognitive impairment or mild dementia due to Alzheimer's disease with positron emission tomography or cerebrospinal fluid evidence of amyloid. Participants were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive placebo or lecanemab 10-mg/kg IV biweekly.

The primary endpoint was change from baseline at 18 months in the Clinical Dementia Rating-Sum-of-Boxes (CDR-SB, range 0 to 18, higher indicating greater impairment).

Key secondary endpoints were change from baseline at 18 months in amyloid PET, Alzheimer's disease Assessment Scale-Cognitive Subscale 14 (ADAS-Cog14, range 0-90, higher indicating more impairment), Alzheimer's disease COMposite Score (ADCOMS, range, 0-1.97, higher indicating more impairment), and Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Scale for Mild Cognitive Impairment (ADCS-MCI-ADL, range 0-53, lower indicating greater impairment).

Results: A total of 1795 participants were enrolled, 898 assigned to lecanemab and 897 to placebo. Baseline CDR-SB scores were approximately 3.2 in both groups. Adjusted least square mean change from baseline at 18 months was 1.21 and 1.66 for lecanemab and placebo (difference, -0.45 points; 95 % confidence interval [CI], -0.67 to -0.23; P<0.001). In a substudy of 698 participants there were greater reductions in brain amyloid with lecanemab than placebo (difference, -59.1 Centiloids; 95 % confidence interval [CI], -62.6 to -55.6).

Differences between groups in change from baseline for ADAS-Cog14 favoring lecanemab were: -1.44 [95 % CI, -2.27 to -0.61; p<0.001]; ADCOMS, -0.05 (95 %CI, -0.074 to -0.027, p<0.001); and ADCS-MCI-ADL, 2.02 [(95 %CI: 1.21 to 2.82, p<0.001). Lecanemab resulted in amyloid-related imaging abnormalities-edema in 12.6 % and infusion reactions in 26.4 % of participants.

Conclusions: Lecanemab reduced markers of amyloid in early AD and resulted in less decline on measures of cognitive function than placebo at 18 months but was associated with adverse events.

Lecanemab Phase 3 Clarity AD Trial: ARIA with the Use of Antiplatelets or Anticoagulants in Early Alzheimer's Disease

Marwan Sabbagh¹, Christopher H. van Dyck², Lawrence S. Honig³, Jeffrey L. Cummings⁴, Michelle Gee⁵, Michio Kanekiyo⁶, Shobha Dhadda⁶, Michael Irizarry⁶, Lynn Kramer⁶

¹Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ, United States; ²Yale School of Medicine, New Haven, CT, United States;

³Department of Neurology and Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, United States; ⁴Chambers-Grundy Center for Transformative Neuroscience, Department of Brain Health, School of Integrated Health Sciences, University of Nevada Las Vegas, Las Vegas, NV, United States;

⁵Eisai Co., Ltd., Hatfield, United Kingdom; ⁶Eisai Inc., Nutley, NJ, United States

Background: In Clarity AD, lecanemab resulted in slowed decline in cognitive function versus placebo at 18 months, but was associated with an increase in amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) in participants with early Alzheimer's disease (AD).

Objectives: To evaluate the occurrence of antiplatelet and anticoagulant drug use in participants who experienced ARIA events in Clarity AD.

Methods: Clarity AD is a phase 3, 18-month, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension (OLE) phase conducted in participants with early AD and confirmed amyloid positivity. In this analysis, we summarized antiplatelet and anticoagulant drug use versus ARIA-related adverse events, including microhemorrhage, macrohemorrhage, and superficial siderosis.

Results: There were no differences in the incidence of ARIA-E with concurrent anti-platelet drug use. The risk of ARIA (ARIA-E or -H) appears slightly higher in the placebo group using concurrent anticoagulants (with: 10.8 %; without: 8.9 %). ARIA rates are slightly lower in those on lecanemab with both antiplatelet (with: 17.9 %; without: 21.8 %) and anticoagulant drugs (with: 13.3 %; without: 21.8 %). Combined dual anti-coagulation and anti-platelet therapy was uncommon, with subject numbers small, precluding firm conclusions.

In patients with lecanemab the incidence of ARIA-E was similar in those receiving anti-platelet therapy (10.4 %) and those not receiving anti-platelet therapy (13.1 %). Acute thrombolytics were infrequently administered, implemented in life-threatening emergency situations where they were considered the only option of care by the treating physician. A single case of tissue plasminogen activator (tPA) use followed by a fatal hemorrhagic event in the Clarity AD OLE phase has been reported in a 65-year-old female who was a homozygous APOE4 carrier.

Conclusions: The phase 3 Clarity AD study confirmed the clinical efficacy and safety of lecanemab versus placebo in participants with early AD. ARIA did not appear more frequently in lecanemab-treated participants who were on antiplatelet or anticoagulant drugs.

425

Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease (AD)

Sharon Cohen¹, Christopher H. van Dyck², Michelle Gee³, Michio Kanekiyo⁴, David LI⁴, Shobha Dhadda⁴, Michael Irizarry⁴, Lynn Kramer⁴

¹Toronto Memory Program, Toronto, Canada; ²Yale School of Medicine, New Haven, CT, United States; ³Eisai Co., Ltd., Hatfield, United Kingdom; ⁴Eisai Inc., Nutley, NJ, United States

Objectives: Lecanemab is a humanized IgG1 monoclonal antibody that binds with high affinity to amyloid-beta (Ab) protein protofibrils. Lecanemab reduced markers of amyloid in early AD and resulted in less decline on measures of cognition and function versus placebo at 18 months. The objective of this analysis was to describe the health-related quality-of-life (HRQoL) results from Clarity AD.

Methods: This 18-month, double-blind, phase 3 trial enrolled individuals with early AD and documented evidence of elevated brain amyloid. Participants were randomly assigned 1:1 to receive placebo or lecanemab 10-mg/kg IV biweekly. HRQoL by subject was measured using the European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D-5L) and Quality of Life in AD (QOL-AD) scales at baseline and every 6 months post-baseline. QOL-AD was also completed by the study partner. Additionally, study partners were administered the Zarit Burden Interview every 6 months to assess care partner burden associated with dementia.

Results: A total of 1795 participants were enrolled (lecanemab: 898; placebo: 897). In EQ-5D-5L and QOL-AD by subject, lecanemab treated participants showed 49% and 56% less decline, respectively, in adjusted mean change from baseline at month 18. Similarly, in the Zarit Burden Interview and QOL-AD by partner, lecanemab treatment resulted in 38% and 23% less decline, respectively, in adjusted mean change from baseline at month 18.

Conclusions: Lecanemab was associated with a relative preservation of HRQoL and less increase in caregiver burden, with consistent benefits seen across different scales. The convergence of evidence across multiple measures of cognition, function, disease progression, health-related quality of life, caregiver burden, and biomarkers demonstrates that lecanemab treatment offers meaningful benefits to patients, care partners, and society.

426

Isolated ARIA-H in Patients Treated with Lecanemab in the Phase 3 Clarity AD Study in Early Alzheimer's Disease

Lawrence S. Honig¹, Jeffrey L. Cummings², Christopher H. van Dyck³, Steve Hersch⁴, Michio Kanekiyo⁴, Shobha Dhadda⁴, Michael Irizarry⁴, Lynn Kramer⁴, Marwan Sabbagh⁵

¹Department of Neurology and Taub Institute for Research on Alzheimer's Disease and the Aging Brain, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, United States; ²Chambers-Grundy Center for Transformative Neuroscience, Department of Brain Health, School of Integrated Health Sciences, University of Nevada Las Vegas, Las Vegas, NV, United States; ³Yale School of Medicine, New Haven, CT, United States; ⁴Eisai Inc., Nutley, NJ, United States; ⁵Barrow Neurological Institute, Phoenix, AZ, United States

Objectives: In Clarity AD, lecanemab treatment slowed change in the primary outcome, CDR-SB, and secondary outcome measures over the 18-month study. ARIA-E and ARIA-H were among the most common adverse events. ARIA-H includes cerebral microhemorrhages, superficial siderosis, and intracerebral hemorrhage (macrohemorrhages). The objective of this analysis was to describe the occurrences of isolated ARIA-H events (ie, those events not occurring temporally concurrent with ARIA-E).

Methods: Clarity AD is a phase 3, 18-month, multicenter, double-blind trial in subjects with early Alzheimer's disease and confirmed amyloid positivity. In this analysis, observed isolated ARIA-H events were summarized and modeled via Kaplan-Meier estimator to evaluate the risk of isolated ARIA-H over time.

Results: Overall, the incidence of isolated ARIA-H was similar in the lecanemab (8.9 %) and placebo (7.8 %) groups. Incidence of microhemorrhages was 6.7 % vs 7.0 %, superficial siderosis was 2.6 % vs 1.4 %, and macrohemorrhages was 0.4 % vs 0.2 %, for lecanemab and placebo, respectively. The incidence of isolated ARIA-H increased with number of APOE4 alleles in both placebo (noncarriers: 3.8 %; heterozygotes: 7.3 %; homozygotes: 18.0 %), and lecanemab-treated subjects (noncarriers: 8.3 %; heterozygotes: 8.4 %; homozygotes: 12.1 %). For APOE4 homozygotes, the incidence of isolated ARIA-H was less on lecanemab (12.1 %) than on placebo (18.0 %). Isolated ARIA-H events (microhemorrhages, superficial siderosis, and macrohemorrhages) in both the placebo and lecanemab groups were infrequent and distributed at a steady rate over 18 months of treatment.

Conclusions: In Clarity AD, isolated ARIA-H occurred without any relationship to initiation or duration of therapy, unlike ARIA-E which occurred early in treatment (<3 months). APOE4 carriers had higher incidence of ARIA-H, but APOE4 carrier status did not impact the timing of occurrence of ARIA.

465

TRAILBLAZER-ALZ 4: Topline Study Results Directly Comparing Donanemab to Aducanumab on Amyloid Lowering in Early, Symptomatic Alzheimer's Disease

Stephen Salloway^{1,2}, Elly Lee³, Michelle Papka⁴, Andrew Pain⁵, Ena Oru⁵, Margaret B. Ferguson⁵, Hong Wang⁵, Michael Case⁵, Ming Lu⁵, Emily C. Collins⁵, Dawn A. Brooks⁵, John Sims⁵

¹Alpert Medical School of Brown University, Department of Neurology and Department of Psychiatry, Providence, RI, United States; ²Butler Hospital, Providence, RI, United States; ³Irvine Clinical Research, Irvine, CA, United States; ⁴The Cognitive and Research Center of New Jersey LLC, Springfield, NJ, United States; ⁵Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, United States

Background and Aims: To evaluate the potential superiority of donanemab vs. aducanumab on the percentage of participants with amyloid plaque clearance (≤ 24.1 Centiloids [CL]) at 6 months in patients with early symptomatic Alzheimer's disease (AD) in phase 3 TRAILBLAZER-ALZ-4 study.

The amyloid cascade in AD involves the production and deposition of amyloid beta (A β) as an early and necessary event in the pathogenesis of AD.

Methods: Participants (n=148) were randomized 1:1 to receive donanemab (700 mg IV Q4W [first 3 doses], then 1400 mg IV Q4W [subsequent doses]) or aducanumab (per USPI: 1 mg/kg IV Q4W [first 2 doses], 3 mg/kg IV Q4W [next 2 doses], 6 mg/kg IV Q4W [next 2 doses] and 10 mg/kg IV Q4W [subsequent doses]).

Results: Baseline demographics and characteristics were well-balanced across treatment arms (donanemab [N=71], aducanumab [N=69]). Twenty-seven donanemab-treated and 28 aducanumab-treated participants defined as having intermediate tau.

Upon assessment of florbetapir F18 PET scans (6 months), 37.9 % donanemab-treated vs. 1.6 % aducanumab-treated participants achieved amyloid clearance ($p < 0.001$). In the intermediate tau subpopulation, 38.5 % donanemab-treated vs. 3.8 % aducanumab-treated participants achieved amyloid clearance ($p = 0.008$). Percent change in brain amyloid levels were -65.2 % \pm 3.9 % (baseline: 98.29 \pm 27.83 CL) and -17.0 % \pm 4.0 % (baseline: 102.40 \pm 35.49 CL) in donanemab and aducanumab arms, respectively ($p < 0.001$). In the intermediate tau subpopulation, percent change in brain amyloid levels were -63.9 % \pm 7.4 % (baseline: 104.97 \pm 25.68 CL) and -25.4 % \pm 7.8 % (baseline: 102.23 \pm 28.13 CL) in donanemab and aducanumab arms, respectively ($p \leq 0.001$). 62.0 % of donanemab-treated and 66.7 % of aducanumab-treated participants reported an adverse event (AE), there were no serious AEs due to ARIA in donanemab arm and 1.4 % serious AEs (one event) due to ARIA were reported in aducanumab arm.

Conclusions: This study provides the first active comparator data on amyloid plaque clearance in patients with early symptomatic AD.

Significantly higher number of participants reached amyloid clearance and amyloid plaque reductions with donanemab vs. aducanumab at 6 months.

Previously presented at the Clinical Trials on Alzheimer's Disease - 15th Conference, 2022.

481

Longitudinale Betrachtung der Auswirkung kognitiver Defizite bei Menschen mit einem Down-Syndrom auf die Belastungssituation versorgender Angehöriger

Anna Stockbauer^{1,2}, Georg Nübling^{1,2}, Olivia Wagemann^{1,2}, Katja Sandkühler¹, Elisabeth Wlasich¹, Sandra Loosli¹, Johannes Levin^{1,2,3}

¹LMU München, Neurologie, Klinische Neurodegeneration, München, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Standort München, München, Deutschland; ³SyNergy Munich, Cluster for Systems Neurology, München, Deutschland

Hintergrund: Kognitive Defizite bei Menschen mit einem Down-Syndrom bedeuten für die pflegenden Angehörigen oftmals eine große psychische und versorgungsmedizinische Belastung. Bisher gibt es nur wenige Untersuchungen, die insbesondere die Belastungsfaktoren von Angehörigen erwachsener Menschen mit einem Down-Syndrom und den Einfluss von kognitiven Leistungsabnahmen evaluieren.

Ziele: Aufbauend auf eine Voranalyse zur Angehörigenbelastung und den hauptursächlichen Faktoren¹ soll in dieser Studie der zeitliche Verlauf der Belastung für Angehörige von Menschen mit einem Down-Syndrom und kognitiven Symptomen evaluiert werden. Zusätzlich soll der Zusammenhang zwischen Belastungsausmaß und den neuropsychologisch objektivierbaren kognitiven Defiziten im Verlauf ermittelt werden.

Fragestellung: Wie entwickelt sich die Belastungssituation versorgender Angehöriger von Menschen mit einem Down-Syndrom mit und ohne kognitive Störung, und welche Faktoren nehmen Einfluss auf diese Entwicklung?

Methoden: Bei bislang 21 Menschen mit einem Down-Syndrom mit und ohne kognitive Störung wurden im Abstand von 9-15 Monaten die kognitive Leistungsfähigkeit mit Hilfe einer standardisierten neuropsychologischen Testbatterie (Camdex cognitive assessment, CAMCOG) sowie bei den betreuenden Angehörigen die psychosoziale Belastung mittels Zarit Burden Interview (ZBI) erfasst. Es erfolgte die diagnosebasierte Einteilung in die Gruppen „gesunde Kontrollen“ (n=10) sowie „KS“ (Kognitive Störung, durch Alzheimer-Demenz (DS-AD, n= 4), Depression, Regressionssyndrom, n=7)).

Ergebnisse: In der Querschnittsanalyse der Base-Line-Daten der 21 Patienten lag die Prävalenz von kognitiven Störungen bei 52,5 % (n=11). Die ZBI-Werte waren bei Angehörigen von PatientInnen mit einer kognitiven Störung höher (MW = 30 ± 14,47 von 88 Punkten) als bei PatientInnen ohne kognitive Störung (MW = 19,7 ± 13,7 Punkte).

In der Longitudinalbetrachtung zeigte sich bei beiden Gruppen eine tendenzielle Verringerung der ZBI-Werte ohne statistische Signifikanz (gesunde Kontrollen: MW BL = 19,7 ± 14,47 Punkte, MW FUP 15,70 ± 14,59 Punkte, t-Test n.s. mit p=0.4792; KS: MW BL = 30,00 ± 13,7 Punkte, MW FUP = 27,64 ± 9,9 Punkte, t-Test n.s. mit p=0.7135).

Die CAMDEX-Werte zeigten sich im Zeitverlauf in beiden Gruppen nur gering verändert mit hoher Varianz vor allem in der KS-Gruppe (gesunde Kontrollen: MW BL = 71,40 ± 21,34 Punkte, MW FUP = 74,7 ± 18,67 Punkte, t-Test n.s. mit p=0,7171; KS: MW BL = 51,36 ± 26,25 Punkte, MW FUP = 49,82 ± 20,39 Punkte, t-Test n.s. mit p=0.8790).

In der Korrelationsanalyse zwischen ZBI- und CAMDEX-Werten ergab sich eine signifikante Korrelation für die PatientInnen der Gruppe ohne kognitive Störung (Pearsons r = 0.3717, p<0.05), nicht jedoch für die KS-Gruppe (Pearsons r = 0.299, p=0.7019).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass die Belastung von Angehörigen von Menschen mit einem Down-Syndrom nicht allein über deren kognitiven Leistungsabfall zu erklären ist, sondern dass komplexe Umgebungsfaktoren zum Belastungsprofil der Familien beitragen. Welche Faktoren dabei in Assoziation mit der Symptomlast stehen, soll im Verlauf der Studie anhand von größeren Fallzahlen genauer untersucht werden.

Referenz:

¹Evaluation von Belastungsfaktoren versorgender Angehöriger von erwachsenen Menschen mit einem Down-Syndrom und kognitiven Störungen. Nübling, Wagemann, Levin et.al., Posterbeitrag DGN (2022)

499

Physical Activity and Fitness Effects on Alzheimer's Disease

Shari David¹Universitätsklinikum RWTH AachenKlinik für NeurologieAachenDeutschland,

Ana Sofia Ferreira Braga Da Costa¹, Christian Hohenfeld¹, Sandro Romanzetti¹, Shahram Mirzazade¹, Jennifer Pahl¹, Luisa Haberl¹, Kai Markus Schneider², Axel Kilders³, Christian Trautwein², Frank Hildebrand⁴, Jörg B. Schulz¹, Kathrin Reetz¹, Alexa Häger¹

¹Universitätsklinikum RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Universitätsklinikum RWTH Aachen, Klinik für Gastroenterologie, Stoffwechselkrankheiten und internistische Intensivmedizin, Aachen, Deutschland;

³Universitätsklinikum RWTH Aachen, Physiotherapie, Aachen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum RWTH Aachen, Klinik für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Aachen, Deutschland

Background: Aside from pharmacological innovations, intervention studies on modifying risk factors such as increasing physical activity and (cardiorespiratory) fitness are treated with high priority in Alzheimer's disease research. However, studies regarding the mutual influence of these two parameters on disease dynamics are still scarce.

Objective: To assess physical activity, as well as fitness improvement, and their mutual effects on Alzheimer's disease progression in the context of a sports intervention.

Research question: We expect patients participating in our exercise intervention to increase fitness compared to the control group. We hypothesize that increased fitness and higher levels of physical activity lead to a positive impact on Alzheimer's disease progression.

Methods: 41 participants of the Dementia-MOVE trial, a six-month physical intervention study, with prodromal to mild Alzheimer's disease and 70 (± 7) years old on average were included in the analysis.

First, we examined the development of (1) physical activity assessed via a wearable fitness tracker, a written diary, and a retrospective questionnaire, and (2) fitness parameters such as VO_2 max, estimated from submaximal ergometer testing, the six-minute-walk distance, handgrip strength, and postural stability of an intervention group, performing a six-months multicomponent exercise intervention compared to a control group attending psychoeducational lectures, only.

We then further analyzed how these changes impact Alzheimer's disease progression regarding disease outcome parameters such as cognitive performance, quality of life, neuropsychiatric symptoms and brain structural parameters, assessed via 3T MRI, in multiple linear regression analysis.

Results: Increased VO_2 max was associated with assignment to the intervention group ($p = .016$), a lower baseline fitness level ($p = .001$) and an increased level of physical activity towards the intervention start ($p = .046$). Only in the intervention group, cardiorespiratory fitness improvement led to a beneficial development of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score ($p = .039$), the executive functions score ($p = .017$) and region-of-interest volumes of the temporal lobe (e.g. hippocampus volume, $p = .044$), also presenting a negative correlation to cognitive baseline levels. High physical activity levels on the other hand were associated with improved quality of life in the overall cohort ($p = .014$).

Conclusion: Our results show that multicomponent exercise is effectively improving cardiorespiratory fitness in patients with Alzheimer's disease, especially for those with priorly low fitness levels. Increased VO_2 max is associated with an ad-

vantageous development regarding cognitive performance and preservation of brain structure, suggesting the highest benefit for patients with advanced symptoms. Furthermore, high levels of physical activity may lead to increased quality of life in patients and their caregivers.

586

Klinische Besserung visueller Beschwerden beim Benson-Syndrom mittels TPS-Behandlung: ein case report zur atypischen Demenz

Ali Riza Günes¹, Martin Köhne¹, Ulrich Sprick¹

¹Alexius/ Josef Krankenhaus, Ambulante Zentren, Neuss, Deutschland

Hintergrund: Atypische Demenzen bleiben im klinischen Alltag häufig unerkannt. Frank Benson und Kollegen beschrieben 1988 erstmals eine Fallserie von 5 Patienten mit progredienten visuellen Beschwerden in Form eines Balint-Syndroms (optische Ataxie, okuläre Apraxie, Simultanagnosie) bedingt durch eine Hirnerkrankung, die sie als „posteriore kortikale Atrophie“ (PCA) zusammenfassten.

Der weitere klinische Verlauf gleicht einer neurodegenerativen Erkrankung, wobei die progrediente Atrophie von posterioren Veränderungen ausgehend, Temporal- und Frontallappen miteinbezieht, jedoch im Gegensatz zur Alzheimer-Demenz (AD) hippocampale sowie entorhinale Regionen eine geringere Atrophierate aufweisen. Eine kausale Therapie existiert bislang nicht.

Ziele: Mittels transkraniellen Pulsstimulation (TPS) konnte in ersten Studien bei AD-Patienten Verbesserungen im Bereich der Kognition durch neuropsychologische Tests gezeigt werden. Ziel unserer Anwendungsbeobachtung war es, mögliche Effekte der TPS bei einer PCA-Patientin zu untersuchen, bei der vor allem visuelle Beschwerden (Balint-Syndrom) im Vordergrund standen.

Fragestellung: Sind positive Effekte der TPS auch bei Patienten mit PCA möglich?

Methoden: Wir berichten in diesem case report über eine 69-jährige rechtshändige Patienten, die in ihrem Alltag (bei unauffälliger ophthalmologischer Ausschlussdiagnostik) vor allem durch visuelle Beschwerden (Balint-Syndrom) beeinträchtigt war. Infolgedessen war sie kaum mehr in der Lage zu Lesen oder ihren Haushalt zu bewältigen. Neuropsychologisch und liquordiagnostisch zeigten sich Alzheimer-typische Befunde. Kernspintomographisch wurde eine PCA diagnostiziert, welche anhand morphologischer und computergestützter Analysen objektiviert wurde. Wir behandelten die Patientin mittels TPS über einen Zeitraum von 2 Monaten.

Das Prinzip der TPS basiert auf ultrakurzen Ultraschall-Pulsen im Mikrosekundenbereich, die mittels mechanischer Effekte auf mechano-sensitive Kanäle der Nervenzellmembran einwirken und durch die Stimulation neuronaler Netzwerke zu einer Transmitteränderung und Ausschüttung von Wachstumsfaktoren führen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass es hierdurch zu einer Mikroglia-Aktivierung und einer Plaque-Reduktion kommt.

Die Patientin unserer Fallstudie erhielt binnen 2 Wochen 6 und nach 6 Wochen eine weitere Therapiesitzung mit einer Energiemenge von 0,2 mJ/mm² pro Einzel-Puls bei einer Gesamtpulszahl von 6000/Sitzung und einer Frequenz von 4 Hz. Dank 3D-Navigation anhand von MRT-Bildern der Patientin erfolgte eine individuelle Pulsapplikation mit dem Neurolith-Gerät von Storz Medical. Appliziert wurden die Pulse bilateral in den frontalen, parietalen und temporalen Cortex sowie jeweils 800 Pulse pro Okzipitallappen zusätzlich.

Zur Überprüfung der Exekutivfunktion wurde der Farb-Wort-Interferenz-Test (Stroop-Test) mit folgendem prä/post-Design angewandt: t₀ prä-Stimulation; t₁ nach 6 Behandlungen, t₂ weitere 6 Wochen später.

Ergebnisse: Nach den ersten drei Behandlungssitzungen berichtete die Patienten bereits über einen deutlichen Rückgang ihrer visuellen Beschwerden:

Sie konnte gut Lesen und fremdanamnestisch auch wieder ihren Haushalt „problemlos“ bewältigen.

Zudem erzielte sie im Stroop-Test bessere Ergebnisse nach 2 (t₁) und 6 weiteren Wochen später (t₂).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieses case reports zeigen, dass entgegen der bisherigen Lehrmeinung, positive Effekte selbst bei atypischen Demenzen, wie der PCA erzielt werden können. Neben der Besserung der Exekutivfunktion fiel erstmals auch ein Rückgang visueller Beschwerden auf. Ob die Effekte anhaltend sind bleibt unklar, weil das Follow-up lediglich 8 Wochen betrug. Die Aussagekraft von Einzelfallstudien ist limitiert, insofern sind weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben über einen längeren Zeitraum notwendig.

634

Fallserie zur Hirnstimulation mittels TPS: Anhaltende Therapieeffekte auch bei früher Alzheimer-Erkrankung

Ali Riza Günes¹, Nurettin Eminaga¹, Martin Beglau¹, Martin Köhne¹, Ulrich Sprick¹

¹Alexius/ Josef Krankenhaus, Ambulante Zentren, Neuss, Deutschland

Hintergrund: Die Alzheimer-Demenz (AD) ist weltweit die häufigste Demenzform, die allein in Deutschland 1,8 Millionen Menschen betrifft. Verschiedene Therapieformen stehen zur Verfügung, dennoch kann die AD nicht gestoppt werden, auch nicht mit innovativen Ansätzen, wie monoklonalen Antikörpern. Die therapeutischen Effekte der tiefen Hirnstimulation werden derzeit noch untersucht.

Ziele: Erste Studien zur nicht-invasiven Hirnstimulation mittels transkraniellen Pulsstimulation (TPS) konnten bei AD-Patienten Verbesserungen im Bereich der Kognition durch neuropsychologische Tests objektiveren. Ziel unserer Anwendungsbeobachtung war es, Effekte der TPS über einen längeren Zeitraum und bei Patienten jüngerer Alters mit AD zu untersuchen.

Fragestellung: Sind anhaltende positive Effekte der TPS auch bei Patienten mit frühem Beginn der AD (EOAD) zu erreichen, die oft eine raschere Krankheitsprogression aufweisen?

Methoden: Wir berichten in dieser Fallserie über drei Patienten mit EOAD, die im Alter von jeweils 41, 53 und 53 Jahren mittels TPS über einen Zeitraum von 12 Monaten behandelt wurden. Das Prinzip der TPS basiert auf ultrakurzen Ultraschall-Pulsen im Mikrosekundenbereich, die mittels mechanischer Effekte auf mechano-sensitive Kanäle der Nervenzellmembran einwirken und durch die Stimulation neuronaler Netzwerke zu einer Transmitteränderung und Ausschüttung von Wachstumsfaktoren führen. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass es hierdurch zu einer Mikroglia-Aktivierung und einer Plaque-Reduktion kommt. Jeder Patient unserer Fallserie erhielt binnen 2 Wochen 6 Therapiesitzungen mit einer Energiemenge von 0,2 mJ/mm² pro Einzel-Puls bei einer Gesamtpulszahl von 6000 pro Sitzung und einer Frequenz von 4 Hz. Dank 3D-Navigation anhand von MRT-Bildern der Patienten erfolgte eine individuelle Pulsapplikation mit dem Neurolith-Gerät von Storz Medical. Appliziert wurden die Pulse bilateral in den frontalen, parietalen und temporalen Cortex. Neuropsychologisch wurden die Testbatterie CERAD und zur engmaschigen Überprüfung der Exekutivfunktion, der Farb-Wort-Interferenz-Test (Stroop-Test), mit folgendem prä/post-Design angewandt: Stroop-Test: t₀ prä-Stimulation; t₁ nach 6 Behandlungen, t₂ nach 6 Wochen später und t₃ nach einem Intervall von 12 Monaten; CERAD: t₀ prä-Stimulation; t₁ 12 Monate nach Behandlungsbeginn.

Ergebnisse: Bei allen Patienten zeigte sich auch nach 12 Monaten TPS-Behandlung keine gravierende Verschlechterung im Stroop-Test, ein Patient konnte sich sogar verbessern. Auch im MMST als Subkategorie der CERAD-Testbatterie schafften 2/3 Patienten, einen höheren Gesamtpunktwert zu erzielen. In einigen anderen Unterkategorien der CERAD-Testbatterie, wie der verbalen Produktionsfähigkeit, der Exekutivfunktionen und kognitiven Flexibilität konnten 2/3 Patienten ebenfalls das Niveau ihrer Ausgangswerte halten. Hingegen zeigten alle Patienten eine Verschlechterung in der Subkategorie visuo-konstruktive Fähigkeiten.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Fallserie zeigen, dass entgegen der bisherigen Lehrmeinung, eine über 12 Monate anhaltende Stabilisierung bestimmter kognitiver Fähigkeiten selbst bei EOAD mittels regelmäßiger TPS-Behandlung möglich ist. Insbesondere im Bereich des allgemeinen kognitiven Funktionsniveaus und der Exekutivfunktion im

Speziellen, sind sogar anhaltende Verbesserungen möglich. Hingegen ließ sich eine Progredienz der Defizite, vor allem im Bereich der bei der AD früh-betroffenen visuo-konstruktiven Fähigkeiten, nicht verhindern. Die Aussage der vorliegenden Untersuchung ist aufgrund der geringen Fallzahl limitiert, sodass weitere Untersuchungen mit größeren Stichproben notwendig sind.

708

Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease: Efficacy and Safety in TRAILBLAZER-ALZ 2, a Phase 3 Randomized Clinical Trial

Mark Mintun¹, Craig Ritchie², Paul Solomon³, John Sims¹, Stephen Salloway^{4,5}, Oskar Hansson^{6,7}, Liana G. Apostolova⁸, Jennifer A. Zimmer¹, Cynthia D. Evans¹, Ming Lu¹, Paul Ardayfio¹, Jondavid Sparks¹, Alette M. Wessels¹, Sergey Shcherbinin¹, Hong Wang¹, Emel Serap Monkul Nery¹, Emily C. Collins¹, Ellen B. Dennehy¹, Dawn A. Brooks¹, Daniel M. Kkovronsky¹

¹Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, United States; ²Scottish Brain Sciences, Edinburgh, United Kingdom; ³Boston Center for Memory and Boston University Alzheimer's Disease Center, Boston, Massachusetts, United States; ⁴Department of Neurology and Department of Psychiatry, Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, United States; ⁵Butler Hospital, Providence, RI, United States; ⁶Clinical Memory Research Unit, Department of Clinical Sciences Malmö, Lund University, Lund, Sweden; ⁷Memory Clinic, Skåne University Hospital, Lund, Sweden; ⁸Department of Neurology, Indiana University of Medicine, Indianapolis, Indiana, United States

Background: In TRAILBLAZER-ALZ, donanemab cleared brain amyloid plaques and significantly slowed disease progression in early symptomatic Alzheimer's disease (AD).

Methods: TRAILBLAZER-ALZ 2 (NCT04437511), a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, enrolled participants with early symptomatic AD and amyloid and tau pathology by positron-emission tomography. The study randomized participants with low/medium-tau (n=1182) and high-tau (n=552) pathology (missing tau category, n=2). Participants (randomized 1:1) received donanemab (n=860) or placebo (n=876) intravenously every 4 weeks (w) for 72w. Donanemab participants meeting amyloid clearance treatment completion criteria at 24w or 52w were switched to placebo in a blinded procedure. The primary outcomes were change in Integrated AD Rating Scale (iADRS) score from baseline at 76w in either the low/medium-tau or combined (low/medium-tau and high-tau) populations. Statistical testing allocated most power (80 % alpha spend) to low/medium-tau population outcomes, with the remainder for combined population outcomes, which included clinical and biomarker assessments.

Results: In the low/medium-tau population, change in iADRS score at 76w was -6.02 with donanemab and -9.27 with placebo (difference, 3.25; 95 % CI, 1.88 to 4.62; $P < 0.001$), representing a 35.1 % slowing of disease progression. Change in Clinical Dementia Rating Scale (CDR) – Sum of Boxes, the key secondary outcome, was 1.20 with donanemab and 1.88 with placebo (difference, -0.67; 95 % CI -0.95 to -0.40; $P < 0.001$), representing a 36.0 % slowing. Participants receiving donanemab experienced a 38.6 % lower risk of progressing to the next disease stage versus placebo over 76w (CDR-Global score, Hazard Ratio=0.61; $P < 0.001$). Amyloid clearance at 24w, 52w and 76w was achieved in 34.2 %, 71.3 % and 80.1 % of donanemab-treated participants, respectively.

Significant, positive results across all clinical endpoints were also observed in the combined population. The incidence of serious adverse events was 17.4 % (donanemab) and 15.8 % (placebo), with three deaths among patients treated with donanemab who experienced serious ARIA. Adverse events with donanemab included amyloid-related imaging abnormalities (ARIA)-E (24.0 %, 6.1 % symptomatic); ARIA-H (31.4 %); and infusion-related reactions (8.7 %).

Conclusion: Donanemab treatment significantly slowed clinical progression at 76w and had a safety profile consistent with earlier studies.

Abstract accepted for presentation at Alzheimer's Association International Conference (AAIC), July 16-20, 2023.

Erkrankungen von Rückenmark, Nerv & Muskel

47

Klassifikation von durchflusszytometrischen Daten mithilfe Bayes'scher Netzwerke ermöglicht eine Unterscheidung von ALS-Patienten und gesunden Kontrollen

Saskia Rüber¹, Christopher Nelke¹, Christina Barbara Schroeter¹, Marc Günther Pawlitzki¹, Jens Ingwersen¹, Katja Akgün², Rene Günther², Alejandra P. Garza³, Michaela Marggraf², Ildiko R. Dunay³, Stefanie Schreiber⁴, Stefan Vielhaber¹, Tjalf Ziemssen², Nico Melzer¹, Tobias Ruck¹, Sven G. Meuth¹, Michael Herty⁵

¹Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; ³Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Institut für Inflammation und Neurodegeneration, Magdeburg, Deutschland; ⁴Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland; ⁵Institut für Geometrie und Praktische Mathematik (IGPM), Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule Aachen, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Aufgrund ihrer breiten Verfügbarkeit und Kosteneffizienz wurde die multidimensionale Durchflusszytometrie (mFC) zu einer zentralen Methode im Bereich der Immunologie. Die mFC ermöglicht u.a. die Analyse unterschiedlicher Zellpopulationen, des Zellverhaltens und der Zell-Zell-Interaktionen. In der Vergangenheit beruhte die Analyse von mFC-Daten ausschließlich auf manuellen Gating-Strategien. Mit der Entwicklung neuartiger computerbasierter Ansätze wurden (halb-) automatisierte Gating-Strategien und Analysetools entwickelt, welche die manuellen Ansätze ergänzen.

Ziele: Entwicklung eines mathematischen Algorithmus zur Unterscheidung von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und gesunden Kontrollen anhand der durchflusszytometrischen Rohdaten aus peripherem Blut (PB).

Fragestellung: Können auf Bayes'schen Netzwerken basierende mathematische Modelle zuverlässig ALS-Patienten von gesunden Kontrollen anhand der mFC-Markerverteilung im PB unterscheiden?

Methoden: Es wurde ein mathematisches Modell für die Abhängigkeiten der verschiedenen mFC-Marker entwickelt. Der Algorithmus erstellt ein Bayes'sches Netz, das einen HC-Baum darstellt, wenn mFC-Rohdaten einer zufällig ausgewählten Kontrollkohorte (HC) einbezogen werden. Der HC-Baum wird zur Klassifikation verwendet, ob die beobachtete Markerverteilung im PB von entweder Patienten mit ALS oder HC vorhergesagt wird. Die relative Anzahl der Zellen, bei denen die Wahrscheinlichkeit q gleich Null ist, wird berechnet (NoZ). Die NoZ stellt ein Maß für die Ähnlichkeit der Markerverteilung zwischen einer zufällig ausgewählten mFC-Datei (ALS oder HC) und dem HC-Baum dar.

Ergebnisse: Es wurden in der Kohorte 1 mFC-Daten aus dem PB von 68 ALS-Patienten und 35 HC eingeschlossen. Anhand dieser konnte der Algorithmus 64/68 ALS-Patienten korrekt identifizieren. Das Tuning der Parameter ergab, dass die Kombination aus 7 Markern, 200 Bins und 20 Patienten die höchste AUC auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,0001$ erreichte. Die Marker CD4 und CD38 zeigten die höchsten Nullwahrscheinlichkeiten. Das Modell wurde anschließend in einer zweiten, unabhängigen ALS- und HC-Kohorte (55 ALS und 30 HC) validiert. In diesem Fall wurden alle ALS-Patienten korrekt identifiziert und SSC und CD20 ergaben die höchsten Nullwahrscheinlichkeiten. Abschließend wurden beide Datensätze mit dem kommerziell verfügbaren Algorithmus Citrus analysiert. Die Ergebnisse deuteten auf eine Überlegenheit der auf Bayes'schen Netzwerken basierenden Modelle bei der Klassifikation von ALS-Patienten und Kontrollen anhand der mFC-Rohdaten hin.

Schlussfolgerungen: Die auf Bayes'schen Netzwerken basierenden Modelle könnten einen neuwertigen Ansatz zur Klassifikation von mFC-Rohdaten darstellen, welcher keine Dimensionsreduktionstechniken verwendet und es somit ermöglicht, Informationen über den gesamten Datensatz zu erhalten. Die Performance bei der Unterscheidung klinisch relevanter Differentialdiagnosen sollte in weiteren Studien analysiert werden, um den zusätzlichen diagnostischen Nutzen mathematischer Modelle zur Ergänzung des bisherigen diagnostischen Workups neurologischer Erkrankungen zu beurteilen.

Proteomic profiling identifies ITIH3 as a biomarker for disease activity in myasthenia gravis

Christina Barbara Schroeter¹, Christopher Nelke¹, Frauke Stascheit², Niklas Huntemann¹, Corinna Preuß³, Vera Dobelmann¹, Lukas Theissen¹, Marc Günther Pawlitzki¹, Saskia Räuber¹, Alice Willison¹, Hans-Peter Hartung¹, Nico Melzer¹, Simone König⁴, Michaela Schweizer⁵, Kai Stühler⁶, Gereon Poschmann⁶, Andreas Roos⁷, Werner Stenzel³, Andreas Meisel², Sven G. Meuth¹, Tobias Ruck¹

¹Medical Faculty, Heinrich Heine University Dusseldorf, Department of Neurology, Düsseldorf, Deutschland;

²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology, Berlin, Deutschland; ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Neuropathology, Berlin, Deutschland;

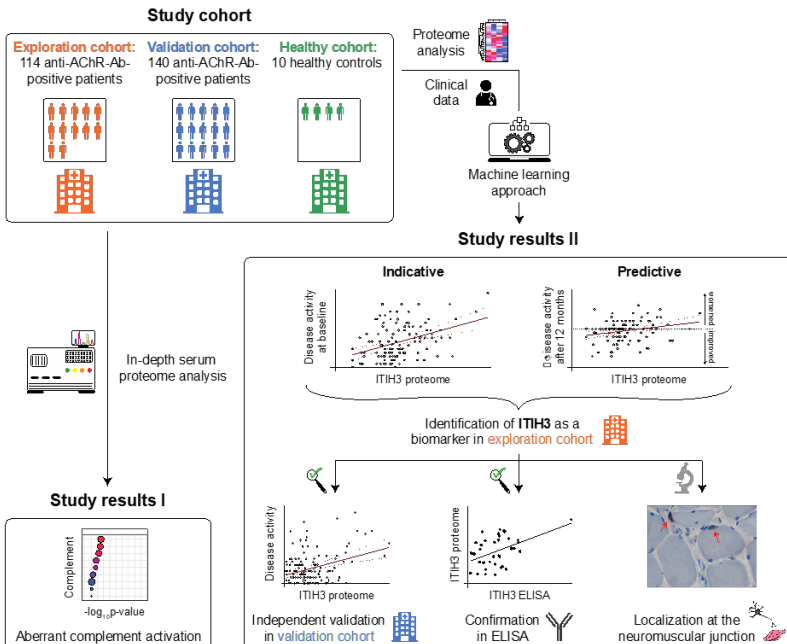
⁴Medical Faculty, University of Münster, Core Unit Proteomics, Interdisciplinary Center for Clinical Research, Münster, Deutschland;

⁵University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Electron Microscopy Unit, Center for Molecular Neurobiology Hamburg, Hamburg, Deutschland;

⁶University Hospital and Medical Faculty, Heinrich Heine University, Institute for Molecular Medicine, Proteome Research, Düsseldorf, Deutschland;

⁷Universitätsmedizin Essen, Department of Neuropaediatrics, Neuromuscular Centre, Essen, Deutschland

Background: Myasthenia gravis (MG) is a chronic antibody-mediated autoimmune disease disrupting neuromuscular synaptic transmission. Antibodies (Abs) against the acetylcholine receptor (AChR) are detected in approximately 85 % of patients. Therapeutic decision-making relies mainly on clinical features, which are liable to fluctuation owing to factors, such as the time of day or effects of symptomatic medication. Biomarkers indicating disease activity and identifying patients at risk for disease deterioration remain an unmet need, which is further intensified by the very recent advent of new therapeutic strategies in MG.



Aims: Here, we aimed to study the serum proteome of MG and to identify novel biomarkers reflecting disease activity.

Methods: In the current study, we used mass spectrometry-based proteomic serum profiling as platform for biomarker discovery in two independent cohorts including 254 anti-AChR-Ab-positive MG patients. We correlated the protein levels with clinical parameters using a machine-learning (ML) approach. We validated the relevance of our findings by enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) and immunohistochemistry.

Results: Analysis of the serum proteome corroborated aberrant complement activation as driver of MG. ML identified ITIH3 as a potential serum biomarker reflective of disease activity. We validated the predictive value of ITIH3 in the second cohort of anti-AChR-Ab-positive MG patients to substantiate ITIH3 as a biomarker. The ITIH3 serum levels were also detected by ELISA correlating to concentrations determined by mass spectrometry and indicated disease activity and treatment efficacy. Immunohistochemistry of muscle specimens from these patients demonstrated ITIH3 localization to the neuromuscular endplates in MG, thus providing a structural equivalent for our serological findings.

Conclusions: This study provides the first data on ITIH3 as a potential biomarker for MG disease activity. Validation across cohorts and techniques support the potential clinical applicability of our findings. However, future studies are required to facilitate translation into clinical practice.

60

Study design and methodology of the PREVAIL trial: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of subcutaneous ALXN1720 in adults with generalized myasthenia gravis

James F. Howard¹, Sanjay Rakhade², Joachim Scholz², Stephan Ortiz², Shulian Shang², Tuan Vu³

¹University of North Carolina at Chapel Hill, Department of Neurology, Chapel Hill, United States; ²Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States; ³University of South Florida, Tampa, United States

Background: ALXN1720, a novel 28 kDa bispecific variable domain on a heavy chain antibody, binds complement component 5 (C5) inhibiting its cleavage of C5 into C5a and C5b and subsequent formation of the membrane attack complex. ALXN1720 also binds to albumin, which increases its half-life, facilitating weekly dosing. The low molecular weight of ALXN1720 enables its concentration in small volumes for subcutaneous (SC) delivery, allowing self-administration. Previous programs have demonstrated safety and efficacy of C5 inhibitors in gMG. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study (NCT05556096) was designed to assess safety and efficacy of ALXN1720 in adults with AChR Ab+ gMG.

Design/Methods: Approximately 200 patients will be randomized (1:1) to receive ALXN1720 or placebo. Patients will receive a weight-based loading dose of ALXN1720 or placebo, followed by weekly weight-based maintenance doses. PREVAIL consists of a 4-week screening period, a 26-week randomized controlled treatment phase, and a 96-week open-label extension period. The efficacy of ALXN1720 versus placebo will be measured by changes from baseline at week 26 in Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) total scores. Secondary outcome measures include changes from baseline at week 26 in Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) and Myasthenia Gravis Composite total scores, and MG-ADL 3-point improvement, and QMG 5-point improvement. The safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of ALXN1720 will be assessed. Key eligibility criteria include documented diagnosis of gMG ≥ 3 months ago; positive serological test for AChR autoantibodies; Myasthenia Gravis Foundation of America disease classification II to IV; and MG-ADL total score ≥ 5 .

Results: PREVAIL is currently active and recruiting patients in multiple countries.

Conclusions: PREVAIL will assess safety and efficacy of SC ALXN1720 in patients with AChR Ab+ gMG.

61

Assessing the extent of symptom control provided by ravulizumab or efgartigimod in generalised myasthenia gravis (gMG)

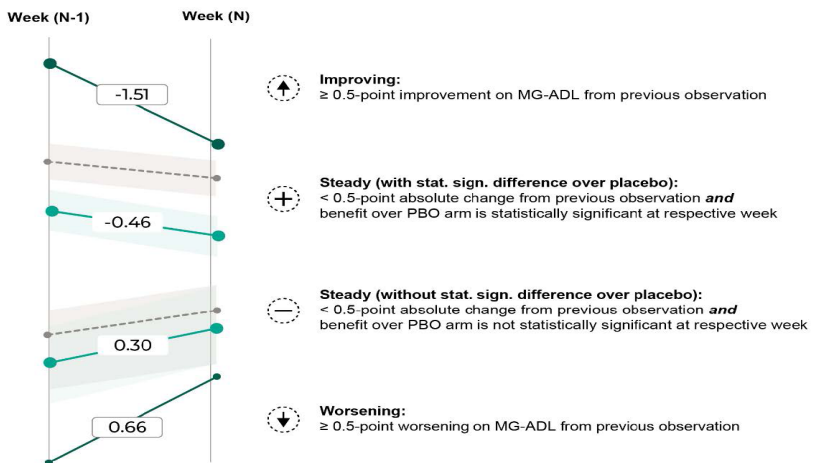
Adrian Kielhorn¹, Brian Werneburg¹, Tim Hagenacker², Sven Meuth³, C. Scheiner⁴, M. Masuda⁵, L. Powell⁶, K. Johnston⁶
¹Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States; ²University Hospital Essen, Essen, Deutschland; ³University of Münster, Münster, Deutschland; ⁴University of Tennessee Medical Centre, Knoxville, United States; ⁵Tokyo Medical University, Tokyo, Japan; ⁶Broadstreet Health Economics & Outcomes Research, Vancouver, Canada

Introduction: The levels of gMG symptom control achievable with ravulizumab and efgartigimod have been shown with Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) scores in the CHAMPION-MG and ADAPT trials, respectively. This analysis used 10-week trajectories post-baseline in MG-ADL total scores to estimate the time patients spent in different health states with each treatment over 12 months.

Methods: Mean changes from baseline in MG-ADL over 26 weeks with ravulizumab and over 10 weeks with efgartigimod were extracted from CHAMPION-MG and ADAPT, respectively. Changes were categorized into different health states: improvements or deteriorations (≥ 0.5 -point difference) or steady (< 0.5 -point difference) vs the previous observation (Figure 1). These observations were extrapolated to estimate trends over 12 months.

Results: Of 9 mean MG-ADL changes observed in patients on efgartigimod, 2 were improvements, 4 were steady (with statistically significant difference vs placebo; $p < 0.0001$) and 3 were deteriorations vs the previous observations. Of 7 observations in patients on ravulizumab, 3 were improvements and 4 were steady (including 3 with statistically significant difference vs placebo; $p < 0.0030$) vs the previous observations (Figure 2). After extrapolation, patients on ravulizumab were estimated to spend most (87.9 %) of their time in the steady state, while those on efgartigimod were more widely distributed across health states (Figure 3).

Conclusion: Levels of symptom control were more widely distributed in patients treated with efgartigimod than ravulizumab. This should be considered with other factors, such as the burden of treatment administration, when selecting therapies for patients with gMG.



MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PBO, placebo.

Figure 1: Definitions of the different health states. MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; PBO, Placebo

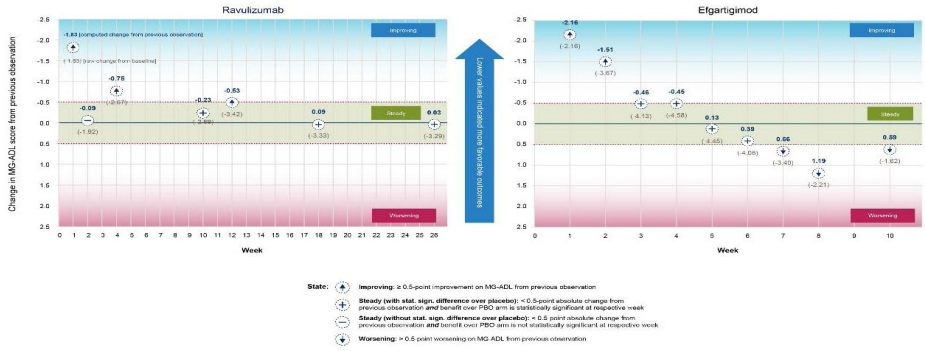


Figure 2: Health states according to change in mean MG-ADL score from the previous observation for patients treated with ravulizumab or efgartigimod. Grey values in parentheses show raw change from baseline, values in blue show the calculated change from the previous observations. MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living

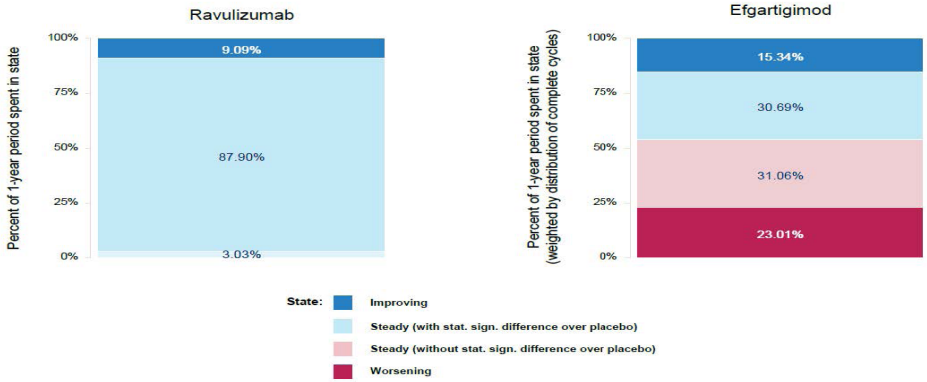


Figure 3: Estimated proportion of time spent in different health states over a 12 month period. All patients treated with ravulizumab were assumed to receive 6.5 8-week cycles in a 12-month period. For patients on efgartigimod with <7.5-week cycles in a 12-month period, their off-treatment health state was extrapolated as steady (with no benefit over placebo).

62

Eculizumab in adolescents with Refractory Generalized Myasthenia Gravis Sub-analysis of ECU-MG-303 in patients receiving chronic IVIg

John F. Brandsema¹, Matthew Ginsberg², Hideki Hoshino³, Satoru Nagata⁴, Katherine Ruzhansky⁵, Niraja Suresh⁶, Emmanuelle Tiongsong⁷, Hideo Yamanouchi⁸, Glen Frick⁹, Serena Liao⁹, James Howard¹⁰

¹Division of Neurology, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, United States; ²Department of Neurology, Akron Children's Hospital, Akron, United States; ³Department of Pediatrics, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁴Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, Tokyo, Japan; ⁵Department of Neurology, Medical University of South Carolina, Charleston, United States; ⁶Department of Neurology, University of South Florida, Tampa, United States; ⁷Division of Neurology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, United States; ⁸Department of Pediatrics, Saitama Medical University, Saitama, Japan; ⁹Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States; ¹⁰Department of Neurology, The University of North Carolina, Chapel Hill, United States

Introduction: Chronically administered intravenous immunoglobulin (IVIg) is commonly used to treat refractory generalized myasthenia gravis (gMG) in adolescents. Eculizumab, a terminal complement C5 inhibitor, was efficacious and well-tolerated in a phase 3 study of adolescents with refractory anti-acetylcholine receptor antibody-positive gMG (AChR Ab+ gMG), of whom >50 % were receiving chronic IVIg at study entry. This analysis evaluated response to eculizumab in adolescents who were or were not receiving chronic IVIg treatment.

Methods: Sub-group analysis of a phase 3, open-label, single-arm multicenter study (NCT03759366), assessed clinical response to eculizumab in adolescents aged 12–17 years receiving or not receiving IVIg at baseline. Changes from baseline to weeks 12 and 26 in multiple parameters, including Quantitative Myasthenia Gravis (QMG; primary endpoint) and Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) total scores were descriptively summarized. Myasthenia Gravis Foundation of America Post-Intervention Status (MGFA-PIS) was also assessed.

Results: Of 11 enrolled adolescents (mean age 14.8 [standard deviation 1.8] years), 6 were receiving chronic IVIg at baseline. The magnitude of improvement in QMG and MG-ADL total scores from baseline to weeks 12 and 26 was similar between patients receiving and not receiving chronic IVIg (Table). At week 12, 3/6 patients receiving and 5/5 patients not receiving IVIg at baseline had improved on MGFA-PIS; all 10 completing patients had improved at week 26.

Time point	Receiving chronic IVIg at baseline (n=6)	Not receiving chronic IVIg at baseline (n=5)	All patients (N=11)
Mean (SE) change from baseline in QMG			
Week 12	-5.2 (2.36)	-5.4 (1.03)	-5.3 (1.31)
Week 26	-5.8 (2.96) ^a	-6.4 (0.75)	-6.1 (1.44) ^b
Mean (SE) change from baseline in MG-ADL			
Week 12	-1.3 (0.99)	-2.0 (0.84)	-1.6 (0.64)
Week 26	-2.8 (0.80) ^a	-2.2 (0.86)	-2.5 (0.56) ^b

MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG, Quantitative Myasthenia Gravis;

SE, standard error

^an=5

^bn=10

Table.

Conclusion: Adolescents with refractory AChR Ab+ gMG treated with eculizumab achieved clinical improvement, irrespective of whether they were receiving chronic IVIg at baseline or not.

Convolutional neural network-assisted segmentation of the hypothalamus from MRI to assess hypothalamic atrophy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

Ina Vernikouskaya¹, Hans-Peter Müller², Francesco Roselli², Albert Christian Ludolph², Volker Rasche¹, Jan Kassubek²
¹Ulm University Medical Center, Department of Internal Medicine II, Ulm, Deutschland; ²University of Ulm, Department of Neurology, Ulm, Deutschland

Background: Detailed hypothalamic imaging has become of major interest to better characterize disease-associated tissue damages and abnormalities in neurodegeneration¹. Previous studies indicated that the total volume of the hypothalamus in patients with ALS is substantially reduced compared with controls². Manual or semi-automatic delineation of hypothalamus is, however, work-intensive and highly operator-dependent.

Aims: The purpose of this study was to automate segmentation of hypothalamus and intracranial volume (ICV) from T1-weighted MR images to reduce human variability and enhance studies' robustness.

Question: We ask whether convolutional neural network (CNN)-supported segmentation of hypothalamus may serve for unbiased analysis of the hypothalamic volume alteration in ALS.

Methods: 120 (78 ALS and 42 healthy controls) T1-weighted whole head MPRAGE datasets acquired on a 1.5 T MRI scanner were available with corresponding manual delineations of the hypothalamus and were used for training and validation of the automatic approach based on CNN of U-Net architecture. Automatic segmentation of ICV was performed to allow adjustments of the hypothalamic volume between subjects. Accuracy of the automatic segmentation was evaluated in terms of average volumetric Dice coefficient and the maximum Hausdorff distance based on the calculation of 95th percentile (95 % HD) in the test dataset comprised of 15 gender- and age-matched ALS and controls. Comparison between automatically segmented hypothalamic volumes and ground truth volumes in both controls and ALS was performed using paired Student's *t*-test. The differences between ICV normalized hypothalamus volumes in the control and ALS groups were assessed applying unpaired *t*-test.

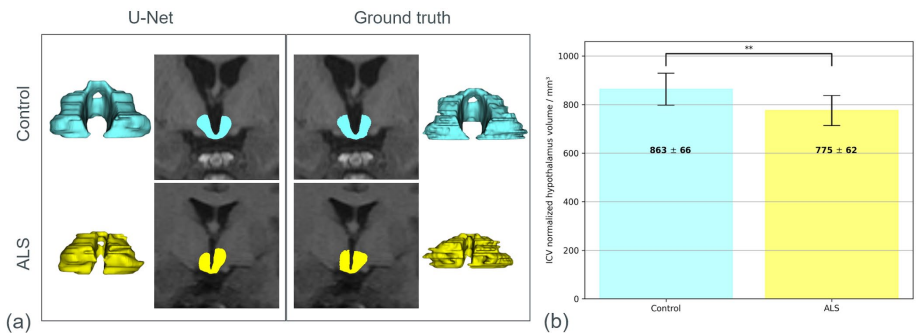


Figure 1. (a) Automatically segmented hypothalamus in exemplarily chosen control and ALS test dataset as overlays on MR images and rendered 3D models vs. ground truth. (b) Comparison of automatically calculated ICV normalized hypothalamus volume in two investigated groups.

Results: High average Dice similarity coefficient between the automatically segmented hypothalamus and ground truth was achieved in ALS and controls (Figure 1a). 95 % HD was 0.82 ± 0.39 mm in ALS and 0.70 ± 0.38 mm in controls. Non-significant differences in calculated hypothalamic volumes between prediction and ground truth (before ICV normalization) were observed both in ALS ($p = 0.15$) and controls ($p = 0.76$). After ICV normalization, significant differences could

be obtained between the ALS ($775 \pm 62 \text{ mm}^3$) and controls ($863 \pm 66 \text{ mm}^3$) in hypothalamic volumes (-10% , $p = 0.0011$) (Figure 1b). Corresponding average volumes of manually segmented hypothalamus normalized to ICV comprised $750 \pm 66 \text{ mm}^3$ (ALS) (ALS: -14% vs. controls) and $870 \pm 96 \text{ mm}^3$ (controls).

Conclusions: In this study, fast and unbiased hypothalamus quantification method based on application of CNN as an artificial intelligence-based technique is presented. Our automatically obtained results confirmed previous independent studies reporting hypothalamic atrophy in ALS.

References:

¹M. Spindler and C.M. Thiel, *J Neurosci Res.* 2022.

²M. Gorges *et al.*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017.

137

Periphere Neuropathien auf Einzelzellebene verstehen

Michael Heming¹, Julia Tietz¹, Anne-Kathrin Mausberg², Mark Stettner², I-Na Lu¹, Heinz Wiendl¹, Gerd Meyer zu Hörste¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland;

²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Polyneuropathien (PNP) sind häufige Erkrankungen mit teils schweren Verläufen. Entzündliche Neuropathien, wie die chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP), sind im Allgemeinen behandelbar, werden aber häufig falsch diagnostiziert. Mit Hilfe der Einzelzelltranskriptomik (scRNA-seq) haben wir im CIDP Mausmodell eine Zunahme zytotoxischer T-Zellen und eine veränderte lokale interzelluläre Signalübertragung festgestellt. Hier haben wir diese Technologie auf humane PNP übertragen.

Methoden: Wir haben Suraliserven von 13 Patienten mit Polyneuropathie mittels Transkriptomik einzelner Nuclei (snRNA-seq) analysiert. Zusätzlich haben wir Blut und Liquor von CIDP, GBS, paraproteinämischer Polyneuropathie (PPN), chronisch idiopathischer axonaler PNP (CIAP) und Kontrollen mittels scRNA-seq und T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung analysiert.

Ergebnisse: Wir haben ein snRNA-seq Protokoll etabliert und damit 174 000 hochqualitative Nuclei des peripheren Nervs transkriptionell untersucht. Wir konnten die zelluläre Zusammensetzung des PNS unvoreingenommen und hochauflösend darstellen. Im Liquor zeigten GBS- und CIDP-Patienten im Vergleich zu CIAP-Patienten eine signifikante Zunahme zytotoxischer CD56dim-NK-Zellen. Die T-Zell-Rezeptor-Sequenzierung ergab eine klonale Expansion im Liquor von GBS- und PPN-Patienten.

Schlussfolgerungen: Wir stellen eine Einzelzell-Transkriptionskarte des Suraliserven, Liquors und Blutes von Polyneuropathien-Patienten zur Verfügung. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass zytotoxische NK-Zellen eine entscheidende Rolle in der Pathophysiologie von inflammatorischen Neuropathien spielen und potentielle diagnostische Biomarker für entzündliche Neuropathien sein könnten.

Einfluss der Myoinflammation auf Mitochondriendynamik und -funktion

Lennart Paul Kazmaier^{1, 2}, Stefanie Meyer³, Fernanda Ramos-Gomes⁴, Daniel Hoffmann⁵, Jens Schmidt^{6, 7, 8}, Frauke Alves^{4, 9, 10}, Jana Zschüntzsch³

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, AG Translationale Molekulare Bildgebung, Göttingen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ⁴Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, AG Translationale Molekulare Bildgebung, Göttingen, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Göttingen, Deutschland; ⁶Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ⁷Universitätskrankenhaus der Medizinischen Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Immanuel Klinik Rüdersdorf, Abteilung für Neurologie und Schmerztherapie, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland; ⁸Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland; ⁹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Göttingen, Deutschland; ¹⁰Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Die Einschlusskörpermyositis (IBM) ist eine idiopathisch inflammatorische Myopathie (IIM) des höheren Erwachsenenalters und ist durch das Auftreten von progressiver Muskelschwäche und -atrophie charakterisiert. Im Vergleich zu anderen IIM haben antientzündliche Therapienansätze bisher keine ausreichende Wirkung auf den Krankheitsverlauf der IBM gezeigt. Histopathologisch zeigen sich neben entzündlichen sowie degenerativen insbesondere auch mitochondriale Veränderungen, wie *ragged-red fibers* und COX-defiziente Muskelfasern. Diese histopathologischen Merkmale spiegeln die Komplexität der zugrundeliegenden Pathomechanismen wider. Die Interaktionen der mitochondrial-entzündlichen Pathomechanismen ist bis dato nur unzureichend verstanden, weshalb erste eigene Erkenntnisse mit dem Nachweis einer zunehmenden Fragmentierung der Mitochondrien, hervorgerufen durch inflammatorischen Zellstress im humanen Myositismodell, vertieft werden sollen.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss und das Zusammenspiel von inflammatorischem Zellstress auf die mitochondriale Dynamik und Funktion im humanen Zellkulturmodell der Myositis zu untersuchen.

Fragestellung: Hypothese der Studie ist, dass durch chronische Muskelentzündung eine mitochondriale Schädigung induziert wird, welche konsekutiv zu einer gestörten mitochondrialen Funktion mit reduzierter ATP-Produktion sowie resultierender Muskelschwäche und -atrophie führt. Es soll geprüft werden, welchen Einfluss die Myoinflammation auf die Proteine der mitochondrialen Dynamik nimmt, um Schlüsselproteine in der Vermittlung der mitochondrialen Fragmentierung im entzündlichen Milieu zu identifizieren. Zudem soll die Relevanz für die mitochondriale Funktion analysiert werden.

Methoden: Primäre humane Myotuben wurden für 72h den proinflammatorischen Zytokinen Il-1 β + IFN γ ausgesetzt. Der Einfluss von Il-1 β + IFN γ auf die mitochondrialen Fusionsproteine MFN2 und OPA1, sowie auf das Teilungsprotein DRP1 wurde molekularbiologisch und proteinbiochemisch untersucht (rt-PCR, WB, IF) und die Dynamik der Mitochondrien unter Zytokinstimulation, sowie Kontrollbedingungen mittels Life-Cell-Imaging detektiert. Zusätzlich wurde in einem *Knockdown*-Modell an humanen Myoblasten in Kombination mit und ohne Il-1 β + IFN γ der Einfluss von MFN2 und DRP1 funktionell und morphologisch untersucht. Der mitochondriale Phänotyp wurde mittels konfokaler Mikroskopie im Hinblick auf die Netzwerkstruktur, sowie auf die Ko-Lokalisation der mitochondrialen Proteine TOM20 und COX4 analysiert. Die Funktion der Mitochondrien wurde mittels *Seahorse XF Analyzer* untersucht.

Ergebnisse: Die Zugabe von Il-1 β + IFN γ führte zu einer signifikant reduzierten Proteinexpression des mitochondrialen Fusionsproteins OPA1 (WB, p=0,016), sowie einer erhöhten Expression des mitochondrialen Teilungsproteins Drp1. Der *Knockdown* von DRP1 erbrachte eine Reversion der durch Il-1 β + IFN γ induzierbaren Fragmentierung des mitochondrialen Netzwerkes. Des Weiteren konnte mittels *Seahorse* Analyse eine erhöhte freie Atmungskapazität der Mitochondrien (p=0,077) unter reduzierter Kopplungseffizienz (p=0,007) in Drp1 *Knockdown*-Zellen gezeigt werden. In *Knockdown*-Zellen von Mfn2 konnte ein fast ausschließlich fragmentiertes Netzwerk der Mitochondrien beobachtet werden, was mit einer verringerten Expression des mitochondrialen Transporterproteins TOM20 einherging (IF, p=0,085).

Schlussfolgerungen: Die erhobenen Daten weisen auf eine Dysregulation der mitochondrialen Fusion und Teilung im primären humanen Myositismodell hin, was vereinbar mit bekannten mitochondrialen Veränderungen im IBM-Muskel ist. Eine tragende Rolle bei der entzündlich getriggerten Fragmentierung des mitochondrialen Netzwerkes spielt dabei DRP1.

Die mitochondriale Teilung ist eng verknüpft mit den Mitophagieprozessen, so dass eine Störung der mitochondrialen Dynamik zu einer Einschränkung der mitochondrialen Qualitätskontrolle mit sukzessiver Akkumulation geschädigter Mitochondrien in der Zelle beitragen kann. Weitere Untersuchungen der bioenergetischen Funktion und Dynamik der Mitochondrien, unter Einbeziehung der Mitophagieprozesse, ermöglichen ein besseres Verständnis von Wirkweisen neuer vielversprechender Therapeutika wie Rapamycin.

210

Neurofilament light chain response during therapy with antisense oligonucleotide Tofersen in SOD1-related ALS – treatment experience in clinical practice.

Thomas Meyer¹, Peggy Schumann², Patrick Weydt³, Susanne Petri⁴, Yasemin Koc¹, Susanne Spittel², Sarah Bernsen¹, René Günther⁵, Jochen H. Weishaupt⁶, Marie Dreger¹, Felix Kolzarek², Dagmar Kettemann¹, Jenny Norden¹, Matthias Boentert⁷, Maximilian Vidovic⁵, Christoph Münch², Peter Körtvelyessy¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Berlin, Deutschland;

²Ambulanzpartner Soziotechnologie GmbH, Berlin, Deutschland; ³Bonn University, Department for Neurodegenerative

Disorders and Gerontopsychiatry, Bonn, Deutschland; ⁴Hannover Medical School, Department of Neurology, Hannover, Deutschland; ⁵Technische Universität Dresden, University Hospital Carl Gustav Carus, Department of Neurology, Dresden, Deutschland; ⁶University Medicine Mannheim, Heidelberg University, Mannheim Center for Translational Medicine, Neurology

Department, Division for Neurodegenerative Diseases, Mannheim, Deutschland; ⁷Münster University Hospital, Department of Neurology, Münster, Deutschland

Introduction/Aims: In amyotrophic lateral sclerosis (ALS) caused by superoxide dismutase 1 (SOD1) gene mutations (SOD1-ALS), the antisense oligonucleotide tofersen had been investigated in a phase 3 study (VALOR) and subsequently introduced in an expanded access program. This study assesses neurofilament light chain (NFL) before and during tofersen treatment.

Methods: In six SOD1-ALS patients treated with tofersen at three specialized ALS centers in Germany, NFL in cerebrospinal fluid (CSF-NfL) and/or serum (sNFL), the ALS Functional Rating Scale–Revised (ALSFRS-R), and ALS progression rate (ALS-PR), defined by monthly decline of ALSFRS-R, were investigated.

Results: Three of six SOD1-ALS patients reported a negative family history. Three patients harbored a homozygous c.272A>C, p.(Asp91Ala) mutation. These and two other patients showed slower progressing ALS (defined by ALS-PR <0.9) whereas one patient demonstrated rapidly progressing ALS (ALS-PR=2.66).

Mean treatment duration was 6.5 months (range 5–8).

In all patients, NFL decreased (mean CSF-NfL -66 %, range -52 to -86 %, mean sNFL -62 %, range -36 to -84 %). sNFL at 5 months of tofersen was significantly reduced compared to the measurement closest before treatment (p=0.017). ALS-PR decreased in two patients whereas no changes in ALSFRS-R were observed in four participants who had very low ALS-PR or ALSFRS-R values before treatment.

Discussion: In this case series, the significant NFL decline following tofersen treatment confirmed its value as response biomarker in an expanded clinical spectrum of SOD1-ALS.

Given the previously reported strong correlation between sNFL and ALS progression, the NFL treatment response contributes to the notion of disease-modifying activity of tofersen.

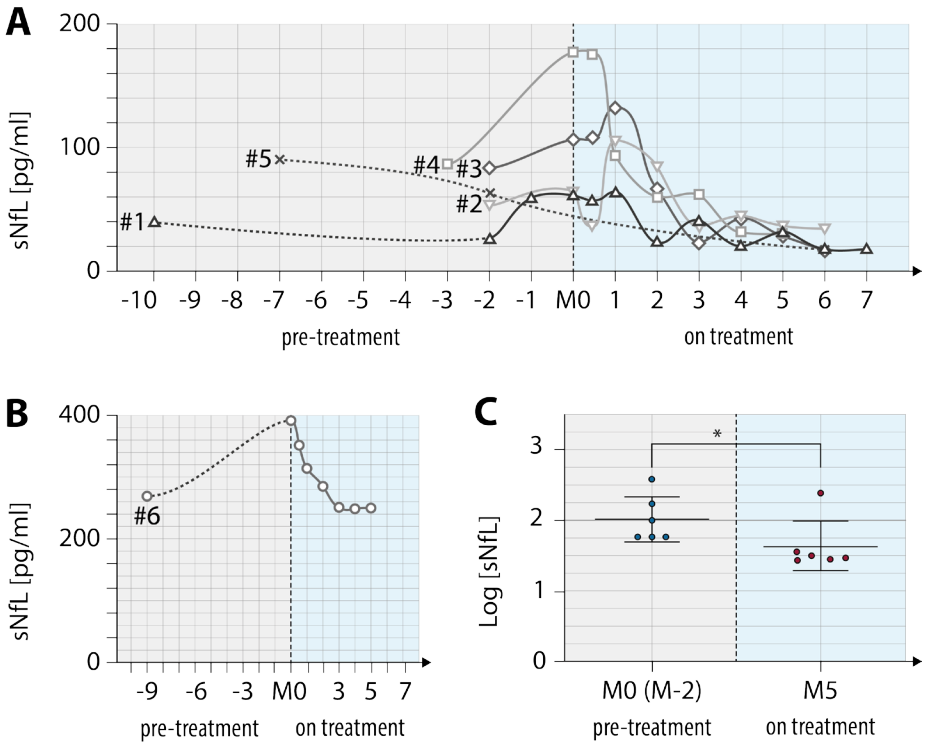


Figure. Serum neurofilament light chain (sNfL) before and during treatment with tofersen. 1A Individual slopes of sNfL concentration during ALS disease course (patients #1 to #5). 1B Individual slope of sNfL concentration (patient #6). 1C sNfL pre-treatment (M0; except #5 M-2) compared to on treatment (M5). M0, month of initiation of tofersen treatment; M-2, 2 months before tofersen treatment; M5, 5 months of tofersen treatment. Significance level is indicated as *, $p \leq 0.05$.

227

ALS mit C9orf72-Mutation: differenzielle Veränderungsmuster der Grauen und der Weißen Substanz im Vergleich zu sporadischer ALS

Maximilian Wiesenfarth¹, Hans-Jürgen Huppertz², Albert Christian Ludolph^{1,3}, Johannes Dorst^{1,3}, Hans-Peter Müller¹, Jan Kassubek^{1,2}

¹Universität Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Schweizerisches Epilepsiezentrum, Klinik Lengg, Zürich, Schweiz; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Ulm, Deutschland

Hintergrund: ALS-Patienten mit Mutationen im C9orf72-Gen zeigen Besonderheiten des klinischen Phänotyps. Die multiparametrische computerisierte MRT-Bildgebung mit Volumetrie der grauen Substanz und die Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) zur Analyse der strukturellen Konnektivität der weißen Substanz gelten als potentielle *in vivo* Biomarker. **Ziele:** Das Ziel der Studie war es, eine multiparametrische MRT-Signatur einer monozentrischen Kohorte von ALS-Patienten mit C9orf72-Mutationen zu beschreiben.

Fragestellung: Es sollte untersucht werden, inwiefern sich morphologische Veränderungen von C9orf72-assoziiierter ALS in der strukturellen MRT und DTI von sporadischen Patienten unterscheiden. Durch die Korrelation der erhobenen Daten mit klinischen Parametern sollte geprüft werden, ob sich die erhobenen MRT-Veränderungen als *in vivo* Biomarker eignen.

Methoden: In dieser Studie wurden die MRT-Daten mit atlasbasierter Volumetrie und DTI-Analysen einer Kohorte von 51 ALS-Patienten mit C9orf72-Mutationen mit 51 gematchten ALS-Patienten ohne C9orf72-Mutation (Kontrollen) verglichen. Anschließend wurde eine Pearson-Korrelationsanalyse dieser Daten mit klinischen Parametern (Erkrankungsalter, Geschlecht, ALS-FRS-R, Progressionsrate, Überleben) sowie ECAS und p-NfH im Liquor durchgeführt.

Ergebnisse: Ein ganzhirnbasierter voxelweiser Vergleich der DTI-basierten FA-Karten zeigte auf Gruppenebene bei ALS-Patienten mit C9orf72-Mutation im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante bilaterale Veränderungen in axonalen Strukturen der weißen Substanz, die sich primär entlang des kortikospinalen Traktes zeigen, aber auch bilateral in den Frontallappen projizieren. In der atlasbasierten Volumetrie wiesen Patienten mit C9orf72-Mutationen geringere Volumina von Frontal-, Temporal- und Parietallappen auf. Das Volumen der grauen Substanz war bei C9orf72-Patienten in allen Lobi und Gyri niedriger, wobei die niedrigsten Werte im Gyrus frontalis superior und im Gyrus praecentralis gemessen wurden. Zudem waren auch die Volumina von Hippocampi und Amygdala geringer.

Eine Korrelationsanalyse zwischen ECAS und gemittelten regionalen FA-Werten ergab signifikante Korrelationen zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit im ECAS und den frontalen Assoziationsfasern. Niedrigere FA-Werte in den Frontallappen waren mit schlechteren Ergebnissen in den Bereichen Sprache ($r = 0,38$, $p < 0,05$), exekutive Funktionen ($r = 0,38$, $p = 0,04$), räumliche Wahrnehmung ($r = 0,44$, $p = 0,01$), ALS-spezifischer-Score ($r = 0,42$, $p = 0,02$) und ECAS-Gesamtscore ($r = 0,39$, $p = 0,04$) verbunden. In der atlasbasierten Volumetrie bestanden signifikante negative Korrelationen zwischen dem Erkrankungsalter und fast allen Regionen der grauen Substanz.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen ein Muster von DTI-Veränderungen, die der Affektion der Trakte entsprechend dem etablierten *in vivo*-Korrelat des Braakschen pTDP43-Propagationsmuster bei beiden ALS-Kohorten entspricht, bei C9orf72-assoziiierter ALS jedoch mit höherem Signifikanzlevel, entsprechend der Originalpublikation (Brettschneider et al., 2013).

Zudem wird aufgrund der nachgewiesenen ubiquitären Volumenreduktion der grauen Substanz bereits wenige Monate nach dem Auftreten motorischer Symptome die Hypothese gestärkt, dass eine der Erkrankung zugrundeliegende Entwicklungsstörung bei ALS mit C9orf72-Mutation im Vergleich zu sporadischen ALS-Patienten zu einer schwereren Form der Erkrankung führt bei gleichem regionalem Pattern entsprechend dem Braakschen Propagationsmuster. Das multiparametrische MRT könnte als *in vivo* Biomarker somit bereits in frühen Phasen der Erkrankung einen Beitrag zur Einschätzung der Erkrankung leisten.

Super-hochauflösende Mikroskopie zur Darstellung ultrastruktureller Architektur und Pathologie am peripheren Ranvier-Schnürring

Luise Appeltshauer¹, Janis Linke², Hannah S Heil³, Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹, Katrin G Heinze²

¹Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland; ²Universität Würzburg, Rudolf-Virchow-Zentrum, Center for Integrative and Translational Bioimaging, Würzburg, Deutschland; ³Instituto Gulbenkian de Ciência, Optical Cell Biology, Oeiras, Portugal

Hintergrund: Der Ranvier-Schnürring ist für die saltatorische Erregungsweiterleitung am myelinisierten Axon essenziell. Unter Einsatz von super-hochauflösenden Mikroskopiemethoden konnte im Tiermodell bereits gezeigt werden, dass sowohl axonale Strukturproteine als auch Adhäsionsproteine des Ranvier-Schnürrings eine periodische Anordnung aufweisen, mit einem Abstand von je 190 nm. Bisher wurde diese Periodizität von Strukturproteinen am menschlichen Schnürring noch nicht untersucht, und auch pathologische Veränderung dieser strukturellen Anordnung bei Polyneuropathien sind bisher unbekannt.

Ziele: Ziel der Studie ist die Implementierung von super-hochauflösender Mikroskopie zur Untersuchung ultrastruktureller Pathologien am menschlichen peripheren Ranvier-Schnürring. Dazu wurde die Methode „direct Stochastic Optical Reconstruction Microscopy“ (dSTORM) an humanen Nervenbiopsien etabliert und die Datensätze mit konfokalen Abbildungen in großem Maßstab unterstützt.

Fragstellung: Verändert sich die periodische Anordnung und Kollokalisierung von Struktur- und Adhäsionsproteinen am Ranvier-Schnürring bei Patient*innen mit Polyneuropathie?

Methoden: Es wurden Nervenbiopsien von n = 17 Patient*innen mit Polyneuropathien verschiedener Ätiologien (n = 6 akut axonal, n = 6 chronisch axonal, n = 5 demyelinisierend) in die Studie eingeschlossen. dSTORM wurde sowohl an Zupfnervenpräparaten von Mäusen als auch von humanen Biopsien etabliert und das neu entwickelte Analyseverfahren mittels Simulationen validiert.

Anschließend wurde die Periodizität und Kollokalisierung vom axonalen Strukturprotein β 2-Spektrin und von den Schnürring-Adhäsionsmolekülen Neurofascin-155 und Contactin-1 assoziiertes Protein 1 (Caspr-1) untersucht. Darüber hinaus wurden Übersichtsaufnahmen der Zupfnervenpräparate mittels konfokaler Drei-Farben-Mikroskopie erstellt und morphometrische Daten wie die Anzahl der Schnürringe und Schnürring-Länge in großen Datensätzen unter Anwendung von deep-learning-basierten Auswertestrategien erhoben.

Ergebnisse: Wir konnten dSTORM erfolgreich an humanen Biopsien etablieren und zeigen, dass humane Schnürring-Proteine ebenso eine periodische Anordnung im Abstand von je 190 nm aufweisen. Bei Patient*innen mit Polyneuropathien zeigten sich die periodischen Abstände der Schnürring-Proteine signifikant elongiert und pathologisch verändert (sh. schematische Abbildung 1).

Kollokalisationsanalysen zeigten, dass der Komplex der axoglialen Adhäsionsmoleküle Caspr-1 und Neurofascin-155 auch unter pathologischen Bedingungen eng aneinanderhaftet, sich jedoch die Adhäsionsmoleküle von den axonalen Strukturproteinen lösen.

Dabei zeigten sich insbesondere bei individuellen Patient*innen und einzelnen Schnürringen starke ultrastrukturelle Auffälligkeiten. Mittels konfokaler Mikroskopie konnten wir bestätigen, dass schwere Schnürring-Architekturstörungen signifikant häufiger bei Patient*innen mit akuten und schweren axonalen Neuropathien auftreten.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen, dass der Ranvier-Schnürring eine Prädilektionsstelle für Zytoskelett-Schäden am Axon darstellt, und Strukturschäden bei axonalen Neuropathien mit Veränderungen der periodischen Anordnung der Adhäsionsmoleküle assoziiert sind. Mittels super-hochauflösender Mikroskopie können wir ultrastrukturelle Schäden bei individuellen Patient*innen exakt quantifizieren. Somit bietet diese neue Methode Potential für zukünftige Studien zur Pathophysiologie und könnte auch in weiteren diagnostischen Verfahren angewandt werden.

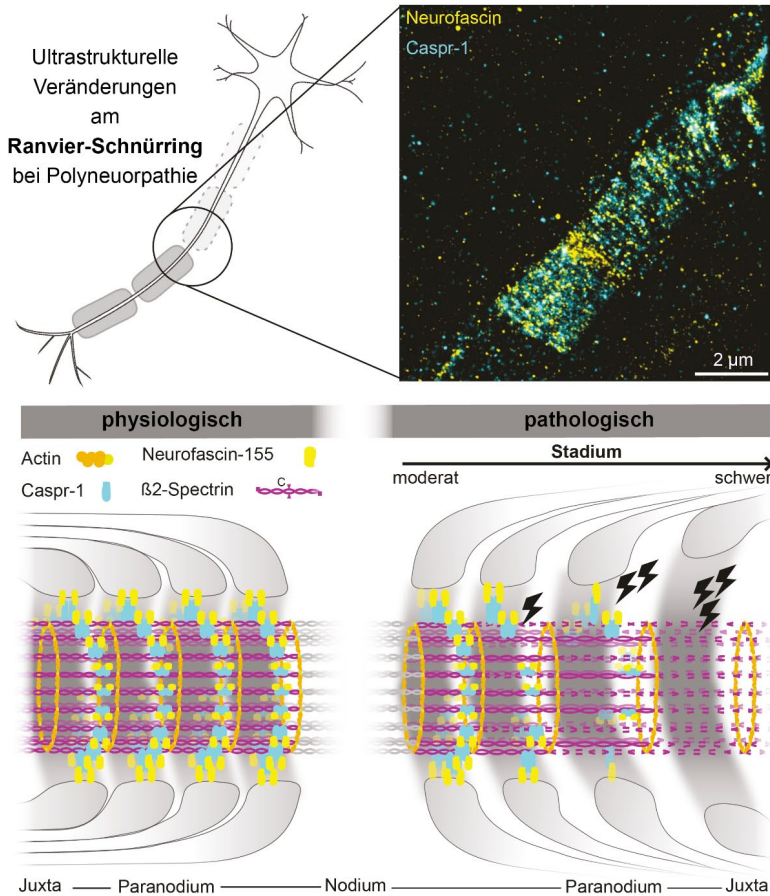


Abbildung 1: Schematische Darstellung der physiologischen Schnürring-Ultrastruktur (links) und pathologischen Veränderungen bei einzelnen Patient*innen mit Polyneuropathie (rechts). Maßstab = 2 µm. Vgl. Appeltshauser L. et al., Super-resolution imaging pinpoints ultrastructural changes at the node of Ranvier in patients with polyneuropathy, medRxiv 2022.08.05.22278366.

Associations between cognitive performance and glucose metabolism in ALS patients

Annaliis Lehto^{1,2}, Julia Schumacher^{2,3}, Elisabeth Kasper^{2,3}, Stefan Teipel^{2,4}, Andreas Hermann^{1,2}, Jens Kurth⁵, Bernd Krause⁵, Johannes Prudlo^{2,3}

¹Universitätsmedizin Rostock, Sektion für Translationale Neurodegeneration "Albrecht Kossel", Rostock, Deutschland;

²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Rostock, Deutschland; ³Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, Rostock, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Rostock, Deutschland

Background: Up to 50 % of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients have cognitive impairment, but associations between changes in glucose metabolism as measured with ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) and patients' performance in various cognitive domains are yet to be examined in detail. Furthermore, the effect of partial volume effects correction (PVEC) on FDG-PET results has not yet been studied in ALS.

Aims: First, to replicate group-level differences in glucose metabolism between the following ALS groups: cognitively non-impaired patients (ALSni), cognitively impaired patients (ALSci) and cognitively and behaviorally impaired patients (ALSsbi) in accordance with the revised Strong criteria.

Second, to investigate associations between glucose metabolism and cognitive performance in various domains.

Third, to examine the impact of PVEC of the FDG-PET data on the results.

Methods: Neuropsychological, clinical and imaging data from 68 ALS patients were analyzed. Cognitive performance was measured with the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS), which assesses 5 cognitive domains, and with two social cognition tests. FDG-PET and structural MRI scans were acquired for each patient. All data were obtained at the Rostock site using the same MRI and PET scanners, respectively, with identical imaging protocols.

We compared results between voxel-based statistical analyses carried out on non-corrected vs. PVE-corrected FDG-PET scans.

Results: ALSsbi patients showed decreased signal in the right-superior and the middle-frontal gyri in addition to increased signal in the occipital areas compared to ALSni and ALSci patients. No differences were found between the ALSni and ALSci groups. A positive association was observed between patients' social cognition performance and their glucose metabolism in the right precentral gyrus. The results were largely unaffected by PVEC.

Conclusion: Group differences found in this study correspond with previous work in the field, supporting that cognitive and behavioral impairment are associated with more widespread changes in glucose metabolism. Based on current findings, performance in most individual cognitive domains was not robustly correlated with glucose metabolism.

This result, however, may be related to the inherent limitations of ECAS being a screening instrument. PVEC does not seem to conspicuously affect the results, implying that the influence of atrophy is negligible in FDG-PET studies in ALS samples.

238

Sonographie-gezielte Elektroneurographie peripherer Nerven

Isabell Kontny¹, Ulf Schminke¹

¹Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland

Hintergrund: Die Elektroneurographie ist ein gut etabliertes Verfahren zur Untersuchung peripherer Nerven. Dabei richtet sich der Ort, an dem die Nerven stimuliert werden, im Allgemeinen nach anatomischen Landmarken. Es existieren bisher nur wenige wissenschaftliche Publikationen, die systematisch untersucht haben, ob mittels eines sonographischen Aufsuchens des optimalen Stimulationsortes die Elektroneurographie mit geringerer Reizstärke und besserem Messergebnis durchgeführt werden kann.

Ziele: Ziel ist es, zu belegen, dass im Gegensatz zur konventionellen Elektroneurographie nach sonographischer Auffindung des optimalen Stimulationsortes bei der nachfolgenden elektroneurographischen Untersuchung eine supramaximale Stimulation mit niedrigerer Reizstärke möglich ist und höhere Amplituden der Muskelsummenaktionspotentiale (MSAP) bzw. sensiblen Nervenaktionspotentiale (SNAP) evoziert werden können.

Fragestellung: Inwieweit lässt sich mittels sonographischer Unterstützung die Untersuchung von Nervus ulnaris, Nervus suralis und Nervus peroneus superficialis signifikant verbessern?

Methoden: Wir führten eine Neurographie von Nervus ulnaris, Nervus suralis und Nervus peroneus superficialis (superficial peroneal nerve, SPN) an 26 neurologisch gesunden Proband*innen [Durchschnittsalter: 25 J. [21 – 31]; Durchschnitts-BMI: 21,9 [18,1 – 28,6]] durch. Wir untersuchten außerdem an 36 Patient*innen mit bestätigter Polyneuropathie [Durchschnittsalter: 65 J. [20 – 89]; Durchschnitts-BMI: 28,3 [18,4 – 41,1]] Nervus suralis und Nervus peroneus superficialis. Wir führten die elektrophysiologischen Untersuchungen anhand der anatomischen Landmarken des jeweiligen Nerven durch: Wir stimulierten den Nervus ulnaris am Handgelenk 7cm proximal der auf dem M. abductor digiti minimi positionierten Ableitelektrode neben der Sehne des M. flexor carpi ulnaris, 3cm distal des lateralen Epicondylus und 10cm proximal dieser Stelle mit einer Armbeugung von 100 Grad. Den Nervus suralis leiteten wir zwischen dem Achillessehnenansatz und dem Malleolus lateralis ab. Wir stimulierten 14cm proximal der Ableitelektrode. Den SPN leiteten wir am Übergang des lateralen bis zum mittleren Drittel zwischen den Malleoli ab und stimulierten 12cm proximal des lateralen Malleolus vor dem M. peroneus longus. Die Messungen wurden wiederholt, nachdem wir mittels sonographischer Untersuchung den optimalen Stimulationsort jedes Nerven ermittelt haben: Der Nervus ulnaris war proximal des Ellenbogens direkt dem M. triceps brachii aufliegend und distal des Ellenbogens unmittelbar distal des Osborne-Ligaments, bevor er unter den M. flexor carpi ulnaris verläuft, am besten positioniert. Der Nervus suralis war entlang der Vena saphena parva, möglichst oberflächlich verlaufend, am besten erreichbar. Den SPN suchten wir nach dem Durchtritt durch die Fascia cruris unmittelbar unter dem Hautniveau auf. Die zur supramaximalen Stimulation minimale benötigte Reizstärke und die Amplitude des evozierten MSAP bzw. SNAP waren die entscheidenden Vergleichsparameter.

Ergebnisse: Die Neurographie des Nervus ulnaris ergab distal des Ellenbogens eine durchschnittlich um 12,97 % gesenkte Reizstärke. Proximal des Ellenbogens sank die benötigte Reizstärke um 29,84 %. Die durchschnittlich gemessenen MSAP des Nervus ulnaris unterschieden sich nicht signifikant. Beim Nervus suralis konnte die Reizstärke signifikant um 21,32 % reduziert werden. Die gemessene Amplitude des SNAP fiel 27,31 % höher aus. Die benötigte Reizstärke wurde beim SPN um 20,53 % gesenkt. Die Amplitude des SNAP war durchschnittlich 57,08 % höher.

Schlussfolgerungen: Eine Sonographie-gezielte Stimulation erleichtert die Durchführung der Elektroneurographie und verbessert die meisten Ergebnisse signifikant. Sie ist daher besonders bei schwierigen anatomischen Verhältnissen zu empfehlen.

Klinicohistoserologische Reevaluation des Krankheitsverlaufs bei PatientInnen mit MATR3-assoziiierter distaler Myopathie – (retrospektive) transversale und longitudinale Analyse von 29 PatientInnen

Anna Kölsch¹, Alexander Mensch¹, Thomas Kendzierski¹, Ilka Schneider², Torsten Kraya², Gisela Stoltenburg-Didinger³, Leila Scholle⁴, Petra Steinacker¹, Dietrich Stoevesandt⁴, Tobias Müller⁵, Markus Otto¹

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Neurologie, Myologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Klinikum St. Georg Leipzig, Neurologie, Leipzig, Deutschland; ³Institut für Zell- und Neurobiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland, Berlin, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Halle (Saale), Radiologie, Halle (Saale), Deutschland; ⁵Ruppiner Kliniken, Universitätsklinikum Ruppin-Brandenburg, Deutschland, Neurologie, Neuruppin, Deutschland

Hintergrund: Die MatrIn-3-assoziierte distale Myopathie (MATR3-Myopathie) stellt eine sehr seltene distale Myopathie dar, die sich neben distalen Paresen insbesondere der Fuß- und Handextensoren häufig auch durch eine axiale und pharyngeale Schwäche sowie eine restriktive Ventilationsstörung auszeichnen kann. Die genaue Prävalenz der Erkrankung ist nicht bekannt, gegenwärtig sind etwa 50 PatientInnen in der Literatur beschrieben worden. Langzeit-Daten zum Spon-tanverlauf der Erkrankung liegen bisher nur sehr begrenzt vor. Zudem wurde die MATR3-Myopathie von den Erstbeschreibern nachträglich als hereditäre Variante der Amyotrophen Lateralsklerose re-klassifiziert (Johnson et al., Nat Neurosci, 2014). Unter Wertung des bisher berichteten klinischen Verlaufes und der vorliegenden histologischen Befunde erscheint eine erneute diesbezügliche Beurteilung sinnvoll.

Ziele: Retrospektive transversale und longitudinale Analyse der klinischen, serologischen sowie histologischen Befunde von PatientInnen mit MATR3-Myopathie.

Fragstellung: Darstellung des natürlichen Krankheitsverlaufs der MATR3-Myopathie sowie erneute Beurteilung hinsichtlich einer möglichen Vorderhorn-Pathologie.

Methoden: Retrospektive Analyse der klinischen (MRC-Sum-Score, Pyramidenbahn-Beteiligung, Elektromyographie, Lungenfunktion, kardiologische Diagnostik, Schluckdiagnostik), serologischen (Kreatinkinase im Serum, Neurofilamente im Serum) und histologischen Befunde von PatientInnen mit distaler Myopathie und Nachweis der p.S85C-Mutation im MATR3-Gen.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 29 PatientInnen mit MATR3-Myopathie über einen Zeitraum von bis zu 10 Jahren analysiert. Es ergab sich ein insgesamt langsamer Fortschritt der Erkrankung mit erhaltener Gehfähigkeit der meisten PatientInnen bis ins hohe Lebensalter. Das Vorliegen einer Amyotrophen Lateralsklerose war bei allen PatientInnen nicht sicher zu belegen, insbesondere ergaben sich bei sämtlichen PatientInnen keine sicheren Hinweise auf eine Pathologie des ersten Motoneurons. Korrespondierend war die Neurofilament leichte Kette (NfL) nicht erhöht nachweisbar. Histologisch ergab sich ein primär dystrophes Gewebssyndrom mit neurogenen Anteilen unterschiedlichen Ausmaßes.

Schlussfolgerung: Diese retrospektive Kohortenstudie liefert neben wichtigen Erkenntnissen zum klinischen und histologischen Phänotyp der MATR3-Myopathie insbesondere auch erstmals strukturierte Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf der sehr seltenen Muskelerkrankung. Die Diagnose einer Amyotrophen Lateralsklerose konnte bei keiner der PatientInnen gestellt werden. Der histologisch nachweisbare neurogene Umbau kann Folge einer Vorderhornpathologie oder einer axonalen Neuropathie sein. Die niedrigen NfL-Werte sprechen nicht prinzipiell gegen eine Vorderhornbeteiligung, da niedrige NfL-Werte auch bei einigen langsam verlaufenden ALS-Phänotypen beschrieben wurden.

274

Homecare ALS – Erfahrungen aus zwei Jahren der ambulanten, multiprofessionellen Versorgung von ALS Patienten im Rahmen eines Pilotprojekts

Sarah Bublitz^{1,2}, Helena Ellrott², Andreas von Berg², Jana Richter², Magdalena Eham¹, Benno Littger², Stefan Lorenz^{1,2}

¹Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Institut für Palliative Care, Salzburg, Österreich; ²Krankenhaus Agatharied, Neurologie, Hausham, Deutschland

Hintergrund: Leitlinien und wissenschaftliche Literatur empfehlen die multiprofessionelle Versorgung und frühzeitige Einbindung von Palliative Care bei der Versorgung von Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS). Immobilität und Beatmungspflichtigkeit erschweren aber im Krankheitsverlauf die Versorgung in Spezialambulanzen.

Ziele: Ziel ist eine multiprofessionelle Versorgung von ALS Patienten durch ein festes Team, um stationäre Aufenthalte zu vermeiden und eine Versorgung zuhause bis zum Lebensende zu ermöglichen.

Methoden: Versorgt werden seit Juni 2021 Patienten in den Landkreisen München (Stadt/Land), Miesbach, Bad-Tölz/Wolfratshausen, Rosenheim und Starnberg im Rahmen regelmäßiger Hausbesuche. Das Team besteht aus Ärzten (Neurologie/Palliativmedizin), Pflege, Sozialarbeit und Seelsorge. Im Rahmen einer Begleitstudie im Mixed-Methods Design wird die Versorgung evaluiert. Das Projekt wird über eine Laufzeit von 36 Monaten durch das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit und Pflege anteilig gefördert.

Ergebnisse: Bisher wurden 75 Patientinnen und Patienten durch das multiprofessionelle Team versorgt, davon erklärten sich 62 Patienten zur Evaluation ihrer Daten im Rahmen der Begleitstudie bereit. Die mittlere Versorgungsdauer liegt aktuell bei ca. 200 Tagen. 21 Patienten aus der Begleitstudie sind zwischenzeitlich verstorben, wobei 57 % ihrem Wunsch gemäß zuhause verstarben, für 19 % konnte eine Hospizversorgung organisiert werden, 9 % verstarben in palliativer Sedierung auf einer Palliativstation. In zwei Fällen (9 %) kam es zu einer notfallmäßigen Aufnahme auf eine Intensivstation kurz vor dem Tod. 36 Patienten und 41 Angehörige nahmen bisher am quantitativen Teil der Begleitstudie teil. Die Zufriedenheit der Patienten mit der Versorgung ist hoch, bemessen an den Ergebnissen der Fragebögen ICECAP Supportive Care Measure (Mittelwert 24 Punkte), SAPS (Short Assessment of Patient Satisfaction, Mittelwert 7,4 Punkte) und CollaboRATE (Mittelwert 11,3 Punkte).

Ein Sterbewunsch wird in der häuslichen Umgebung häufig thematisiert, was sich auch im SAHD (Schedule of Attitudes toward Hastened death, Mittelwert 7,1 Punkte, Min 0, Max 18; ein Wert von mind. 7 entspricht hohem „desire to hasten death“) niederschlägt. Die nächsten Angehörigen gaben eine mittlere Belastung an (Zarit Burden Interview ZBI-7 Mittelwert 13, Quality of Life questionnaire for carers (PQoL) Mittelwert 49).

Schlussfolgerungen: Dieses Modellprojekt zeigt, dass Patientinnen und Patienten mit ALS im häuslichen Umfeld versorgt werden können. Dadurch können belastende stationäre Aufenthalte für diese vulnerable Patientengruppe im Krankheitsverlauf und in der Sterbephase vermieden werden. Das Projekt schließt nicht nur eine Versorgungslücke, sondern zeigt, dass die Zukunft der Betreuung von Menschen mit fortgeschrittener ALS im häuslichen Umfeld liegt.

Long-term efficacy and safety of cipaglucosidase alfa/miglustat in ambulatory patients with Pompe disease: a Phase III open-label extension study (ATB200-07)

Benedikt Schoser¹, Drago Bratkovic², Barry Byrne³, Jordi Diaz-Manera⁴, Pascal Laforet⁵, Priya Kishnani⁶, Tahseen Mozaffar⁷, Mark Roberts⁸, Antonio Toscano⁹, Jeff Castelli¹⁰, Mitchell Goldman¹⁰, Hai Jiang¹⁰, Sheela Sitraman Das¹¹, Yasmine Wasfi¹⁰, Ans van der Ploeg¹²

¹LMU Klinikum Campus Innenstadt, FBI Neurologie, München, Deutschland; ²PARC Research Clinic, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia; ³University of Miami, Miami, United States; ⁴University of Newcastle, Newcastle, United Kingdom;

⁵University of Paris, Paris, France; ⁶Duke University, Durham, United States; ⁷University of California, Irvine, United States;

⁸University of Manchester, Manchester, United Kingdom; ⁹University of Messina, Messina, Italy; ¹⁰Amicus, Philadelphia, United States; ¹¹Amicus, Philadelphia, United States; ¹²Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands

Background: The Phase III double-blind PROPEL study (NCT03729362) compared the investigational two-component therapy cipaglucosidase alfa plus miglustat (cipa+mig) with alglucosidase alfa plus placebo (alg+pbo) in adult ambulatory patients with late-onset Pompe disease (LOPD) over 52 weeks.

Aim: The ongoing open-label extension (OLE) of PROPEL (NCT04138277) aims to evaluate the long-term safety and efficacy of cipa+mig.

Methods: Outcomes include 6-minute walk distance (6MWD), forced vital capacity (FVC), creatine kinase (CK) and hexose tetrasaccharide (Hex4) levels and safety. Data are reported as change from the PROPEL baseline to OLE week 52 (104 weeks after the PROPEL baseline). Bitte fügen Sie hier Ihren Text ein.

Results: In the OLE (N=119; 91 enzyme replacement therapy [ERT]-experienced patients and 28 ERT-naïve patients), 82/85 (96.5 %) patients previously treated with cipa+mig in PROPEL continued cipa+mig, and 37/38 (97.4 %) switched from alg+pbo to cipa+mig; 90.8 % of patients remained in the OLE through week 52.

Mean change in % predicted 6MWD was +3.1 (8.07 standard deviation) for cipa+mig–cipa+mig and –0.5 (7.76) for alg+pbo–cipa+mig in ERT-experienced patients, and +8.6 (8.57) for cipa+mig–cipa+mig and +8.9 (11.65) for alg+pbo–cipa+mig in ERT-naïve patients.

Mean change in % predicted FVC was –0.6 (7.50) for cipa+mig–cipa+mig and –3.8 (6.23) for alg+pbo–cipa+mig in ERT-experienced patients, and –4.8 (6.48) and –3.1 (6.66) in ERT-naïve patients.

Mean reduction in CK (U/L) for ERT-experienced and ERT-naïve patients was –132.1 (215.74) and –216.9 (243.66) for cipa+mig–cipa+mig and –161.0 (269.52) and –218.6 (316.47) for alg+pbo–cipa+mig, respectively. Mean reduction in Hex4 (mmol/mol) for ERT-experienced and ERT-naïve patients was –1.9 (3.22) and –2.9 (2.45) for cipa+mig–cipa+mig and –2.6 (3.75) and –2.9 (2.22) for alg+pbo–cipa+mig, respectively.

During PROPEL and through week 52 of the OLE, treatment-emergent adverse events occurred in 84 (98.8 %) cipa+mig–cipa+mig and 36 (97.3 %) alg+pbo–cipa+mig patients.

During the OLE, three patients discontinued because of infusion-associated reactions (urticaria, urticaria and hypotension, and anaphylaxis) and no new safety signals were identified.

Conclusion: Data demonstrate treatment with cipa+mig up to 104 weeks was associated with a durable effect and was well tolerated, supporting long-term benefits of treatment for patients with LOPD.

Supported by Amicus Therapeutics, Inc. Previously presented at *WORLDSymposium 2023*.

298

High-dose biotin neither fosters remyelination nor stimulates malonyl-coA synthesis in the regenerating nerve

Fabian Szezanowski¹, Rebecca Dorothee Szezanowski¹, Cansu Gungör¹, Jaqueline Zipfel¹, Anne-Kathrin Mausberg¹, Christoph Kleinschnitz¹, Mark Stettner¹

¹University Medicine Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland

Hintergrund: Biotin is an essential cofactor for five carboxylase enzymes, including acetyl-CoA carboxylase (ACC). Given the involvement of these carboxylases in a wide range of metabolic pathways, it has been hypothesized that supraphysiological doses of biotin might have neuroprotective and regenerative potential. For example, treatment with high-dose biotin (HDB) might contribute to ATP production by increasing intermediates of the TCA cycle and may improve remyelination by elevating levels of the ACC product, malonyl-CoA, as a building block for fatty acid synthesis. However, these claims regarding the presumptive mode of action of HDB in humans have barely been validated in preclinical studies employing appropriate animal models.

Fragestellung: Does high-dose biotin foster nerve regeneration by means of improved myelin integrity and axonal outgrowth?

Methoden: To decipher the impact of HDB on peripheral nerve regeneration, we performed sciatic nerve crush in wildtype C57BL/6 mice treated with 60 mg/kg biotin daily (corresponding to human equivalent dose of 300 mg). Animals were monitored over the course of 21 days and subjected to clinical testing by grip strength analysis, hemogram profiles and finally morphometric assessment. Additionally, at 14 days post-crush, sciatic nerve malonyl CoA was quantified.

Ergebnisse: We were able to detect highly significant increases in malonyl-CoA during nerve regeneration in both vehicle and HDB-treated mice. However, there was no additional improvement under HDB-treatment. In line with this, we did not find HDB to enhance performance in the grip strength test.

Coherently, morphometric analysis revealed no impact on myelin thickness or axonal diameter distribution. Hemogram profiles were unremarkable.

Schlussfolgerungen: Collectively, our findings strongly suggest that HDB is not effective in promoting peripheral nerve regeneration and that HDB does not modulate the activity of its proposed target – namely ACC and malonyl-CoA production. This functional lack in the PNS may explain why it apparently cannot promote regeneration in the CNS, as indicated by a recent phase 3 clinical trial on HDB in progressive multiple sclerosis, which failed to reach its endpoints.

Charakterisierung des inflammatorischen Markers GPNMB im longitudinalen Verlauf der Amyotrophen Lateralsklerose und Untersuchung des prognostischen Werts

Daniel Riedel¹, Johannes Dorst¹, Kristina Mayer¹, Maximilian Wiesenfarth¹, Simon Witzel¹, Markus Otto², Albert Christian Ludolph^{1,3}, Patrick Öckl^{1,3}

¹Universitätsklinikum Ulm Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Universitätsklinikum Halle Klinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE) Ulm, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Es werden neue Biomarker für die Diagnose und Prognose der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) benötigt, die unterstützen sollen, erfolgreiche klinische Studien durchzuführen. Erhöhte Werte des inflammatorischen Markers GPNMB (glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B) wurden bereits im Liquor cerebrospinalis von ALS Patienten gefunden und waren mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Daten zum diagnostischen und prognostischen Wert von GPNMB im Serum von ALS Patienten fehlen bisher.

Ziele: Es wurden die GPNMB Konzentrationen aus 87 Liquor- und 107 Serumproben einer Kohorte von genetischen sowie sporadischen ALS Patienten sowie 37 Liquor- und 47 Kontrollpatienten untersucht. Anhand der Korrelation von klinischen Daten und der Biomarkerkonzentrationen sollte der diagnostische und prognostische Nutzen von Liquor und Serum GPNMB evaluiert werden.

Methoden: Die GPNMB Konzentrationen im Liquor und Serum wurden mit Hilfe eines kommerziell verfügbaren ELISAs (R&D Systems) bestimmt. Die Kohorte der ALS Patienten bestand aus 29 Liquor- und 29 Serumproben von Patienten mit einer C9orf72 Mutation, 11 Liquor- und 30 Serumproben von Patienten mit einer SOD-1 Mutation und 47 Liquor- und 48 Serumproben von Patienten mit einer sporadischen ALS. Die ALS Patienten wurden über fünf Jahre nachbeobachtet und dabei der ALS-Functional Rating Scale (ALS-FRS) sowie der Body Mass Index (BMI) longitudinal erhoben. Für 18 ALS Patienten wurden mindestens eine bis maximal sechs Verlaufsproben gesammelt und GPNMB im Längsschnitt untersucht.

Ergebnisse: Die GPNMB Konzentrationen im Liquor von ALS Patienten waren gegenüber den Kontrollpatienten erhöht (Median: 8,5 ng/ml vs. 5,8 ng/ml, $p < 0,0001$) aber nicht im Serum ($p = 0,45$). Im longitudinalen Verlauf zeigte sich bei ALS Patienten mit einer Baseline Liquor GPNMB Konzentration oberhalb des Medians eine schnellere Abnahme des ALS-FRS als bei ALS Patienten mit GPNMB Konzentrationen unterhalb des Medians (-14,2 vs. -6,6 Punkte pro Jahr, $p = 0,0005$). Außerdem zeigten ALS Patienten mit einer Baseline Liquor GPNMB Konzentration oberhalb des Medians eine stärkere Abnahme ihres BMI im Verlauf (-1,51 vs. -0,32 kg/m² pro Jahr, $p = 0,0498$). Die Serum GPNMB Ergebnisse von ALS Patienten im Verlauf zeigten einen Anstieg von GPNMB in den ersten zwei Jahren nach dem Diagnosezeitpunkt und fielen im Verlauf nach vier Jahren unter die Anfangskonzentration ab.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen eine Erhöhung von GPNMB im Liquor von ALS Patienten und bestätigen frühere Untersuchungen zu GPNMB im Liquor cerebrospinalis als ein möglicher prognostischer Marker in ALS. Unsere Studie gibt einen Hinweis, dass Liquor GPNMB als leicht zugänglicher Biomarker zur Einteilung der Schwere und Progression der ALS dienen könnte. Die Ergebnisse der longitudinalen Untersuchung von GPNMB könnten auf Unterschiede in den Verlaufsformen der ALS hindeuten. Es werden jedoch weitere Studien benötigt, um den prognostischen Wert von Serum GPNMB in ALS näher zu beurteilen.

310

Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy – the limitations of a biomarker

Philip Lennart Poser¹, Gulchan Shazadi Sajid¹, Léon Beyer², Alina Hieke¹, Aurelian Schumacher¹, Lea Horstkemper¹, Anna-Sophia Karl¹, Thomas Grüter¹, Melissa Sgodzai¹, Kalliopi Pitarokoili¹, Klaus Gerwert², Ralf Gold¹, Anna Lena Fisse¹, Barbara Gisevius¹, Jeremias Motte¹

¹Department of Neurology, St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany, Bochum, Deutschland;

²Department of biophysics, Faculty of Biology and Biophysics, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany, Bochum, Deutschland

Introduction: Serum neurofilament light chain (sNfL) is a marker for axonal degeneration and is associated with disease activity in different neurological disorders. Patients with CIDP often report a fluctuation of symptoms throughout one treatment cycle with intravenous immunoglobulins (IVIG). The aim of this study was to determine whether sNfL is a suitable biomarker to detect patient reported symptom fluctuations.

Methods: 29 patients with the diagnosis of CIDP or a CIDP-variant and current treatment with IVIG were recruited in this prospective cohort study and underwent examination before IVIG infusion (T0), in the middle (T1) and before their treatment cycle (T2). Patients were surveyed regarding symptom fluctuations at the last visit.

Patients were divided into two groups: with and without fluctuations of symptoms. At the first visit sociodemographic as well as disease specific data (initial diagnosis, therapy etc.) were collected. Multiple clinical scores were assessed at every examination. sNfL values were compared between both groups after conversion into Z-Scores – adapted for age and BMI. **Results:** Patients with CIDP show elevated Z-Scores (Median T0: 2,14, IQR: 1,40-2,39). There was no significant change of Z-Scores or questionnaire scores within the treatment cycle in either group. Patient reported symptom fluctuation did not correlate with changes in sNfL-levels.

Conclusion: CIDP patients show elevated sNfL levels. sNfL is not suitable to reflect patient reported fluctuations of symptoms. This indicates that symptom fluctuations during treatment cycles with IVIGs are not caused by a neuroaxonal injury. Furthermore, repeated sNfL measurements within one treatment cycle with IVIGs show no benefit for symptom-monitoring.

315

Epidemiologie der Serum-Neurofilamente bei Amyotropher Lateralsklerose - Populationsbasierte Evidenz für die diagnostische und prognostische Bedeutung

Simon Witzel¹, André Huss¹, Dietrich Rothenbacher², Gabriele Nagel², Johannes Dorst¹, Joachim Schuster¹, Ulrike Weiland¹, Raphael Peter², Dorothée Lulé¹, Hayrettin Tumani¹, Angela Rosenbohm¹, Albert Christian Ludolph¹

¹Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Universitätsklinik Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die Neurofilament Leichtkette (NfL) und die phosphorylierte schwere Kette des Neurofilaments (pNfH) haben sich als vielversprechende Blut-Biomarker bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS) erwiesen. Eine Charakterisierung der Biomarker auf Populationsebene könnte wichtige Rückschlüsse für die Anwendung von Neurofilamenten als diagnostischer und prognostischer Biomarker ermöglichen.

Ziele: Bestimmung von NfL und pNfH in einem epidemiologischen ALS-Register.

Fragestellung: Wie sind NfL und pNfH auf Populationsebene verteilt? Wie groß ist der diagnostische Nutzen von NfL und pNfH im Vergleich zu alters- und geschlechts-gematchten Kontrollen in der Gesamtpopulation? Kann die Einbeziehung epidemiologischer Daten die prognostische Aussagekraft der Biomarker verbessern? Gibt es Störfaktoren, die die Aussagekraft des Biomarkers beeinflussen?

Methoden: Im epidemiologischen ALS-Register Schwaben haben wir NfL und pNfH in 1929 Serumproben von 837 Patienten aus dem ALS-Spektrum und 577 alters- und geschlechts-gematchten Kontrollen mit einem automatisierten Immunoassay-System der neuesten Generation (ELLA Plattform) gemessen. Wir führten Analysen zum diagnostischen und prognostischen Nutzen durch und quantifizierten den Einfluss potenzieller Störfaktoren.

Ergebnisse: Die demografischen Daten unterschieden sich nicht signifikant zwischen Patienten und Kontrollen. Zu Beginn der Studie hatten die Patienten des ALS-Spektrums (Durchschnittsalter 65 ± 11 Jahre) eine mittlere Krankheitsdauer von 12,1 Monaten (IQR 7,1 - 19,3), einen mittleren ALSFRS-R-Summenwert von 38 Punkten (IQR 33 - 42) und eine mittlere Krankheitsprogressionsrate (Δ FRS) von 0,75 pt/m. Für alle Patienten lagen Follow-up-Daten zum Überleben vor (70,2 % waren zum Zeitpunkt des Daten cut-off's verstorben, die mediane Überlebenszeit nach Erstmanifestation betrug 3,17 Jahre). NfL und pNfH korrelierten stark mit den Krankheitsprogressionsgeschwindigkeiten und dem Überleben der ALS Patienten, wobei die prognostische Aussagekraft von Serum-NfL signifikant besser war als die von Serum-pNfH. Die Transformation der NfL Absolutwerte aller ALS-Patienten bei Studieneinschluss in bevölkerungsbasierte Z-Scores ermöglichte die Einteilung der ALS-Population in acht prognostische Überlebensgruppen auf der Grundlage einer einzigen NfL-Messung: Ein Anstieg um 0,5 auf der Z-Skala war mit einer Verkürzung der mittleren Überlebenszeit um 8,5 Monate verbunden. Die diagnostische Trennschärfe zur Unterscheidung von ALS und Kontrollen war für NfL (ROC AUC 0,947 (95 %CI 0,935 - 0,958)) deutlich besser als für pNfH (ROC AUC 0,867 (95 %CI 0,848 - 0,886)). Wir identifizierten einen alters-abhängigen Anstieg der NfL- und pNfH-Spiegel, insbesondere bei Kontrollen, als wichtigsten Störfaktor für die NfL- und pNfH-Spiegel und stellten fest, dass die Einbeziehung des Alters in diagnostische Tests die Spezifität und Sensitivität weiter erhöht.

Schlussfolgerungen: Unsere Studie charakterisiert die Epidemiologie der Neurofilamente und liefert auf Bevölkerungsebene wertvolle Informationen aus denen zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten resultieren. Auf der verwendeten Plattform hat Serum-NfL bei ALS eine deutlich bessere diagnostische und prognostische Aussagekraft als Serum-pNfH. Alter hat einen erheblichen Einfluss auf die Neurofilamentwerte bei Kontrollen und sollte insbesondere bei diagnostischem Einsatz der Biomarker berücksichtigt werden. Die Verwendung populationsbasierter Z-Scores anstelle von NfL Absolutwerten verbessert die prognostische Aussagekraft des Biomarkers erheblich und ermöglicht eine frühe Prognoseabschätzung. Populationsbasierte Z-Scores könnten als Surrogatmarker für das Überleben in klinischen Studien und für die Beratung von ALS Patienten in der täglichen klinischen Praxis zum Einsatz kommen.

321

Motor function and treatment satisfaction in adult patients with 5q-spinal muscular atrophy treated with risdiplam: real-world experience from a single neuromuscular center in Germany

Bogdan Bjelica¹, Camilla Wohnrade¹, Iraima Cespedes¹, Alma Osmanovic², Olivia Schreiber-Katz¹, Susanne Petri¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ²Essener Zentrum für seltene Erkrankungen (EZSE), Essen, Deutschland

Background: Real-world data about the effects of risdiplam, the first approved orally administered treatment for spinal muscular atrophy (SMA), in adults is sparse. We aimed to describe the experience of a single neuromuscular center in Germany in treating adult SMA patients with risdiplam and to analyze motor function and treatment satisfaction during a follow-up period up to 20 months.

Methods: Thirteen patients with SMA were included. The Revised Upper Limb Module (RULM) and the Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSSE) were recorded at baseline and at follow-up (month 4, 8, 12, 16, and 20). Treatment adverse events were collected at every follow-up visit. Patients' treatment satisfaction was assessed by the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM).

Results: No significant differences were detected between mean HFMSSE and RULM scores obtained at baseline and during risdiplam treatment ($p > 0.05$). In patients previously treated with nusinersen ($n = 5$, 38.5 %), no differences were found between mean HFMSSE and RULM scores obtained at the last day of nusinersen treatment and during risdiplam treatment ($p > 0.05$). Three patients (23 %) showed clinically meaningful deterioration in HFMSSE or RULM during risdiplam treatment, while the rest remained stable ($n = 5$, 38.5 %) or had clinically meaningful improvement ($n = 5$, 38.5 %). There was no treatment withdrawal during the follow-up period. The most common adverse event was upper respiratory tract infection ($n = 5$). Most patients stated to be at least "satisfied" with the medication.

Conclusion: Most patients remained stable or improved under risdiplam. Risdiplam was well tolerated. Larger and multi-centric studies are needed to better understand the long-term effects of risdiplam in adult SMA.

327

Characterization of neuroinflammation in a mouse model of chronic neuritis

Bianca Eggert¹, Fabian Szepanowski¹, Christoph Kleinschnitz¹, Anne-Kathrin Mausberg¹, Mark Stettner¹
¹University Medicine Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland

Background: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is one of the most common autoimmune diseases of the peripheral nervous system (PNS) and presents as clinically heterogeneous disease affecting the peripheral nerves and nerve roots. Pathological features include inflammatory infiltrates, segmental demyelination, and axonal degeneration. The ICAM-1-deficient NOD mouse represents a spontaneous model of chronic neuritis that shares several pathological features with CIDP, including responsiveness to IVIg.

Goal: We aimed to further characterize the extent of neuroinflammation and neurodegeneration at different time points of disease progression in the sciatic nerves of female NOD ICAM-1-deficient mice.

Methods: We employed immunohistochemistry to investigate key immune cell populations including T-lymphocytes (CD3, CD4, CD8), B-lymphocytes (B220) and macrophages (CD11b) by means of quantity and localization. In addition, dedifferentiating Schwann cells (Sox2) were analyzed. Moreover, extensive morphometric assessment was performed.

Results: Evaluation of immunohistochemistry showed that disease severity correlated with cell infiltration of T-cells, B-cells, macrophages, and upregulation of the dedifferentiation marker Sox2 in Schwann cells. Most cell infiltrates were randomly distributed throughout the nerve, with some cell accumulation in the proximal nerve root region. In addition, it was shown that CD4+ and CD8+ T cells infiltrate the nerve at equal proportions, indicating a shift in the CD4/CD8 ratio. Morphometric analyses indicated that the extent of axonal loss strongly correlated with disease severity. While myelin thickness as determined by g-ratio measurements remained largely unaffected, we observed formation of "onion bulb"-like structures.

Conclusions: In conclusion, a strong correlation between disease severity, immune cell infiltration, Schwann cell dedifferentiation and nerve damage could be found, marking the NOD-ICAM1-deficient mouse as a valuable model for CIDP.

Multimodales Assessment der autonomen Dysfunktion bei systemischen Amyloidosen

Andreas Thimm¹, Alexander Carpinteiro², Sara Oubari², Maria Papatthanasou³, Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation, Essen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Westdeutsches Herzzentrum, Essen, Deutschland

Hintergrund: Systemische Amyloidosen sind durch die extrazelluläre Ablagerung von Amyloidfibrillen gekennzeichnete, seltene Multiorganerkrankungen. Neben anderen Organmanifestationen spielt die Beteiligung des peripheren Nervensystems im Falle der Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose) und der Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) eine klinisch bedeutsame Rolle. Zu den wesentlichen Charakteristika der Amyloid-Polyneuropathien zählen häufig früh im Krankheitsverlauf auftretende autonome Funktionsstörungen infolge einer Affektion des vegetativen Nervensystems.

Zeichen der autonomen Dysfunktion wie orthostatische Hypotonie, Obstipation, Diarrhoe oder Erektionsstörungen nehmen zwar relevanten Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen, lassen sich jedoch mitunter nur schwer objektivieren, werden selten systematisch erfasst und in Therapiestudien kaum berücksichtigt.

Ziele: Ziel der Studie ist die Evaluation der autonomen Dysfunktion in drei Patientenkollektiven (Wildtyp-Transthyretin-Amyloidose, ATTRwt; hereditäre Transthyretin-Amyloidose, ATTRv; Leichtketten-Amyloidose, AL) auf struktureller Ebene, funktioneller Ebene und Ebene des Patient-reported-Outcomes.

Fragstellung: Inwieweit lässt sich eine autonome Beteiligung im Rahmen der systemischen Amyloidosen mit den eingesetzten Methoden abbilden? Bestehen Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Parameter zwischen Patienten mit ATTRwt-, ATTRv- und AL-Amyloidose?

Methoden: Untersucht werden in der noch rekrutierenden Querschnittstudie Patienten mit bioptisch bzw. genetisch gesicherter AL-, ATTRv- bzw. ATTRwt-Amyloidose mittels konfokaler Cornea-Mikroskopie (In-vivo-Darstellung von A β - und C-Nervenfasern der Cornea), kardiovaskulärer autonomer Funktionsdiagnostik (Deep-Breathing-Test, Valsalva-Test, Orthostase-Test) und des Patientenfragebogens COMPASS-31 (composite autonomic symptom scale) im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe.

Ergebnisse: Soweit bisher ausgewertet, zeigt sich eine signifikante Reduktion cornealer Nervenfaserverparameter bei ATTR- und AL-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Dies gilt auch für Patienten ohne berichtete relevante subjektive Symptome. Hierbei scheint kein relevanter Unterschied zwischen beiden Amyloidosevarianten zu bestehen. Bis November sollen weitere Auswertungen, insbesondere der untersuchten Parameter der kardiovaskulären Funktionsdiagnostik sowie Untersuchungen der Korrelation der Ergebnisse der unterschiedlichen Methoden, folgen.

Schlussfolgerungen: Die bisher noch vorläufigen Ergebnisse legen eine mittels Cornea-Mikroskopie fassbare Small-Fibre-Affektion selbst bei ATTR- und AL-Patienten ohne subjektive autonome Symptome nahe, was auf eine frühe subklinische Beteiligung des vegetativen Nervensystems hindeuten könnte. Noch abzuwarten bleibt die Korrelation dieser Parameter mit der kardiovaskulären autonomen Funktion sowie die Überprüfung der Ergebnisse mit zunehmender Patientenrekrutierung.

369

Differentialdiagnose Guillain-Barré-Syndrom: Zwei Fälle einer autoimmunvermittelten Polyradikulitis bei Evans-SyndromThomas Schulten¹, Bernd Raueiser¹, Helmar Lehmann¹¹Klinikum Leverkusen, Klinik für Neurologie, Leverkusen, Deutschland

Hintergrund: Das Evans Syndrom ist eine seltene hämatologische Erkrankung, die durch das gleichzeitige oder sequentielle Auftreten einer Immunthrombozytopenie (ITP) und einer autoimmunvermittelten hämolytischen Anämie (AIHA) gekennzeichnet ist.

Ziele: Beschreibung zweier Fälle von Patienten mit Evans Syndrom, die eine lumbosakrale Polyradikulitis entwickelt haben.

Fragestellung: Ist die Evans-Syndrom assoziierte Polyradikulitis ein mimic eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS)?

Methoden: Retrospektive Fallserie und Literaturrecherche.

Ergebnisse: Fall 1: Bei einem Patienten, bei dem zwei Jahre zuvor ein Evans Syndrom bei ITP und primärer AIHA diagnostiziert wurde und sich seitdem in Behandlung befand, kam es im April 2022 zu einem Rezidiv mit einer ITP nach einer Infektion der oberen Atemwege. Im Mai 2022 führte eine Paraparese mit Stürzen ohne Sensibilitätsstörungen zur Aufnahme in unsere Klinik. Wegen lebhafter Muskeleigenreflexe und einem entzündlichen Liquorsyndrom mit einer überwiegend lymphozytären Pleozytose (50 Leukozyten/ μ l) ohne Eiweißerhöhung und oligoklonale Banden wurde eine Myelitis ohne bildgebendes Korrelat angenommen. Eine Erregerdiagnostik war unauffällig. Unter pragmatischen intravenösen Therapien mit Ceftriaxon und Ampicillin (je fünf Tage), Aciclovir (fünfzehn Tage) und einer hochdosierten Glukokortikosteroid-Pulstherapie kam es zu einer Besserung der Paraparese. Im Juli 2022 führten eine Gangverschlechterung und Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule zur Wiederaufnahme. Klinisch bestanden jetzt abgeschwächte Achillessehnenreflexe und höhergradige Paresen der lumbosakral innervierten Muskulatur ohne Sensibilitätsstörungen. Im Liquor zeigte sich eine Eiweißerhöhung bis 919 mg/l, jedoch keine Pleozytose. Antineuronale Antikörper wurden nicht nachgewiesen. Bildgebend auffällig war ein Kontrastmittelenhancement am Konus medullaris und der Kauda equina. Elektrophysiologisch fanden sich Hinweise auf eine lumbosakrale Polyradikulopathie mit Zeichen einer axonalen Schädigung in der distalen Beinmuskulatur, sodass wir die Diagnose einer autoimmunen Polyradikulitis stellten. Gegen ein GBS sprachen die lebhaften Muskeleigenreflexe, das Fehlen von Leitungsblöcken und die initiale Liquorpleozytose. Eine hochdosierte Glukokortikosteroid-Pulstherapie besserte die Symptome nur kurzzeitig. Insgesamt fünfzehn Plasmapheresen bis November 2022 führten schließlich zu einer Remission der Polyradikulitis.

Fall 2: Im Januar 2023 wurde ein 24-jähriger Mann in unsere Klinik aufgenommen wegen aufsteigender Kribbelparästhesien beider Beine. Im November 2010 war bei ihm ein Evans Syndrom diagnostiziert worden und am 04.01.2018 eine Splenektomie erfolgt. Klinisch bestanden ein abgeschwächter Patellarsehnenreflex links, erloschene Achillessehnenreflexe, asymmetrische Paresen der lumbosakral innervierten Muskulatur und distal betonte Sensibilitätsstörungen beider Beine. Eine Liquorpleozytose (15 Leukozyten/ μ l) und elektrophysiologische Hinweise auf eine lumbosakrale Polyradikulopathie mit aktiven Denervierungszeichen im M. tibialis anterior rechts führten zur Diagnose einer autoimmunen lumbosakralen Polyradikulitis ohne bildgebendes Korrelat. Eine sieben-tägige Glukokortikosteroid-Pulstherapie führte zu einer Besserung der Symptomatik

Schlussfolgerungen: Eine lumbosakrale Polyradikulitis kann selten in Assoziation mit einem Evans Syndrom auftreten. In Abgrenzung zu einem klassischen GBS bestand bei beiden Patienten eine leichtgradige Liquorpleozytose.

Periostin level in sporadic inclusion body myositis: a study of blood and muscle

Vera Dobelmann¹, Yves Allenbach², Corinna Preuße³, Matthias Vorgerd⁴, Andreas Hentschel⁵, Anne-Katrin Güttsches⁴, Felix Kleefeld^{6,7}, Christopher Nelke⁸, Werner Stenzel³, Olivier Benveniste², Tobias Ruck⁸, Andreas Roos^{4,9,10}

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Sorbonne Université, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Inserm U974, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Paris, France; ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Neuropathologie, Berlin, Deutschland; ⁴Heimer Institute for Muscle Research, University Hospital Bergmannsheil, Ruhr University Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland; ⁵Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften - ISAS - e.V, Dortmund, Deutschland; ⁶Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, BIH Biomedical Innovation Academy, BIH Charité Clinician Scientist Program, Berlin, Deutschland; ⁷Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Neurologie, Berlin, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁹Center for Neuromuscular Disorders in Children and Adolescents, University Clinic Essen, University of Duisburg-Essen, Department of Paediatric Neurology, Duisburg-Essen, Deutschland; ¹⁰Children's Hospital of Eastern Ontario (CHEO) Research Institute, Ottawa, Canada

Hintergrund: Sporadic inclusion body myositis (sIBM) is the most prevalent idiopathic inflammatory myopathy after the age of 50. Pathologically, sIBM is characterized by endomysial infiltrations by terminally differentiated T cells, myodegenerative changes, protein aggregates and fibrosis. Currently there are no established blood biomarker and no specific therapy for this entity. But a phase III trial for the treatment of sIBM with sirolimus is about to start.

Ziele/Fragestellung: In this study we addressed the potential of the fibrosis-modulating protein periostin to serve as a blood biomarker for sIBM with pathophysiological relevance and the potential to indicate therapy response.

Methoden: We collected blood samples from sIBM patients (n=56) and non-disease controls (NDC, n=24). Further, biopsy samples from sIBM (n=4) and PM-Mito (Polymyositis with mitochondrial pathology, n=3) patients were included. We performed untargeted proteomics, qPCR, immunohistochemistry studies and ELISA. Additionally, serum samples from a phase IIb trial (NCT02481453), in which sIBM patients were treated either with rapamycin (n=21) or placebo (n=23) were investigated by ELISA.

Ergebnisse: We found increased levels of periostin in sIBM muscles compared to NDC in immunohistochemistry, proteomics and qPCR experiments. In contrast, analyses of blood samples from different cohorts of sIBM patients revealed decreased periostin levels (34.57 ± 17.85 ng/mL; $p < 0.0001$) compared to NDC (57.92 ± 23.49 ng/mL). In the phase IIb study cohort, we found that periostin serum levels rose with improvements in forced vital capacity (FVC) and 6-minute-walking-test (6MWT) in the rapamycin group (FVC: $R^2 = 0.1465$, 6MWT: $R^2 = 0.01353$).

Schlussfolgerungen: Our study provides preliminary evidence that periostin is a potential blood biomarker for sIBM. Periostin levels correlate with clinically measurable improvements under treatment, thus we postulate that periostin may also serve as an indicator for therapy response. Further studies are warranted to understand the molecular background and to define the usability in clinical practice.

398

Abduzensparese - mehr nicht?Jana Zeeck¹, Frank Hoffmann¹, Matthias Stephan¹¹Martha-Maria Halle-Dölau, Neurologie, Halle, Deutschland

R. G. weiblich, geb. 02.04.1940

Vorstellung 11/2022**Anamnese:**

- Einweisung durch die Augenärztin
- Doppelbilder beim Blick nach links

Eigenanamnese:

- COPD II °
- Diabetes mellitus Typ 2, sek. insulingeführt, HbA1c 7.3 %
- Arterielle Hypertonie
- Koronare Herzerkrankung - AMI mit Stentimplantation 2006

Klinischer Untersuchungsbefund:

- Abduzensparese links mit Doppelbildern beim Blick nach links, darüber hinaus unauffällig

Diagnostik:

- Liquor: kein Anhalt für akute oder chronische Entzündung des ZNS
- cMRT: lediglich mikroangiopathische Veränderungen, sonst keine strukturellen Auffälligkeiten

Therapie und Verlauf:

- bei bekanntem Diabetes mellitus Typ II (HbA1c 7,3 %) Wertung als diabetische Genese der Abduzensparese
- Behandlung mit Alphaliponsäure i.v. über 8d ohne Befundwandel

Vorstellung 01/2023**Anamnese:**

- Einweisung durch die Augenärztin
- Zunahme der Doppelbilder in alle Richtungen, zufallende Augenlider, keine sichere Belastungsabhängigkeit
- Im Verlauf angegebene Dyspnoe

Klinischer Untersuchungsbefund:

- Ptosis bds. + komplexe Augenbewegungsstörung (komplette horizontale Blickparese beider Bulbi nach links und vertikal nach oben, bei Blick nach rechts Adduktion linker Bulbus regelrecht, Abduktion rechter Bulbus eingeschränkt, versetzt nebeneinanderstehende Doppelbilder bei Blick geradeaus, keine Konvergenzreaktion)

Diagnostik:

- cMRT: unauffällig
- Liquor: unauffällig
- Myasthenietest (repetitive Muskelstimulation): kein Dekrement
- GQ1b-Ak (unter DD Miller-Fisher-Syndrom): unauffällig
- Edrophoniumchlorid-Test: deutliche Besserung der Ptosis und der Augenmotilitätsstörung
- AchR-Ak: erhöht, 44 nmol/l (norm <0,4)
- CT Thorax: kein Anhalt für Thymom
- Lungenfunktionsdiagnostik vor und nach Therapie: COPDII°, Atemmuskelmessung: erhöhte Ruhelast, drohende Erschöpfung der Atemmuskelpumpe, nicht ausreichend erklärbar durch COPD.

Therapie und Verlauf:

- Behandlung mit Pyridostigmin, darunter deutliche Regredienz der Symptomatik, ambulante Aufdosierung
- immunsuppressive Therapie mit Azathioprin begonnen
- symptomatische Behandlung der COPD; LTOT oder NIV derzeit nicht indiziert -> ambulante pulmonologische Anbindung

Schlussfolgerung: Der Fall von Frau G. war insbesondere außergewöhnlich für uns, da die Symptomatik initial mit einer isolierten Abduzensparese begann, was zunächst eine diabetische Ursache wahrscheinlich machte. Erst nach Hinzu-kommen weiterer Symptome wurde die Myastheniediagnostik ergänzt. In der repetitiven Muskelreizung konnte kein Dekrement festgestellt werden. Jedoch zeigte sich im Verlauf eine ausgeprägte Besserung der Symptome im Edrophoniumchlorid-Test sowie positive Acetylcholinrezeptor-Antikörper, sodass letztlich die Diagnose einer Myasthenia gravis gestellt werden konnte. Die Patientin wurde mit Pyridostigmin behandelt, worunter sich eine deutliche Regredienz der Symptomatik zeigte. Darüber hinaus wurde eine immunsuppressive Therapie mit Azathioprin etabliert.

424

Wirkungsweise der temporären Wechselstrom-Interferenz-Stimulation an der Muskel-Nerv-Einheit – eine Proof of concept-Studie

Simon Gronemann¹, Stefanie Meyer¹, Krisztian Iszak¹, Andrea Antal¹, Jana Zschüntzsch¹

¹Klinik für Neurologie - Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: In der temporären Interferenzstimulation (TIS) können mittels der Interferenzeffekte sich überlappende Stromfelder erzeugt werden, tiefliegende Strukturen in Geweben angeregt werden und das unter Vermeidung des Einsatzes hoher Stromstärken. In den bisher etablierten Interferenzstimulationstechniken werden Ströme eingesetzt, die geschnitten oder pulsierend sind. Diese Art von Strom ist auch bereits bei neuromuskulären Erkrankungen, z. B. in der Schmerztherapie der Fibromyalgie als Methode mit niedrigem Risiko etabliert. Dementgegen wird in dieser Studie mit kontinuierlichen Strömen bei der Interferenzstimulation gearbeitet, eine Methodik, die bis dato noch nicht zum Einsatz kommt. Der Einsatz von TIS an Muskeln und peripheren Nerven bietet ein Potenzial in der Phänotypisierung und Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen.

Ziele: Das Ziel der Studie ist die Anwendung eines standardisierten TIS-Protokolls an Muskeln und peripheren Nerven von gesunden Proband*innen zur Prüfung der Verträglichkeit, Compliance und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Fragestellung: Ist eine direkte Stimulation von Muskeln und peripheren Nerven gesunder Individuen mittels TIS möglich und ist diese gleichzeitig auch verträglich und reproduzierbar? Gibt es Unterschiede in der Reizantwort im Vergleich zu Proband*innen mit neuromuskulären Erkrankungen (Neuropathien und neuromuskuläre Übertragungsstörungen)?

Methoden: Die Responsivität der Muskel-Nerv-Einheit auf TIS wurde an verschiedenen Strukturen der oberen Extremität an 20 gesunden Proband*innen (N = 20; m = 10, w = 10) unter Verwendung eines standardisierten Stimulationsprotokolls geprüft. Als Strukturen wurden der M. flexor pollicis longus, der M. flexor digitorum superficialis, der M. extensor digiti minimi, der M. extensor carpi radialis longus, der M. biceps brachii und der N. ulnaris ausgewählt. Die durch die Stimulation ausgelöste Muskelkontraktion wurde makroskopisch und myosonographisch abgebildet. Außerdem wurde die Stärke und Präzision der Muskelantwort semiquantitativ bewertet und zusätzlich der Einfluss von Anpassung der Stimulationsfrequenz und -stärke exploriert.

Ergebnisse: Die Anwendung von TIS war gut verträglich und löste bei allen untersuchten Proband*innen eine Muskelreaktion aus. Dabei wurde zur direkten Stimulation eines Nerven (N. ulnaris) eine geringere Stromstärke (MW 1.158,33 μ A; SD 391,08 μ A) als bei einem Muskel als Zielstruktur benötigt (MW 2.136,65 μ A; SD 520,28 μ A). Unter Anwendung des Spearman Rank Correlation Coefficient konnte eine Korrelation zwischen der Bewegungsschwelle und dem Körpergewicht der Teilnehmer*innen beobachtet werden (n = 20; α = 0,05; Spearman's ρ = 0,56; p = 0,01). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Reizantwort im Vergleich zwischen Männern und Frauen.

Schlussfolgerungen: Durch die Ergebnisse wurde belegt, dass eine gezielte Stimulierbarkeit der peripheren Muskel-Nerv-Einheit der oberen Extremität mittels TIS möglich, reproduzierbar und diese Methode sehr gut verträglich ist. Auf Grundlage dieser Vorarbeit kann das Stimulationsprotokoll auf Proband*innen mit neuromuskulären Erkrankungen

übertragen werden, um auch hier neben der Prüfung von Verträglichkeit und Responsivität bei Stimulation die weitere Phänotypisierung neuromuskulärer Erkrankungen und die Untersuchung der Eignung von TIS als diagnostische Methode in der Differentialdiagnostik neuromuskulärer Erkrankungen zu untersuchen.

462

Spätmanifestation einer Ptosis bei CPEO: von klinischen Indikatoren zur erfolgreichen Diagnosestrategie

Stefanie Glaubitz¹, Jens Schmidt^{1,2,3}, Jana Zschüntzsch¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²Immanuel Klinik Rüdersdorf, Abteilung Neurologie und Schmerztherapie, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Brandenburg Theodor Fontane, Fakultät für Gesundheitswissenschaften Brandenburg, Rüdersdorf bei Berlin, Deutschland

Hintergrund: Eine Ptosis ist ein recht verbreitetes Symptom in der Neurologie. Sie kann als harmlose Erscheinung im Rahmen einer Therapie mit Sedativa, als Folge eines Lidödems oder physiologisch als Alterungserscheinung auftreten. Bei einem plötzlichen und insbesondere einseitigen Auftreten kann sie aber auch ein Zeichen für eine lebensgefährliche Carotidsdissektion oder intrakranielle Blutung sein.

Eine beidseitige, chronisch progrediente Ptosis kann insbesondere bei neuromuskulären Erkrankungen wie der Myasthenia gravis, Muskeldystrophien und mitochondrialen Myopathien auftreten. Zusätzlich sind auch eine Multiple Sklerose und Tumorerkrankungen mit einer Affektion des Nucleus N. oculomotorius oder supranukleärer Loci als Differentialdiagnosen zu nennen.

Ziele: Das Ziel des Fallberichtes ist die Sensibilisierung für mögliche Differentialdiagnosen bei einer Ptosis und Doppelbildern.

Fragestellung: Welche Untersuchungen und Befunde führen bei einer Ptosis zur richtigen Diagnosestellung?

Methoden: Es folgt eine Fallpräsentation eines Patienten, welcher sich 5 Jahre nach dem Beginn einer progredienten Ptosis und Doppelbildern in unserer Klinik vorstellte.

Ergebnisse: Ein 62-jähriger Patient stellte sich nach Anraten seines Augenarztes in unserer neurologischen Poliklinik zur weiteren Diagnostik mit einer langsam progredienten, aber hochgradigen Ptosis sowie einer zusätzlichen Abduktionsschwäche des rechten Auges vor. Im weiteren Verlauf zeigte sich ebenfalls eine Beteiligung des linken Auges. Eine Zuordnung zu einem einzelnen Hirnnerven Kern war nicht möglich. Die weiterführende Abklärung zeigte unter anderem ein regelrechtes cMRT, aber einen schwach positiven Befund des Anti-Acetylcholin-Rezeptor-IgGs im ELISA (0,56 nmol/l, Normalwert <0,4 nmol/l). Bei dem Verdacht auf eine Myasthenia gravis erfolgte probatorisch eine Therapie mit Pyridostigmin, welche jedoch keine Besserung erbrachte. Aufgrund einer zusätzlich fehlenden eindeutigen belastungsabhängigen und tageszeitlichen Verschlechterung sowie einem fehlenden Dekrement in der repetitiven Stimulation erfolgte ein Deletions- und Duplikation-Screening mittels Long-Range-PCR-Analyse im Urinzellsediment bei dem Verdacht auf eine Mitochondriopathie. Dies ergab ein mtDNA Rearrangement mit einem Heteroplasmiegrad von 7 % (das mtDNA-Rearrangement korreliert mit einer Deletion von 20,00bp) und zusammen mit der Symptomatik die Diagnose einer chronisch progressiven externen Ophthalmoplegie (CPEO). Der Antikörperbefund konnte in einer erneuten Messung nicht verifiziert werden. Der Patient erhält regelmäßige neurologische und kardiologische Verlaufskontrollen, um eine multisystemische Beteiligung der Mitochondriopathie frühzeitig zu erkennen.

Schlussfolgerungen: Dieser Fallbericht zeigt auf, dass die Differentialdiagnosen für eine Ptosis zum Teil schwierig voneinander abzugrenzen sind. Es ist insbesondere zu unterscheiden, ob eine Ptosis einseitig oder beidseitig ist und ob sie plötzlich oder chronisch progredient auftritt. Neben dem Erfragen nach tageszeitlichen Schwankungen und weiteren neurologischen Symptomen wie Doppelbildern, aber auch Cephalgien ist eine umfangreiche klinisch-neurologische und ggf. ophthalmologische Untersuchung, einschließlich der Hirnnerven, unbedingt erforderlich. Auf diesem Weg lässt sich

oft schon eine erste Eingrenzung der vielfältigen Differentialdiagnosen vornehmen. In dem vorgestellten Fall führten insbesondere der langsam progrediente Verlauf, die fehlende Zuordnungsbarkeit zu einem Hirnnervenkern und das fehlende Ansprechen auf eine symptomatische Therapie zur Klärung des Falles.

480

Immuneuropathien in Deutschland – Update zu einer nationalen Kohortenstudie

Anne-Kathrin Mausberg¹, Fabian Szepanowski¹, Annika Becker¹, Stephan Ratzlaff¹, Petra Baum², Frank Birklein³, Kathrin Doppler⁴, Johannes Dorst⁵, Juliane Eberhardt⁶, Alexander Emmer⁶, Stefan Gingele⁷, Fabian Klostermann⁸, De-Hyung Lee⁹, Frank Leyboldt¹⁰, Tobias Ruck¹¹, Makbule Senel⁵, Manuela Sipli¹², Thomas Skripuletz⁷, Claudia Sommer¹, Anne-Dorte Sperfeld⁶, Klaus V. Toyka⁴, Marc Wolf¹³, Uwe K. Zettl¹⁴, Gerd Meyer zu Hörste¹⁵, Mark Stettner¹

¹Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ³Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland; ⁵Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Halle (Saale), Halle (Saale), Deutschland; ⁷Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ⁸Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁹Universität Regensburg, Regensburg, Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Kiel, Kiel, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹²Paracelsus Klinik Zwickau, Zwickau, Deutschland; ¹³Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Deutschland; ¹⁴Universitätsklinikum Rostock, Rostock, Deutschland; ¹⁵Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland

Hintergrund: Eine Vielzahl klinisch relevanter und grundlagenwissenschaftlicher Fragen in Bezug auf Immuneuropathien bleiben offen – auch aufgrund der Heterogenität und Seltenheit der Erkrankung. Zum besseren Verständnis der pathophysiologischen Mechanismen, zur Verbesserung von Diagnosestellung, Verlaufsbeurteilung und letztlich zur Therapieoptimierung ist ein nationales Register zur Bündelung von Datensätzen unerlässlich.

Ziele: Vor vier Jahren wurde ein nationales Netzwerk zur Erforschung von Immuneuropathien gegründet. Seitdem wächst die Daten- und Biobank für Immuneuropathien.

Methoden: Bisher beteiligten sich 17 neurologische Zentren, zumeist Universitätskliniken, jedoch auch andere Maximalversorger und andere Kliniken. Bis März 2023 wurden aus 9 Zentren 175 Patienten mit chronischen Immuneuropathien pseudonymisiert in das prospektive Register eingeschlossen. Erhoben werden in pseudonymisierter Form, neben den Basisdaten Untersuchungsbefunde, klinische Scores, elektrophysiologische (Verlaufs-)daten, Liquor- und Blutbefunde sowie Befunde aus Suralisbiopsien und zum Verlauf bzw. zum Ansprechen auf das entsprechende Behandlungsregime. Die Datenerfassung erfolgt über ein Onlineportal, das modular angelegt ist und um spezifische Fragestellungen erweitert werden kann, zudem erfolgt eine zentrale Bioproben-Asservierung.

Ergebnisse: Die Studie umfasst aktuell 76 % männlich und 22 % weibliche Patienten mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren. Bei 75 % der Patienten wurde die Diagnose einer Chronisch Inflammatorischen Demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) gestellt, bei 11 % liegt ein MGUS vor. Weitere epidemiologische und spezifischer Daten, zum Beispiel zur Therapie der CIDP, und den Versorgungsunterschieden zwischen verschiedenen Regionen Deutschlands und das therapeutische Ansprechen der Subgruppen von Immuneuropathien werden aktuell ausgewertet.

Schlussfolgerungen: Letztlich kann nur eine Stärkung der nationalen Vernetzung zur erfolgreichen Adressierung wissenschaftlicher und klinischer Fragestellungen sowie zur verbesserten Patientenversorgung mit zunehmend individualisierter Therapie führen.

506

Atemmuskulbeteiligung bei Einschlusskörpermyositis: eine multimodale Analyse mittels Echtzeit-MRT, Lungenfunktionstestung und Zwerchfellsonographie

Laura Plantenberg¹, Rachel Zeng¹, Omar Al-Bourini², Ulrike Olgemöller³, Leonie Töpert¹, Leon Lettermann⁴, Sabine Hofer⁵, Jens Frahm⁵, Martin Uecker², Ali Seif², Jens Schmidt¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Göttingen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kardiologie und Pneumologie, Göttingen, Deutschland; ⁴Universität Heidelberg, BioQuant und Institut für Theoretische Physik, Heidelberg, Deutschland; ⁵Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Naturwissenschaften, Biomedizinische NMR, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Die Einschlusskörpermyositis (IBM, engl. inclusion body myositis) gehört zu den häufigsten inflammatorischen Myositiden bei Erwachsenen und geht typischerweise mit einer Schwäche der Extremitäten und der Schließmuskulatur einher. Obwohl eine Atemstörung nicht als typisch für die IBM gilt, weisen neue Studien auf eine mögliche Mitbeteiligung der Atemmuskulatur hin. Dies hätte einen relevanten Einfluss auf die therapeutische Versorgung und Krankheitsprognose der betroffenen Patienten. Die Standarddiagnostik erkennt häufig erst spät eine relevante Atemmuskulbeteiligung. Mit der Echtzeit-MRT steht eine neuartige Methode zur Analyse komplexer Atembewegungsmuster zur Verfügung.

Ziele: Multimodale Diagnostik hinsichtlich des Vorliegens und Schweregrades einer Atemmuskulbeteiligung bei Patienten mit einer IBM, sowie Charakterisierung eines möglichen Krankheits-spezifischen Musters.

Fragestellung: Besteht bei IBM-Patienten eine relevante Beeinträchtigung der Atemfunktion und wenn ja, welche Atemmuskeln sind bei der Erkrankung charakteristischerweise betroffen?

Methoden: Bei 22 Patienten mit klinisch und histologisch gesicherter IBM und 22 gesunden Kontrollen (nach Alter und BMI gematcht) wurden die Atembewegungen mittels Echtzeit-MRT untersucht und die Zwerchfell- und Thoraxbewegungen quantifiziert. Des Weiteren wurden alle Studienteilnehmer mittels Fragebögen zu subjektiven Atembeschwerden, MRC-Muskelkraftgrade, Zwerchfellsonografie und Lungenfunktionsdiagnostik untersucht.

Ergebnisse: Die mittels Echtzeit-MRT gewonnenen Analysen zur Atemmechanik und Bewegungsmuster von Zwerchfell und Thoraxmuskulatur bei IBM-Patienten werden im Vergleich zur gesunden Kontrollkohorte dargestellt. Darüber hinaus werden die erhobenen Daten der Echtzeit-MRT mit den Ergebnissen aus Fragebögen, körperlicher Untersuchung, Zwerchfellsonografie und Lungenfunktionsdiagnostik korreliert.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie liefert eine umfassende Analyse der Atemfunktion bei Patienten mit IBM. Die hier vorgestellte neuartige Methode der Echtzeit-MRT hat das Potenzial die Diagnose und Verlaufsbeurteilung von Atemstörungen auch bei anderen neurologischen Erkrankungen zu verbessern.

Real-World Data on C5 Complement Inhibition Therapies and Efgartigimod in Myasthenia gravis

Niklas Huntemann¹, Christopher Nelke¹, Christina Barbara Schroeter¹, Melanie Korsen¹, Robin Jansen¹, Sven Meuth¹, Marc Günther Pawlitzki¹, Tobias Ruck¹

¹Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Deutschland

Background: Myasthenia gravis (MG) is the most common autoimmune disorder of the neuromuscular junction characterized by antibody-mediated destruction of the postsynaptic membrane. The clinical hallmarks of MG are fatigable weakness of ocular, bulbar, limb, and respiratory muscles. While the majority of MG patients is sufficiently treated using standard immunosuppression, there is a relevant number of patients who remain impacted by the disease.

Therefore, novel treatment strategies such as terminal complement inhibition (e.g., by eculizumab or ravulizumab) or reduction of pathogenic IgG autoantibody levels by antagonism of the neonatal Fc receptor (e.g., by efgartigimod) are gaining increasing consideration as treatment options for severe MG.

Aims: The aim of this work is to provide real-world evidence for complement C5 inhibition therapies (CSIT) as well as the neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod and to compare the outcomes of both treatment strategies in MG.

Methods: In this retrospective cohort study, we compared the clinical course and safety profile of 16 patients receiving CSIT and 9 patients treated with efgartigimod. For this purpose, we analysed changes of the quantitative myasthenia gravis (QMG) score, MG activities of daily living (ADL) score, and the daily prednisolone as well as pyridostigmine doses at months 2 and 6 after baseline using Analysis of covariance (ANCOVA). A two-sided Student's t-test was applied for statistical analysis of baseline characteristics and the safety profile.

Results: Distribution of baseline characteristics were comparable between both groups. Only a non-significant trend of a higher QMG score at baseline was found in the CSIT group (9.8 vs 6.7; not significant (ns)). In terms of clinical outcome parameters, there were no meaningful differences between both groups comparing the change of the QMG score to baseline (month 2: CT15 -2.9 vs efgartigimod -1.8, ns; month 6: CT15 -3.5 vs efgartigimod -2.2, ns). No relevant differences were found with respect to MG-ADL and prednisolone as well as pyridostigmine dosing. Concerning the safety profile, 43.8 % of CSIT and 55.6 % of efgartigimod patients experienced adverse events (AEs).

The most frequent AEs were headache (CT15 18.8 % vs efgartigimod 22.2 %) and nausea (CT15 12.5 % vs efgartigimod 11.1 %). However, we did not observe severe adverse events (SAEs).

In addition to this retrospective cohort study, initial experience with the use of these therapeutics in the context of seronegative MG, MG-Lambert-Eaton-overlap syndrome, and early intervention in highly active MG will be presented based on three case reports.

Conclusions: In conclusion, we did not observe differences between patients receiving CSIT and efgartigimod in terms of efficacy in the first months after initiation. Non-significant trends of greater QMG reduction under CSIT could be a consequence of a higher QMG score at baseline. The higher disease activity at baseline may reflect a tendency to administer CSIT during periods of high disease activity rather than efgartigimod.

Nonetheless, further longitudinal data is needed to guide treatment strategies in terms of therapy escalation. Of note, additional longitudinal data from our cohort will be available at the time of presentation. Finally, both cohorts showed a favourable safety profile without occurrence of SAEs.

534

Ganganalyse und Posturographie bei therapienaiven adulten 5q-SMA-Patienten

Ilka Schneider^{1,2}, Stephan Schulze³, Alexander Mensch², Karl-Stefan Delank³, Markus Otto², Torsten Kraya^{1,2}, René Schwesig³

¹Klinikum St. Georg Leipzig, Neurologische Klinik, Leipzig, Deutschland; ²Uniklinikum Halle/Saale, Muskelzentrum der Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ³Uniklinikum Halle/Saale, Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund: Patienten mit einer 5q-assoziierten Spinalen Muskelatrophie (SMA) vom Typ III und Typ IV haben häufig eine lang erhaltene Gehfähigkeit. Die multisystemische Erkrankung kann sich dabei auf Gangmuster und posturale Stabilität und Regulation auswirken.

Zielstellung: Charakterisierung des Gangbildes und der posturalen Stabilität und Regulation bei SMA-Patienten.

Methoden: Es wurden 7 Patienten (5 Männer) mit 5q-assoziiierter SMA ohne bisherige spezifische modifizierende Therapie eingeschlossen. Es erfolgten eine mobile Ganganalyse (RehaGait®; n=6), eine apparativ-stationäre Ganganalyse auf dem Laufband (quasar, h/p/cosmos; n=5) und eine posturographische Untersuchung (Interaktives Balancesystem; IBS; n=7). Die Ergebnisse wurden mit alters-, geschlechts- und BMI-gematchten Kontrollgruppen verglichen. Die bivariate Korrelationsberechnung (Pearson) erfolgte mit Befunden der Einzelkraftprüfung der Beine gesamte Beinsummenkraft, Summenkraft proximal, Kniegelenk und distal) sowie des 6-Minuten-Gehtests.

Ergebnisse: In der mobilen Ganganalyse war die Kadenz bei 4 (66 %) Patienten abweichend. Bei 2 (33 %) gab es Auffälligkeiten seitens Stand- und Einbeinstandphase. Bei 1 (16 %) Patienten zeigten sich Abweichungen bezüglich Schrittlänge und Ganggeschwindigkeit. Die apparativ-stationäre Ganganalyse ergab Auffälligkeiten bei jeweils 4 (66 %) Patienten in Spurbreite und Einbeinstand. Posturographisch waren 5 (71 %) Patienten in der anterior-posterioren Gewichtsverteilung abweichend.

Relevante Korrelationen zeigten sich zwischen der Summenkraft im Kniegelenk und jeweils mit Kadenz ($r=0.88$), Ganggeschwindigkeit ($r=0.84$), Schrittlänge ($r=0.82$) und der Länge der Standphase ($r=-0.77$). Die gesamte Beinsummenkraft korrelierte jeweils mit dem Einbeinstand ($r=0.7$) und der Fußkoordination ($r=0.79$). Der 6-Minuten-Gehtest war relevant korrelierend mit jeweils Einbeinstand ($r=0.97$) - und Doppelstandphasen ($r=-0.99$) und der Fußhöhe ($r=0.81$).

Schlussfolgerungen: Diese kleine Kohorte von SMA-Patienten zeigte multiple Auffälligkeiten im Gangbild sowie der posturalen Stabilität und Regulation. Ganganalyse und Posturographie könnten zusätzliche Verlaufparameter zur Beurteilung von Therapieeffekten liefern.

Biomarker bei Morbus Pompe – CHIT1 als lysosomales Markerprotein

Laura Förster¹, Leila Scholle¹, Tobias Mayer¹, Ilka Schneider², Gisela Stoltenburg³, Karl-Stefan Delank⁴, Andreas Hahn⁵, Thomas Kendzierski¹, Lorenzo Barba¹, Anna Kölsch¹, Markus Otto¹, Alexander Mensch¹

¹Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland;

²Klinik für Neurologie, Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland; ³Institut für Zell- und Neurobiologie, Charité –

Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie,

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland; ⁵Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin,

Abteilung Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie, Justus-Liebig Universität Gießen und UKGM Gießen und Marburg, Gießen, Deutschland

Hintergrund: Die Glykogenspeicherkrankheit Typ II (Morbus Pompe) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Muskelerkrankung, welche sich durch einen Mangel des Enzyms Alpha-1,4-Glucosidase auszeichnet. Infolgedessen kommt es zu einem verminderten Abbau von Glykogen, welches daraufhin in Lysosomen akkumuliert und zu einer progredienten Funktionseinschränkung mit resultierender Muskelschwäche führt.

Die Chitotriosidase (CHIT1) ist ein Bestandteil des Lysosoms und in diesem Zusammenhang bei einer Reihe lysosomaler Speichererkrankungen (z. B. M. Gaucher und Niemann Pick Typ C) im peripheren Blut mit erhöhter Aktivität messbar. Belastbare Daten zum Verhalten der CHIT1 bei der lysosomalen Glykogenspeichererkrankung M. Pompe fehlen.

Ziele: Messung der Serumkonzentration von CHIT1 bei PatientInnen mit Late-Onset Morbus Pompe (LOPD), sowie Korrelation der Werte mit klinischen und paraklinischen Parametern.

Fragstellung: Eignung der CHIT1 als diagnostischer oder prognostischer Biomarker für PatientInnen mit LOPD

Methoden: Die Bestimmung der CHIT1 im Serum erfolgte mittels ELISA. Es wurden Proben von 17 PatientInnen mit LOPD (11 w, 6 m; medianes Alter 55 Jahre [20-71]) mit insgesamt 56 Proben von PatientInnen mit anderen neuromuskulären Erkrankungen verglichen. Hierbei handelte es sich um hereditäre (n=28; 18 w, 10 m; medianes Alter 59,5 Jahre [32-83 J]), inflammatorische (n=19; 8 w, 11 m; medianes Alter 68 Jahre [45-81 J]) und mitochondriale (n=9; 4 w, 5 m; medianes Alter 49 Jahre [18-82 J]) Myopathien. Zusätzlich erfolgte eine vergleichende Untersuchung bei 10 ProbandInnen ohne neuromuskuläre Erkrankung (4 w, 6 m; medianes Alter 50 Jahre [22-88 J]).

Ergebnisse: Bei LOPD ($34,78 \pm 32,67$ ng/ml) zeigte sich gegenüber gesunden Kontrollen ($37,51 \pm 41,22$ ng/ml) sowie hereditären ($43,50 \pm 20,84$ ng/ml) und mitochondrialen Myopathien ($63,4 \pm 53,62$ ng/ml) kein signifikanter Unterschied bezüglich der CHIT1-Serumkonzentration. Im Vergleich zu den inflammatorischen Myopathien ($49,06 \pm 25$ ng/ml) war die CHIT1-Konzentration signifikant niedriger.

Schlussfolgerungen: Auf Grundlage der bisher erhobenen Daten konnte keine Erhöhung der CHIT1-Konzentration bei M. Pompe im Vergleich zu anderen neuromuskulären Erkrankungen und gesunden Kontrollen festgestellt werden. Möglicherweise könnte die CHIT1-Konzentration aber zur Differenzierung zwischen einzelnen Gruppen von Muskelerkrankungen beitragen.

556

Die quantitative Ganzkörper-MRT bei PatientInnen mit 5q-assoziiertes Spinaler Muskelatrophie – eine longitudinale Analyse unter Therapie mit Nusinersen

Benjamin Troppa¹, Ilka Schneider^{2,3}, Leila Scholle², Thomas Kendzierski², Anna Kölsch², Kathleen Kleeberg², Stephan Zierz², Markus Otto², Torsten Kraya^{2,3}, Dietrich Stoevesandt¹, Steffen Nägele^{2,4}, Alexander Mensch²

¹Universitätsmedizin Halle, Universitätsklinik für Radiologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Universitätsmedizin Halle, Universitätsklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ³Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ⁴Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die therapeutischen Optionen für PatientInnen mit 5q-assoziiertes Spinaler Muskelatrophie (SMA) haben sich durch die Zulassung von drei kausal wirksamen Präparaten (Nusinersen, Risdiplam, Onasemnogene Apeparovoc) zunehmend erweitert. Vor diesem Hintergrund besteht ein immanenter Bedarf an objektiven Biomarkern zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs, um die Therapie zu steuern und die PatientInnen bestmöglich beraten zu können. Hier könnte die quantitative MRT der Muskulatur eine mögliche Alternative zu den etablierten Verfahren darstellen.

Ziele: Longitudinale Analyse quantitativer MRT-Parameter bei PatientInnen mit 5q-SMA unter Therapie mit Nusinersen und Vergleich mit etablierten Verlaufsparemtern.

Fragestellung: Stellt die quantitative Ganzkörper-MRT der Muskulatur eine sinnvolle Ergänzung zu den etablierten Verfahren der Verlaufsbeurteilung von PatientInnen mit 5q-SMA dar?

Methoden: Ganzkörper-Muskel-MRTs bei PatientInnen mit 5q-assoziiertes Spinaler Muskelatrophie unter Therapie mit Nusinersen wurden retrospektiv hinsichtlich der Dynamik des muskulären Fettgehaltes (mFF) und der muskulären Atrophie in 14 vordefinierten Muskeln der linken Körperhälfte untersucht. Die mFF zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt wurde mit den Befunden des Hammersmith Functional Motor Scale – Expanded (HFMSSE), des Revised Upper Limb Module for SMA (RULM), des 6-Minuten-Gehtests (6MWT) und der Creatinkinase im Serum (CK) unter Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson verglichen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 9 PatientInnen (2 W, 7 M) untersucht. Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 50 Monate (14-54 Monate). Zu Behandlungsbeginn wurden sowohl bei der mFF als auch bei den klinischen und paraklinischen Parametern eine erhebliche interindividuelle Variabilität beobachtet, wobei sich eine signifikante (negative) Korrelation der mFF mit den untersuchten klinischen (6MWT > HFMSSE > RULM) und laborchemischen Parametern ergab. Hinsichtlich des longitudinalen Verlaufs fand sich über das gesamte PatientInnenkollektiv eine Zunahme des mFF (alle Muskeln im Durchschnitt 2,4 % [0,2 % - 5,8 %]). Die klinischen Verlaufsparemtern zeigten (mit Ausnahme des 6MWT) keine relevante Veränderung im Beobachtungszeitraum. Korrespondierend ließ sich für den überwiegenden Teil der untersuchten Muskeln kein relevanter Zusammenhang zwischen der Dynamik der mFF und den Veränderungen in den klinischen Verlaufsparemtern nachweisen.

Schlussfolgerungen: Die quantitative Ganzkörper-MRT der Muskulatur kann einen wertvollen neuen Parameter zur Evaluation der Krankheitsprogression bei PatientInnen mit 5q-SMA darstellen. Der muskuläre Fettanteil vor Therapiebeginn zeigte eine signifikante Korrelation mit den untersuchten klinischen und paraklinischen Surrogatparametern. Hinsichtlich der longitudinalen Dynamik ergab sich eine Diskrepanz zwischen mFF und etablierten Parametern, möglicherweise stellt die quantitative MRT hier einen sensitivieren Biomarker hinsichtlich der muskulären Degeneration dar. Weitere Untersuchungen, unter anderem eine Kompartment-basierte Auswertung und eine bilaterale Evaluation, werden abgeschlossen.

Altersspezifische Normwerte in der Elektroneurographie

Cristina Cerinza Sick¹, Karin Anna Gramberger¹, Thomas Schachinger¹, Katharina Prammer¹, Julia Gruber¹, Wolfgang Löscher², Christian Eggers¹

¹Kepler Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Neurologie, Linz, Österreich; ²Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Hintergrund: Normwerte dienen in der technisch-medizinischen Diagnostik zur Unterscheidung zwischen krank und gesund. Physiologische Parameter unterliegen jedoch auch im Falle eines gesunden Alterns einer Veränderung. Für einige wenige Laborparameter kommen (z. B. Hormone, Albuminquotient im Liquor) kommen altersspezifische Referenzwerte zur Anwendung. In der Neurographie peripherer Nerven existieren Referenzwerte; diese aber wurden kaum an Menschen im mittleren und hohen Erwachsenenalter erstellt und sind damit nicht altersspezifisch. Die Beurteilung neurographischer Ergebnisse anhand von Referenzwerten, die an jungen Probanden erhoben wurden, kann jedoch zu einer unsinnigen und sogar schädlichen Pathologisierung führen.

Fragestellung: In der Erwartung einer relevanten Veränderung neurographischer Parameter im Alter untersuchten wir gesunde Probanden im jungen, mittleren und hohen Erwachsenenalter.

Methoden: Es wurden motorisch die Nn. medianus, ulnaris, peroneus und tibialis untersucht; sensibel die Nn. medianus, ulnaris und suralis. Wir erhoben die Parameter distal motorische Latenz (DML), Amplitude und Dauer des motorischen bzw. sensiblen Aktionspotentials (CMAP bzw. SNAP), die NLG und die F-Latenz. „Gesundheit“ in Bezug auf das periphere Nervensystem wurde definiert als Beschwerdefreiheit (nach genauer Befragung) und Abwesenheit solcher Erkrankungen bzw. Expositionen, die zu Neuropathien disponieren. Die Probanden waren bezüglich des peripheren Nervensystems im Alltag uneingeschränkt funktionsfähig. Sie wurden in vier Altersklassen aufgeteilt: 18-39, 40-59, 60-79 und >80 Jahre.

Ergebnisse: In jeder Altersklasse wurden etwa 20 Probanden untersucht. Mit Abstand die stärkste Abhängigkeit vom Alter zeigten die motorischen und sensiblen Amplituden, gefolgt von der NLG und den F-Latenzen. Ein nur geringer Einfluss fand sich auf die DML und praktisch kein Einfluss auf die Dauer des CMAP bzw. des SNAP.

Die Veränderungen gingen - erwartungsgemäß - sämtlich in die Richtung einer schlechteren Funktion mit höherem Alter. Im Vergleich der jüngsten zur ältesten Altersklasse waren die sensiblen Amplituden im Durchschnitt um zwei Drittel niedriger, die motorischen über die Hälfte niedriger.

Schlussfolgerungen: Nach unserem Wissen ist dies die erste Arbeit, die sich explizit und mit einer genügend großen Population den Veränderungen neurographischer Parameter im mittleren und hohen Erwachsenenalter widmet. Wir fanden eine Minderung im Sinne einer schlechteren Funktion fast aller Parameter mit steigendem Alter; dies in hohem Maße für die Reizantwortamplituden und deutlich für die NLG und die F-Latenzen.

Zur Vermeidung einer die Patienten und das Gesundheitssystem unnötig belastenden Pathologisierung empfehlen wir die Anwendung von altersspezifischen Referenzwerten in der Elektroneurographie

617

Aktuelle interdisziplinäre Expertenempfehlung zur Muskel-MRT bei Muskelerkrankungen

Rachel Zeng¹, Sarah Schläger², Matthias Türk³, Thomas Baum², Marcus Deschauer², Rolf Janka³, Dimitrios Karampinos², Jan Kassubeck⁴, Sarah Keller⁵, Cornelia Kornblum⁶, Helmar Lehmann⁷, Thorsten Lichtenstein⁸, Armin Nagel³, Jens Reimann⁶, Angela Rosenbohm⁹, Lara Schläffke⁹, Manuel Schmidt³, Christiane Schneider-Gold¹⁰, Benedikt Schoser¹¹, Regina Trollmann³, Matthias Vorgerd⁹, Marc-Andre Weber¹², Jan Kirschke², Jens Schmidt¹
¹Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ²Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München, Deutschland; ³Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; ⁵Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ⁷Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ⁸Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ⁹Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ¹⁰Katholisches Klinikum Bochum, Bochum, Deutschland; ¹¹Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ¹²Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

Hintergrund: Die MRT-Bildgebung der Skelettmuskulatur (kurz: Muskel-MRT) wird als bildgebendes Verfahren in den letzten Jahren zunehmend routinemäßig zur Identifikation, Differenzierung und Verlaufsbeurteilung von Muskelerkrankungen eingesetzt. Die sich jedoch teils deutlich unterscheidenden Protokolle zur Durchführung und Befundung an den verschiedenen Standorten erschweren jedoch die Bewertung und den Vergleich von Verlaufsuntersuchungen. Zentrumsübergreifende Standards für entsprechende Messprotokolle existierten bislang nicht.

Ziele: Die vorliegende Expertenempfehlung dient der Vermittlung umfassender Informationen und Strategien zur Anwendung und Befundinterpretation von qualitativer Muskel-MRT bei angeborenen und entzündlichen Muskelerkrankungen. Hierbei sollen auch Empfehlungen für konkrete MRT-Sequenzen und für eine strukturierte radiologische Befunderstellung gegeben werden.

Fragestellung: Welche klinischen Fragestellungen können mithilfe der Muskel-MRT beantwortet werden und wie sollten der Untersuchungsablauf und die MRT-Sequenzen geplant werden um eine optimale Diagnostik zu erhalten? Wie sollte eine radiologische Befundung von Muskel-MRTs standardmäßig strukturiert sein?

Methoden: Diese Arbeit entstand in enger Zusammenarbeit von Expert*innen aus verschiedenen Fachdisziplinen, bestehend aus Neurologen, Neuroradiologen, Radiologen, Neuropädiatern, Neurowissenschaftlern sowie MR-Physikern verschiedener Universitätskliniken in Deutschland. Die Empfehlungen basieren auf Expertenwissen bezüglich der Versorgung neuromuskulärer Patient*innen und einer gezielten Literaturrecherche zum Thema MRT-Bildgebung bei Muskelerkrankungen.

Ergebnisse: Es werden die Indikationen für eine Muskel-MRT erläutert und bewertet, diese beinhalten u.a. den Nachweis von strukturellen Veränderungen der Muskulatur in Form von fettigen Umbau, den Nachweis ödematöser Veränderungen, die Pattern-Analyse und die Identifizierung einer geeigneten Biopsiestelle. Im weiteren Schritt werden konkrete Empfehlungen zum Untersuchungsablauf gegeben, einschließlich Untersuchungsvolumen (Ganzkörper-MRT versus MRT der unteren Extremitäten), Auswahl der MRT-Sequenzen mit Sequenzparametern und die Rolle der Kontrastmittelgabe. Zuletzt werden die Schritte zur einer strukturierten radiologischen Befunderhebung dargestellt.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Arbeit bietet auf Basis von multidisziplinärem Expertenwissen und einer gezielten Literaturrecherche konkrete Empfehlungen zur Indikationsstellung, Durchführung und Befundinterpretation der Muskel-MRT bei angeborenen und entzündlichen Muskelerkrankungen. Des Weiteren soll sie eine mögliche Grundlage zur Vereinheitlichung und Vergleichbarkeit der Messprotokolle sowie Befundung von Muskel-MRTs an allen klinischen Standorten in Deutschland darbieten.

Stellenwert von alpha-Synuclein als Biomarker in der Diagnostik der sporadischen Einschlusskörperchenmyositis

Tobias Mayer¹, Leila Scholle¹, Laura Förster¹, Ilka Schneider², Gisela Stoltenburg^{1,3}, Karl-Stefan Delank⁴, Andreas Hahn⁵, Thomas Kendzierski¹, Anna Kölsch¹, Lorenzo Barba¹, Markus Otto¹, Alexander Mensch¹

¹Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland;

²Klinik für Neurologie, Klinikum St. Georg, Leipzig, Deutschland; ³Institut für Zell- und Neurobiologie, Charité –

Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie,

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Deutschland; ⁵Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Abteilung Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie, Justus-Liebig Universität Gießen und UKGM Gießen und Marburg, Gießen, Deutschland

Hintergrund: Die sporadische Einschlusskörperchenmyositis (sIBM) ist als häufigste entzündliche Muskelerkrankung bei Personen über 50 J in ihrer Pathophysiologie unzureichend verstanden. Die Diagnosestellung gestaltet sich schwierig und erfolgt bislang entsprechend der aktuell gültigen ENMC-Kriterien bei klinischer Beteiligung charakteristischer Muskelgruppen sowie dem Vorliegen typischer (immun-)histologischer Befunde in der Muskelbiopsie. Wünschenswert wären geeignete Biomarker, die den diagnostischen Prozess erleichtern. Demgegenüber mangelt es allen bisher etablierten Seromarkern (u.a. cN1A-Antikörper) an hinreichender Sensitivität und Spezifität. Aggregate von alpha-Synuclein (aSN) stellen ein häufiges histologisches Merkmal des Muskels von PatientInnen mit sIBM dar. Bisher liegen bei dieser PatientInnenkohorte keine Daten bezüglich der aSN-Konzentration im Serum vor.

Ziele: Bestimmung der Serumkonzentration von aSN bei PatientInnen mit sIBM und Vergleich mit anderen neuromuskulären Erkrankungen und Gesunden.

Fragestellung: Eignet sich aSN für die Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung der sIBM?

Methoden: Die Konzentration von aSN wurde mittels ELISA im Serum von 10 PatientInnen mit sIBM (8M, 2W; medianes Alter 65 J [48 - 75 J]) im Vergleich zu 76 PatientInnen mit anderen neuromuskulären Erkrankungen sowie 7 gesunden ProbandInnen (4M, 3W; med. Alter 56 J [25 - 79 J]) bestimmt. Bei den erkrankten Kontrollen handelte es sich um andere entzündliche (n= 21; 7M, 14W; med. Alter 67 J [45 - 87 J]), hereditäre (n= 48; 17M, 31W; med. Alter 56 J [24 - 83 J]) sowie mitochondriale Myopathien (n= 7; 4M, 3W; med. Alter 36 J [18 - 70 J]). Zur statistischen Auswertung wurden non-parametrische Tests herangezogen.

Ergebnisse: Die Serumkonzentration [ng/ml] von aSN bei sIBM ($46,6 \pm 33,02$) stellte sich im Vergleich zu den Gesunden ($54,67 \pm 28,05$) sowie zu anderen entzündlichen ($55 \pm 25,81$) und hereditären Myopathien ($63,57 \pm 35,78$) nicht signifikant unterschiedlich dar. Bei den mitochondrialen Myopathien zeigte sich aSN ($101,03 \pm 36,88$) im Vergleich zu allen anderen Gruppen signifikant erhöht ($p < 0,05$).

Schlussfolgerungen: Trotz der bekannten Aggregation von aSN im Muskel von PatientInnen mit sIBM zeigten sich keine erhöhten aSN-Konzentrationen im Serum der PatientInnen. Eine Anwendung zur Diagnosestellung der sIBM ist daher auszuschließen. Die Korrelation und Assoziation der aSN-Werte zu klinischen und paraklinischen Parametern, die eine mögliche Verlaufs- bzw. Prognosebeurteilung zulassen könnte, steht noch aus. Bezüglich der beobachteten aSN-Erhöhung bei mitochondrialen Erkrankungen sind weitere Untersuchungen an einem größeren Kollektiv notwendig.

649

Fallvorstellung: Amyloid-Myopathie – eine wichtige Differentialdiagnose zur Myositis

Karsten Kummer¹, Stefanie Meyer², Sabrina Zechel³, Frauke Czepluch⁴, Jana Zschüntzsch²

¹Medizinische Hochschule Brandenburg, Klinik für Neurologie und Schmerztherapie, Rüdersdorf, Deutschland;

²Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kardiologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Die Amyloid-Myopathie ist eine seltene, aber schwerwiegende Manifestation einer systemischen AL-Amyloidose. Es kommt typischerweise zu einer subakuten proximal betonten Tetraparese und erhöhten CK-Werten. Aufgrund der ähnlichen klinischen Präsentation wird häufig initial eine Myositis vermutet. Die korrekte und schnelle Diagnosestellung ist wichtig für die weiterführende hämato-onkologische Diagnostik und Therapieplanung. Wir berichten von einem Fall einer Amyloid-Myopathie mit begleitender Kardiomyopathie bei systemischer AL-Amyloidose.

Fallbericht: Die Vorstellung des Patienten im neuromuskulären Zentrum der Universitätsmedizin Göttingen erfolgte aufgrund einer innerhalb von 6 Monaten rasch progredienten proximal betonten Tetraparese und Hyper-CKämie (ca. 900 U/l). Desweiteren berichtete der Patient von Schluckstörungen und einer Dysarthrophonie. Zuvor wurde bereits in der Klinik für Kardiologie der Universitätsmedizin Göttingen bei Leistungsknick, Tachykardie und rekurrenten Infektionen durch ein Kardio-MRT eine Amyloid-Kardiomyopathie vermutet. In der körperlichen Untersuchung zeigte sich eine proximale betonte Tetraparese mit Paresen der Armabduktion, Hüftbeugung, Kniestreckung, sowie der Fingerbeugung vom KG 3-4/5. In der Muskelbiopsie aus dem M. deltoideus ließen sich in der Kong-Rot-Färbung Amyloidablagerungen nachweisen. Laborchemisch zeigte sich eine deutliche Leichtkettenerhöhung vom Typ Lambda. Somit konnte die Verdachtsdiagnose einer Amyloidmyopathie gesichert werden. Ursächlich für die systemische Amyloidose ließ sich ein Plasmozytom durch eine Knochenstanze bioptisch sichern. Es erfolgte eine Therapie mit Daratumumab-Thalidomid/Bortezomib/Dexamethason (D-VDT). Hierunter kam es jedoch zu einem weiter progredienten Verlauf der Amyloid-Myopathie mit Rollstuhlpflichtigkeit im Verlauf. Auch die kardiale Situation verschlechterte sich unter der hämato-onkologischen Kombinationstherapie zunehmend, sodass das Therapieregimen im Verlauf auf Daratumumab/Dexamethason deeskaliert werden musste.

Schlussfolgerung: Die Amyloid-Myopathie ist eine wichtige Differentialdiagnose bei subakut und rasch progredienter proximal betonter Tetraparese mit Hyper-CKämie. Insbesondere zur Abgrenzung gegenüber den idiopathisch inflammatorischen Myopathien sollte eine Kongo-Rot-Färbung erfolgen, v. a., wenn begleitend eine Kardiomyopathie, eine Nephropathie oder unklare gastrointestinale Beschwerden vorliegen. Auch bei fehlendem Therapieansprechen auf eine immunsuppressive Therapie bei Patienten mit Diagnose einer Myositis sollte differentialdiagnostisch an eine Amyloid-Myopathie gedacht und entsprechende diagnostische Schritte eingeleitet werden. Der histopathologische Nachweis von Amyloidablagerungen sichert die Diagnose und ermöglicht die weiterführende hämato-onkologische Diagnose.

Hirnnervenerkrankungen (inkl. Schwindel)

19

Nicht-interventionelle Studie mit Vertigoheel bei Patienten und Patientinnen mit bilateraler Vestibulopathie und funktionellem Schwindel: signifikante Verbesserung der Symptome nach zweimonatiger Behandlung.

Dilyana Ganeva¹Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München Neurologische Klinik München Deutschland, Rolf-Dietrich Tiemann², Michael Strupp¹

¹Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München, Neurologische Klinik, München, Deutschland; ²AMS Advanced Medical Services GmbH, Mannheim, Deutschland

Hintergrund: Schwindel ist ein häufiges Leitsymptom mit erheblichen negativen Auswirkungen auf Funktionsfähigkeit und Lebensqualität. Vertigoheel ist ein natürliches Arzneimittel aus vier gut verträglichen Wirkstoffen, das in Deutschland vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zur symptomatischen Behandlung von Schwindel zugelassen ist. Bisher liegen noch keine systematischen Daten für Vertigoheel zu Patienteneinschätzungen, „patient reported outcomes“ (PRO), bei bilateraler Vestibulopathie (BVP) und funktionellem Schwindel (FD) vor.

Ziele und Fragestellung: In einer nicht-interventionellen Studie mit Vertigoheel in BVP- und FD-Patienten sollten die Schwindelsymptome mithilfe des Dizziness Handicap Inventory (DHI, PRO) als primären Endpunkt evaluiert werden. Zudem wurde die Lebensqualität der Patienten sowie Befinden und vestibuläre Funktion erfasst.

Methoden: Diese Untersuchung wurde als offene, prospektive, monozentrische, nicht-interventionelle Studie (Fallserie) durchgeführt. Patienten mit BVP und FD wurden nach vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen. Nach einer Baseline-Visite erhielten diese Vertigoheel gemäß Marktzulassung. Eine Verlaufsuntersuchung erfolgte nach 2±1 Monaten. Bei FD und BVP-Patienten wurde die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 2±1 Monaten für die folgenden Endpunkte untersucht: DHI (primärer Endpunkt), Lebensqualität (gemessen mit EQ-5D-5L) und Körperschwanken (bewertet durch statische Posturographie). Bei FD-Patienten wurde zusätzlich Depressivität (gemessen mit PHQ-9) und Ängstlichkeit (gemessen mit GAD-7) untersucht, bei BVP-Patienten die vestibuläre Funktion (gemessen mit Video-Kopfpulstest (vHIT) und kalorische Testung). Unerwünschte Ereignisse und andere sicherheitsrelevante Beobachtungen wurden ebenfalls evaluiert.

Ergebnisse: Es nahmen 41 FD- und 21 BVP-Patienten an der Baseline-Visite teil; von diesen schieden 2 FD und keiner der BVP-Patienten aus der Studie aus. 39 Patienten mit FD und 21 Patienten mit BVP absolvierten die Folgeuntersuchung. Sowohl bei BVP- als auch bei FD-Patienten konnte eine signifikante Verbesserung des DHI nach zwei Behandlungsmonaten festgestellt werden: Bei BVP-Patienten sank der DHI um durchschnittlich 13,0 Punkte von 43,2 zu Studienbeginn auf 30,3 nach zwei Monaten. Bei FD-Patienten sank der DHI um durchschnittlich 12,0 Punkte von 46,5 auf 34,5. Auch die anhand des EQ-5D-5L-Index bewertete Lebensqualität verbesserte sich bei beiden Indikationen signifikant; zudem fand sich eine signifikante Verbesserung der Depressivität und Ängstlichkeit bei FD-Patienten. Die Posturographie zeigte keine signifikante Veränderung für die Körperschwankungen. Die Studie ergab keinen Hinweis auf ein Sicherheitsrisiko.

Schlussfolgerungen: Die Studie liefert Real-World-Evidence für die Sicherheit und Wirksamkeit von Vertigoheel bei BVP- und FD-Patienten. Die Ergebnisse sind eine der Grundlagen für randomisierte Placebo-kontrollierte Studie.

56

Nutzen der Orbitasonographie zur Detektion des Posterior globe flattening bei der idiopathischen intrakraniellen Hypertension

Theresia Knoche¹, Leon Danyel¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) betrifft vorrangig übergewichtige Frauen im gebärfähigen Alter. Leitsymptome sind Kopfschmerzen und Sehstörungen. Neue Erkenntnisse hinsichtlich der zu Grunde liegenden Pathomechanismen und Fortschritte in der apparativen Diagnostik haben jüngst zu einer Adaption der Diagnosekriterien geführt. Aktuell finden die Kriterien nach Friedman breite wissenschaftliche und klinische Akzeptanz: Neben der typischen klinischen Präsentation, dem Nachweis von Stauungspapillen und einem erhöhten Liquoreröffnungsdruck ($\geq 25\text{cmH}_2\text{O}$) sind bildgebende Befunde in der Magnetresonanztomografie (MRT) Bestandteil dieser Diagnosekriterien. Suggestive MRT-Zeichen, die das Vorliegen einer IIH unterstützen sind 1) das „empty sella“-Zeichen, 2) eine Erweiterung bzw. Schlingelung der Nervus opticus-Scheiden, 3) Stenosen im Bereich des Sinus transversus und 4) die dorsale Abflachung der Augäpfel, welche als „Posterior globe flattening“ (PGF) bezeichnet wird. Einheitliche Kriterien oder Grenzwerte zur Darstellung dieser Zeichen existieren nicht. Ob ein PGF vorliegt, wird in einem axialen oder sagittalen Anschnitt der Orbita auf Höhe des Sehnervenkopfes in T2-gewichteten MRT-Sequenzen beurteilt. In Abhängigkeit der Schichtdicke wird dieser Bereich in den verwendeten MRT-Protokollen jedoch nur mehr oder weniger zufällig dargestellt, sodass oft unklar bleibt, ob ein PGF vorliegt. Eine alternative Möglichkeit zur Darstellung des Augapfels und des Nervus opticus bietet die Orbitasonographie. Bei der IIH findet diese zur Identifikation und zur Verlaufskontrolle der Erweiterung der Nervus opticus-Scheiden und der Papillenprominenz Anwendung. Das PGF wurde orbitasonographisch bislang nicht untersucht.

Ziele: Pilotprojekt zur Durchführbarkeit der sonographischen Darstellung des PGF bei IIH-Patient*innen und bei gesunden Kontrollen.

Fragestellung: Kann die dorsale Abflachung des Augapfels (PGF) bei der IIH sonographisch dargestellt werden und lassen sich potentielle Methoden zur Objektivierung identifizieren?

Methoden: Prospektive Untersuchung konsekutiver Patient*innen, die sich aufgrund der Diagnose oder der Verdachtsdiagnose einer IIH in unserer stationären oder ambulanten Behandlung befanden. Zwei erfahrene Untersucher führten eine B-Bild-Sonographie der Orbita (7,5 MHz Linearschallkopf; Aplio 300, Canon Medical Systems Corporation, Ötawara, Tochigi, Japan) unter axialem Anschnitt des Augapfels auf Höhe des Sehnervenkopfes durch. Die archivierten Aufnahmen wurden auf das Vorhandensein eines PGF untersucht (entsprechend einer Abflachung der Konvexität der hinteren Bulbusgrenze). Ultraschall-Aufnahmen wurden mit denen gesunder Kontrollproband*innen verglichen. In einem weiteren Schritt wurden Methode zur Vermessung des PGF evaluiert.

Ergebnisse: Diese Pilotstudie schloss 43 Patient*innen (w: 34, m: 9) und 27 Kontrollproband*innen (w: 21, m: 6) ein. Bei 51 % der IIH-Patient*innen ließ sich sonographisch ein PGF darstellen. In der Kontrollgruppe fand sich kein PGF. Es war möglich eine Methode zur Quantifizierung des PGF zu identifizieren. Diese umfasste die Bestimmung eines Winkels am dorsalen Augapfel und soll im Folgenden vorgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Die Orbitasonographie erlaubt eine nicht-invasive und zeitsparende Darstellung des PGF bei der IIH. Zur besseren Evaluation dieses diagnostischen Zeichens als möglicher Verlaufsparameter bedarf es weiterer prospektiver, verblindeter Untersuchungen und einer Korrelation mit MRT-Aufnahmen.

Treatment mechanism and response patterns of low-intensity vestibular noise stimulation on postural instability in patients with bilateral vestibulopathy

Max Wühr¹, Josefine Eder¹, Silvy Kellerer¹, Tamara Amberger¹, Klaus Jahn^{1,2}

¹Klinikum der Universität München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, München, Deutschland;

²Schön Klinik Bad Aibling, Bad Aibling, Deutschland

Background: Previous studies indicate that imbalance in patients with bilateral vestibulopathy (BVP) may be reduced by treatment with low intensity noisy galvanic vestibular stimulation (nGVS).

Objectives: To elucidate the potential mechanisms underlying this therapeutic effect. In particular, we determined whether nGVS-induced balance improvements in patients are compatible with stochastic resonance (SR) – a mechanism by which weak noise stimulation can paradoxically enhance sensory signal processing.

Methods: Effects of nGVS of varying intensities (0–0.7mA) on body sway were examined in 19 patients with BVP standing with eye closed on a posturographic force plate. We assumed a bell-shaped response curve with maximal sway reductions at intermediate nGVS intensities to be indicative of SR. An established SR-curve model was fitted on individual patient outcomes and three experienced human raters had to judge whether responses to nGVS were consistent with the exhibition of SR.

Results: nGVS-induced reductions of body sway compatible with SR were found in 12 patients (63 %) with optimal improvements of 31 ± 21 %. In 10 patients (53 %), nGVS-induced sway reductions exceeded the minimally important clinical difference (optimal improvement: 35 ± 21 %), indicative of strong SR. This beneficial effect was more likely in patients with severe vestibular loss (i.e., lower video head impulse test gain; $R=0.663$; $p=0.002$) and considerable postural imbalance (baseline body sway; $R=0.616$; $p=0.005$).

Conclusions: More than half of the assessed patients showed robust improvements in postural balance compatible with SR when treated with nGVS. In particular patients with a higher burden of disease may benefit from the non-invasive and well-tolerated treatment with nGVS.

404

Treatment effects of low-intensity vestibular noise stimulation on postural imbalance in progressive supranuclear palsy

Daniela Peto¹, Sabrina Katzdobler², Urban Fietzek², Johannes Levin², Max Wühr¹, Andreas Zwergal^{1,2}

¹Klinikum der Universität München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, München, Deutschland; ²Klinikum der Universität München, Standort Großhadern, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

Background: Postural imbalance and recurrent falls are an early and disabling feature in patients with progressive supranuclear palsy (PSP). The causes of postural impairments in PSP are likely multifactorial and may involve axial rigidity, supranuclear gaze palsy, and deficient central sensorimotor balance regulation including abnormal vestibulospinal reflexes.

Objectives: Low-intensity noisy galvanic vestibular stimulation (nGVS) is a non-invasive treatment to normalize deficient vestibulospinal function, which has previously been shown to reduce imbalance in patients with Parkinson's disease. The therapeutic mode of nGVS on posture is presumed to be stochastic resonance (SR), a mechanism by which weak sensory noise stimulation can enhance sensory information processing. Here we examined the potential treatment effect of nGVS on postural instability in patients with PSP.

Methods: Effects of nGVS of varying intensities (0–0.7mA) on body sway were examined in 16 patients with PSP (age 68.1 ± 11.3 years, 7 females) standing with eye closed on a posturographic force plate. We assumed a bell-shaped response curve with maximal sway reductions at intermediate nGVS intensities to be indicative of SR. An established SR-curve model was fitted on individual patient outcomes and three experienced human raters had to judge whether responses to nGVS were consistent with the exhibition of SR.

Results: nGVS-induced reductions of body sway compatible with SR were found in 9 patients (56 %) with optimal improvements of 31±10 %. In 8 patients (50 %), nGVS-induced sway reductions exceeded the minimal clinically important difference (optimal improvement: 34±5 %), indicative of strong SR.

Conclusions: In at least half of the assessed patients, nGVS yielded a considerable reduction in body sway compatible with the exhibition of SR in vestibulospinal reflex pathways. Hence, non-invasive vestibular noise stimulation may be a well-tolerated treatment strategy to ameliorate postural symptoms in PSP. The implications of the treatment for risk of falling in PSP must be evaluated in follow-up examinations.

420

Spezifische Anleitungen verbessern die Wirksamkeit eines Hausaufgabenprogramms zur vestibulären Rehabilitation bei chronischem Schwindel: eine randomisiert kontrollierte Studie

Silvy Kellerer¹, Julia Długaiczyk¹, Max Wühr¹, Klaus Jahn^{1,2}

¹LMU München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland; ²Schön Klinik Bad Aibling, Neurologische Klinik, Bad Aibling, Deutschland

Hintergrund: Patienten mit chronischem Schwindel profitieren von vestibulärer Rehabilitationstherapie (VRT). Am besten wird angeleitetes Training durch ein Hausaufgabenprogramm ergänzt. Oft wird aber auch nur ein Hausaufgabenprogramm empfohlen und es ist unklar wie spezifisch dieses angeleitet werden muss.

Ziele und Fragestellung: Ziel dieser Studie ist es herauszufinden, ob Patienten von einem professionellen Assessment des Defizits und daraus abgeleiteten spezifischen Instruktionen für das Eigentraining profitieren. Die Hypothese ist, dass die weitverbreitete Vorgehensweise unselektiv Übungsmaterial herauszugeben nicht den optimalen Erfolg erzielt.

Methoden: Randomisierte kontrollierte Studie an 74 Teilnehmern, die wegen eines chronischen und beeinträchtigenden Schwindels (>3 Monate) das Deutsche Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ) der LMU München aufgesucht haben. Alle Teilnehmer erhielten die gedruckte und illustrierte Anleitung für ein VRT-Übungsprogramm zu Hause.

Die Teilnehmer wurden aufgefordert mindestens 20 min pro Tag zu üben. Die Interventionsgruppe (n=37) erhielt ein professionelles Assessment und genaue Instruktionen zu den Übungen. Die Kontrollgruppe (n=37) erhielt dasselbe Assessment, aber unspezifische Instruktionen zu den Übungen. Primärer Outcome-Parameter war die Veränderung des Gesamt-Scores des Dizziness Handicap Inventory (DHI-G). Alle Outcomes wurden bei Studieneinschluss (Baseline), nach 4 Wochen Training und nach weiteren 4 Wochen Follow-up erhoben.

Ergebnisse: Beide Gruppen verbesserten sich (Kontrollen: DHI-G 43.94±18.89 bei Studieneinschluss auf 33.06±19.67 im Follow-up; Intervention: 42.82±16.60 bei Studieneinschluss auf 22.65±19.12 im Follow-up). Die Interventionsgruppe zeigte eine signifikant stärkere Verbesserung (p=0.014).

Schlussfolgerungen: Der signifikante Effekt der professionellen Anleitung auf die Symptomverbesserung bei Patienten mit chronischem Schwindel stärkt die Rolle des Physiotherapeuten in der Behandlung von Schwindelpatienten. Mit einer individuell angepassten Therapie lassen sich die besten Ergebnisse erzielen.

507

Dizziness in Cognitive Impairment (DCI) – towards a novel clinical entity

Karim Felfela¹, Nima Jooshani¹, Doreen Huppert¹, Sandra Becker-Bense¹, Filipp Filippoulos¹, Marianne Dieterich¹, Peter zu Eulenburg¹, Andreas Zwergal¹

¹Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland

Background: Dizziness may be a symptom of impeding cognitive decline. Current diagnostic work up of dizzy patients however is overly focussed on testing of peripheral vestibular function and infratentorial reflex circuits.

Aims: In this prospective cohort study, elderly patients with the chief complaint dizziness were screened for cognitive and vestibular impairment and for specific patterns of brain atrophy.

Question: How prevalent is cognitive impairment among patients with chronic dizziness? Is cognitive decline in these patients rather due to a loss of peripheral vestibular function or a degeneration of central networks involved in vestibular processing?

Methods: Two hundred consecutive patients >60 years of age, who sought medical advice in a tertiary dizziness unit (German Center for Vertigo and Balance Disorders, DSGZ, LMU Munich) for the key symptom of dizziness, received comprehensive neuro-otological testing and neuro-psychological screening (by MoCA test). Routine brain MRIs were collected and transformed to a 1mm 3D-MP-RAGE image using a validated SynthSR-tool. VBM analysis was done with MoCA scores or caloric mean excitability as dependent variables, corrected for age.

Results: One third of patients had a MoCA score of <24, 22.2 % of [24,25] and 44.4 % of ≥26 points. Patients with more severe cognitive impairment (MoCA score <24 points) more often complained about a progressive course of dizziness and imbalance. Caloric vestibular excitability was comparable across patient MoCA subgroups.

Whole-brain VBM revealed a significant correlation of MoCA scores with brain atrophy in the right>left posterior insula, parietal lobule, superior temporal gyrus, anterior cingulate gyrus, bilateral parahippocampal gyrus, posterolateral/anteromedial thalamus, caudate nucleus and cerebellum. Caloric mean excitability did not correlate significantly with the above-mentioned brain regions.

Conclusions: Findings suggest that insular and temporo-parietal atrophy with a right-sided predominance, including multisensory vestibular processing networks, but not peripheral vestibular pathology play a substantial role in the pathophysiological explanation of dizziness in patients with cognitive impairment. We suggest to newly introduce the term "Dizziness in Cognitive Impairment" (DCI) for this rather frequent syndrome and routinely include cognitive screening tests in the workup of elderly dizzy patients.

512

Prospective and quantitative evaluation of gait and stance in patients with acute vertigo and dizziness

Ken Möhwald^{1,2}, Hristo Hadzhikolev^{1,2}, Patricia Jaufenthaler^{1,2}, Max Wüh², Klaus Jahn^{2,3}, Andreas Zwergal^{1,2}

¹Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland; ²Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, DSGZ, Klinikum der Universität München, LMU München, München, Deutschland;

³Schön Klinik Bad Aibling Harthausen, Neurologie, Bad Aibling, Deutschland

Background: Patients with acute vertigo and dizziness often suffer from gait ataxia and postural imbalance. However, systematic and quantitative investigations of gait and stance parameters during the acute stage of symptoms are largely missing. Specifically, it is not well-documented, if assessment of gait and stance can contribute to differentiation of peripheral and central aetiologies of acute vertigo and dizziness.

Aims: To collect objective markers of gait and stance in a patient cohort with acute vertigo and dizziness and compare the degree of impairment between patients with peripheral and central disorders.

Methods: The prospective EMVERT (EMergency VERTgio) trial was conducted at the LMU University Hospital and included 407 patients (age: 60.9 ± 16.9 years, 46 % female) with acute vertigo and dizziness. During the acute stage of symptoms, a standardized assessment protocol for gait and stance was conducted, which included the Timed Up and Go test (TUG) and Functional Gait Assessment (FGA), as well as four test conditions on a mobile posturography (Wii Balance Board) – normal stance / tandem stance with eyes open / closed. Further diagnostic work-up was done by video head impulse test, VOG-based ocular motor assessment and MRI in all patients.

For further analysis, we compared the TUG, FGA, and the sway path in xy direction for all posturographic test conditions in patients with acute central lesions (e.g., stroke, $n=75$) vs. patients with acute peripheral unilateral vestibulopathy (AUVP, $n=61$) vs. patients with definite episodic vestibular disorders (e.g., Menière's disease, vestibular migraine, $n=97$) using logistic regression models and ROC-curves adjusted for age and sex.

Results: Patients with AUVP had significantly higher TUG scores and lower FGA scores compared to patients with central lesions and episodic vestibular disorders (TUG: 13.5 / 10.2 / 9.2 sec; FGA: 13.6 / 19.6 / 23.4 points). The ROC-AUC for TUG was 0.79 and for FGA 0.80 comparing AUVP vs. stroke. In the normal stance / eyes open condition, 10 % of stroke patients and 13 % of AUVP patients were not able to stand unassisted, while all patients with episodic vestibular disorders could master this task. Sway path was significantly higher in AUVP during tandem stance compared to central and episodic disorders only, but not for normal stance (either eyes open or closed).

Conclusion: Gait performance is more severely affected in patients with AUVP compared to vestibular stroke. Differences in postural control are not visible during normal stance for the different aetiologies, but only in more advanced stance and gait conditions such as tandem stance, TUG or FGA. In conclusion, the TUG test may add most to the diagnostic differentiation of central and peripheral aetiologies of acute vertigo and dizziness and can be easily included in the clinical assessment.

527

Long-term course of Presbyvestibulopathy versus Bilateral Vestibulopathy – a retrospective longitudinal registry study

Katharina Johanna Müller¹, Lena Padovan², Elene Nikolaishvili¹, Carl Schlettwein¹, Eva Grill³, Ralf Strobl³, Marianne Dieterich², Sandra Becker-Bense²

¹LMU Klinikum München, Neurologie, München, Deutschland; ²Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland; ³Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie (IBE), München, Deutschland

Background: Chronic dizziness and disorders of balance and gait are common complaints in the elderly. Presbyvestibulopathy (PVP) is a recently defined variant of bilateral peripheral vestibulopathy (BVP). The aim of this retrospective longitudinal registry study was to characterise the long-term course of PVP and to evaluate its potential progression to BVP.

Methods: Between 2013 and 2022, 91 patients (mean age 59.4 y, $SD \pm 17.9$ y) with chronic vestibular syndrome due to PVP ($n=36$, 39.6 %) or BVP ($n=55$, 60.4 %) presenting at least twice at our centre were identified, and the course of their vestibular dysfunction was analysed longitudinally. Mean follow-up was 75.2 weeks (2.3 to 353.9, $SD \pm 84.3$) in PVP and 51.9 weeks (3 to 491.6, $SD \pm 71.7$) in BVP.

Results: Compared to baseline, six PVP patients (16.7 %) progressed to BVP at follow-up. PVP patients showed a mean change of vHIT gain over time of 0.02 ($SD \pm 0.16$) compared to baseline (relative change 2.6 %) versus -0.01 ($SD \pm 0.12$) compared to baseline (relative change 2.8 %) in BVP patients. There was no significant difference in change of gain values

between the two groups. We identified a significant change in mean longitudinal bithermal caloric response of $-2.22^{\circ}/s$ ($SD \pm 4.49^{\circ}/s$) compared to baseline (relative change 18.2 %) in PVP, compared to $-0.3^{\circ}/s$ ($SD \pm 1.73^{\circ}/s$) compared to baseline (relative change 14.1 %) in BVP ($p=0.0023$).

Conclusion: A minority of PVP patients (16.7 %) progressed to BVP in the observational period. Overall, there was a moderate decrease of vestibular function assessed by vHIT and calorics over time in both groups.

541

State-of-the Art Functional Reconstruction of Acquired Facial Paralysis After Vestibular Schwannoma Resection and other CNS Pathologies

Andreas Kehrer¹

¹*Klinikum Ingolstadt, Plastische Chirurgie, Ingolstadt, Deutschland*

Background: Resection of vestibular schwannomas and other CNS pathologies may result in facial paralysis (FP). Irreversible FP or insufficient recovery cause severe functional, aesthetic and psychosocial impairments. Symptoms comprise facial weakness, asymmetry, synkinesis, mimic contractures, keratopathy, dysarthria, oral incompetence, and impaired spontaneity of facial expression.

Aims: The international gold standard of functional reconstruction for different types of FP will be outlined in this paper.

Methods: Functional reconstruction must differentiate between early irreversible types and chronic forms of FP. Clinical examination and modern scoring systems provide orientation. Relevant clinical aspects are illustrated presenting an extensive anatomical and histological facial nerve research study. All major operation techniques are demonstrated with patient cases.

Results: Microsurgical nerve transfers and cross-face-nerve-grafts (CFNG) have become important key elements for early irreversible cases. Free functional muscle transplantation has been established as a gold standard in facial reanimation of long-standing FP. Detailed knowledge of axonal capacity of facial nerve branches and potential donor nerves simplified microsurgical reconstructions. Synkinesis is treated with selective neurolysis and targeted neuromyotomies. Add-on procedures further improve symmetry and aesthetics. Every mode of treatment is presented with actual cases from a large patient series.

Conclusion: FP should be treated with a differentiated, staged functional microsurgical reconstruction. Combined static and dynamic procedures as well as proper operative timing are essential for optimal results.

550

Validierung einer numerischen Ratingskala zur Quantifizierung der Schwindelwahrnehmung bei vestibulären Erkrankungen

Filipp Filippopoulos^{1,2}, Doreen Huppert^{1,2}, Sandra Becker-Bense^{1,2}, Konstanze Dunker², Bozidar Belanovic², Nima Jooshani², Ralf Strobl^{2,3}, Andreas Zwergal^{1,2}

¹Ludwig-Maximilians-Universität, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians-Universität, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, München, Deutschland; ³Ludwig-Maximilians-Universität, Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München, Deutschland

Hintergrund: Die Wahrnehmung vestibulärer Reize hängt sowohl von der Intensität des Reizes als auch von der Verarbeitung in den zentralen vestibulären Netzwerken ab. Die klinische Erfahrung zeigt, dass sich die subjektive Wahrnehmung von Schwindel bei verschiedenen vestibulären Erkrankungen unterscheidet. Allerdings fehlt es aktuell an einfachen Methoden, die subjektive Wahrnehmung von Schwindel zu bewerten und zu quantifizieren.

Ziele: Ziel der Studie war es, bei verschiedenen Schwindelerkrankungen das subjektive Schwindelgefühl bei Applikation eines definierten kalorischen vestibulären Stimulus standardisiert zu erfassen und mit der objektiven Reizantwort (Nystagmus) zu vergleichen.

Fragestellung: Korreliert die subjektive Schwindelwahrnehmung mit der objektiv messbaren Erregbarkeit der Vestibularorgane und gibt es hier Unterschiede zwischen häufigen peripheren, zentralen und funktionellen Schwindelerkrankungen?

Methoden: In dieser prospektiven Studie wurden 862 Patienten mit verschiedenen Schwindelerkrankungen am Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ, LMU München) eingeschlossen. Die diagnostische Einordnung erfolgte auf Basis der ICVD-Klassifikation der Bárány-Society. Bei allen Patienten wurde eine routinemäßige bithermale kalorische Testung mit warmem (44°) und kaltem (30°) Wasser durchgeführt. Hierbei wurde die Geschwindigkeit der langsamen Phasen des kalorisch induzierten Nystagmus (SPV, 'slow phase velocity') bestimmt. Das subjektiv empfundene Schwindelgefühl wurde nach der Testung anhand einer numerischen Analogskala (NRS, 1-10) von den Patienten bewertet. Mittelwerte der NRS wurden für die häufigsten Schwindelerkrankungen verglichen. Zudem wurden NRS und SPV-Werte pro Patientengruppe korreliert.

Ergebnisse: Die häufigsten Diagnosen waren funktioneller Schwindel (FD, 20,8 %), Schwindel multifaktorieller Genese (20,5 %), vestibuläre Migräne (VM, 13,8 %), Morbus Menière (10,9 %), BPPV (8,4 %), bilaterale Vestibulopathie (6,6 %) und zentraler Schwindel (4,1 %). Die NRS-Werte in der gesamten Kohorte zeigten eine signifikante Korrelation zur SPV ($p < 0,0001$) unabhängig von der Bedingung (kalt/warm) und Stimulationsseite (links/rechts). Dies galt auch für alle Patientensubgruppen, außer bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie und zentralem Schwindel (jeweils keine Korrelation). Beim Vergleich der NRS-Werte zwischen den einzelnen Diagnosen waren diese bei Patienten mit vestibulärer Migräne und funktionellem Schwindel signifikant höher (p -Werte $< 0,003$; mittlerer Wert VM: $7,1 \pm 2,4$, FD: $7,1 \pm 2,5$) als alle anderen Diagnosen.

Schlussfolgerungen: Die subjektive Bewertung des Schwindelgefühls anhand der NRS nach kalorischer Testung ist im klinischen Alltag dazu geeignet die subjektive vestibuläre Wahrnehmung zu quantifizieren. Ferner zeigen die Ergebnisse, dass Patienten mit gewissen Schwindelerkrankungen wie dem funktionellen Schwindel und der vestibulären Migräne den kalorisch induzierten Schwindel stärker wahrnehmen als andere Patientengruppen mit ähnlichen SPV-Werten. Auch deuten unsere Ergebnisse daraufhin, dass die Schwindelwahrnehmung bei Patienten mit bilateraler Vestibulopathie und zentralen Schwindelursachen weniger von der Intensität des peripheren vestibulären Stimulus abhängt, was durch eine Hoch- oder Herunterregulation im zentralen vestibulären System bedingt sein könnte.

Total angular deviation in dynamic SVV-testing does not allow for differential diagnosis in vestibular disorders

Johannes Gerb^{1,2}, Lena Padovan^{1,2}, Thomas Brandt^{2,3,4}, Marianne Dieterich^{1,2,4,5}

¹Ludwig-Maximilians-Universität, Department of neurology, Munich, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians-Universität, German Center for Vertigo and Balance Disorders-DSGZ, Munich, Deutschland; ³Ludwig-Maximilians-Universität, Hertie Senior Professor for Clinical Neuroscience, Munich, Deutschland; ⁴Ludwig-Maximilians-Universität, Graduate School of Systemic Neuroscience (GSN), Munich, Deutschland; ⁵Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Deutschland

Background: Verticality perception is based on graviceptive input from the vestibular endorgans and information from the visual and somatosensory systems. Impaired verticality perception occurs in a variety of acute peripheral or central vestibular disorders and offers valuable topodiagnostic insights due to the crossings of the pathways in the brainstem. Hence, testing patients' perception of verticality is an important part of neurotologic diagnostics. A widely used method is the measurement of the subjective visual vertical (SVV). Participants are asked to vertically orientate a line in the center of a stationary (static SVV) or rotating dot pattern (dynamic SVV) of a half-spherical dome. During dynamic SVV rotation stimuli in clockwise (CW) and counterclockwise (CCW) directions participants physiologically tilt the SVV in the direction of the stimulus due to an apparent body tilt in opposite direction. Asymmetrical dynamic SVV deviations are considered pathological. The amount of this stimulus-induced directional tilt (total angular deviation) and the variability have only scarcely been investigated. However, aging as well as a possible disease-specific excitability could have effects on dynamic SVV tilts.

Aims: Systematic retrospective analysis of demographic effects on dynamic SVV measurements as total angular deviations (i.e., the sum of absolute CW and CCW directional tilts), in healthy controls as well as patients with chronic vertigo such as functional dizziness and vestibular migraine. All participants included had static SVV-deviations of <3 deg to exclude acute vestibular pathology.

Question: Can total angular deviation be used as a parameter for the differential diagnosis of vertigo and dizziness?

Methods: Dynamic SVV measurements in CW and CCW stimulus direction from 522 patients with functional dizziness (FD, 255 females, mean age 42.03 ± 14.50 years) and 375 patients with vestibular migraine (VM, 254 females, mean age 38.30 ± 14.30 years) were used to calculate the individual total angular deviation compared to 59 healthy controls (HC, 35 females, mean age 35.13 ± 10.90 years). Only participants without pathological SVV tilt in static measurements or bulbous cyclorotation were included.

Results: Overall participant total angular deviation showed a large variance (mean total angular deviation: HC 22.10° ± 12.05°, FD 29.78° ± 15.33°, VM 29.83° ± 15.42°). A clear effect of sex was visible with male participants showing lower total angular deviation (ANCOVA corrected for age: mean difference -6.48°, Cohen's d -0.47, pBonf <0.001***).

Over all participants, an increase of angular deviation over the lifespan was observed (Rho 0.382, p<0.001***).

Conclusion: Total angular deviation in dynamic SVV varies widely in healthy participants and patients suffering from FD and VM and thus cannot be used for individual diagnosis. On a group level, age- and sex-dependent effects were found.

632

Herpes simplex Virus-assoziierte laterale Ponsläsion mit Vestibularisläsion im videobasierten Kopfpulstest – ein Fallbericht

Laurin Schappe¹, Malvina Garner², Jakob Stögbauer¹, Mathias Fousse¹, Klaus Fassbender¹, Ulrich Dillmann¹

¹Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Neurologie, Homburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Homburg, Deutschland

Hintergrund: Das akute vestibuläre Syndrom (AVS) ist gekennzeichnet durch Schwindel, Übelkeit/Erbrechen und Gangunsicherheit in Verbindung mit einer Kopfbewegungsintoleranz und einem Nystagmus über Tage bis Wochen [1]. Eine häufige Ursache des AVS ist die Neuritis vestibularis, bei der ein Zusammenhang mit einer viralen Ätiologie angenommen wird [2].

Das Vorkommen einer Gainreduktion mit Korrektursakkaden auf einer Seite im videobasierten Kopfpulstest (vKIT) ist ein charakteristischer Befund für die Neuritis vestibularis [4]. Dennoch sind auch zentrale Läsionen, insbesondere Läsionen der Vestibulariskerne in der Pons, bekannt dafür eine akute periphere Vestibulopathie vortäuschen zu können [3].

Ziele: Fallbericht eines Herpes simplex Virus (HSV)-assoziierten zentralen vestibulären Syndroms

Fallbericht und Methoden: In unserer neurologischen Notaufnahme stellte sich ein 26-jähriger Patient mit Drehschwindel seit 2 Tagen mit Übelkeit, Erbrechen, Hörminderung rechts und einem Sturzereignis bei Gangunsicherheit vor. Klinisch bestanden ein blickaktivierter richtungsbestimmter Nystagmus beim Blick nach links, eine Fallneigung nach rechts im Romberg-Stehversuch und ein pathologischer bedside-Kopfpulstest nach rechts mit Einstellsakkaden. An weiterer Diagnostik wurden im Verlauf eine kraniale Computertomographie (cCT), eine kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT), ein vKIT, eine statische Posturographie (PUG), ein Masseterreflex, eine Lumbalpunktion und eine HSV-Antikörperindex L/S (AI)-Bestimmung durchgeführt.

Ergebnisse: In der cCT, der PUG und beim Masseterreflex fand man jeweils einen Normalbefund. Die cMRT zeigte ein Kontrastmittel-Enhancement im Pons rechts, am ehesten dem Gebiet des Nucleus vestibularis entsprechend, mit korrelierender parenchymaler Hyperintensität in der T2-TSE- und der FLAIR-Sequenz, sodass der Verdacht auf eine Entzündung im Pons rechts gestellt wurde. Im vKIT sah man passend zu einer Vestibularisläsion rechts erniedrigte Gainwerte und Einstellsakkaden für alle Bogengänge rechts. Eine Lumbalpunktion ergab 2 Zellen/ μ l, negative oligoklonale Banden sowie kein Anhalt für eine autoimmune Genese. Der HSV-Antikörperindex L/S (AI) war zweimal mit 1.8 reproduzierbar positiv. Initial wurde eine Methylprednisolon-Therapie über 5 Tage mit 1 g pro Tag ohne Besserung durchgeführt. Nach Vorliegen des positiven HSV-Antikörperindex wurde eine Therapie mit Aciclovir 750 mg 1-1-1 über 10 Tage durchgeführt. Darunter verschwand der Nystagmus und der Schwindel war regredient. Lediglich eine subjektive Hörminderung rechts bestand noch bei Entlassung des Patienten.

Schlussfolgerungen und Diskussion: Wir werteten den HSV-Antikörperindex Befund ohne positive oligoklonale Banden als beginnende HSV-Infektion, da die Antikörper für eine autoimmune Genese negativ waren und sich ein sehr gutes Therapieansprechen auf die intravenöse Aciclovir-Therapie zeigte. Zudem kann auch der vKIT bei einer lateralen Ponsläsion eine Vestibularisläsion mit Einstellsakkaden in allen Bogengängen der gleichen Seite anzeigen.

Referenzen:

1. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh Y-H, Newman-Toker DE (2009) HINTS to diagnose stroke in the acute vestibular syndrome: three-step bedside oculomotor examination more sensitive than early MRI diffusion-weighted imaging. *Stroke* 40:3504–3510
2. Theil D, Arbusov V, Derfuss T, Strupp M, Pfeiffer M, Mascolo A, Brandt T (2001) Prevalence of HSV-1 LAT in human trigeminal, geniculate, and vestibular ganglia and its implication for cranial nerve syndromes. *Brain Pathol* 11:408–413
3. Thömke F, Hopf HC (1999) Pontine lesions mimicking acute peripheral vestibulopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:340–349
4. Walther LE (2014) *Der Video-Kopfpulstest*. Springer, Vienna

Vestibular paroxysmia entails vestibular nerve function, microstructure and endolymphatic space changes linked to root-entry zone neurovascular compression

Emilie-Louis Kierig¹, Johannes Gerb², Rainer Bögle², Birgit Ertl-Wagner³, Marianne Dieterich², Valerie Kirsch^{1,2}

¹LMU Klinikum, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²LMU Klinikum, Deutsches Schwindel- und

Gleichgewichtszentrum, München, Deutschland; ³The Hospital for Sick Children, Department of Radiology, Toronto, Canada

Background: Vestibular paroxysmia (VP) is a rare cause of short episodic vertigo attacks with or without auditory and vegetative symptoms. The assumed pathomechanism is ephaptic discharges induced by demyelination with succeeding hyperexcitability through a neurovascular compression (NVC) in the root-entry and transition zone of the eighth cranial nerve. Diagnostic criteria for Vestibular paroxysmia (VP) are mostly based on patient history. However, due to symptom variability caused partly by an affection of different audiovestibular parts of the eighth cranial nerve, diagnosis is only considered definitive when responsive to carbamazepine or oxcarbazepine.

Aim: Increase the diagnostic accuracy in patients with vestibular paroxysmia (VP) by combining magnetic resonance imaging (MRI) sequences that permit the determination of vestibular nerve angulation (NA= change of nerve caliber or direction), structural nerve integrity via diffusion tensor imaging (DTI), and endolymphatic hydrops (EH) via delayed gadolinium-enhanced MRI of the inner ear (iMRI).

Questions: Can an imaging approach tailored to VP improve the overall predictive diagnostic value of MRI in VP, since MRI detected NVC in about 35 % of healthy participants but not in all patients with clinical signs of VP?

Methods: Thirty-six participants were examined, 18 with VP (52.6 ± 18.1 years) and 18 age-matched with normal vestibulocochlear testing (NP, 50.3 ± 16.5 years). Participants underwent vestibulocochlear testing and MRI. Data analyses included neurovascular compression (NVC) and NA verification, DTI and EH quantification.

Results: (i) NA increased NVC specificity. (ii) DTI structural integrity was reduced on the side affected by VP ($p < 0.05$). (iii) 61.1 % VP showed mild EH and higher asymmetry indices than NP ($p > 0.05$). (iv) "Disease duration" and "total number of attacks" correlated with the decreased structural integrity of the affected nerve in DTI ($p < 0.001$). NVC distance within the nerve's root-entry zone correlated with nerve function (Roh=0.72, $p < 0.001$), nerve integrity loss (Roh=-0.638, $p < 0.001$), and ELS volume (Roh=-0.604, $p < 0.001$) in VP.

Conclusion: This study is the first to link eighth cranial nerve function, microstructure, and ELS changes in VP to clinical features and increased vulnerability of NVC in the root-entry zone. Combined MRI with NVC or NA verification, DTI and ELS quantification increased the diagnostic accuracy at group-level but did not suffice to diagnose VP on a single-subject level due to individual variability and lack of diagnostic specificity.

Neurogenetik & seltene Erkrankungen

18

Erhöhte Strahlenempfindlichkeit bei Patienten und Patientinnen mit Phelan-McDermid-Syndrom

Sarah Jesse¹, Lukas Kuhlmann², Laura Hildebrand², Henriette Magelssen³, Beate Timmermann⁴, Stephanie Andres⁵, Rainer Fietkau², Luitpold Distel²

¹Universität Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Universität Erlangen, Erlangen, Deutschland; ³Universität Oslo, Oslo, Norway; ⁴Universität Essen, Essen, Deutschland; ⁵MVZ Medcover, München, Deutschland

Hintergrund und Fragestellung: Das Phelan-McDermid-Syndrom wird durch eine Mutation oder Deletionen im Bereich des *SHANK3* Gens ausgelöst. Es handelt sich um eine vererbte Entwicklungsstörung mit einer Vielzahl von Beeinträchtigungen, unter anderem kognitiven Einschränkungen, Autismus-Spektrum-Störung und geringfügigen Gesichts- und Extremitätendeformationen. Aufgrund einer deutlich erhöhten Strahlenempfindlichkeit, die vor Beginn der Strahlentherapie eines atypischen rhabdoiden Tumors bei einem Kind mit Phelan-McDermid-Syndrom gemessen wurde, stellte sich die Frage, ob auch andere Patienten mit diesem Syndrom eine erhöhte Strahlenempfindlichkeit aufweisen.

Methoden: Zu diesem Zweck wurde in einer Kohorte von 20 Patienten mit Phelan-McDermid-Syndrom die Strahlenempfindlichkeit von Blutlymphozyten nach Bestrahlung mit 2Gy mit Hilfe des G0-Dreifarben-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungstests (FISH) aus Blutproben untersucht. Die Ergebnisse wurden mit denen von gesunden Freiwilligen, Brustkrebs- und Rektumkrebs-Patienten verglichen.

Ergebnisse: Unabhängig von Alter und Geschlecht zeigen alle bis auf 2 Patienten mit Phelan-McDermid-Syndrom eine deutlich erhöhte Strahlenempfindlichkeit mit einem Durchschnittswert von 0,65 Brüchen pro Metaphase (B/M). Im Vergleich dazu haben die gesunden Personen eine BM von 0,42 und die Patienten mit Rektumkarzinom einen B/M von 0,43. Diese Ergebnisse waren unabhängig davon ob ein Funktionsverlust im *SHANK3* Gen, eine Deletion im Bereich dieses Gens oder Terminal des Gens eine Deletion oder ein Ringchromosom vorlag. Ebenso gab es keine Korrelation zu dem individuellen klinischen Verlauf oder dem jeweiligen klinischen Schweregrad der Erkrankung bei den Patienten mit Phelan-McDermid Syndrom.

Schlussfolgerungen: In unserer Pilotstudie sehen wir bei Patienten mit Phelan-McDermid-Syndrom eine deutlich erhöhte Strahlenempfindlichkeit, die so ausgeprägt ist, dass bei einer Strahlentherapie eine Dosisreduktion zu empfehlen wäre. Allerdings sind Tumore bei Patienten mit Phelan-McDermid-Syndrom selten, so dass die klinische Relevanz der Daten außerhalb einer geplanten Strahlentherapie unklar bleibt. Auch pathophysiologische Überlegungen hinsichtlich einer erhöhten Neoplasieeigung oder vorzeitiger Alterungsprozesse aufgrund einer erhöhten Strahlenempfindlichkeit müssen in einem größeren Patientenkollektiv und in weiteren Untersuchungen überprüft werden.

Neurodegeneration oder neuronale Dysfunktion bei Patienten mit Phelan-McDermid-Syndrom? - Ein multimodaler Ansatz mit Liquor und MRT

Sarah Jesse¹, Hans-Peter Müller¹, Hans-Jürgen Huppertz², Stephanie Andres³, Albert Christian Ludolph¹, Tobias Boeckers¹, Jan Kassubek¹

¹Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ²Hospital Lengg, Zürich, Schweiz; ³MVZ Medicover, München, Deutschland

Hintergrund: Das Phelan-McDermid-Syndrom ist eine seltene Multisystemerkrankung mit einer globalen Entwicklungsverzögerung. Genetisch basiert das Syndrom auf eine heterozygoten Deletion des Chromosoms 22q13.3 mit Beteiligung des *SHANK3* Gens oder einer heterozygoten pathogenen Variante in *SHANK3*. Pathophysiologisch wurde die Erkrankung lange als Synaptopathie angesehen, allerdings lassen aktuellere Daten Zweifel an diesem Konzept aufkommen, nachdem auch eine axonale Dysfunktion sowie zudem eine Beteiligung von Organen außerhalb des ZNS bekannt wurden. Somit sind zum aktuellen Zeitpunkt die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse dieser Erkrankung noch nicht vollständig geklärt.

Ziele und Fragestellung: Unsere Arbeit basiert auf der Nachverfolgung routinemäßig erhobener diagnostischer Daten und umfasst die folgenden Hypothesen:

1. Kann Liquor zum Nachweis entzündlicher oder neurodegenerativer Prozesse bei Patienten mit Phelan-McDermid-Syndrom verwendet werden?
2. Gibt es für diese ein morphologisches Korrelat, das in einer Nachbearbeitung auf Basis von MRT-Daten volumetrisch oder funktionell zugeordnet werden kann?

Methoden: Um zu untersuchen, ob auch neurodegenerative Prozesse eine Rolle spielen können, analysierten wir Neurodegenerationsmarker in Liquorpunktionen bei 19 Patienten mit Phelan-McDermid-Syndrom, zudem erhielten alle Patienten eine umfassende hochauflösende strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) mit Diffusion Tensor Imaging (DTI).

Ergebnisse: Durch umfassende hochauflösende strukturelle Magnetresonanztomographie (MRT) und Diffusion Tensor Imaging (DTI) konnten wir zeigen, dass diese Biomarker mit deutlichen Integritätsverlusten bestimmter spezifischer Faserbahnen im Gehirn korrelieren: Hohe Konzentrationen von Tau-Protein sind damit verbunden Verlust der Integrität der Fasern im Tractus corticospinalis und des Fasciculus longitudinalis superior, Amyloid- β -Abnahmen gehen mit einer Abnahme der Integrität der Faserbahnen des Spleniums und des hinteren Gyrus cinguli einher. Volumetrische Untersuchungen zeigen eine Atrophie der weißen Substanz, aber nicht der grauen Substanz und insbesondere nicht in temporalen oder mesiotemporalen Regionen.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen keine eindeutigen Hinweise auf neurodegenerative Prozesse bei Patienten mit Phelan-McDermid-Syndrom. Unsere Hypothese ist, dass die Daten eher eine neuronale Dysfunktion mit degenerativen und regenerativen Prozessen darstellen. Es bleibt spannend, diese Hypothese in der Grundlagenforschung weiter zu verfolgen.

46

Das ARTIS-Projekt: Hoffnung für Menschen mit unklaren neuromuskulären Störungen

Michael Lang¹, Werner Lechner², Frank Klawonn³, Christa Lechner², Justus Breitfeld², Martin Mayr², Lorenz Grigull⁴
¹NeuroPoint Ulm, Ulm (Donau), Deutschland; ²Kimedi, Ulm, Deutschland; ³Helmholtz Institut Hannover, Braunschweig, Deutschland; ⁴Zentrum für seltene Erkrankungen Uni Bonn, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Ratsuchende „googeln“ ihre Symptome, um so Antworten auf Beschwerden zu finden. KI-basierte Systeme erfreuen sich zunehmender Popularität und ermöglichen auch hier (am Beispiel des ARTIS Projekts) besteht für Menschen mit seltenen Muskelerkrankungen wirkliche Hilfe. Der jahrelange Weg zur Diagnose sollte verkürzt werden. Nachfolgend wird beschrieben, wie effektiv durch gezielte Fragen zur Anamnese Hinweis auf seltene Erkrankungen gefunden werden können, wenn eine KI anamnestische Angaben analysiert und aus den Antwortmustern Wahrscheinlichkeiten für ausgewählte neuromuskuläre Erkrankungen errechnet.

Methode: Über eine Internetseite (<http://www.muskelschwaechte.com/>) erreichen Ratsuchende ein Angebot (<https://www.patientconcept.de/artis/>), welches es ihnen ermöglicht, Symptome ihrer Erkrankung hinsichtlich ihrer Relevanz zu überprüfen. Insgesamt 46 laiengerecht formulierte Fragen werden in einer 4-stufigen Likert Skala beantwortet und die Antworten in einem kombinierten mathematischen Verfahren (classifier) mit den Mustern gesichert diagnostizierter Patienten (Morbus Pompe, Morbus McArdle, unterschiedliche Muskeldystrophien, SMA, Myasthenia gravis, Einschlusskörper Myositis, ALS, etc.) verglichen.

Im Falle einer relevanten Übereinstimmung beispielsweise mit einem unter Morbus Pompe leidenden Menschen wird (ohne die Notwendigkeit identifizierende Daten zu übermitteln) ein Voucher-Code angezeigt. Mit diesem können beliebige behandelnde Ärzte mit ihrem DocCheck Passwort das Ergebnis einsehen und ggf. notwendige weitere diagnostische Schritte einleiten. So wird statt einer Verunsicherung von Patienten mit Symptomen letztlich den behandelnden Ärzten eine Hilfe zur Diagnosestellung an die Hand gegeben

Ergebnisse: Nutzungszahlen in der konkreten Anwendung nach 17-monatiger Verfügbarkeit: bis November 2022 besuchten zuletzt ca. 13.000 Personen/Monat die Landingpage (<http://www.muskelschwaechte.com/>), zuletzt ca. 4.000 Personen/Monat (~ 40 %) den ARTIS-Fragebogen (<https://www.patientconcept.de/artis/>), um Ihre Symptome zu überprüfen. Es erhielten ca. 30 % einen positiven Vouchercode mit der Empfehlung für weitergehende Diagnostik. Es erhielten insgesamt 150 Patienten (durchschnittlich 1 % der positiven Ergebnisse) einen dringenden Hinweis auf eine seltene Muskelerkrankung – hier einen Morbus Pompe.

Zusammenfassung: Das vorgestellte KI-basierte Konzept ist ein realistischer Ansatz, um Patienten mit seltenen Erkrankungen zu identifizieren. Es ist eine niederschwellige und ressourcenschonende Möglichkeit, den oft jahrelangen Leidensweg bis zur Diagnosestellung bzw. zur Therapie zu verkürzen.

Body mass index and height in patients with Friedreich Ataxia in the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies Registry (EFACTS)

Stella Glasmacher¹, Kerstin Konrad², Imis Dogan³, Claire Didszun³, Ana Sofia Ferreira Braga Da Costa³, Paola Giunti³, Michael Parkinson⁴, Caterina Mariotti⁵, Lorenzo Nanetti⁵, Alexandra Durr⁶, Claire Ewencyk⁶, Sylvia Bösch⁷, Wolfgang Nachbauer⁷, Thomas Klopstock⁸, Claudia Stendel⁸, Francisco Javier Rodríguez de Rivera Garrido⁹, Ludger Schöls¹⁰, Stefanie Hayer¹⁰, Thomas Klockgether¹¹, Ilaria Anna Giordano¹¹, Myriam Rai¹², Massimo Pandolfo¹², Jörg B. Schulz¹, Kathrin Reetz¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Aachen, Deutschland; ³Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ⁴University College London Hospital, Queen Square Institute of Neurology, London, United Kingdom; ⁵Fondazione I.R.C.C.S Istituto Neurologico "C.Besta", Milano, Italy; ⁶Sorbonne Université, ICM Institut du Cerveau, Paris, France; ⁷Medizinische Universität Innsbruck, Klinik für Neurologie, Innsbruck, Österreich; ⁸Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ⁹IdiPAZ, Reference Unit of Hereditary Ataxias and Paraplegias, Madrid, Spain; ¹⁰Eberhard Karls Universität Tübingen, Hertie Institute for Clinical Brain Research, Tübingen, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Bonn Klinik und Poliklinik für Neurologie, Bonn, Deutschland; ¹²Université libre de Bruxelles, Laboratory of Experimental Neurology, Bruxelles, Belgium

Background: Friedreich Ataxia (FA) is a rare progressive multisystem neurodegenerative disorder with an autosomal recessive inheritance. Most patients carry a biallelic GAA repeat expansion leading to deficiency of frataxin, a mitochondrial protein with a key role in the electron transport chain and thus adenosine triphosphate production.

Objectives:

- 1) To determine the prevalence of underweight and overweight in people with FA and the prevalence of short stature in children/adolescents with FA
- 2) To investigate potential clinical and demographic factors associated with body mass index (BMI) in people with FA
- 3) To compare changes in BMI between children/adolescents and adults with FA and to explore changes in height over time in children with FA

Hypothesis: Given the mitochondrial involvement of FA, we hypothesise that underweight and short stature may be prevalent in affected individuals. On the other hand, overweight may occur due to decreasing mobility with advancing ataxia.

Methods: Participants were drawn from the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) registry, an international natural history study. Visits occur annually and include anthropometric measures. For children/adolescents, age- and sex-specific BMI and height scores were calculated using the KIGGS-BMI reference percentiles provided by the Robert Koch Institute. The association between BMI (adults) or BMI and height percentile (children) at baseline and clinical and demographic factors was examined using univariate and multivariable linear regression. Evolution over time of BMI in adults or BMI and height percentile in children was analysed using linear mixed effects models.

Results: Overall, 602 participants (59 children [median age 14 years, IQR 12-16, 54 % female] and 543 adults [median age 34 years, IQR 26-44, 54 % female]) were assessed for up to 4 years (median 3.8 visits per participant). Severe underweight and underweight were prevalent in children (21 % & 11 % respectively, Figure 1) but rare in adults (0.8 % & 7.1 % respectively). In contrast, overweight was prevalent in adults (22 %) but rare in children (1.8 %). Short stature (< 10th percentile) was prevalent in children (30.5 %). In multivariable analysis in adults, older age (beta 0.09 95 %CIs 0.061 016; P < 0.032) was associated with higher BMI at baseline. In the longitudinal analysis, height percentile decreased substantially over time whereas BMI percentile remained stable in children (Figure 2). In adults, BMI increased over time (Figure 3).

Conclusion: In children, underweight and short stature were frequent, and height percentile decreased substantially over time. Conversely, in adults, overweight was prevalent, and BMI increased over time. Our results highlight the need for a comprehensive approach to care for individuals with FA that includes monitoring of nutritional status and early

intervention to target underweight in children and promote healthy weight management in adults with FA. Next, we will explore the association between BMI evolution and disease progression longitudinally. Understanding this may prove valuable when designing clinical trials and guiding nutritional support approaches for this population group.

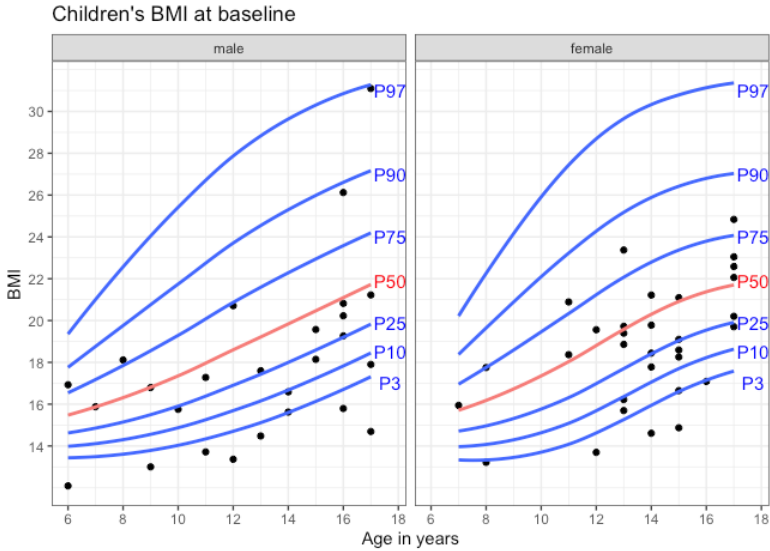


Figure 1.

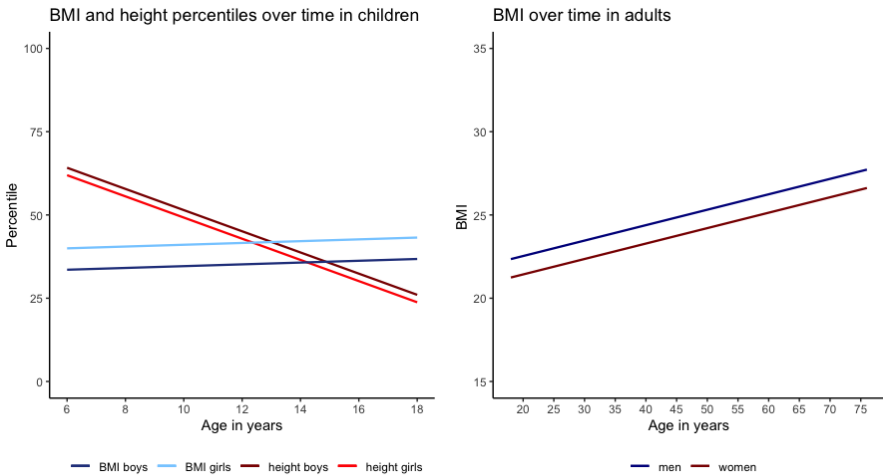


Figure 2.

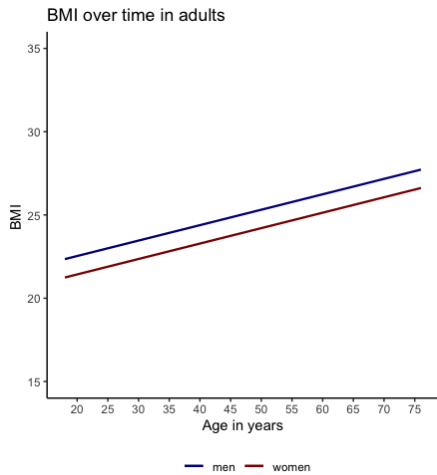


Figure 3.

Cerebrale Amyloid-Angiopathie assoziiert mit Inflammation (CAA-RI) bei bekannter Granulomatosis mit Polyangiitis: Ein Fallbericht

Rebecca Seifert¹, Michael Rauch¹, Randolph Klingebiel², Lennart-Maximilian Boese², Martin Rudwaleit³, Wolf-Rüdiger Schäbitz¹

¹Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinik für Neurologie, Bielefeld, Deutschland; ²Evangelisches Klinikum Bethel, Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Bielefeld, Deutschland; ³Klinikum Bielefeld Rosenhöhe, Universitätsklinik für Innere Medizin und Rheumatologie, Bielefeld, Deutschland

Hintergrund: Die cerebrale Amyloid-Angiopathie assoziiert mit Inflammation (CAA-RI) zeichnet sich pathophysiologisch durch die perivaskuläre Ablagerung von A β -Amyloid aus. Klinische Charakteristika sind eine fortschreitende dementielle Entwicklung mit Auffassungs-, Gedächtnis- und Wortfindungsstörungen, zusätzlich treten häufig Kopfschmerzen und epileptische Anfälle auf. Bei fehlendem histopathologischem Nachweis ist die Diagnosestellung der Erkrankung über die modifizierten Boston-Kriterien möglich. Für die CAA-RI gilt aufgrund der Nachweisbarkeit erhöhter Autoantikörpertiter gegen β -Amyloid und des Ansprechens auf immunsuppressive Therapien eine autoinflammatorische Genese als wahrscheinlich.

Methoden: In dieser Falldarstellung berichten wir über eine Patientin, bei der eine CAA-RI bei gleichzeitigem Vorliegen einer Granulomatosis mit Polyangiitis (GPA) diagnostiziert werden konnte.

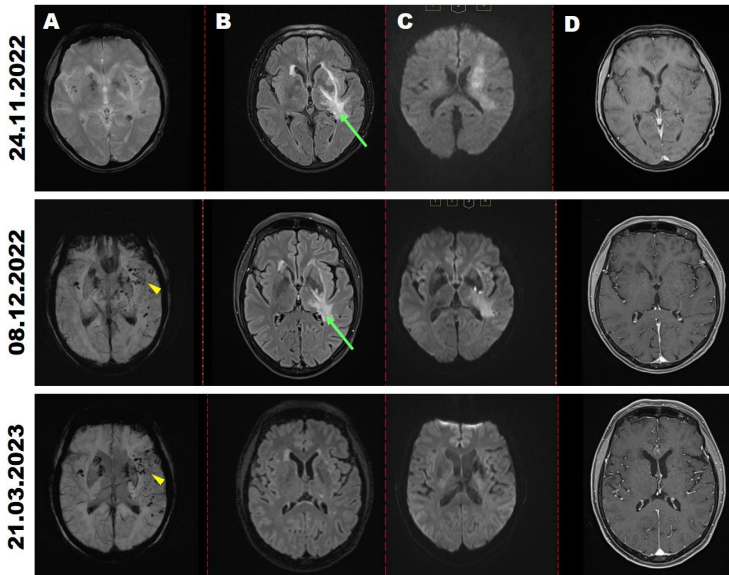


Abbildung 1: MRT-Befunde der Patientin zum Aufnahmezeitpunkt (24.11.2022), während der Therapie (08.12.2022) sowie im Rahmen der Kontrolluntersuchung (21.03.2023). Dargestellt sind jeweils SWI- (A), FLAIR- (B), DWI- (b value = 1000s/mm²) (C) sowie kontrastverstärkte T1-Sequenzen (D). Links frontotemporal zeigt sich ein ausgeprägtes Ödem (grüne Pfeile) mit deutlichem Befundregress unter der Cortisonstoßtherapie. Die Pfeilspitze (gelb, 1. Spalte) markiert cerebrale Mikroblutungen als Zeichen der neudiagnostizierten CAA-RI.

Ergebnisse: Die vorgestellte Patientin zeigte initial neuropsychiatrische Auffälligkeiten mit Wesensänderung, dementieller Entwicklung sowie Wortfindungs- und Benennstörungen; hinzu kamen eine motorische Aphasie sowie eine latente Armparese. Der Liquor ergab eine leichte Zellzahlerhöhung, sodass zunächst eine antivirale Therapie mit Aciclovir begonnen wurde. MR-tomographisch zeigten sich linksseitig ein ausgeprägtes frontotemporales Ödem mit Stammganglienbeteiligung sowie cerebrale Mikroblutungen (Abb. 1, obere Reihe), sodass klinisch und bildmorphologisch die Verdachtsdiagnose einer CAA-RI gestellt und eine Cortisonstoßtherapie eingeleitet wurde.

Hierunter kam es zur Reduktion der Zellzahl im Liquor und Besserung des bildmorphologischen Befundes (Abb. 1, mittlere Reihe). Zum Entlasszeitpunkt bestand noch eine leichtgradige Benennstörung. Im Rahmen des klinischen Follow-Ups erfolgte eine Einstellung auf Cyclophosphamid; der bildmorphologische Befund zeigte sich weiter regredient (Abb. 1, untere Reihe).

Schlussfolgerungen: Die bei der Patientin beobachtete Symptomatik deckt sich mit den bisherigen Fallbeschreibungen des Erkrankungsbildes CAA-RI. Aufgrund der vorbekannten GPA kam differentialdiagnostisch auch eine cerebrale Manifestation dieser Erkrankung in Betracht. Dies war jedoch beim Fehlen einer Pachymeningitis sowie granulomatöser Infiltrate in der Bildgebung und positiven modifizierten Boston-Kriterien weniger wahrscheinlich. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für eine A β -assoziierte Pathologie bei Patient*innen mit systemischen rheumatologischen Erkrankungen wird derzeit unterschiedlich diskutiert; ein kausaler Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer CAA-RI und der Granulomatosis mit Polyangiitis ist bisher nicht beschrieben.

214

Der Beitrag von de novo-Varianten zur Pathogenese der HSP – Trio-Genomsequenzierung einer europäischen Kohorte (Solve-RD)

Johann Baptist Resch¹, Jishu Xu^{2,4}, Melanie Kellner^{2,3}, Alfons Macaya⁵, Matthis Synofzik^{2,3}, Katja Lohmann⁶, Ludger Schöls^{2,3}, German Demidov⁴, Solve-RD Data Analysis Taskforce, Solve-RD Data Interpretation Taskforce des ERN-RND, Stephan Ossowski^{4,7}, Rebecca Schüle^{1,2,3}

¹Neurologische Universitätsklinik, Sektion Neurodegeneration, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ²Hertie Institut für Klinische Hirnforschung und Zentrum für Neurologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Tübingen, Deutschland; ⁴Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁵Pediatric Neurology Research Group, Vall Hebron Institute of Research, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Institut für Neurogenetik, Universität Lübeck, Lübeck, Deutschland; ⁷NGS Kompetenzzentrum Tübingen (NCCT), Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Die Hereditären Spastischen Spinalparalysen (HSPs) bilden eine Gruppe erblicher Bewegungsstörungen, die durch eine progrediente Axonopathie des 1. Motoneurons charakterisiert sind. Der klinische Phänotyp der HSPs weist eine hohe Variabilität auf, wobei reine Formen, mit vorwiegendem Auftreten einer progredienten Paraspastik, komplizierten Formen gegenübergestellt werden, die mit verschiedenen Zusatzsymptomen (z. B. Ataxie, extrapyramidalmotorische Störungen, Neuropathien) einhergehen. Die HSPs zeigen auch genetisch eine große Heterogenität, mit autosomal-dominanter, autosomal-rezessiver, X-chromosomaler und mitochondrialer Vererbung und inzwischen mehr als 80 mit einem HSP-Phänotyp assoziierten Genloci.

Trotz bedeutender Fortschritte in der molekulargenetischen Diagnostik kann insbesondere bei Patienten mit negativer Familienanamnese in mehr als der Hälfte der Fälle keine genetische Diagnose gestellt werden. Zu dieser diagnostischen Lücke tragen nicht nur Mutationen in bislang nicht bekannten HSP-Genen bei, sondern auch Veränderungen in den nicht-kodierenden Abschnitten sowie ungewöhnliche Mutationstypen (z. B. strukturelle Varianten oder Repeat-Expansionen).

Ziele: Wir vermuten, dass de novo-Varianten einen signifikanten Anteil bislang ungelöster Simplex-HSP-Fälle mit frühem Erkrankungsbeginn erklären. Ziel der Studie war daher die systematische und umfassende Analyse einer 'proof-of-concept'-Kohorte von 39 HSP-Trios mittels WGS, um sowohl de novo-Varianten in neuen Kandidatengenen als auch nicht-kodierende sowie strukturelle Varianten erfassen zu können.

Methoden: Im Rahmen des Horizon 2020-Projektes Solve-RD wurden Patienten mit sporadischen HSPs sowie deren nicht betroffene Elternteile rekrutiert. Bei allen Patienten wurde die Diagnose einer HSP klinisch gestellt, molekulargenetisch trotz bereits erfolgter Exomanalyse bislang jedoch nicht gesichert.

Die vorliegenden genomischen und phänotypischen Daten der Studienteilnehmer wurden einer systematischen Reanalyse unterzogen, einschließlich bioinformatischer Analyse der Rohdaten im Hinblick auf ungewöhnliche Variantentypen (z. B. de novo Varianten, strukturelle Varianten, Copy Number Varianten, intronische Varianten), Deep-Phenotyping und phänotypgetriebener Reanalyse von Exom- und Genom-Daten.

Dadurch wurden vielversprechende Kandidatenvarianten identifiziert, für welche anschließend in großen genomischen Datenbanken und Matchmaking-Plattformen nach weiteren betroffenen Familien gesucht werden konnte. Für die Validierung von Kandidatenvarianten wurden u.a. Segregationsanalysen weiterer Familienangehöriger sowie molekulargenetische Analysen an Patientenmaterial durchgeführt.

Ergebnisse: Wir konnten durch Aufklärung eines Teils der bislang ungelösten HSP-Fälle der Solve-RD-Kohorte bisher unbekannte molekulargenetische Ursachen sporadischer HSPs identifizieren, darunter de novo-Mutationen, strukturelle Varianten und nicht-kanonische Splice-Varianten.

Schlussfolgerungen: Durch die Identifikation der molekulargenetischen Ursachen bislang ungelöster sporadischer HSPs konnten wir einen Beitrag zur Verbesserung des Verständnisses der genetischen Grundlagen und der komplexen Pathogenese dieser Erkrankung leisten.

Die fortbestehende diagnostische Lücke verdeutlicht indes den Bedarf an weiteren Studien, um neue Impulse für die künftige Ausrichtung diagnostischer Strategien für die HSPs geben und die diagnostische Aufklärungsrate der HSPs weiter erhöhen zu können.

219

Compassionate use of VAL-1221 i.v., a Fab/rhGAA fusion protein, in a Lafora disease patient

Mahmoud Alkhatib¹, Felicitas Becker¹, Thorsten Wildermann¹, Jan Wagner¹, David Brenner¹

¹RKU - Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm gGmbH, Ulm, Deutschland

Background: Lafora progressive myoclonus epilepsy (Lafora disease, LD) is a rare, usually childhood-onset, fatal neurodegenerative disease caused by biallelic mutations in the genes *EPM2A* (Laforin) or *EPM2B* (*NHLRC1*, Malin). The prevalence of manifest LD in Germany is about 2 per 10 million people. Pathogenic homozygous or compound heterozygous mutations in both genes cause cytoplasmatic precipitation, aggregation and accumulation of neurotoxic poorly branched and insoluble glycogen forming polyglucosan inclusions leading to progressive neurodegeneration. In most cases, the disease starts with epileptic seizures in late childhood or adolescence.

Apart from multiple types of seizures, LD patients develop progressive cerebellar ataxia, dysarthria, dementia and neuropsychiatric symptoms. LD usually leads to death within 10 years after symptom onset. Both pharmacological inhibition of glycogen synthesis through an antisense oligonucleotide and promotion of glycogen degradation through the Fab/rhGAA fusion protein VAL-1221 have been highly effective in mouse models of LD. Treatment with VAL-1221 i.v. has demonstrated a good safety profile in a phase 2 trial in Pompe disease patients (NCT02898753).

Consequently, phase 2 trials repurposing VAL-1221 in LD are planned in USA and Italy. Meanwhile, the producing company supports compassionate use of VAL-1221 i.v. in selected LD patients and centers.

Methods: Compassionate use of biweekly infusions of VAL-1221 i.v. for a period of 6 months. Scientific monitoring includes MRI, collections of CSF and blood, analysis of established biomarkers of neurodegeneration, neurocognitive testing, motor testing, EEG, and SEP. The study protocol will be harmonized with the Italian phase 2 trial. Primary endpoint will be reduction of seizure frequency.

Results: Treatment initiation of VAL-1221 i.v. will be in March. The patient will receive biweekly infusions for a period of 6 months. Treatment will be accompanied by acquisition of clinical, electrographic and MRI data as well as biosamples for drug monitoring and biomarker validation/discovery. First preliminary results will be available in early May.

Conclusions: Using clinical and biomarker measures we hope to be able to provide preliminary evidence at the end of the observation period if VAL-1221 i.v. is effective in Lafora disease.

304

Serum Neurofilament-Leichtketten als potenzielle Biomarker für neurologische Manifestationen der hereditären und erworbenen Transthyretin-Amyloidose

Janna Margaretha Siemer¹, Lea Grote-Levi¹, Sandra Nay¹, Daria Tkachenko¹, Nora Möhn¹, Tabea Seeliger¹, André Huss², Hayrettin Tumani², Martin Hümmert¹, Anja Hänselmann^{3,4}, Johann Bauersachs^{3,4}, Udo Bavendiek^{3,4}, Thomas Skripuletz^{1,4}, Stefan Gingele^{1,4}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Amyloidosezentrum Niedersachsen, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Aktuelle Untersuchungen zeigen eine hohe Prävalenz neurologischer Manifestationen der Transthyretin-Amyloidose, sowohl bei der hereditären (ATTRv) als auch bei der Wildtyp (ATTRwt) Transthyretin-Amyloidose. Diese zeigen sich insbesondere in Form von Symptomen einer progressiven, distal betonten, sensomotorischen Polyneuropathie unterschiedlichen Ausmaßes. Dennoch fehlen bis zum jetzigen Zeitpunkt Daten zu potenziellen Biomarkern, die, unabhängig der Krankheitsätiologie, z. B. Aussagen über die klinische Betroffenheit erlauben. Neurofilament-Leichtketten (NFL) sind ein vielversprechender Biomarker für neuroaxonalen Schaden bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen. So konnten Studien mit Patient*innen mit hereditärer Transthyretin-Amyloidose (ATTRv) Korrelationen zwischen NFL-Konzentrationen und Krankheitsschwere sowie Therapieansprechen zeigen. Für die erworbene Form der Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt) liegen bisher jedoch keine Daten bezüglich NFL als möglicher Biomarker der neurologischen Manifestation vor.

Ziele: Das Ziel dieser Arbeit ist es, Serum Neurofilament-Leichtketten als potentiellen Biomarker in Patient*innen mit hereditärer und erworbener Transthyretin-Amyloidose zu vergleichen und hinsichtlich der Korrelation mit klinischen Parametern zu untersuchen.

Fragestellung: Unterscheidet sich die Konzentration von Neurofilament-Leichtketten im Serum zwischen Patient*innen mit hereditärer und erworbener Transthyretin-Amyloidose und inwiefern korrelieren diese Werte mit der klinischen Betroffenheit der Erkrankten in den beiden Subgruppen?

Methoden: 71 Patient*innen mit hereditärer (n=11) und erworbener (n=60) Transthyretin-Amyloidose wurden bei neurologischer Erstvorstellung klinisch untersucht. Der Schweregrad ihrer neurologischen Betroffenheit wurde bei der initialen Vorstellung unter anderem mittels etablierter neurologischer Scores (I-RODS (Inflammatory Rasch-Overall Disability Scale), INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment disability score), MRC (Medical Research Council Sum Score) evaluiert. Zusätzlich wurden initial sowie im Verlauf Blutproben gewonnen und die Serum-Konzentrationen der Neurofilament-Leichtketten bestimmt. Anschließend wurde mittels statistischer Analysen überprüft, ob eine Korrelation zwischen neurologischen Scores zu klinischer Betroffenheit und Höhe der Serum-NFL-Konzentration bestand.

Ergebnisse: Erhöhte Konzentrationen der Serum-NfL Werte konnten in beiden Subgruppen unabhängig von der Krankheitsätiologie festgestellt werden. Die Werte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung waren innerhalb der Serumproben der ATTRv Patient*innen im Mittel (Mittelwert (SEM)) signifikant höher (79 pg/ml (± 16)) als die der ATTRwt Patient*innen (42 pg/ml (± 3)) ($p=0,01$).

Innerhalb der Patient*innen mit erworbener Transthyretin-Amyloidose konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe der Serum-NfL Konzentrationen und der klinischen Betroffenheit, gemessen anhand des RODS, festgestellt werden (Pearson $r=-0,37$) ($p=0,004$).

Schlussfolgerungen: Neurofilament-Leichtketten gelten als vielversprechende Biomarker für axonalen Schaden im Rahmen von neurologischen Erkrankungen, unter anderem auch für die hereditäre Transthyretin-Amyloidose. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen es nahe, dass sie auch für die erworbene Transthyretin-Amyloidose einen vielversprechenden Biomarker darstellen könnten. Insbesondere die Korrelation mit klinischen Scores in dieser Subgruppe unterstreicht den potenziellen Nutzen von NfL für den klinischen Alltag.

329

Dysfunktion von Kir4.1 in spinalen Astrozyten führt zu einer BDNF-vermittelten Überexpression von GluA1 AMPA-Rezeptoren in Motoneuronen in der Pathogenese der late-onset Spinalen Muskelatrophie

Linda-Isabell Schmitt¹, Stefanie Hezel¹, Christina Hansmann¹, Christoph Kleinschnitz¹, Markus Leo¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland

Hintergrund: Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine genetische Erkrankung, die zu einer chronisch progredienten Muskelatrophie führt. Ursächlich ist eine Deletion des *SMN1* (survival of motor neuron) -Gens auf Chromosom 5. Durch den Mangel des SMN-Proteins kommt es zu einem Verlust von spinalen Motoneuronen. Im Rahmen der Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie mehren sich Hinweise auf eine Beteiligung nicht-neuronaler Zellen, wie z. B. den Astrozyten. Astrozyten sind insbesondere für den Erhalt des extrazellulären Milieus verantwortlich. Schädigungen der Astrozyten können zu einer Veränderung der Funktion von spinalen Motoneuronen führen.

Ziele: Im Rahmen dieses Projekts wurde die Interaktion von spinalen Astrozyten mit Motoneuronen untersucht, wobei hier der einwärtsgerichtete Kaliumkanal $K_{ir4.1}$ und das Neurotrophin BDNF (brain-derived neurotrophic factor) im Fokus standen.

Fragestellung: Kommt es im Rahmen der SMA-Pathogenese zu einer Modulation der $K_{ir4.1}$ Expression in spinalen Astrozyten? Zu welchem Zeitpunkt ist diese Nachweisbar? Führt eine Reduktion der $K_{ir4.1}$ Expression zu einer Veränderung der Expression und Freisetzung von BDNF? Ist diese Modulation via MAPK/ERK (mitogen- activated protein kinase)-Signalweg vermittelt? Hat die Freisetzung von BDNF einen Einfluss auf die Erregbarkeit und Aktivität der spinalen Motoneuronen?

Methoden: Mit Hilfe eines Mausmodells der late-onset SMA sowie Zellkulturen wurde die Expression und Funktion von $K_{ir4.1}$ und der Einfluss auf die BDNF Expression/Freisetzung untersucht. Mit Hilfe von spezifischen Blockern wurden ein potentieller Signalweg analysiert. Der Einfluss von BDNF auf die spinalen Motoneuronen wurde in Gewebekulturen untersucht.

Ergebnisse: Es konnte eine Reduktion der Expression und Funktion von $K_{ir4.1}$ in spinalen Astrozyten nachgewiesen werden. Durch die hieraus resultierende Calcium-vermittelte Aktivierung des MAPK/MEK Signalwegs kam es zur einer vermehrten Expression/Freisetzung von BDNF. Die spinalen Motoneuronen exprimieren bereits zu einem frühen Zeitpunkt vermehrt BDNF-Rezeptoren (Trk-B). Zudem führte BDNF zur vermehrten Expression von GluA1 (Glutamat AMPA-Rezeptoren in spinalen Motoneuronen).

Schlussfolgerungen: Die in dieser Studie beobachtete frühe Aktivierung der spinalen Astrozyten bzw. die Reduktion des $K_{\text{IM},1}$ Proteins deuten auf eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der SMA hin. Die hier aufgezeigte Aktivierung des MAPK/ERK Signalwegs könnte ein mögliches SMN-unabhängiges therapeutisches Target darstellen, da für die Inhibition der Schlüsselproteine dieses Signalwegs bereits Substanzen zu therapeutischen Zwecken weiterer Erkrankungen (Tumorerkrankungen) genutzt werden. Die in diesem Versuchsvorhaben gewonnenen Daten sollen anschließend in einen *in vivo* Versuch mit dem von uns genutzten SMA-Mausmodell übertragen werden.

335

Disease progression of spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 before and after ataxia onset: a joint analysis of two longitudinal cohort studies

Heike Jacobi¹, Tamara Schaprian², Matthias Schmid^{2,3}, Thomas Klockgether^{2,4}
on behalf of the EUROSCA and RISCA study groups

¹Department of Neurology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany; ²German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Bonn, Germany; ³Department of Medical Biometry, Informatics and Epidemiology, Medical Faculty, University of Bonn, Bonn, Germany; ⁴Department of Neurology, University Hospital of Bonn, Bonn, Germany

Background: Previous longitudinal studies of SCA1, SCA2, SCA3, and SCA6 did not consider the entire disease range from the early pre-ataxia to the late ataxia stage. We therefore jointly analysed the data of the EUROSCA and RISCA studies, which recruited ataxic and non-ataxic mutation carriers.

Objective: Our aim was to study the evolution of ataxia and neurological symptoms before and after ataxia onset in the most common spinocerebellar ataxias (SCAs), SCA1, SCA2, SCA3, and SCA6.

Methods: We used mixed-effect models to analyse the evolution of Scale for the Rating and Assessment of Ataxia (SARA) scores, SCA Functional Index (SCAFI), and Inventory of Non-Ataxia Signs (INAS) counts. We applied multivariable modelling to identify factors associated with SARA progression. In the time interval 5 years prior and after ataxia onset we calculated the sensitivity to change ratio (SCS) of SARA, SCAFI, and INAS.

Results: Data of 2740 visits of 677 participants were analysed. All measures showed non-linear progression that was best fitted by linear mixed models with linear, quadratic and cubic time effects. R^2 values indicating quality of the fit ranged from 0.70 to 0.97. CAG repeat was associated with faster progression in SCA1, SCA2, and SCA3, but not SCA6. In the time interval 5 years prior and after ataxia onset, SARA had the highest SCS of all measures with a mean of 1.21 (95% CI: 1.20,1.21) in SCA1, 0.94 (0.93,0.94) in SCA2, and 1.23 (1.22,1.23) in SCA3. In all SCA subtypes, SCAFI had intermediate and INAS the lowest SCS.

Conclusions: Our data have important implications for the understanding of disease progression in SCA1, SCA2, SCA3, and SCA6 across the lifespan. Furthermore, our study provides information for the design of interventional trials, in particular in pre-ataxic mutation carriers close to ataxia onset and patients in an early disease stage.

Taking a closer look on neuromuscular symptoms, nuclear envelope pathology and the secretome in triple A syndrome

Menekse Öztürk¹, Christopher Nelke¹, Andreas Roos², Tobias Ruck¹, Sven Meuth¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neuropädiatrie, Essen, Deutschland

Background: Triple A syndrome (AAAS) is a nano-rare multisystem disorder with an autosomal recessive mode of inheritance. The distinct phenotypic features of AAAS are defined by the typical clinical triad covering achalasia, alacrimia and adrenal insufficiency due to adrenocorticotropin hormone insensitivity. AAAS frequently includes neurological manifestation involving the motor system and autonomic nerves.

Moreover, primary muscle pathology was described. Affected patients show mutations in the AAAS gene encoding the protein ALADIN, a known member of the WD-repeat (tryptophan- aspartic acid) family of regulatory proteins. ALADIN is associated with the nuclear pore complex suggesting a pathophysiological role in AAAS. Given that the Endoplasmic Reticulum (ER) communicates directly with the nucleus, ALADIN variants may also be associated with proper ER-function leading to alteration in protein secretion. Here, we investigated the secretome of a collective of five AAAS patients with neuromuscular symptoms as prominent features.

Purpose: Our aim is to unravel pathomechanisms underlying the neuromuscular manifestation of AAAS. Given that ALADIN is part of the nuclear pore complex, we intend to understand influences of pathogenic ALADIN-variants on the nuclear envelope in AAAS-patients and consequences for the secretome.

Questions: Which muscle groups are particularly vulnerable against the loss of functional ALADIN? Is the intraepidermal nerve density affected in this condition? How does AAAS affect the integrity of the nuclear envelope and subsequently the secretome of fibroblasts and lymphocytes? Can protein dysregulations identified in cells also be recapitulated in muscle?

Methods: Clinical data of patients were collected and MRI of affected muscle groups were gathered. Molecular gene analysis by DNA sequencing and collection of skin biopsies were performed in addition to collection of blood samples for cell immortalization. Fibroblast cell culture and immortalized lymphoblastoid cell lines were generated and subsequently used for studies of integrity of the nuclear envelope. In addition, unbiased proteomic studies including secretomics were performed on patient-derived cells. Intraepidermal nerve density was determined via PGP9.5 staining. Biochemical findings were validated by immunoblot analysis and immunofluorescence studies.

Results: Our patient collective showed pronounced neuromuscular symptoms alongside the classical triad of AAAS. This strongly supports the notion that alterations of the nuclear core complex may be linked to the disruption of the motor system. Although large fiber neuropathy was present, investigation of skin biopsy excluded small fiber neuropathy. Proteomic studies unraveled protein dysregulation crucial for the manifestation of AAAS.

Conclusion: Neuromuscular symptoms repeatedly accompany AAAS, defining it as a neuro-endocrinological disorder. Understanding the underlying mechanisms is an unmet need to engineer targeted treatment approaches. Results of our biochemical studies extended the current biological knowledge of the etiology of this multisystem disease.

364

Proteom-Analysen des Rückenmarks eines spät-einsetzenden Mausmodells der Spinalen Muskelatrophie – Identifikation von molekularen Pathomechanismen und neuen therapeutischen Targets

Linda-Isabell Schmitt¹, Andreas Hentschel², Christina Hansmann¹, Stefanie Hezel¹, Ulrike Schara-Schmidt³, Christoph Kleinschnitz¹, Ana I Casas¹, Andreas Roos³, Tim Hagenacker¹, Markus Leo¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie; Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland; ²Leibnitz-Institut für analytische Wissenschaften – ISAS – e. V. Dortmund, Dortmund, Deutschland; ³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde 1, Abteilung für Neuropädiatrie, Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland

Hintergrund: Die 5q-assoziierte Spinaler Muskelatrophie ist eine hereditäre neuromuskuläre Erkrankung, welche durch bi-allelische Varianten im SMN (survival of motor neuron) 1 Gen ausgelöst wird. Durch den Mangel an SMN-Protein kommt es zum progressiven Verlust der spinalen Motoneuronen (MN) sowie zur Atrophie der Skelettmuskulatur. Aktuell stehen drei SMN-erhöhende Therapien zur Verfügung.

Auch wenn diese Therapien äußerst effektiv sind, wenn sie ausreichend früh begonnen werden, profitieren nicht alle Betroffenen gleichsam von ihnen, so dass ein Teil dieser als sogenannte 'non-responder' verbleiben. Insbesondere von SMA Typ 2 und Typ 3 Betroffene haben bereits vor Beginn der Therapie einen Verlust der spinalen MN erfahren, so dass zu dieser Zeit die alleinige Erhöhung des SMN-Levels die Progression der Erkrankung zwar stoppen kann, ein Zugewinn an motorischer Funktionalität jedoch nur in geringem Maße möglich ist.

Damit auch diese Betroffenen von therapeutischen Maßnahmen profitieren können, ist die Identifikation von neuen (zusätzlichen) therapeutischen Targets zur Unterstützung der aktuellen Therapien notwendig. Um dies zu erreichen ist jedoch ein besseres Verständnis der zellulären und molekularen Pathomechanismen der spät-einsetzenden SMA unabdingbar.

Ziele: Diese Studie soll zum besseren Verständnis der an der Pathogenese der spät-einsetzenden SMA beteiligten Mechanismen beitragen. Des Weiteren sollen neue potentiell therapeutische Targets identifiziert werden.

Fragestellung: Kommt es zu unterschiedlichen Protein-Expressionen im Rückenmark der SMA-Mäuse verglichen mit den gleichaltrigen Kontrollen? Sehen wir Veränderungen in der Protein-Expression im longitudinalen Krankheitsverlauf? Können mit Hilfe von Netzwerkanalysen Interaktionspartner der am signifikantesten regulierten Proteine identifiziert werden? Welche biologischen Signalwege (GO Terms) werden zu jedem Zeitpunkt und im longitudinalen Verlauf beeinflusst? Können Proteine identifiziert werden, welche mit bereits zugelassenen Substanzen manipuliert werden? Eigenen sich diese als potentielle neue Targets für eine unterstützende Therapie?

Methoden: Unvoreingenommene Proteom-Analysen wurden an Rückenmarksgewebe eines spät-einsetzenden SMA-Mausmodells zu verschiedenen Zeitpunkten der Entwicklung durchgeführt. Gleichaltrige gesunde Mäuse dienten als Kontrolle. Unterschiedlich exprimierte Proteine (DEPs) wurden zu den einzelnen Zeitpunkten nachgewiesen und mit Hilfe von Netzwerk- und GO Term-Analysen weiter *in silico* untersucht. DEPs mit Potential für therapeutische Interventionen wurden durch Drugbank Recherchen und Cytoscape identifiziert.

Ergebnisse: Proteom-Analysen zeigten DEPs unter SMA-Bedingungen zu jedem Zeitpunkt. An postnatal Tag (P) 10 konnten 188, an P20 212, an P35 30 und an P70 44 DEGs nachgewiesen werden. Alle Proteine wurden unterschiedlich während der SMA-Pathogenese reguliert. Zu jedem Zeitpunkt konnten die Interaktionspartner für die am signifikantesten regulierten Proteine durch Netzwerk Analysen gefunden werden. Durch G-Profiler Analysen konnten die am stärksten regulierten GO Terms zu jedem Zeitpunkt identifiziert werden. Diese wurden in der longitudinalen Betrachtung wiederum moduliert. Mit Hilfe von Drugbank und Cytoscape konnten DEPs identifiziert werden, welche mit bereits zugelassenen Substanzen attackiert werden können. So konnten z. B. an P35 8 und an P70 10 solcher Proteine nachgewiesen werden

Schlussfolgerungen: Die Proteom-Analysen des Rückenmarks eines spät-einsetzenden SMA-Mausmodells zeigte, dass es zu allen untersuchten Zeitpunkten zu Unterschieden in der Protein-Expression sowie in den an der Pathogenese beteiligten biologischen Signalwegen kommt. In Kombination mit Netzwerk-Analysen konnten aus diesen Daten neue potentielle therapeutische Targets identifiziert werden, welche im Sinne des 'Drug-Repurposing' als Unterstützung der bereits vorhanden SMA-Therapien dienen könnten.

397

Einfluss des pink1-assoziierten Parkinson-Syndroms auf das Retromer-vermittelte Transportsystem in *Drosophila melanogaster*

Till Krauße¹, Christine Klein¹, Melissa Vos¹

¹Universität zu Lübeck, Institut für Neurogenetik, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Die Mehrzahl der Parkinson-Syndrome treten idiopathisch auf. Für seltene Krankheitsvarianten konnten jedoch verschieden monogenetische Ursachen identifiziert werden. Eine Mutation im Gen *PINK1* verursacht eine früh einsetzende, rezessive Form des Parkinson-Syndroms. Der Verlust von *PINK1* führt zu mitochondrialen Defekten mit beeinträchtigter Mitophagy und Energieproduktion. Darüber hinaus wurden Veränderungen in der Lipidhomöostase festgestellt. An dominant vererbten Formen wurden Beeinträchtigungen des Lipidstoffwechsels beobachtet, die mit Defekten im endosomalen Transport, einschließlich des Retromers, einhergehen. Eine der Untereinheiten des Retromers, *VPS35*, verknüpft den endosomalen Vesikeltransport direkt mit dieser Erkrankung. Mutationen im *VPS35* Gen sind ursächlich für eine weitere monogenetische Form des Parkinson-Syndroms. Die Auswirkungen eines *PINK1*-Mangels auf den endosomalen Transport sind jedoch noch unklar.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkungen des *PINK1*-Verlusts auf die Funktion der Endosomen und des Retromers zu untersuchen. Hierdurch soll das Wissen über die Pathogenese des *PINK1*-assoziierten Parkinson-Syndroms erweitert werden.

Methoden: Alle Experimente wurden am Tiermodell *Drosophila melanogaster* durchgeführt. Die Funktion des endolysosomalen Transportsystems wurde durch (Co-)Immunfluoreszenz und Western Blot Analysen an Kontrollfliegen sowie Fliegen mit *pink1*-Mutation untersucht.

Ergebnisse: Die Analyse der Immunfluoreszenz konnte zeigen, dass der Verlust von *Pink1* zu Anomalien in Lysosomen, Endosomen und dem Retromer-Komplex führt. Diese Daten wurden durch Western-Blotting-Analysen bestätigt.

Schlussfolgerungen: Der Verlust von *Pink1* wirkt sich auf den endosomalen Transport aus, ähnlich wie dies bei dominanten Formen von Parkinson-Syndromen beobachtet wird. Dennoch müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um diesen Mechanismus weiter zu entschlüsseln.

448

De-novo gain-of-function Mutation in SPTLC2 dysreguliert die Sphingolipidsynthese als neue genetische Ursache von early-onset Amyotropher Lateralsklerose

Maike Dohrn^{1,2}, on behalf of Züchner Lab; Danique Beijer¹, on behalf of Züchner lab; Museer Lone³, on behalf of Hornemann lab; Matthis Synofzik⁴, Carsten Bonnemann⁵, on behalf of Bönemann lab; Nazlı A Başak⁶, Thorsten Hornemann³, on behalf of Hornemann lab; Stephan Züchner¹, on behalf of Züchner lab Züchner lab University of Miami, Miller School of Medicine Hussman Institute for Human Genomics Miami United States
¹University of Miami, Miller School of Medicine, Hussman Institute for Human Genomics, Miami, United States; ²Medical Faculty of the RWTH Aachen University, Neurology, Aachen, Deutschland; ³University of Zurich, Clinical Chemistry, Zurich, Schweiz; ⁴Tübingen University, Neurology, Tübingen, Deutschland; ⁵National Institutes of Health, Pediatric Neurology, Bethesda, United States; ⁶Koç University School of Medicine, Translational Medicine Research Center, Istanbul, Turkey

Hintergrund: Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progressive Motoneuronenerkrankung, die bei fehlenden kurativen Therapieoptionen zu schweren Lähmungserscheinungen führt und tödlich endet. Der Enzymkomplex Serin-Palmitoyl-CoA-Transferase (SPT) konjugiert die Aminosäure L-Serin mit der aktivierten Fettsäure Palmitoyl-CoA, was den ersten und geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Sphingolipid-Synthese darstellt. Erst kürzlich wurden bei mehreren ALS-Patient:innen pathogene Veränderungen im *SPTLC1*-Gen gefunden, die dazu führen, dass der SPT-Komplex nicht mehr von seinem Regulator ORMDL3 inhibiert wird. Hierdurch kommt es zu einer exzessiven Sphingolipid-Überproduktion. Auch das Gen *SPTLC2* kodiert eine Untereinheit des SPT-Komplexes. Bisher sind *gain-of-function* Mutationen in *SPTLC1* und *SPTLC2* vor allem mit dem Phänotyp einer hereditären sensiblen und autonomen Neuropathie (HSAN) assoziiert, bei dem spezifisch die 1-Deoxy-Sphingolipide im Plasma erhöht sind.

Ziele: Identifizierung eines neuen ALS-Gens, Genotyp-Phänotyp-Korrelationen zwischen ALS- und HSAN- verursachenden Mutationen im SPT-Komplex, Reproduktion und Erweiterung eines neuen Pathomechanismus, der zur Schädigung von Motoneuronen führt.

Fragstellung: Gibt es auch im *SPTLC2*-Gen krankheitsverursachende Veränderungen, die zur Ausprägung eines ALS-Phänotypen führen? Lässt sich der Pathomechanismus der Sphingolipid-Überproduktion durch Analysen des Sphingolipidprofils bestätigen?

Methoden: Durch systematisches Screening der GENESIS Datenbank analysierten wir 700 Gesamtgenome und -exome von Menschen mit klinisch diagnostizierten Motoneuronenerkrankungen. Patient:innen wurden von erfahrenen Pädiater:innen und Neurolog:innen detailliert untersucht, einschließlich elektrophysiologischer Messungen zur Diagnosesicherung der Motoneuronenerkrankung. Segregationsanalysen zur Bestätigung des *de-novo* Status erfolgten per Sanger-Sequenzierung. Mittels hochauflösender Massenspektrometrie bestimmten wir das Sphingolipidprofil aus dem Patient:innenplasma im Vergleich zu gesunden Familienmitgliedern und Kontrollen. Für vertiefende funktionelle Studien transfizierten wir HEK-Zellen mit mutationstragenden *SPTLC2*-Plasmiden und bestimmten auch hier das Sphingolipidprofil.

Ergebnisse: In zwei unabhängigen Familien fanden wir die bislang unbeschriebene Veränderung p.Met68Arg in *SPTLC2*, die jeweils *de-novo* auftrat. Beide Erkrankte, ein aktuell 26-jähriger männlicher Patient türkisch-bulgarischer Herkunft und ein 18-jähriges Mädchen mit afroamerikanischem Hintergrund, entwickelten erste Krankheitssymptome bereits im Vorschulalter. Die Diagnose einer Motoneuronenerkrankung wurde in den Teenage-Jahren gestellt. Klinisch boten beide bei letzter Untersuchung fortgeschrittene proximale und distale Paresen, periorale Faszikulationen, Bulbärsymptome und Pyramidenbahnzeichen. Patient 1 ist tracheotomiert seit dem 22. Lebensjahr, und Patientin 2 erhielt zum Untersuchungszeitpunkt intermittierend nicht-invasive Ventilationsassistenz. Der Austausch p.Met68Arg betrifft eine konservierte Aminosäureposition inmitten der kurzen Transmembrandomäne des *SPTLC2*-Proteins. Gegenüber dem hydrophoben Methionin ist Arginin bei neutralem pH protoniert, sodass eine veränderte Interaktion mit ORMDL3 wahrscheinlich ist. Tatsächlich zeigte sich in transfizierten HEK-Zellen eine Disinhibition des SPT-Komplexes durch Nachweis einer exzessiven Sphingolipid-Überproduktion. Ähnlich wie in Plasmaproben von ALS-Patient:innen mit pathogenen *SPTLC1*-

Veränderungen bestand auch hier in beiden Fällen eine charakteristische Sphingolipidsignatur, bei der vor allem die Dihydro-Sphingolipide, einschließlich der Dihydro-Ceramide und Dihydrosphingomyelin erhöht waren. Im Unterschied zu HSAN-Serumproben waren die 1-deoxy-Sphingolipide leicht, aber nicht erheblich erhöht.

Schlussfolgerungen: Spezifische *gain-of-function* Mutationen in beiden SPT-Kerneinheiten beeinflussen die homöostatische Kontrolle des Enzymkomplexes und führen zur unselektiven Überproduktion verschiedener Sphingolipidbasen. Wir identifizierten die bislang unbeschriebene Veränderung p.Met68Arg *de-novo* bei zwei jungen Menschen mit early-onset ALS. Das klinische Bild und die Sphingolipidsignatur beider Betroffener ähnelten denen von Patient:innen mit ebenfalls heterozygoten ALS-assoziierten *SPTLC1*-Veränderungen.

Wir schließen daraus, dass der Sphingolipidmetabolismus Gen-übergreifend eine wichtige pathophysiologische Rolle bei der Entstehung von Motoneuronerkrankungen spielt, was zukünftig bei der Entwicklung ursachenorientierter Therapieoptionen von Bedeutung sein könnte. *SPTLC2* ist ein neues Mendelsches ALS-Gen.

452

Charakterisierung von infiltrierten und residenten Immunzellpopulationen im Zentralnervensystem bei spinaler Muskelatrophie

Christina Hansmann¹, Linda-Isabell Schmitt¹, Stefanie Hezel¹, Christoph Kleinschnitz¹, Markus Leo¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsklinikum Essen, Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Bei der spinalen Muskelatrophie (SMA) handelt es sich um eine hereditäre neuromuskuläre Erkrankung, die sich je nach Ausprägung in Muskelschwund, Muskelschwäche bis hin zu Lähmungserscheinungen äußert. Neben den primär betroffenen spinalen Motoneuronen wurde in jüngsten Studien eine Beteiligung des Immunsystems an der Pathologie der SMA impliziert. Während Fehlentwicklung und Dysfunktion lymphoider Organe bei SMA-Patienten und in verschiedenen Mausmodellen der Erkrankung bekannt sind, bedarf es hinsichtlich der Rolle des Immunsystems auf zellulärer Ebene im Kontext der SMA weiterer Forschung.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist die Aufklärung immunvermittelter Prozesse im Zusammenhang mit der SMA.

Fragestellung: Kommt es im Rahmen der SMA zu einer Infiltration von Immunzellen in das zentrale Nervensystem (ZNS)? Trägt die Immunantwort eingewanderter oder ZNS-residenter Zellen möglicherweise zur Pathophysiologie der SMA bei?

Methoden: Im Mausmodell der SMA wird durch eine Deletion des *SMN* (*survival of motor neuron*) 1-Gens und eine Insertion des humanen *SMN2*-Gens (FVB.CgSnn1^{tm1Hng} Tg(SMN2)2Hung/J) eine milde Verlaufsform der Erkrankung hervorgerufen. An unterschiedlichen, krankheitsrelevanten Entwicklungszeitpunkten der Versuchstiere wurde Hirn- und Rückenmarksgewebe entnommen und die Immunzellinfiltrate im ZNS mittels durchflusszytometrischer Analysen phänotypisiert. Pro- und antiinflammatorische Marker gaben Aufschluss über einen möglichen funktionellen Einfluss von Immunzellen. Mikroglia als ZNS-residente Immunzellen wurden ebenfalls durchflusszytometrisch untersucht. Immunhistochemische Färbungen von murinem Hirn- und Rückenmarksgewebe veranschaulichten die räumliche Verteilung lymphoider Zellen im ZNS.

Ergebnisse: Eine gesteigerte Immunzellinfiltration einiger Immunzellpopulationen sowie die Zunahme proinflammatorischer Marker auf Mikrogliazellen im ZNS von SMA-Tieren deuten auf eine SMA-assoziierte Immunantwort hin.

Schlussfolgerungen: Insgesamt stellen entzündliche Prozesse einen vielversprechenden Ansatz für ein fundiertes Verständnis der komplexen Pathophysiologie der SMA dar.

479

Randomisierte, doppelblinde, multizentrische, placebokontrollierte Phase 2/3-Studie zur Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Leriglitazon bei Männern mit Adrenomyeloneuropathie (ADVANCE)

Wolfgang Köhler¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Leriglitazon ist ein gehirngängiger Agonist am Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor γ (PPAR γ) mit anti-inflammatorischen und neuroprotektiven Eigenschaften.

Ziele: Untersuchung der Wirksamkeit von Leriglitazon (MIN-102) auf das Fortschreiten einer Adrenomyeloneuropathie (AMN).

Fragestellung: Kann Leriglitazon das Fortschreiten der Krankheitsprogression bei AMN verzögern und das Auftreten einer zerebralen Mitbeteiligung verhindern?

Methoden: Placebokontrollierte Studie über 2 Jahre mit erwachsenen männlichen AMN Patienten und 2:1-Randomisierung. Primärer Endpunkt: 6-Minuten-Gehtest. Sekundäre Endpunkte: 'body sway' (Körperschwankungsamplitude), Score für den Schweregrad der progressiven Myelopathie (Severity Score System for Progressive Myelopathy (SSPROM)), Skala für den Behinderungsgrad (Expanded Disability Status Scale (EDSS)), Wahrnehmung der globalen Krankheitsverbesserung durch Arzt und Patient (Clinician- und Patient Global Impressions of Improvement (CGI-I, PGI-I)). Serielle MRT-Aufnahmen wurden von den Prüfarzten und zwei unabhängigen verblindeten Experten in Hinblick auf das Auftreten oder Fortschreiten zerebraler Läsionen beurteilt. Explorativer Endpunkt: Plasmakonzentration der Neurofilament-Leichtketten (NfL).

Ergebnisse: 116 Patienten wurden randomisiert (77 Leriglitazon, 39 Placebo). 96 Patienten schlossen die doppelblinde Phase ab. Der primäre Endpunkt (6-Minuten-Gehtest) in der Gesamtpopulation wurde nicht erreicht, vermutlich aufgrund der langen Krankheitsgeschichte (durchschnittlich 11,3 Jahre), die zu einer Plateaubildung beim Rückgang der Gehstrecke führt. Im 'body sway' Test hingegen „Augen zu, Füße zusammen“ zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen Leriglitazon und Placebo (Gesamtschwankung und mediolaterale Amplitude $p=0,036$ bzw. $p=0,003$; ANCOVA; antero-posteriore Amplitude $p=0,004$, ANCOVA).

Weiterhin zeigte Leriglitazon durchweg vorteilhafte Ergebnisse bezüglich CGI-I, EDSS und SSPROM mit p -Werten $<0,1$ (ANCOVA). Bei sechs Patienten, alle in der Placebo-Gruppe, zeigte sich eine zerebrale Mitbeteiligung und klinische Zeichen einer fortschreitenden zerebralen Adrenoleukodystrophie (cALD; $p = 0,0015$ Fisher-Test) in Kombination mit einem Anstieg der NfL-Konzentration im Plasma. Weiterhin verringerte Leriglitazon das Fortschreiten der zerebralen Läsionen ($p = 0,0066$, Fisher-Test). Ödeme und Gewichtszunahme waren die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse. Die Rate der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war gering (10,4 % Leriglitazon vs. 5,1 % Placebo).

Schlussfolgerungen: Leriglitazon wies ein günstiges Sicherheitsprofil auf, verbesserte die posturale Kontrolle und verringerte das Risiko für die Entwicklung zerebraler Läsionen.

Phenotype and natural history of pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN)

Vassilena Iankova¹, Boriana Buechner¹, Ivan Karin¹, Thomas Klopstock¹

¹LMU Klinikum, Neurologische Klinik mit Friedrich-Baur-Institut, München, Deutschland

Hintergrund: Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) is a rare neurogenetic disease from the group of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation (NBIA) disorders. It is caused by mutations in the *PANK2* gene, encoding a homonymous mitochondrial enzyme involved in Coenzyme A biosynthesis. Previous literature has defined two clinical phenotypes - classic versus atypical PKAN, with the latter associated with later onset and slower progression. However, no systematic prospective analysis of both phenotypes has been conducted to date."

Ziele: We present longitudinal data to evaluate disease progression and investigate the aforementioned dichotomy of the clinical phenotype.

Fragestellung: The present analysis sought to investigate the annual progression of various scales in order to gain insight into their respective developmental trajectories. Further aim of this study was to examine the potential existence of a clinical dichotomy within the disease and elucidate the defining characteristics that may underlie such a dichotomy.

Methoden: We included patients with genetically confirmed PKAN or with high suspicion of the disease based on clinical and imaging findings from the TIRCON (Treat Iron-Related Childhood-Onset Neurodegeneration) registry in the analysis. Linear mixed-effect modelling (LMEM) was used to calculate annual progression rates for Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Barry-Albright Dystonia (BAD) Scale, and health-related quality of life scales. We used clustering algorithms such as growth mixture modelling (GMM) to test for underlying subpopulations and compared these to the assigned clinical phenotype in the registry.

Ergebnisse: We conducted an analysis on data from 152 patients collected between January 2013 and July 2022. Median age at onset was 7 years [IQR 10]. The BAD total score showed an average annual progression of 2.1 points up to the 11th year with a subsequent plateau phase. The UPDRS total score showed an average annual progression rate of 6 points up to the 11th year. Of all patients, 65 were assigned a classic PKAN phenotype and 87 an atypical PKAN phenotype, based solely on their age at onset as defined in the registry.

We tested the data for subpopulations based on their longitudinal trajectories and analyzed in detail the plausibility of the resulted di- and trichotomies. We investigated the effect of age at onset and further factors on the disease progression trajectories and found a dichotomy purely based on age at onset to be ineffective.

Schlussfolgerungen: Our longitudinal findings define the natural history of PKAN, quantify annual progression rates of outcome measures and inform the design of upcoming clinical trials.

532

Adult neuropsychiatric manifestation of Hartnup disease with a novel SLC6A19 variant: a case report

Tobias Bachmann¹, Helene Faust², Rami Abou Jamra², Christina Pott³, Michael Kluge³, Jost-Julian Rumpf¹, Florian Then Bergh¹, Skadi Beblo⁴

¹Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Humangenetik, Leipzig, Deutschland; ³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Leipzig, Deutschland; ⁴Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Background: Adults suffering from inborn metabolic diseases are often missed in routine diagnostic procedures due to a low level of awareness that these inherited disorders may present at any age during life.

Case report: We report a 26-year-old female originally admitted for psychiatric evaluation of an apparent acute exacerbation of an anxiety disorder she had previously been diagnosed with. Over time, medical treatment was unsuccessful, and the differential diagnosis included catatonic psychosis, which was treated by electroconvulsive treatment. When she experienced additional rapid somatic deterioration during a three months period, she was referred to our neurology department.

On referral, she presented with reduced level of consciousness, mutism with no targeted movements, obvious anxiety and tetraspasticity; general examination was remarkable for eczema and malnutrition (BMI 19.0 kg*m⁻²).

While EEG did not yield specific pathological findings, repeat MRI of the brain showed progressive atrophy and leukoencephalopathy compared to the scan performed upon psychiatric admission. EMG/ENG was consistent with lower motor neuron dysfunction. Due to her age and speed of decline, we initially assumed autoimmune encephalitis and performed plasma exchange, followed by high-dose glucocorticoid and intravenous immune globuline therapy.

As repeated CSF analyses did not reveal findings compatible with CNS inflammation (absence of pleocytosis, intrathecal immunoglobuline synthesis, CSF specific oligoclonal bands or neuronal autoantibodies), metabolic and genetic testing was performed. Metabolic workup showed hyperaminociduria while neutral amino acids in plasma were depleted, and tryptophane was undetectable.

Whole-exome sequencing revealed compound heterozygosity in the SLC6A19 gene, with one allele harboring a known pathogenic variant [c.718C>T, p.(Arg240*)] and the other a variant of unknown significance [c.170G>A, p.(Arg57His)]. Assuming Hartnup disease, we offered a high-protein diet (3 g/kg body weight/d) via a nasogastric tube and supplemented niacine (100 mg twice daily).

On this treatment, the patient's condition improved considerably within one week, i.e. she started to drink from a cup and eat prepared food, speak short sentences with increasing coherency, spending several hours in a rehab chair. Plasma levels of most neutral amino acids rose to the lower range of normal. The further course will be reported.

Conclusion: Metabolic workup and whole exome sequencing are strongly recommended in patients with rapidly progressive psychiatric diseases, especially when classic standard treatment fails.

The spotted brainstem – a rare case of Erdheim-Chester-disease with isolated CNS-manifestation

Matthias Tonon¹, Florian Schöberl¹, Robert Forbrig², Julia Schüßling¹, Johannes Wischmann¹, Andreas Straube¹

¹University hospital, LMU Munich, Department of Neurology, Munich, Deutschland; ²University hospital, LMU Munich, Department of Neuroradiology, Munich, Deutschland

Background: Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare condition characterized by a non-Langerhans cell histiocytosis. Due to an abnormal proliferation of histiocytes, ECD usually results in a systemic infiltration of multiple organs, primarily the bones, skin, the kidneys and respiratory tract. While cases of a secondary involvement of the CNS with a broad spectrum of clinical and topographical manifestations are described, there is almost no evidence of an isolated CNS-manifestation.

Case presentation: We present the case of a 63-year old, male patient with a progressive brainstem syndrome which developed subacutely over the course of several weeks.

Clinically, the patient suffered from ataxia of gait and stance, central oculomotor disorder, distally pronounced hypesthesia, deficits in fine motor skills as well as a severe dysarthrophonia. The patient history showed no relevant prior medical conditions or medication.



Fig. 1: Contrast enhanced brain Magnetic resonance imaging upon presentation, showing a diffuse inflammatory process in the brainstem

Findings: An extensive laboratory work-up of both blood and CSF samples yielded no abnormal results. Contrast-enhanced MRI showed heterogenous inflammatory infiltrates in the brainstem and diencephalon, leading to the appearance of a spotted brainstem (see Figure 1).

While a first brain biopsy brought indecisive results (diffuse, perivascular inflammatory process) and multiple immunomodulating therapies showed no lasting therapeutic impact, a second brain biopsy could at last identify a lymphohistiocytosis of the brain tissue with proof of a BRAF-mutation as underlying etiology, leading to ECD as definitive diagnosis. Most remarkably, a whole body FDG-PET scan showed no further systemic manifestation of the disease as usually expected with ECD.

Therapy: Due to the inflammatory brainstem lesions and thus a first working diagnosis of CLIPPERS, we engaged into an initial regimen with two subsequent cycles of high dose corticosteroid therapy (Methylprednisolone 1g/d over 5 days) followed by a long-term immunosuppressive medication with oral Methotrexate (20mg/d) which we later on escalated to five cycles of Cyclophosphamide (500 mg/m² KOF).

When, despite this intensified therapy, the patient showed a further clinical decline, a second brain biopsy was performed which at last yielded the diagnosis of ECD spotting a BRAF V600E mutation as underlying etiology. Following this diagnostic turn, we initiated a targeted therapy with Vemurafenib, a kinase inhibitor interfering with the BRAF- signal pathway. Once this treatment was implemented, our patient stabilized clinically over the course of a few weeks and since then has recovered substantially, gradually regaining independence regarding daily life skills. Matching the clinical improvement, repeated brain imaging with MRI after the initiation of Vemurafenib showed a distinct decline of the inflammatory brainstem lesions.

Conclusions: With this case we want to highlight two main aspects. Firstly, in contrast to its typical systemic manifestation, ECD may in seldom cases also present itself as isolated CNS-manifestation.

Secondly, despite being a rare disease, ECD has to be taken into account as an important differential diagnosis in cases presenting with an unclear inflammatory affection of the CNS. Even more so, as in most cases of ECD, there are effective treatment options available targeting an underlying mutation.

596

Familiäre Spondyloenchondrodysplasie - der lange Weg zur Diagnose

Susanne Müller¹, Johannes Keller¹, Rene van Erp², Martin Kächele³, Margit Klehr-Martinelli⁴, Reiner Siebert⁴

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Nephrologie/Dialyse, Nierenzentrum Neu-Ulm, Neu-Ulm, Deutschland; ³Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Innere Medizin I, Ulm, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Ulm, Institut für Humangenetik, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die Spondyloenchondrodysplasie (SPENCD) ist eine sehr seltene genetische Erkrankung, die sich klinisch durch Skelettanomalien (Kleinwuchs, Platypondylie, kurzes breites Os ilium) und Enchondrome in den Röhrenknochen manifestiert. SPENCD kann darüber hinaus ein heterogenes klinisches Spektrum mit neurologischer Beteiligung (Spastische Tonuserhöhung, Intelligenzminderung, Epilepsie und intrazerebrale Verkalkungen) oder Autoimmunmanifestationen (wie immun-thrombozytopenische Purpura, systemischer Lupus erythematodes, hämolytische Anämie und Thyreoiditis) aufweisen. SPENCD wird durch eine Defizienz der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP) Aktivität verursacht, welche auf eine homozygote Mutation im ACP5 Gen zurückzuführen ist, und letztlich zu einer Überexpression von aktiviertem Osteopontin führt. Osteopontin wiederum spielt eine wichtige Funktion in der Osteoklastenregulierung und der Interferon- α -Stimulation.

Kasuistik: Eine 25-jährige Patientin stellte sich mit progredienter Niereninsuffizienz bei Proteinurie und Mikrohämaturie, dysproportionalem Kleinwuchs, spastischer Paraparese seit dem Kleinkindesalter und milder Intelligenzminderung zur weiteren differentialdiagnostischen Abklärung vor. Zwei Schwestern ihrer insgesamt fünf Geschwister hatten eine

ähnliche Symptomatik unklarer Genese aufgewiesen (vergesellschaftet mit systemischem Lupus erythematoses und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz bzw. ITP) und waren bereits im Alter von 26 bzw. 29 Jahren verstorben. Laborchemisch manifestierte sich bei unserer Patientin eine Anämie, Hypothyreose sowie eine ANA-Erhöhung von 1:5120.

MR-tomographisch zeigten sich Verkalkungen im supratentoriellen Marklager sowie im Bereich der Stammganglien, der Corona radiata sowie im Marklager des Kleinhirns. Eine MRT-Untersuchung der HWS/BWS ergab keinen Hinweis auf Myelonläsionen bei generalisierter Abflachung der Wirbelkörper mit Höhenminderung und (sekundärer) Ballonierung der Bandscheibenfächer.

Die sensible sowie motorische Neurographie ergab unauffällige Befunde. Eine neuropsychologische Untersuchung wies substantielle Einschränkungen der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit ohne erkennbare Diskrepanz zwischen primär sprachgebundenen und handlungsbezogenen kognitiven Funktionen nach, formal einer leichten intellektuellen Behinderung an der Grenze zur unterdurchschnittlichen Intelligenz entsprechend (IQ=55-70, Klassifikation nach Remschmidt); passend dazu zeigten sich substantielle mnestiche und attentionale Einschränkungen.

Eine Nierenbiopsie ergab unter Einschluss der klinischen Kriterien den Befund einer Lupus-Glomerulonephritis Klasse VI revidiert nach ISN/RPS. Aufgrund der anamnestischen Angaben, der Klinik sowie der Befunde wurde nach ausführlicher Literaturrecherche der V. a. Vorliegen einer SPENCD gestellt, welcher sich genetisch bei homozygoter ACP5 Genmutation (Variante c.721 G>A; p.Asp241Asn; Erbgang autosomal-rezessiv) bei Co-Sanguinität der Eltern bestätigte. Die Patientin wird seitdem engmaschig interdisziplinär (neurologisch, nephrologisch, orthopädisch wie auch rheumatologisch/immunologisch) betreut und verlaufskontrolliert.

Schlussfolgerungen: Aufgrund des variablen Phänotyps, der Vielfalt an genetischen sowie nicht-genetischen Differentialdiagnosen ist die Diagnose seltener neurogenetischer Erkrankungen oft eine Herausforderung mit langen Latenzen von Symptom-onset bis Diagnosestellung. Der vorliegende Fall einer seltenen familiären Spondyloenchondrodysplasie verdeutlicht dieses Problem.

602

Erwachsene mit Spinaler Muskelatrophie Typ 2 und 3 zeigen eine Verbesserung ihrer Schluckstörung unter Behandlung mit Risdiplam

Svenja Brakemeier¹, Jaqueline Lipka¹, Melina Schlag¹, Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Essen, Deutschland

Hintergrund: Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine seltene hereditäre Erkrankung, die zu einer progredienten Schwäche und Atrophie nicht nur der Extremitäten-, sondern auch der Atem- und bulbären Muskulatur führt. Für Erwachsene mit SMA kommen mittlerweile zwei genetisch basierte medikamentöse Therapien zum Einsatz. Für beide, Nusinersen und Risdiplam, konnte eine Verbesserung der motorischen Funktion von Rumpf und Extremitäten gezeigt werden. Bulbäre Funktionen wie das Schlucken und Kauen wurden mit den etablierten motorischen Scores hierbei nicht abgebildet. Einschränkungen in diesen Bereichen betreffen jedoch einen großen Teil erwachsener, insbesondere schwer betroffener SMA-Patienten und bedeuten eine hohe funktionelle Belastung sowie ein relevantes Risiko für respiratorische Komplikationen und Mangelernährung. Die gezielte Untersuchung der Bulbärfunktion ist in klinischer und wissenschaftlicher Praxis noch nicht ausreichend etabliert aber von großer Bedeutung.

Ziele: Es soll erstmals die Bulbärfunktion Erwachsener mit SMA unter Therapie mit Risdiplam untersucht werden. Dies soll auch dazu beitragen, die Bewertung bulbärer Funktionen zu standardisieren und etablieren, um ein präzises und umfassendes Monitoring in Anbetracht der zunehmenden Behandlungsalternativen für die SMA zu ermöglichen.

Fragestellung: Kann bei Erwachsenen mit SMA und Angabe einer Schluckstörung unter Behandlung mit Risdiplam innerhalb von 12 Monaten eine Verbesserung der Bulbärfunktion beobachtet werden?

Methoden: 25 Erwachsene mit Typ 2 und 3 SMA wurden vor Beginn der Therapie mit Risdiplam sowie 4 und 12 Monate danach untersucht. Zur Beurteilung der Bulbärfunktion wurden zwei Fragebögen, der *Sydney Swallow Questionnaire* (SSQ) und der *bulbäre Subscore der Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised* (b-ALSFERS-R) verwendet. Es wurden Korrelationen zwischen den Ausgangswerten der bulbären Scores und zwei etablierten Extremitätenscores, *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSSE) und *Revised Upper Limb Module* (RULM), berechnet.

Ergebnisse: Nach 12 Monaten Therapie mit Risdiplam kam es zu einer signifikanten Verbesserung im SSQ, während sich beim b-ALSFERS-R ein Trend zur Verbesserung zeigte, der jedoch nicht signifikant war. Der SSQ-Wert korrelierte nicht mit den Extremitätenscores. Zwischen dem b-ALSFERS-R einerseits und HFMSSE und RULM andererseits ergab sich jeweils ein positiver Zusammenhang. Das Alter und die Krankheitsdauer der Patienten korrelierten nicht mit den bulbären Scores.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse stärken die Bedeutung der zusätzlichen Untersuchung der Bulbärfunktion in Ergänzung zu den etablierten motorischen Scores bei Erwachsenen mit SMA. So können wichtige Behandlungseffekte nachgewiesen und in der individuellen Therapieentscheidung berücksichtigt werden. Die verbesserte Schluckfunktion nach bereits 12 Monaten bei gleichzeitig schweren motorischen Defiziten im Rahmen der fortgeschrittenen neuronalen Degeneration zeigt das Potenzial von Risdiplam, die bulbären Funktionen dennoch positiv zu beeinflussen. Zukünftige Untersuchungen sollten objektivere Messmethoden der Bulbärfunktion in Betracht ziehen, um die Ergebnisse zu validieren.

605

Posttranslational phosphorylation regulates key features of the Survival of Motoneuron (SMN) protein

Nora T. Detering^{1,2}, Sebastian Rademacher³, Tobias Schüning^{1,2}, Robert Lindner⁴, Pamela Santonicola⁵, Sally Shirran⁶, Toma Tebaldi⁷, Heidi Fuller⁸, Elia Di Schiavi⁵, Gabriella Viero⁹, Peter Claus^{1,2}

¹Center for Systems Neuroscience (ZSN), Hannover, Deutschland; ²SMATHERIA gGmbH – Non-Profit Biomedical Research Institute, Hannover, Deutschland; ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Hannover Medical School, Hannover, Deutschland; ⁵National Research Council of Italy, Naples, Deutschland; ⁶University of St. Andrews, St. Andrews, United Kingdom; ⁷Yale University School of Medicine, New Haven, United States; ⁸School of Pharmacy and Bioengineering, Keele, United Kingdom; ⁹National Research Council of Italy, Trento, Italy

Background: Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a monogenic neurodegenerative and multi-system disorder. SMA is characterized by low levels of the Survival of Motoneuron (SMN) protein due to mutations or deletions of the *SMN1* gene leading to alpha-motoneuron death in the spinal cord and the brain stem.

Although therapies are available increasing the SMN protein level, response is variable including non-responding patients. Therefore, the mechanistic roles of SMN and cellular means increasing protein stability are of highest interest. Phosphorylation is a major post-translational modification regulating multiple functional properties of proteins including stability and turnover, intracellular trafficking and protein-protein interactions. Little is known about the potential role of SMN protein phosphorylation.

Aims: In this study, we analyzed the role of phosphorylation of SMN on its stability and function. Furthermore, we characterized novel kinases and phosphatases of SMN by investigating the SMN interactome.

Hypothesis: We hypothesize that phosphorylation affects stability and functions of SMN.

Methods: We determined the impact of SMN phosphorylation on subcellular localization, oligomerization, protein-protein interaction and stability by generating the non-phosphorylatable SMN mutant S290A and its corresponding phospho-mimetic S290D.

Results: Pulse-chase labeling experiments confirmed an altered stability of the phospho-mimetic SMN S290D. Focusing on the in vivo role of SMN, alteration of the phosphorylation state at S290 could not prevent motoneuron degeneration in a *C. elegans* SMA model, whereas the human SMN wildtype showed a partial rescue. To gain further insight into the phosphorylation dynamics of SMN, we performed interactome analyses using BioID2 assays. We fused the biotin ligase BioID2 to SMN and studied the labeled interaction partners of SMN. Mass spectrometry analysis revealed novel kinase and phosphatase candidates which were validated by immunoprecipitation.

Conclusions: In conclusion, SMN phosphorylation regulates key features of SMN such as localization, oligomerization and stability. Moreover, phosphorylation at specific sites modulates SMN stability. Therefore, SMN kinases and phosphatases represent novel targets for a combinatorial treatment with already approved SMA therapies.

622

Spinocerebelläre Ataxie Typ 11 mit ungewöhnlich spätem Erkrankungsbeginn aufgrund einer Spleißmutation im TTBK2-Gen

Sibylle Wilfling^{1,2}, Tim Steinberg¹, Blagovesta Tsoneva¹, Ralf Linker¹, Ute Hehr², Zacharias Kohl¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Bezirks- und Universitätsklinikum, Regensburg, Deutschland; ²Zentrum für Humangenetik, Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Spinocerebelläre Ataxien (SCAs) sind erbliche Ataxien, welche klinisch einen sehr ähnlichen Phänotyp aufweisen, jedoch durch eine Vielzahl unterschiedlicher Gendefekte verursacht werden können (= genetische Heterogenität). Während die häufigsten SCAs (SCA 1, 2, 3 und 6)¹ durch Repeatexpansionen verursacht werden und weltweit ca. 60 % aller SCAs ausmachen, existieren auch sehr seltene SCAs (aktuell ca. 50 Formen der SCA sowie zusätzliche Phänokopien), so dass das Spektrum möglicher genetischer Ursachen einer hereditären Ataxie sehr umfassend ist. Zu den seltenen SCAs gehört auch die autosomal-dominant vererbte SCA11, welche bislang nur in wenigen Familien beschrieben wurde. Diese wird typischerweise durch Frameshift- und Nonsensemutationen im *TTBK2*-Gen verursacht, Missensemutationen werden als Ursache noch diskutiert. Der Erkrankungsbeginn ist sehr variabel (frühe Kindheit bis 5. Lebensjahrzehnt). Klinisch-neurologisch äußert sich die SCA11 durch eine progrediente cerebelläre Ataxie und Störungen der Okulomotorik (Nystagmus, sakkadierte Blickfolge). Gelegentlich finden sich Pyramidenbahnzeichen, selten sind eine periphere Neuropathie oder Dystonien beschrieben. Es sind keine klinischen Zeichen bekannt, um die SCA11 von anderen erblichen Ataxien abzugrenzen.

Fallbericht: Es erfolgte die neurologische Vorstellung eines Patienten mit einer schleichend progredienten Gangataxie seit dem 68. Lebensjahr. Klinisch-neurologisch imponierten ein linksbetontes ataktisches Syndrom mit dysmetrischen Zeigeversuchen, einem Intentionstremor und eine bilaterale Dysdiadochokinese. Kognitive Störungen waren nicht nachweisbar. Liquoranalytisch ergaben sich keine wesentlichen Auffälligkeiten. Elektrophysiologisch ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen einer sensiblen Ataxie. Eine cMRT hatte eine cerebelläre Atrophie gezeigt. Laborchemisch (Albumin, Immundefixation, TSH, fT3, TSH-Rezeptor-Auto-AK, TPO-AK, Thyreoglobulin-AK, HIV-Test, TPPA, Vitamin B12, Methylmalonsäure, CDT und Vitamin B1) konnten lediglich eine leichtgradig erniedrigte Methylmalonsäure als Hinweis auf einen Vitamin B12-Mangel sowie ein Folsäuremangel nachgewiesen werden.

Nachdem die Genese der cerebellären Ataxie nach umfangreicher Diagnostik nicht ausreichend geklärt werden konnte, erfolgte trotz leerer Familienanamnese und vergleichsweise spätem Erkrankungsbeginn eine interdisziplinäre neurogenetische Vorstellung mit Initiierung einer molekulargenetischen Diagnostik.

Methoden und Ergebnisse: Eine Analyse hinsichtlich häufiger Repeatexpansionen (SCA 1,2,3,6,7 und FMR1) sowie eine Panelanalyse für häufigere Ataxien (gesamt 6 Gene) erbrachten keine Auffälligkeiten. Erst in einer Ausweitung der genetischen Diagnostik auf weitere Ataxie-Gene konnte schließlich eine wahrscheinlich pathogene Spleißmutation im *TTBK2*-Gen nachgewiesen werden (c.980+1G>A heterozygot), welche für den Patienten die Diagnose einer SCA11 sicherte.

Schlussfolgerungen: Der Nachweis dieser Mutation erweitert nicht nur das klinische Spektrum bezüglich des Erkrankungsbeginns bei SCA11 auch für ältere Patienten mit Ataxie, sondern ergänzt das Mutationsspektrum zudem um eine Spleißmutation, einen Mutationsmechanismus, welcher für *TTBK2* bislang nicht beschrieben wurde³.

Zudem zeigt dieser Fall, dass eine molekulargenetische Diagnostik auch bei älteren Patienten und unauffälliger Familienanamnese zielführend sein kann. Bei Erkrankungen mit genetischer Heterogenität wie den erblichen Ataxien kann klinisch kaum zwischen den ursächlichen Genen unterschieden werden. Repeatanalyse und Paneluntersuchung umfassen nur einen Teil der möglichen ursächlichen Genveränderungen, so dass eine Ausweitung der Untersuchung in ausgewählten Fällen sinnvoll sein kann. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und Falldiskussion zwischen Neurologen und Humangenetikern kann dazu beitragen, diagnostische Lücken nach initial unauffälliger Diagnostik aufzuzeigen und zu beheben.

Literatur:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1757/>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>

631

Kardiales Troponin T als Biomarker zur Abschätzung von Lungenfunktionseinschränkungen bei Patient_innen mit Amyotropher Lateralsklerose

Teresa Koch¹, Sarah Bernsen^{1,4}, Saman Ali Barakat¹, Leonie Weinhold², Franz-Wilhelm Koch³, Patrick Weydt¹

¹Department of Neurodegenerative Disorders and Gerontopsychiatry, Bonn University, Bonn, Germany; ²Institute for Medical Biometry, Informatics and Epidemiology, Bonn University, Bonn, Germany; ³Department of Pneumology and Infectiology, Berlin Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Germany; ⁴Center of ALS and other Motor Neuron Disorders, Department of Neurology, Charité- Universitätsmedizin, Berlin, Germany

Hintergrund: Die Amyotrophe Lateralsklerose ist eine seltene Erkrankung mit fortschreitender Dysfunktion des ersten und zweiten Motorneurons. Obwohl das klinische Bild der resultierenden muskulären Einschränkungen zu Beginn der Erkrankung variiert, versterben die meisten Patient_innen an den Folgen der Atemmuskeldysfunktion.

Die Suche nach diagnostischen Biomarkern ist seit Jahren Bestandteil der Forschung. Kürzlich wurde kardiales Troponin T(cTnT) in einer Studie als Biomarker vorgeschlagen, da es in mehr als 60 % der ALS-Patient_innen isoliert erhöht ist und mit der Erkrankungsschwere korreliert. Es konnte gezeigt werden, dass die cTnT-Elevationen in neuromuskulären Erkrankungen nicht aus dem Myokard, sondern aus dem erkrankten Skelettmuskel stammen.

Ziele: Vertiefung des Verständnisses von kardialem Troponin T im Verlauf der ALS-Erkrankung und Erforschung weiterer Qualitäten als Biomarker.

Fragestellung: Bestehen Zusammenhänge zwischen dem cTnT im Serum und der respiratorischen Einschränkung, gemessen in der Bodyplethysmographie? Unterscheidet sich das cTnT hiermit von einem anderen Biomarker der ALS, den phosphorylierten Neurofilamenten (pNfH)? Leiten sich hieraus weitere Erkenntnisse zur Nutzung von Troponin als Biomarker ab?

Methoden: In dieser retrospektiven monozentrischen Querschnittstudie überprüften wir die Patient_innen unserer ALS-Ambulanz auf die folgenden Messergebnisse der Routine-Diagnostik: cTnT, cTnl aus dem Serum, pNfH aus dem Liquor und bodyplethysmographische Ergebnisse. Dabei konnten wir 66 cTnT-Messungen und 40 pNfH-Messungen mit zeitlich zusammenhängenden bodyplethysmographischen Ergebnissen berücksichtigen. Nach Transformation der Biomarker wurden parametrische Korrelations- und Regressionsanalysen verwendet. Zum statistischen Vergleich der Korrelationen zwischen den Biomarkern wurde der Dunn's und Clark-Test angewandt.

Ergebnisse: Von den 63 eingeschlossenen Patient_innen waren 36,4 % weiblich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Troponinmessung betrug 61,2 (\pm 9,48) Jahre, die Krankheitsdauer 40,5 (\pm 158,8) Monate. Kardiales TnT lag in 56 % über dem Cut-off von 14 ng/ml. Der Mittelwert betrug 22,28 ng/ml (SD 21,52). Vier der untersuchten Lungenfunktionsparameter korrelierten signifikant mit Troponin T. Die stärkste negative Korrelation zeigte hierbei die FVC % ($r=-0,5251$, $p<0,0001$), gefolgt von der VC % ($r=-0,5197$, $p<0,0001$), der FEV1 ($r=-0,4191$; $p=0,0006$) und der PEF % ($r=-0,3688$; $p=0,0032$). Die Neurofilamente korrelierten nicht mit den Lungenfunktionsparametern.

Im Vergleich der beiden Biomarker unterschieden sich die Korrelationskoeffizienten signifikant. Im nächsten Schritt wurden ROC-Analysen für das Unterscheidungspotential von klinisch relevanten Grenzwerten der FVC und VC berechnet. Hierbei zeigte hs-cTnT eine gute diagnostische Genauigkeit bei der Unterscheidung von FVC unter 70 % (AUC = 0,7724; $p=0,0012$) und VC unter 60 % (AUC=0,7176; $p=0,0152$).

Schlussfolgerungen Das kardiale Troponin T korreliert im Unterschied zu den phosphorylierten Neurofilamenten signifikant mit Parametern der Lungenfunktion. Diese Studie legt den möglichen Nutzen von kardialem Troponin T als Marker zur Abschätzung von respiratorischen Funktionseinschränkungen nahe. Die weitere Erforschung der zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse, sowie die Bestätigung des Kausalzusammenhangs zwischen der Atemmuskelsuffizienz und der Troponindynamik ist vonnöten.

642

Hereditäre Mikrogliopathien im Vergleich – Histopathologische Hinweise für divergierende pathophysiologische Prozesse

Julia Lier¹, Wolfgang Köhler¹, Christine Stadelmann-Nessler², Caroline Bergner¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Leukodystrophieambulanz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland;

²Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Neuropathologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Die adulte Leukoenzephalopathie mit axonalen Sphäroiden und pigmentierter Glia (ALSP) führt zu einem frühzeitigen und oft rapide verlaufenden Abbau geistiger und körperlicher Fähigkeiten. Sie zählt zu den sogenannten Mikrogliopathien - Leukodystrophien, welche primär durch eine Dysfunktion der Mikroglia entstehen. Histopathologisch ist die Krankheit definiert durch im Spätstadium auftretende prominente axonale Sphäroide und pigmentierte Phagozyten. Der Erkrankung liegen meist heterozygote Varianten im *CSF1R*- Gen zugrunde. In einigen Fällen konnten bei Patienten mit histopathologischem Bild einer ALSP aber auch bi-allelische Varianten im *AARS2*-Gen nachgewiesen werden.

Methoden: Anhand einer histopathologischen Auswertung verschiedener mikroglialer Oberflächen- und Degenerationsmarkern in Autopsiematerial der Erkrankungen erfolgte die vergleichende Analyse zwischen Patienten mit *CSF1R*-assoziierter und *AARS2*-assoziierter ALSP, um ein besseres Verständnis für die zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse zu erlangen.

Ergebnisse: In der MRT kommt es in beiden Krankheitsentitäten zu konfluierenden, demyelinisierenden Läsionen (Abb.1), welche oftmals frontal betont sind. Diese sind wie vorbeschrieben histologisch durch das Aufkommen der axonalen Sphäroide gekennzeichnet. Während die *AARS2*-assozierte ALSP durch einen frühzeitigen Verlust der IBA1-positiven Mikroglia und erst in späten Stadien durch eine Einwanderung peripherer Makrophagen charakterisiert ist, wird das Bild der *CSF1R*-assozierten Erkrankung bereits in noch nicht degenerativ veränderten Arealen durch eine Verteilungsstörung der Mikroglia mit Verlust homöostatischer Oberflächenproteine gezeichnet.

In prä-läsionalen Arealen zeigen sich morphologisch dystrophe Mikroglia, welche im Verlauf der Pathologie eine siegelringartige Konfiguration annehmen. Diese Siegelringzellen exprimieren außerdem Galectin-3, ein Modulator der mikroglialen Inflammationsreaktion.

Schlussfolgerungen: In der ALSP wurde ein charakteristischer histopathologischer Phänotyp beschrieben, welcher der *AARS2*- und *CSF1R*- vermittelten Leukoenzephalopathie gemeinsam zu sein scheint. Unsere Untersuchungen zeigen je-

doch, dass sich die CSF1R-assoziierte und die AARS2-assoziierte Leukodystrophie in der detaillierten histopathologischen Charakterisierung deutlich voneinander unterscheiden, sodass man von teilweise divergierenden pathophysiologischen Prozessen ausgehen muss.

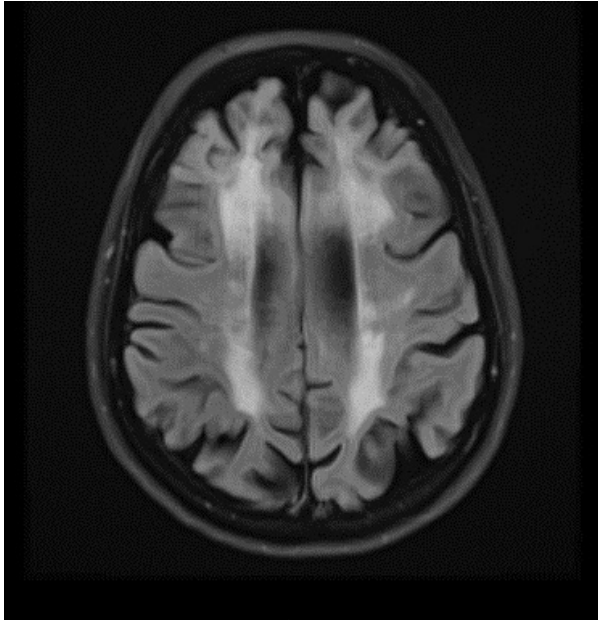


Abb. 1: Vergleich zwischen der AARS2-(A-D) und der CSF1R (E-H) -assoziierten Leukodystrophie. In der MRT-Bildgebung zeigen sich in beiden Fällen frontal betonte, konfluierende leukenzephalopatische Läsionen. In histologisch degenerativ veränderten Arealen (AARS2- Lobus parietalis (B), CSF1R - Lobus frontalis (F)) zeigt sich ein ausgeprägter Verlust der IBA1-positiven Mikroglia (C) mit folgend Einwanderung peripherer Makrophagen (KiMP, D) in der AARS2-assoziierten Leukodystrophie. Dagegen zeigen sich in der CSF1R-assoziierten Leukodystrophie morphologisch dystrophe IBA1-positive Mikroglia (G), welche im Verlauf der Läsion eine Siegelring-Form annehmen (Inlay). Auch hier kommt es zu einer Einwanderung peripherer Makrophagen (H). Scale Bars: B, C 250 μ m, C 200 μ m, D, G, H 100 μ m, Inlay 10 μ m.

Genetische Diagnostik bei ALS in der Praxis: Vergleich von Panel- vs. Whole-Exome-Ansätzen

Patrick Weydt¹, Sarah Bernsen², Krzysztof Lubieniecki², Joanna Lubieniecka², Rachel Fabian¹, Huu Phuc Nguyen²

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie, Bonn, Deutschland;

²Ruhr-Universität Bochum, Humangenetik, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Etwa 10 % der ALS-Fälle sind familiär bedingt (fALS), die restlichen 90 % haben keine dokumentierte Familienanamnese der Erkrankung und gelten als sporadisch (sALS). Diese Unterscheidung ist jedoch keineswegs eindeutig, da sich in vielen mutmaßlich sporadischen Fällen ALS-verursachende Genmutationen finden. Darüber hinaus sind gezielte Therapien für genetisch bedingte Formen der ALS in der Entwicklung. Daher wird eine umfassende genetische Untersuchung bei allen ALS-Patienten in Deutschland und international zur gängigen klinischen Praxis. In den diagnostischen Laboren werden derzeit ALS-spezifische Panels verwendet, die zwischen 17 und 66 Gene enthalten.

Fragestellung und Ziele: Wir haben die Daten von 110 Patienten ausgewertet, die mit der Verdachtsdiagnose Amyotrophe Lateralsklerose an ein Diagnostiklabor überwiesen wurden. Wir haben die diagnostische Aussagekraft zwischen Panel und whole exome sequencing (WES) verglichen.

Methoden und Ziele: Insgesamt wurden 110 Patienten (41 % Frauen) mit Verdacht auf Amyotrophe Lateralsklerose zwischen 2018 und 2021 zur genetischen Untersuchung an die Abteilung für Humangenetik der Ruhr-Universität Bochum überwiesen. Alle Proben wurden auf die C9orf72-Wiederholungsexpansion getestet. Positive Fälle (17) wurden gemeldet und von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die verbleibenden 93 C9orf72-negativen Proben wurden einer Ganz-Exom-Sequenzierung (WES) mit dem Ion GeneStudio S5 Next Generation Sequencing System (ThermoFisher) unterzogen. Die resultierenden fastq-Dateien wurden an das menschliche GRCh37-Referenzgenom angeglichen. Das Varianten-Calling erfolgte mit der cloud-basierten IonReporter Software ver. 5.18 und dem AmpliSeq Exome Single Sample (Germline) Workflow (ver. 5.18) durchgeführt. Die Annotation der Varianten wurde mit Ensemble Variant Effect Predictor (VEP) Release 106 durchgeführt. Die Ergebnisse der WES und des virtuellen Panels mit 51 Genen, das routinemäßig für die ALS-Diagnose verwendet wird, wurden verglichen.

Ergebnisse: Von den 110 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, gaben 22 % eine positive Familienanamnese an: ALS (8 %) oder mögliche andere neurodegenerative Erkrankungen (14 %), und bei 33 % war die Familienanamnese nicht verfügbar. Fünfundvierzig Prozent der Patienten hatten eine negative Familienanamnese (sALS). Mit Hilfe des 51-Gen-Panels wurden bei 3 der Patienten genetische Varianten entdeckt, die für ALS relevant sind. Die Ausweitung der Analyse auf WES ermöglichte die Identifizierung genetischer Ursachen bei weiteren 26 Patienten mit 29 P/LP-Varianten in eindeutigen ALS-Genen. Darüber hinaus wurden bei 29 Patienten 24 P/LP-Varianten in möglichen ALS-Genen entdeckt. 154 P/LP-Varianten wurden in Genen entdeckt, die nicht mit der ALS oder dem ND-Phänotyp in Verbindung stehen und sekundäre/zufällige Befunde darstellen. Interessanterweise haben von den 51 Patienten mit positivem Gentest 38 (75 %) keine oder eine unsichere Familienanamnese.

Schlussfolgerung: Diese Ergebnisse zeigen, dass die Ausweitung der genetischen Analyse für ALS-Patienten von Gen-Panels (mit einer variablen Anzahl von Genen) auf das gesamte Exom die Erkennung zugrundeliegender genetischer Ursachen erheblich verbessern und bei der Differentialdiagnose helfen kann. Dabei ist zu beachten, dass dies auch zu einer großen Anzahl von Nebenbefunden führt, die eine qualifizierte Beratung erfordern.

In Anbetracht der sich abzeichnenden mutationsgezielten Therapienansätze müssen die Vorteile und Risiken einer breit angelegten genetischen Untersuchung für diese verheerende Krankheit diskutiert werden.

Patienten ohne bekannte positive Familienanamnese können von genetischen Tests profitieren, eine enge Zusammenarbeit zwischen Neurologen und Genetikern ist sinnvoll.

706

Episodische Ataxie Typ 6 – neue Mutation im EAAT-1-Transporter

Christian Eggers¹, Christoph Fahlke², Peter Kovermann²

¹Kepler Universitätsklinikum, Neurologie, Linz, Österreich; ²Forschungszentrum Jülich, Institut für Biologische Informationsprozesse, Jülich, Deutschland

Hintergrund: Die episodischen Ataxien sind eine genetisch heterogene Gruppe von teils extrem seltenen Erkrankungen die als wesentliches gemeinsames Merkmal episodenhaft auftretende Störungen der Okulomotorik, der Haltungskontrolle und des Bewusstseins haben und bei denen episodisch migräneartige Kopfschmerzen und Schwindel auftreten.

Methode/Kasuistik: wir identifizierten eine 31-jährige Patientin, die erstmals im Alter von 10 Jahren an episodischer Bewusstlosigkeit, Ängsten, Kopfschmerzen, Sehstörung und Schwindel erkrankte. Im Erwachsenenalter erlitt sie folgende, zeitlich voneinander unabhängig auftretende monomorphe Episoden: Schwindel mit Dauer von 10-15 Minuten; horizontal stehende Doppelbilder für 10-15 Minuten; Kopfschmerzen mit visueller Aura wie typische Migräne; komplexere Attacken mit innerem Krampfgefühl und folgender Bewusstlosigkeit und daneben episodische Kribbelparästhesien verschiedener Stellen der linken Körperseite. Im Intervall war der detaillierte neurologische Befund unauffällig. Die gesamte Diagnostik inkl MRT, Liquor, Neuro- und Myographie war unauffällig.

Für lange Zeit lief die Patientin als Somatisierungsstörung. Die unter dem Verdacht auf Episodische Ataxie gemachte Panelgenetik ergab eine Punktmutation mit Aminosäureaustausch im SLC1A3-Gen, das für den exzitatorischen Aminosäuretransporter 1 (EAAT-1) kodiert.

Die Elektrophysiologie an transfizierten HEK-Zellen ergab eine deutliche Minderung des Glutamat-Stromes im Vergleich zu Wildtyp-Kontrollen.

Unter 2x300 mg Gabapentin verringerte sich die Frequenz der Attacken erheblich, wenn auch nicht komplett.

Zusammenfassung: der Fall unterstreicht die Wichtigkeit einer unvoreingenommenen und bei Bedarf auch wiederholten detaillierten Anamnese, um ein derart seltenes Krankheitsbild zu diagnostizieren. Unserer Kenntnis der Literatur nach ist unsere Patientin die etwa 10. Beschreibung eines Individuums bzw. einer Familie mit Episodische Ataxien Typ 6 (EA6), und die genetische Veränderung unserer Patientin ist bisher unbeschrieben. Die Elektrophysiologie mit dem mutierten Protein belegt den krankmachenden Effekt der Mutation.

709

Myasthenia Gravis - Utilising Cross Platform Quantitative Content Analysis to uncover and validate the unmet needs of Myasthenia patients (MG – CroPlat)

David Legg¹, Sophie Lehnerer¹, Maike Stein¹, Lea Gerischer¹, Andreas Meisel¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Background: Myasthenia gravis (MG) is a rare autoimmune disease (15-20/100.000 inhabitants) in which specific antibodies target the neuromuscular junction causing severe exercise-dependent muscle weakness. Due to the rarity of the condition and the wide geographical distribution of the affected population recruitment to studies is made more difficult. In light of this difficulty, this study turned to social media. Recent years have seen a rapid growth in the number online health communities targeted at patients with chronic conditions and MG is no different in this regard.

To date, however, few studies have sought to capitalize on the valuable patient reported data hosted on these platforms. The aim of this study was to better understand the needs of MG patients through the collation and categorisation of questions that users of MG social media and online forums were asking fellow users on these platforms.

Methods: Systematic observation of four MG Facebook groups was conducted over a two-month period (22.03.2023 - 22.05.2023). Groups were selected for analysis based on the following systematic criteria: language (English), frequency of use, membership, target audience and engagement with group administrators. During the observation period, data was extracted from individual posts featuring questions made across each groups using a systematic and objective coding scheme. All data points were coded directly from the source and collated in an SPSS database (IBM SPSS V.27, SPSS). Absolute and relative frequencies were calculated for categorical variables and proportions were compared across groups to validate the authenticity and relevance of different requests.

Results: Of all posts observed (N=1956), 1325 featured questions (N=1325). Questions were asked by 725 unique users: 461 of which were identified as one-time users (64 %) and 264 identified as repeat users (36 %). 604 users were classified as diagnosed (83 %), 56 as seeking diagnosis (8 %), 64 as family and/or friends (9 %) and 1 healthcare professional (<0 %). 8 unique categories of question categories were observed including; MG Treatment (33 %); living with MG (18 %); Symptoms (14 %); diagnosis (11 %); Non-MG medication (8 %); Tests (8 %); Location (5 %) and Other (3 %).

Conclusions: Preliminary results indicate that members of the MG population make active use of online health communities to seek and discuss practical information concerning various aspects of the disease, its diagnosis and care. The most common category of request observed across all four Facebook groups were related to MG treatment suggesting that experiential insights in this area are highly valued by the patient community. In general, the openness and willingness of users to share what could be considered highly sensitive medical information shows a high need for information not currently fully catered to by the health care system.

Neuropsychologie & Rehabilitation

15

The role of the cerebellum in fear extinction: A 7T fMRI study using a 3-day fear conditioning paradigm

Patrick Pais Pereira¹, Enzo Nio¹, Nikolai Petrenko¹, Alice Doubriez¹, Giorgi Batsikadze¹, Thomas Ernst¹, Dagmar Timmann-Braun¹, on behalf of AG Experimentelle Neurologie (Dagmar Timmann)

¹Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Klinik für Neurologie und Center for Translational Neuro- & Behavioral Sciences (C-TNBS), AG Experimentelle Neurologie (Dagmar Timmann) Essen, Deutschland

Background: Fear extinction involves learned inhibition of previously acquired fear associations, and is at the basis of exposure therapy. Initial findings suggest that the cerebellum is part of the neural fear extinction circuit. Our group found that the cerebellum is active during the unexpected omission of an expected aversive stimulus in unreinforced CS+ trials during fear acquisition training (Ernst et al., eLife, 2019). Unreinforced CS+ trials can be considered initial extinction trials.

Furthermore, the unexpected omission of the aversive stimulus has been considered rewarding, and reward prediction errors have been proposed to contribute to extinction learning (Kalisch et al., TICS, 2019).

Aims: Our first aim is to provide further evidence that the cerebellum is part of the neural fear extinction network. Our second aim is to understand the specific contributions of the cerebellum to extinction learning.

Hypothesis: We test the hypothesis that the cerebellum is involved in processing reward prediction errors which drive extinction learning via its connections with the ventral tegmental area (VTA).

Methods: Fifty young and healthy participants perform a 3-day differential fear conditioning paradigm while whole brain high-resolution 7T functional MR images are acquired. Acquisition training is performed on day 1, extinction training on day 2 and recall is tested on day 3.

On day 3, recall is followed by a "volatile" phase with initial reacquisition and renewed extinction. In reacquisition, unexpected unreinforced trials are interspersed, whereas in the renewed extinction phase unexpected reinforced CS+ trials are interspersed. Amplitudes of skin conductance responses (SCRs), pupil sizes and questionnaires are used to assess learning and unlearning.

Results and Conclusions: At the time of abstract submission data have been acquired in 40 out of 50 participants. Preliminary analysis of the behavioral data shows that participants successfully learned conditioned fear responses to the CS+ in acquisition training, and successfully unlearned conditioned fear responses in extinction training. Return of fear in recall shows spontaneous recovery on day 3.

Preliminary fMRI analysis revealed that the cerebellum was activated during unexpected omission of reinforced CS+ trials in the initial "volatile" phase on day 3, confirming our previous findings (Ernst et al. eLife, 2019). Analysis of VTA activation is ongoing, and results will be presented during the talk.

Funded by DFG SFB1280 (project number 316803869) and Marie Skłodowska-Curie ITN-CEN (956414).

Finale Version und Cut-Offs für die KANT (Kölner Instrument zur Erfassung der Ausgangsvoraussetzungen für Neuropsychologische Testungen)

Nele-Sophie Mencke¹, Isabell Ballasch², Ann-Kristin Folkerts², Elke Kalbe², Stefanie T. Jost¹, Josef Kessler^{1,2}

¹Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ²Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland

Hintergrund: Neuropsychologische Testungen zur Erfassung kognitiver Defizite setzen i. d. R. ausreichende sensorische, motorische, sprachliche und motivationale Fähigkeiten voraus. Liegen diese allerdings nicht oder unzureichend vor, kann es zu Fehlinterpretationen und damit zu einer falschen Pathologisierung kommen [1-3]. Daher ist es wichtig vorab zu prüfen, ob die oben genannten Voraussetzungen für die durchzuführenden Tests vorliegen oder ob gegebenenfalls non-verbal, non-motorisch oder mithilfe anderer Sinneskanäle getestet werden muss.

Vor diesem Hintergrund wurden das Kölner Instrument zur Erfassung der Ausgangsvoraussetzungen für neuropsychologische Testungen (KANT) entwickelt.

Ziele: Ziel der Studie war die finale Konzeptualisierung und Ermittlung von Cut-Off-Werten für das KANT.

Fragestellung: Welche KANT-Testleistungen zeigen kognitiv unbeeinträchtigte Kontrollproband*innen, Personen mit Hörverlust und Patient*innen mit kognitiven Beeinträchtigungen unterschiedlichen Ausmaßes und können Cut-Offs genannt werden?

Methoden: Insgesamt wurden 497 Personen untersucht, bestehend aus 157 kognitiv und sensorisch unbeeinträchtigten Personen in der Kontrollgruppe (KG; Alter: $M=52,9$ (17,0), Frauen: $N=85$ (54,1 %)), 167 Patient*innen mit kognitiven Beeinträchtigungen (PAT-Gruppe; Alter: $M=65,9$ (14,6), Frauen: $N=75$ (44,9 %)) und 173 Personen mit Hörverlust (HV-Gruppe; Alter: $M=72,9$ (8,7), Frauen: $N=81$ (46,8 %)). Es wurde ein soziodemografischer Fragebogen, das KANT, der DemTect bzw. DemTect^{Ear}, TMT A und B und BDI V durchgeführt.

Das KANT besteht aus fünf Subtests zur Testung des Seh- und Hörvermögens, der Grafomotorik, des Sprachverständnis und der Motivation und dauert etwa fünf bis zehn Minuten. Dabei wird das Vorhandensein sensorischer (auditiver und visueller), motorischer und sprachlicher Fähigkeiten überprüft und eine fünfstufige Likert-Skala liefert Informationen zur Bewertung der Motivation, Kooperation und Deutschkenntnisse.

Ergebnisse: Die KANT-Subtests verbaler Sehtest, Hörvermögen und Sprachverständnis korrelierten signifikant negativ mit dem Alter ($p<,001$). Auch war der Subtest Sprachverständnis signifikant mit dem Hörvermögen assoziiert ($p=,016$). Die Subtests verbaler Sehtest ($p=,009$), Hörvermögen ($p=,011$) und Sprachverständnis ($p<,001$) standen in einem negativen signifikanten Zusammenhang mit dem TMT-A. Auch korrelierten die Subtests verbaler Sehtest ($p=,006$), Hörvermögen ($p<,001$) und Sprachverständnis ($p<,001$) signifikant negativ mit dem TMT-B.

Die deskriptive Statistik der drei Gruppen im KANT ist Tabelle 1 zu entnehmen.

Basierend auf der deskriptiven Statistik der KG und unter Einbeziehung der Plausibilitätsüberprüfung wurden Cut-Offs formuliert, die zur Durchführung von neuropsychologischen Tests nicht unterschritten werden sollten:

- Sehtest verbal: 25 Punkte (max. 30 Punkte)
- Sehtest non-verbal: 25 Punkte (max. 30 Punkte)
- Hörvermögen: 10 Punkte (max. 12 Punkte)
- Grafomotorik: 5 Punkte (max. 6 Punkte)
- Sprachverständnis: 12 Punkte (max. 14 Punkte)

KANT-Subtests	Mittelwerte (Standardabweichung)		
	KG	HV-Gruppe	PAT-Gruppe
Verbaler Sehtest (max. 30 Punkte)	28,7 (3,1)	29,8 (0,5)	27,8 (5,6)
Non-verbaler Sehtest (max. 30 Punkte)	28,4 (3,5)	29,9 (0,5)	28,1 (6,3)
Hörvermögen (max. 12 Punkte)	11,8 (0,6)	11,3 (1,2)	11,4 (1,8)
Grafomotorik (max. 6 Punkte)	5,8 (0,4)	5,8 (0,5)	5,9 (0,6)
Sprachverständnis (max. 14 Punkte)	13,8 (0,6)	13,3 (1,1)	12,2 (3,2)

Tabelle 1. Deskriptive Statistik der Gruppen im KANT

Schlussfolgerungen: Das KANT hilft inferiore Testleistungen aufgrund von Einschränkungen des Sensoriums, der Motorik oder Sprache auszuschließen und ermittelt innerhalb von kurzer Zeit, ob die notwendigen sensorischen, motorischen und sprachlichen Grundvoraussetzungen vorliegen, um neuropsychologische Tests valide zu interpretieren. Mit allen Personen über den Cut-Off-Werten konnte die neuropsychologische Testbatterie problemlos durchgeführt werden.

Literatur:

1. De Haan et al (2020) Clin Neuropsychol 34(1)
 2. Völter et al (2020) HNO 68(3)
- Wall et al (2017) Front Neurol 8

Köln Instrument zur nonverbalen Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome (KINO-NPS): Entwicklung und vorläufige Ergebnisse der Erprobung eines nonverbalen Screenings für neuropsychiatrische Syndrome bei Patienten und Patientinnen mit neurologischen Erkrankungen

Kathrin Böttcher¹, Juan Carlos Baldermann^{1,2}, Sophie Simon¹, Sonja Meissner¹, Charlotte Schedlich-Teufer¹, Doreen Gruber³, Dörte Podes³, Laura Neumaier¹, Elke Kalbe⁵, Gereon R. Fink^{1,6}, Georg Ebersbach³, Wolfgang Jost⁴, Michael Barbe¹, Josef Kessler¹, Stefanie T. Jost¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Köln, Deutschland;

²Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Köln, Deutschland;

³Kliniken Beelitz, Neurologisches Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson, Beelitz-Heilstätten, Deutschland;

⁴Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Deutschland; ⁵Medizinische Psychologie: Neuropsychologie & Gender Studies, Zentrum für neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ⁶Forschungszentrum Jülich, Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM), Kognitive Neurowissenschaften, Jülich, Deutschland

Hintergrund: Im Rahmen neurologischer Erkrankungen treten häufig komorbid neuropsychiatrische Syndrome (NPS) auf. Für die Bearbeitung aktuell verwendeter Verfahren zur Erfassung von NPS wird ein ausreichendes Sprachverständnis benötigt, welches jedoch nicht immer gegeben ist. Dies macht es nahezu unmöglich, den neuropsychiatrischen Status bei Patienten und Patientinnen mit erworbenen Sprachstörungen, Lese-Rechtschreib-Schwächen, kognitiven Einschränkungen sowie im Rahmen geringer Deutschkenntnisse adäquat zu erheben.

Ziele: Ziel ist die Entwicklung und Validierung eines neuen nonverbalen Screeninginstrumentes für NPS inklusive Depressionen, Angst, Apathie, Fatigue, Manie, Impulskontrollstörungen (IKS) und Psychose bei Patienten und Patientinnen mit neurologischen Erkrankungen.

Fragestellung: Liefert die weitgehend sprachfreie Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome mit einem neu entwickelten Screeninginstrument bei neurologischen Patienten und Patientinnen ähnlich gute Ergebnisse wie sprachbasierte Fragebögen?

Methoden: Das Kölner Instrument zur nonverbalen Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome (KINO-NPS) wurde unter Einbeziehung verschiedener Spezialistinnen und Spezialisten (Neuropsychologen und -psychologinnen, Psychiaterinnen und Psychiatern, Neurolingustinnen und -linguisten und einer Grafikerin) entwickelt und an einer Kohorte neurologischer Patienten und Patientinnen sowie gesunden Kontrollpersonen erprobt. Der KINO-NPS umfasst in seiner derzeitigen Version 31 Items, Abbildung 1 zeigt ein Beispiel-Item des KINO-NPS. Zur Prüfung der Reliabilität wurde die interne Konsistenz der Subskalen (Cronbach's alpha) berechnet und zur Bestimmung der konvergenten Validität Spearman Korrelationsanalysen zwischen den einzelnen Subskalen des KINO-NPS und korrespondierenden sprachbasierten Fragebögen durchgeführt. Dabei wurden folgende sprachbasierte Fragebögen als Referenz verwendet: Beck-Depressions-Inventar (BDI-II), Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders (QUIP-RS), Apathie Evaluation Skala (AES), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D), Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS), Fatigue Skala für Motorik and Kognition (FSMC) und Prodromal Questionnaire 16 (PQ16).

Ergebnisse: In die Zwischenauswertung wurden insgesamt 51 neurologische Patienten und Patientinnen und 87 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. In der Auswertung zeigte sich, dass bei den meisten Items die Standardkriterien hinsichtlich Itemschwierigkeit und Trennschärfe erfüllt wurden. In der Kontrollgruppe lag Cronbach's Alpha für alle Subskalen in einem akzeptablen bis guten Bereich (alle $\alpha > .71$), lediglich die Subskala Psychose wies leicht niedrigere Werte auf ($\alpha = .68$). Die Subskalen zeigten in der neurologischen Kohorte ebenfalls akzeptable bis gute interne Konsistenzen mit $\alpha > .70$. Die Subskalen Manie und Depression wiesen hier niedrigere Werte auf (beide $\alpha = .66$).

In Bezug auf die konvergente Validität zeigten sich in der Gesamtkohorte starke und signifikante Korrelationen zwischen KINO-NPS Subskalen und korrespondierenden, sprachbasierten Fragebögen für die Subskalen Depression, Apathie und

Angst mit jeweils $r>.61$ und $p<.001$. Moderate Korrelationen konnten für die Subskalen Fatigue ($r=.48$), Impulskontrollstörung ($r=.32$) und Psychose ($r=.35$) festgestellt werden (alle $p<.001$). Die Manie-Subskala zeigte eine schwache Korrelation ($r=0.2$, $p=.018$) mit der MSS.

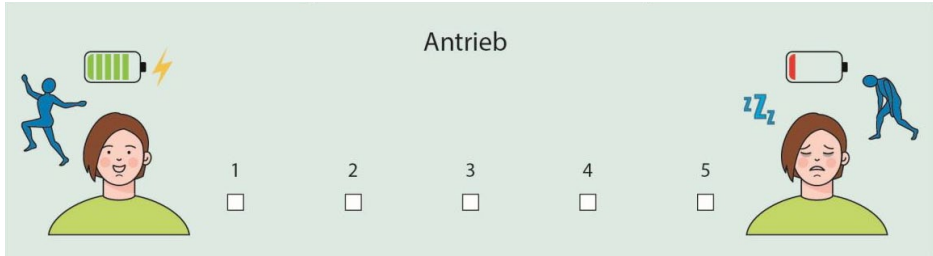


Abbildung 1. Beispiel-Item des KINO-NPS zur Erfassung des Antriebs (Subskala Depression).

Schlussfolgerungen: Die vorläufigen Ergebnisse liefern erste Hinweise darauf, dass der KINO-NPS eine zeiteffiziente, reliable und valide Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome ermöglicht und somit eine Alternative zu herkömmlichen, sprachbasierten Selbstauskunftsbögen darstellen könnte. Aktuell wird der KINO-NPS weiter validiert und normiert, um unter anderem Cut-Off-Werte zur Bestimmung von Dysfunktionen zu ermitteln.

173

Kölner Instrument zur Nonverbalen Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome (KINO-NPS): Entwicklung und erste Ergebnisse eines bildbasierten Screeningfragebogens bei Patient:innen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom

Sonja Meißner¹, Juan Carlos Baldermann^{1,2}, Sophie Simon¹, Kathrin Böttcher¹, Charlotte Schedlich-Teufer¹, Doreen Gruber³, Dörte Podes³, Laura Neumaier⁴, Elke Kalbe⁵, Gereon R. Fink^{1,6}, Georg Ebersbach³, Wolfgang Jost⁴, Michael Barbe¹, Josef Kessler¹, Stefanie T. Jost¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ²Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ³Kliniken Beelitz, Neurologisches Fachkrankenhaus für Bewegungsstörungen/Parkinson, Beelitz-Heilstätten, Beelitz, Deutschland; ⁴Parkinson-Klinik Ortenau, Wolfach, Deutschland; ⁵Medizinische Psychologie: Neuropsychologie & Gender Studies, Zentrum für neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ⁶Forschungszentrum Jülich, Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM), Kognitive Neurowissenschaften, Jülich, Deutschland

Hintergrund: Neuropsychiatrische Syndrome (NPS) treten bei Patient:innen mit idiopathischem Parkinson-Syndrom (IPS) mit hoher Prävalenz auf und haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität. Selbstauskunftsfragebögen zur Erfassung von NPS sind zeitaufwändig und hauptsächlich sprachbasiert, was eine adäquate Erfassung von NPS bei Patient:innen mit erworbenen Sprachstörungen, eingeschränkten Deutschkenntnissen oder kognitiven Einschränkungen erschwert.

Vor diesem Hintergrund wurde ein bildbasierter, nonverbaler Screeningfragebogen zur Erfassung der Symptomkomplexe Depressionen, Angst, Apathie, Fatigue, Manie, Impulskontrollstörungen, Schlafstörungen und visuelle Halluzinationen entwickelt.

Ziele: Ziel ist die Entwicklung und Validierung eines bildbasierten, nonverbalen Screeningfragebogens zur Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome bei Patient:innen mit IPS (Kölner Instrument zur nonverbalen Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome: KINO-NPS).

Fragestellung: Können NPS durch ein neu entwickeltes nonverbales Screeninginstrument ähnlich gut erfasst werden wie durch sprachbasierte Fragebögen?

Methoden: Der 31 Items umfassende Screeningfragebogen KINO-NPS wurde basierend auf Literaturrecherchen und klinischer Erfahrung in Zusammenarbeit mit einer Grafikerin entwickelt. Zur Bestimmung der Reliabilität wurde die interne Konsistenz (Cronbach's Alpha) für die verschiedenen Subskalen berechnet sowie zur Beurteilung der konvergenten Validität Spearman-Korrelationsanalysen zwischen den Subskalen des KINO-NPS und korrespondierenden sprachbasierten Skalen durchgeführt.

Dabei wurden folgende sprachbasierte Skalen erhoben: Beck-Depressions-Inventar (BDI-II), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D), Manie-Selbstbeurteilungsskala (MSS), Apathie Evaluationskala (AES), Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders (QUIP-RS), Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC) und der Prodromal Questionnaire 16 (PQ16).

Ergebnisse: Bei der Zwischenauswertung wurden 70 gesunde Kontrollpersonen und 30 Patient:innen mit IPS berücksichtigt. Eine vorläufige Item-Analyse ergab, dass die Mehrheit der Items Standardkriterien der Testtheorie hinsichtlich Item-Schwierigkeit, -Varianz und -Trennschärfe erfüllten. Bei den gesunden Kontrollpersonen ergab die Reliabilitätsanalyse akzeptable Werte für die interne Konsistenz aller Subskalen ($\alpha > .72$). Bei den Patient:innen mit IPS lag die interne Konsistenz für alle Subskalen bei $\alpha > .79$, mit Ausnahme der Manie Subskala ($\alpha = 0.62$).

In der Gesamtkohorte wiesen die Subskalen Depression, Apathie, Angst und Fatigue starke Korrelation mit den sprachbasierten Fragebögen auf ($r > .53$, $p < .001$). Eine mäßige Korrelation wurde für die Subskala Impulskontrollstörungen mit dem QUIP-RS festgestellt ($r = .30$, $p = .004$). Die Subskala Manie zeigte keine signifikante Korrelation mit der MSS.

Schlussfolgerungen: Die vorläufigen Ergebnisse legen nahe, dass mit dem KINO-NPS eine zeiteffiziente, reliable und valide Erfassung von NPS bei Patient:innen mit IPS möglich sein könnte. Die Validierung der Skala wird aktuell fortgesetzt, unter anderem sollen noch Cut-Off-Werte bestimmt werden.

185

Räumliche Orientierungsstörungen bei fokaler Epilepsie

Denis Grabova¹, Florian Schöberl², Elisabeth Kaufmann², Jan Rémi², Christian Vollmar², Elisabeth Wlasich², Adrian Danek², Cauchy Pradhan¹, Andreas Zwergal^{1, 2}

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians-Universität München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

Hintergrund: Räumliche Orientierung und Navigation erfordern ein komplexes zerebrales Netzwerk mit dem Hippocampus als eines der wesentlichen Hirnareale. Weiterhin ungeklärt ist jedoch die Frage, welchen Einfluss die Topographie und Lateralität einer fokalen Hirnfunktionsstörung auf die Navigationsleistung und strategie in realer Umgebung haben.

Ziel: Das Ziel dieser Studie bestand daher darin, bei Patienten mit fokaler Epilepsie die spezifischen Auswirkungen einer lateralisierten hippocampalen im Vergleich zu einer extrahippocampalen Dysfunktion auf die Navigation in realer Umgebung zu untersuchen.

Methoden: 16 Patienten mit rechtsseitiger mesialer Temporallappenepilepsie (rTLE), 16 Patienten mit linksseitiger mesialer Temporallappenepilepsie (lTLE), 15 Patienten mit Frontallappenepilepsie (FLE) und 24 gesunde Kontrollpersonen (Ktr) absolvierten ein Navigationsparadigma in realer Umgebung, das den Abruf bekannter und die Planung bisher

unbekannter Routen erforderte. Die Patienten trugen eine blickgesteuerte, am Kopf befestigte Kamera, welche eine detaillierte Post-hoc-Analyse des visuellen Explorationsverhaltens und der zurückgelegten Navigationstrajektorien ermöglichte.

Ergebnisse: Patienten mit Temporallappenepilepsie (sowohl rTLE als auch ITLE) zeigten für das gesamte Navigationsparadigma in realer Umgebung eine signifikant höhere Fehlerrate als Ktr. Insbesondere Patienten mit rTLE hatten bei der Planung neuer Routen Defizite im Vergleich zu Patienten mit ITLE, FLE und Ktr. Die Navigationstrajektorien der rTLE-Patienten erwiesen sich als besonders ineffizient mit signifikant geringerer Nutzung möglicher Abkürzungsrouten. Beim Abruf bekannter Routen fanden sich keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen (rTLE, ITLE, FLE).

Schlussfolgerungen: Diese Studie belegt die herausragende Rolle des rechten Hippocampus für eine effiziente Raumnavigation, insbesondere die Planung neuer Routen und die adäquate Nutzung von Abkürzungen unter realen Alltagsbedingungen. Spezifische Defizite in der Raumnavigation könnten auch als lokalisierende und lateralisierte Zeichen bei fokalen Epilepsien herangezogen werden.

332

SAM - Ein computergestütztes Verfahren zur Validierung von Simulation im Kontext neuropsychologischer Begutachtung

Marietta Meka¹, Isabell Ballasch¹, Anja Ophey¹, Nadine Scheichel¹, Berit Heyartz¹, Stefanie T. Jost², Josef Kessler^{1,2}

¹Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland; ²Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland

Hintergrund: In Gutachtensituationen, in denen es für die Begutachteten auch um Vorteile materieller oder immaterieller Art geht, besteht häufig die Vermutung, dass die Begutachteten bewusst ihre Testleistung manipulieren, um daraus Vorteile zu ziehen. Es wird vermutet, dass im deutschsprachigen Raum etwa 27.5 % bis 34.3 % der Gutachten diesbezüglich auffällige Testergebnisse aufweisen [1].

Jedoch erkennen bestehende Testverfahren bislang nur grobe Vortäuschungen, sind für die Begutachteten transparent und daher auch einfach zu manipulieren [2].

Vor diesem Hintergrund wurde das Testverfahren SAM (Simulation, Aggravation und Malingering) entwickelt.

Ziele: Ziel der vorliegenden Studie ist die Vorstellung des SAM.

Fragestellung: Kann die SAM-Testleistung gesunde Kontrollpersonen, Simulant*innen nach Instruktion und Patient*innen mit kognitiven Defiziten unterscheiden?

Methoden: Insgesamt wurden 411 Personen untersucht. 190 Personen (56.3 % Frauen, Alter: 53.84 ± 14.98 Jahre) waren in der gesunden Kontrollgruppe und 177 gesunde Kontrollpersonen wurden der Gruppe der Simulant*innen (48.6 % Frauen, Alter: 48.95 Jahre ± 12.54) zugeordnet. Zusätzlich wurden 44 Patient*innen mit kognitiven Beeinträchtigungen (47.7 % Frauen, Alter: 64.48 ± 14.69 Jahre) untersucht.

Der SAM ist ein computergestützter Test zur Erfassung von Simulation, Aggravation und Malingering und basiert auf zwei Prinzipien: der Reaktionszeit und dem Priming-Effekt. Er besteht aus zwei Phasen.

In der Darbietungsphase werden 60 vollständige schwarz-weiß Zeichnungen auf einen Monitor präsentiert. In der anschließenden Wiedererkennung werden 60 Bilder fragmentiert gezeigt, wovon 30 bereits bekannt und 30 neue Bilder sind (s. Abbildung 1).

Dabei muss angegeben werden, ob das Bild bereits gesehen wurde oder nicht. Die Antwortmuster und Reaktionszeiten werden erfasst. Es wurde der SAM, DemTect, MoCA, d2R, TMT-A, TMT-B, LPS-Subtest 11, FAS und BDI-II durchgeführt. Die Simulant*innen wurden angewiesen, in allen Tests, ausgenommen von MoCA, TMT-A, TMT-B und BDI-II zu simulieren.

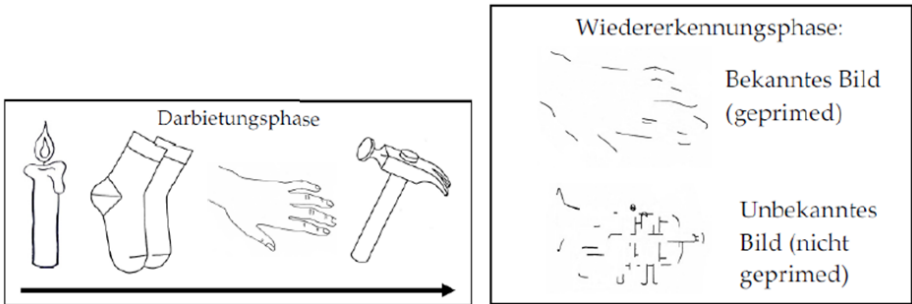


Abbildung 1. Darbietungsphase und Wiedererkennungsphase des SAMs

Ergebnisse: Tabelle 1 enthält die deskriptive Statistik der untersuchten Gruppen.

Der Kruskal-Wallis-Test ergab signifikante Gruppenunterschiede in der Differenz aus Hits – False Positives im SAM ($p < .001$), wobei die nachfolgenden post-hoc Tests lediglich Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und den Simulant*innen sowie der Kontrollgruppe und den Patient*innen zeigten. Die Reaktionszeiten für bekannte und neue Bilder unterschieden sich signifikant zwischen allen drei Gruppen ($p < .001$).

	Kontrollgruppe (n = 190)	Simulant*innen (n = 177)	Patient*innen (n = 44)
DemTect (max. 18 Punkte)	15.11 (2.66)	15.00 (3.02)	12.16 (3.79)
TMT-A (Sekunden)	33.87 (14.70)	31.87 (14.05)	62.73 (41.87)
TMT-B (Sekunden)	77.29 (36.90)	73.64 (34.51)	142.80 (66.37)
MoCA* (max. 30 Punkte)	27.38 (2.09)	20.42 (5.90)	keine Daten
SAM Reaktionszeit bekannt* (Millisekunden)	2282.36 (595.43)	2108.80 (634.28)	2869.95 (587.73)
SAM Reaktionszeit unbekannt* (Millisekunden)	2693.47 (652.65)	2389.76 (720.02)	3141.18 (686.72)
SAM Hits – False Positives* (max. 30 Punkte)	9.85 (7.02)	6.53 (6.38)	4.41 (5.06)

*Simulation fand in der Gruppe der Simulant*innen statt

Tabelle 1. Deskriptive Statistik (Mittelwert und Standardabweichung) der Gruppen

Schlussfolgerungen: Mit dem SAM können die Reaktionszeiten als implizites Maß sowie das Antwortverhalten und die Antworttendenzen (explizite Maße) als Indiz für Simulation oder Aggravation genutzt werden. Insbesondere die Differenz aus Hits und False Positives scheint zur Detektion von Simulation gut einsetzbar.

Ethikvotum Aktenzeichen: MS/AE 211126_Ballasch

1. Plohmann et al (2017) Zeitschrift für Neuropsychologie 2

Spirig & Jokeit (2018) Aktuelle Neurologie 45(10)

338

Assoziation von Läsionslokalisation, struktureller Diskonnektion und funktioneller Diaschisis mit depressiven Symptomen nach erstmaligem Schlaganfall

Julian Klingbeil¹, on behalf of AG Neuroimaging, Anika Stockert¹, on behalf of AG Neuroimaging, Max-Lennart Brandt¹, on behalf of AG Neuroimaging, Petra Baum¹, Karl-Titus Hoffmann², Dorothee Saur¹, on behalf of AG Neuroimaging, Max Wawrzyniak¹, on behalf of AG Neuroimaging

¹Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Depressive Symptome nach Schlaganfällen sind häufig und relevant für den Erholungsprozess, aber ihre komplexe Pathophysiologie, welche soziale, psychologische und biologische Faktoren umfasst, ist weiterhin unzureichend verstanden. Die Läsionslokalisation ist eine rasch verfügbare Information in Schlaganfallpatienten, aber es ist unklar, ob sich die neurobiologischen Korrelate der depressiven Symptome lokalisieren lassen.

Ziele/Fragestellung: Aufbauend auf vorherigen Analysen sollte in dieser Arbeit bestimmt werden, ob depressive Symptome nach einem Schlaganfall mit der Läsionslokalisation, struktureller Diskonnektion oder funktioneller Diaschisis in bestimmten Hirnregionen assoziiert sind.

Methoden: In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden 270 Patienten mit erstmaligem Schlaganfall sechs Monate nach dem Ereignis mit der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) auf das Vorliegen depressiven Symptomatik hin getestet. Basierend auf der Unterskala für depressive Symptome der HADS und den Läsionslokalisationen entsprechend der klinischen Bildgebung wurde mittels einer *support vector regression* Läsions-Symptom-Mapping (SVR-LSM) Analyse, einem strukturellen *support vector regression* Diskonnektions-Symptom-Mapping (SVR-SDSM) und einem funktionellen Läsions-Netzwerk-Symptom-Mapping (LNSM) auf das Vorliegen einer Struktur-Funktionsbeziehung hin geprüft.

Ergebnisse: Wir können zeigen, dass depressive Symptome (i) mit Läsionen in der rechten Insula, dem rechten Putamen, dem rechten Gyrus frontalis inferior und der rechten Amygdala und (ii) mit einer strukturellen Diskonnektion im rechten Temporallappen assoziiert sind.

Wir fanden hingegen keine Assoziation mit funktioneller Diaschisis. Auch konnten wir eine Vorstudie, welche eine Korrelation zwischen depressiven Symptomlast und einer Netzwerkschädigungsschwere (berechnet anhand funktioneller Diskonnektionskarten), in unserer Kohorte nicht bestätigen.

Schlussfolgerungen: Sowohl unsere Ergebnisse als auch andere, ähnliche Läsionsstudien weisen darauf hin, dass am ehesten rechtsseitige frontostriatale Schädigungen das Risiko für eine *post-stroke* Depression erhöhen.

Symptomspezifische mikrostrukturelle Veränderungen des Gehirns beim Post-COVID-Syndrom

Jonas Hosp¹, Alexander Rau¹, Marco Reisert¹, Nils Schröter¹, Andrea Dreßing¹, Elias Kelner¹, Siegbert Rieg¹, Horst Urbach¹, Cornelius Weiller¹

¹Uniklinik Freiburg, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Nach einer COVID-19 Infektion entwickeln bis zu 25 % der Erkrankten ein *Post-COVID-Syndrom* (PCS). Dieses führt insbesondere aufgrund von Fatigue, kognitiven Einbußen und Geruchsstörungen zu relevanten Alltagseinschränkungen. Die Pathophysiologie des PCS ist jedoch unverstanden und Biomarker fehlen.

Ziele: Prospektive Untersuchung von PatientInnen mit PCS 10 Monate nach COVID-19 Erkrankung mittels cerebraler Diffusions-Mikrostruktur-Bildgebung (DMI) zwecks Korrelation der klinischen Symptomatik mit mikrostrukturellen Veränderungen.

Fragestellung: Kann man mittels DMI-Bildgebung mikrostrukturelle Veränderungen bei PCS PatientInnen feststellen? Unterscheiden sich diese von asymptomatischen ProbandInnen nach stattgehabter COVID-19 Infektion? Besteht eine Korrelation zwischen mikrostrukturellen Veränderungen und klinischen Symptomen?

Methoden: Prospektive monozentrische Querschnittsstudie von PatientInnen (n=89) mit PCS gemäß der WHO-Definition, die zwischen dem 16. Juni 2020 und dem 06. Oktober 2022 ambulant vorgestellt wurden und eine cMRT inklusive DMI erhalten haben. Vorbestehende kognitive Defizite, Alter < 18 Jahre und neurodegenerative Erkrankungen waren Ausschlusskriterien. Als Vergleichsgruppen wurde neben einer alters- und geschlechtsgemachten gesunden Kontrollgruppe (GK-Gruppe, n=46) auch asymptomatische ProbandInnen nach stattgehabter COVID-19 Infektion (APC-Gruppe, n=38) berücksichtigt.

Ergebnisse: 89 PatientInnen (49, IQR [23] Jahre; 57 weiblich) wurden eingeschlossen und erhielten 275, IQR [211.5] Tage nach positiver PCR das MRT. Aufgrund von PCS-Symptomen (kognitive Störungen, Fatigue, Geruchsstörungen) mussten 53 % ihr vorbestehendes Arbeitspensum reduzieren. Ein Defizit im MoCA-Test bestand bei 41 % der PatientInnen (26/30 Punkte als Median, < 26 cut-off), der WEIMuS-Fragebogen zeigte bei 78 % eine Fatigue (43/68 Punkte als Median, > 33 cut-off) und der Geruchstest ergab eine Hyposmie bei 73 % der PatientInnen (9/12 korrekte Proben als Median, < 11 cut-off). In den konventionellen MRT-Sequenzen zeigten sich keine die Symptomatik erklärende Befunde. Der Vergleich der DMI-Parameter der gesamten grauen Substanz zeigte im Vergleich zur GK- und APC-Gruppe eine signifikante Netto-Wasserverschiebung vom zellulären Kompartiment ins Interstitium, welche signifikant mit der initialen Krankheitschwere korreliert war (p = 0.004). Eine Voxel-basierte Analyse zeichnete ein noch differenzierteres Bild dieses Prozesses: Während ein Volumenverlust im zellulären Kompartiment im gesamten Kortex und Thalamus zu verzeichnen war, kam es zu einer entsprechenden Volumenzunahme im Corpus callosum, der Capsula interna, dem Kleinhirn und dem Hirnstamm. Dieses Muster war auch in der APC-Gruppe zu erkennen, hier wog jedoch die subkortikale Zunahme des zellulären Kompartiments die kortikale/thalamische Abnahme wieder auf. In einer voxel-basierten Analyse des Zusammenhangs zwischen klinischen Scores und den mikrostrukturellen Veränderungen zeigten sich symptomspezifische Netzwerke, in denen eine signifikante Korrelation zwischen MoCA, WEIMuS und Geruchstest mit der Volumenabnahme des zellulären Kompartiments bestand.

Schlussfolgerungen: Es lassen sich mikrostrukturelle Veränderungen nach COVID-19 nachweisen, welche vor allem die graue Substanz betreffen und mit der Schwere der initialen Erkrankung korreliert sind. Das Muster dieser Veränderung ist in PCS-Patienten und APC-Probanden unterschiedlich ausgeprägt. Störung von Kognition und Geruch wie auch Fatigue sind mit einer Affektion spezifischer Netzwerke verbunden, was eine pathophysiologische Relevanz der mikrostrukturellen Veränderungen nahelegt.

362

Anosognosie für die homonyme Hemianopsie – Selbstüberschätzung trägt zweifelsfrei dazu bei

Martin Mühlig¹, on behalf of AG Neuroimaging, Julian Klingbeil¹, on behalf of AG Neuroimaging, Emma Bahr¹, on behalf of AG Neuroimaging, Dorothee Saur¹, on behalf of AG Neuroimaging

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Fehlendes Störungsbewusstsein für eine homonyme Hemianopsie ist ein häufig auftretendes Defizit nach einem Schlaganfall. Ein neues Defizit, zum Beispiel die homonyme Hemianopsie, kann als ein Zustand der Unsicherheit verstanden werden, welcher zur Exploration, zum Erkennen und schließlich zum Einbinden des Defizits in ein aktualisiertes Selbstbild führen müsste. Die Unfähigkeit, in Situationen von Unsicherheit neue Überzeugungen zu entwickeln, trägt nachweislich zur Anosognosie der Hemiplegie bei.

Ziele/Fragestellung: In dieser Studie soll untersucht werden, ob Patienten mit Anosognosie für homonyme Hemianopsie ebenfalls übermäßig zuversichtlich sind und Schwierigkeiten haben, frühere Überzeugungen an neue Umstände anzupassen. Wir verwenden dazu das gleiche Rätselparadigma, welches zuvor für die Anosognosie der Hemiplegie verwendet wurde. Ziel dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob es sich bei der Selbstüberschätzung um einen supramodalen Faktor handelt, der zur Entstehung der Anosognosie beiträgt.

Methoden: In einer prospektiven Studie wurden Patienten mit homonymer Hemianopsie aufgrund eines erstmaligen Schlaganfalls im Versorgungsgebiet der Arteria cerebri posterior und eine altersgleiche Kontrollgruppe eingeschlossen. Die zehn Rätsel sind so konzipiert, dass sie eine Situation der Ungewissheit schaffen, die innerhalb von fünf aufeinanderfolgenden Hinweisen aufgelöst wird, da diese das Zielwort zunehmend eingrenzen. Nach jedem Hinweis müssen die Patienten das Zielwort erraten und ihr Vertrauen in die Richtigkeit ihrer Antwort einschätzen. Die Patienten wurden einmalig während ihres Krankenhausaufenthalts (Median 4,0 Tage nach dem Schlaganfall) getestet.

Ergebnisse: Entsprechend des modifizierten Bisiach-Scores hatten 12 von 29 Patienten (41 %) eine Anosognosie für die homonyme Hemianopsie. Alle Patienten mit Anosognosie hatten linksseitige Gesichtsfelddefekte. Patienten mit Anosognosie unterschieden sich nicht in Bezug auf Läsionsgröße, globale kognitive Fähigkeiten, mentale Flexibilität und ihre Gedächtnisfunktion. Patienten mit Anosognosie zeigten bei den ersten beiden Hinweisen (Situation der Unsicherheit) tatsächlich höhere Vertrauenswerte als Patienten ohne Anosognosie oder Kontrollen. Dies ließ sich durch einen signifikanten Interaktionseffekt in einer gemischten ANOVA mit den Faktoren Gruppe (Anosognosie, Nosognosie, Kontrollen) und Hinweise (Rätsel 1 - 5) demonstrieren.

Es fand sich hingegen kein Hinweis darauf, dass die Patienten mit Anosognosie übermäßig stark an bereits falsifizierten früheren Überzeugungen festhalten. Eine Läsionsanalyse weist für Patienten mit Anosognosie eine klare Tendenz für das Vorliegen rechtshemisphärieller Läsionen auf, welche in Subtraktionsanalysen eine mehr anterior-temporale Verteilung zeigten.

Schlussfolgerungen: Ein übermäßiges Gefühl der Sicherheit in Situationen der Ungewissheit scheint zur Anosognosie bei Hemianopsie beizutragen. Hierbei könnte es sich um einen supramodalen Faktor handeln, der zur Nichtwahrnehmung von Defiziten führt, ähnlich wie bei der Anosognosie der Hemiplegie.

Kommunikation durch Stimulation? Effekte einer adjuvanten supraorbital links applizierten transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) auf die kommunikativen Leistungen bei Menschen mit Aphasie – eine Fallstudie

Ilona Rubi-Fessen^{1,2}, Prisca Stenneken², Kathrin Gerbershagen¹

¹Neurologische Rehabilitationsklinik RehaNova Köln, Köln, Deutschland; ²Universität zu Köln, Lehrstuhl für Pädagogik und Therapie bei Sprach- und Sprechstörungen, Köln, Deutschland

Hintergrund: Der Einsatz von Verfahren der nicht-invasiven Hirnstimulation wie der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS) als Adjuvans zur Aphasitherapie hat an Bedeutung gewonnen (Ding et al., 2023). In randomisiert-kontrollierten Studien zeigen sich vor allem Auswirkungen auf das Benennen (Elsner, 2020). Häufig werden perilesionäre Sprachareale des linken frontalen Gyrus durch eine erregende anodale tDCS stimuliert. Bei Patient*innen mit Aphasie und Defekten der Schädeldecke über den Spracharealen können diese selbst nach einer Rekalottierung nicht direkt stimuliert werden, da der Stromfluss durch die Narbe nicht zielgerichtet gesteuert werden kann (Datta et al, 2010). Eine Möglichkeit des Stimulationsortes könnte eine Stimulation supraorbital links sein.

Ziel und Fragestellung: In unserer Fallstudie wurde untersucht, ob bei Patient*innen nach fronto-temporaler Trepanation und Rekalottierung durch eine additiv zur Aphasitherapie supraorbital links applizierte anodale tDCS eine Verbesserung sprachlicher und/oder kommunikativ-pragmatischer Leistungen erreicht werden kann.

Methoden: Eingeschlossen wurden zwei Patientinnen mit schwerer postakuter Aphasie. Patientin A mit Zustand nach linksseitiger Aneurysmablutung (54 Jahre, 142 Tage post onset) und Patientin B nach Hirninfarkt im Stromgebiet der ACM links (39 Jahre, 144 Tage post onset) - jeweils mit frontotemporaler Trepanation und Rekalottierung.

Design: Die Therapie erfolgte in zwei zweiwöchigen, aufeinanderfolgenden Therapiephasen (T1 und T2). Zu drei Zeitpunkten (direkt vor und jeweils nach T1 und T2) erfolgte eine sprachsystematische Diagnostik mit dem Bielefelder Aphasiescreening (BIAS A&R) und dem Szenario-Test zur Erfassung kommunikativ-pragmatischer Kompetenzen. In T1 erhielten die Patientinnen 10 sprachtherapeutische Einheiten, in T2 10 weitere Therapieeinheiten plus online tDCS (2mA, 20 Minuten). Die Anode wurde supraorbital links appliziert, die Referenzelektrode über dem homologen Broca-Areal.

Ergebnisse: BIAS A&R – Sprachsystematische Leistungen: Patientin A zeigte im BIAS A&R nach T1 und T2 numerische Verbesserungen. Signifikante Veränderungen (jeweils $p < .05$) ergaben sich für den Abruf automatisierter Sprache nach T1; über beide Therapiephasen (T1 und T2) zusammen auch in der Gesamtleistung und beim Sprachverstehen, Benennen und Nachsprechen. Patientin B zeigte nach T1 im Sprachverstehen eine signifikante Verbesserung, in allen anderen Subtests leichte numerische Verbesserungen. Nach T2 kam es neben weiteren numerischen Verbesserungen zu signifikanten Verbesserungen in Nachsprechen und Schriftsprache. Szenario-Test – kommunikativ-pragmatische Leistungen: Die Verbesserung der kommunikativ-pragmatischen Leistungen, gemessen an der Zahl spontan erfolgreich übermittelter Propositionen, verfehlte für Patientin A in der tCDS-gestützten Phase knapp die kritische Differenz. Durch die Verbesserung in T1 konnte über den Gesamtzeitraum (T1 und T2) eine signifikante Verbesserung der multimodalen Kommunikation erreicht werden. Dabei zeigten sich verbesserte verbale Leistungen und ein flexiblerer Einsatz non-verbaler Modalitäten. Bei Patientin B kam es zwischen T1 und T2 zu einer leichten Abnahme übermittelter Propositionen, zwischen T2 und T3 zeigte sich eine signifikante Zunahme übermittelter Propositionen ($p < .05$).

Schlussfolgerungen: Es konnte gezeigt werden, dass beide Patientinnen durch die vierwöchige Therapie signifikante Verbesserungen in unterschiedlichen linguistischen Teilleistungen und kommunikativen Fähigkeiten erzielen konnten. Eine Überlegenheit der kombinierten Therapie (Aphasitherapie + tDCS) gegenüber isolierter Aphasitherapie zeigte sich für die kommunikativen Leistungen bei Patientin B. Die für beide Patientinnen stärkeren kommunikativen Verbesserungen in T2 sind möglicherweise auf eine zusätzliche Aktivierung des frontalen Netzwerkes durch die tDCS zurückzuführen. Letztere könnte den flexiblen Wechsel zwischen den Kommunikationsmodalitäten im alltagsnahen Szenario-Test unterstützen.

475

Interdisziplinäre Herausforderungen in der Neurologischen Frührehabilitation bei tracheotomierter Patientin

Kathrin Gerbershagen¹, Inga Schallner¹

¹RehaNova Köln gGmbH, Köln, Deutschland

Hintergrund: Komplexe neurologische Krankheitsbilder stellen das Behandlungsteam neurologischer Frührehabilitationen immer wieder vor interdisziplinäre und multiprofessionelle Herausforderungen. Ein Trachealpolyps in Folge einer Intubation ist eine seltene Komplikation und kann unter anderem den Dekanülierungsprozess erschweren (*Nikolovski et al., 2019*).

Ziele: Durch interdisziplinäre Zusammenarbeit soll eine Patientin mit Trachealkanüle und Trachealpolyp im Rahmen der multiprofessionellen, neurologischen Frührehabilitation dekanüliert und vollständig mobilisiert werden.

Fragstellung: Ist unter multiprofessioneller Therapie der neurologischen Frührehabilitation und unter interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der HNO-Klinik und Lungenklinik ein Rehabilitationsergebnis mit Mobilisierung und Dekanülierung zu erreichen, um damit eine Entlassung ins häusliche Umfeld zu ermöglichen?

Methoden: Berichtet wird über den Fall einer 27-jährigen Patientin mit partieller Trisomie 4q+ und bekannter Epilepsie, die sich im Rahmen eines Krampfanfalls eine HWK-4-5-Fraktur zuzog. Aufgrund des Wunsches eines konservativen Konzeptes war sie zum Aufnahmezeitpunkt mit einem Stiff Neck versorgt und es bestand eine Querschnittssymptomatik mit Tetraparese. Bei Übernahme in die Frührehabilitation bestand ein plastisch angelegtes Tracheostoma und es gelang die Atemumleitung bei phasenweise entblockter Trachealkanüle mit Sprechventil.

Ergebnisse: Mittels Physiotherapie erfolgte eine vollständige Mobilisierung und Therapie der initialen Tetraparese. Der Stiff Neck konnte nach ossärer Durchbauung und erneuter Bildgebung nach 2 weiteren Monaten entfernt werden. Der Versuch der Atemumlenkung mittels Trachealkanüle mit Sprechventil verursachte im Verlauf vermehrt einen Stridor und Luftnot aufgrund eines zunehmenden, in der Tracheoskopie sichtbaren Trachealpolyps. Es erfolgte eine zusätzliche bronchoskopische Diagnostik und der Versuch der Laserabtragung in zwei Sitzungen mit Abstand von mehreren Wochen in der HNO-Klinik mit passagerem Erfolg sowie eine dritte Abtragung nach erneuter Zunahme des subglottischen Trachealpolyps in der Lungenklinik nach einem Monat. Durchgehend erfolgte eine intensive logopädische Therapie mit Verbesserung der Atemmuskulatur und Etablierung der kognitiven Automatisierung eines physiologischen Atemmusters nach Querschnitt und bestehender kognitiver Einschränkung, so dass die Patientin durchgängig mit unblockter Trachealkanüle und Kompletverschluss versorgt werden konnte. Aufgrund des hohen Risikos der erneuten Bildung des Trachealpolyps innerhalb der ersten Monate nach Abtragung, wurde die Patientin nicht dekanüliert und es wurde eine häusliche 24-Stunden-Versorgung organisiert. Die Planung einer erneuten Bronchoskopie mit dem Ziel der Dekanülierung (ggf. einer vorigen Tracheateilresektion) nach ca. 6 Monaten wurde in die Wege geleitet. Mittels interdisziplinärer und multiprofessioneller Zusammenarbeit bestand die Möglichkeit der Etablierung eines häuslichen Versorgungskonzepts mit der poststationären Anbindung an unser multidisziplinäres Zentrum zur Etablierung der langfristigen Perspektive der Dekanülierung. Die Lebensqualität der Patientin konnte durch die vollständige Rehabilitation der motorischen Fähigkeit, die Versorgung mit einer unblockten Trachealkanüle mit Kompletverschluss und eine vollständige Oralisierung gesteigert werden.

Schlussfolgerungen: Die engmaschige interdisziplinäre, multiprofessionelle Zusammenarbeit für die adäquate Versorgung der Komplexität neurologischer FrührehabilitationspatientInnen ermöglicht die adäquate mittel-/langfristige Therapie schwer betroffener neurologischer PatientInnen mit einer Steigerung der Lebensqualität durch Rehabilitationserfolg und langfristige Einsparung wirtschaftlicher Ressourcen.

Literaturangaben:

Nikolovski, N., Kopacheva-Barsova, G. & Pejkowska, A. (2019). Laryngotracheal Stenosis: A Retrospective Analysis of Their Aetiology, Diagnose and Treatment. *J Med Sci* 7(10), 1649-1656.

Drei Schleifen beschreiben die Hirnrinde des Menschen

Cornelius Weiller¹, Marco Reisert², Pierre Levan³, Jonas Hosp¹, Volkmar Glauche¹, Volker Arnd Coenen¹, Michel Rijntjes¹
¹Universität Freiburg, Neurologie, Freiburg, Deutschland; ²Freiburg im Breisgau, MR-Physik, Freiburg im Breisgau, Deutschland;
³University Calgary, Cumming Scholl of Medicine, Calgary, Canada; ⁴Universität Freiburg, Stereotaktische Neurochirurgie, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Es gibt kein anatomisches Modell, das die Struktur der menschlichen Hirnrinde beschreibt jenseits einer kortikalen Parzellierung. Hieraus lassen sich eine Begründung für die anatomische Struktur der Hirnrinde nicht ableiten. Wir benutzen lange Assoziationsbahnen als strukturierendes Merkmal, da Verbindungen Hierarchie und damit Struktur erzeugen.

Ziele: Wir nehmen einen anterior-posterioren Gradienten als generelles Organisationsprinzip des ZNS vom Rückenmark bis zum Kortex an¹ und, daß kognitiven Funktionen auf einer Interaktion zwischen 'exekutivem' Frontallappen und dem „perzeptiven“ hinteren Teil des Gehirns entstehen.

Methoden: Wie benutzen die Daten von 183 Teilnehmern des human connectome project (3T HCP) (<https://ida.loni.usc.edu/login.jsp>) für einen global tracking Ansatz in NORA²³, der ohne a priori Annahmen wie kortikalen ROIs im Individuum streamlines darstellt, um alle Assoziationsfasern zwischen Frontallappen und den hinteren Lappen zu identifizieren, d. h. den Trakten, die den zentralen Sulcus passieren (grün in RGB Konvention auf einem koronaren Schnitt auf Höhe des zentralen Sulcus (Abb1)).

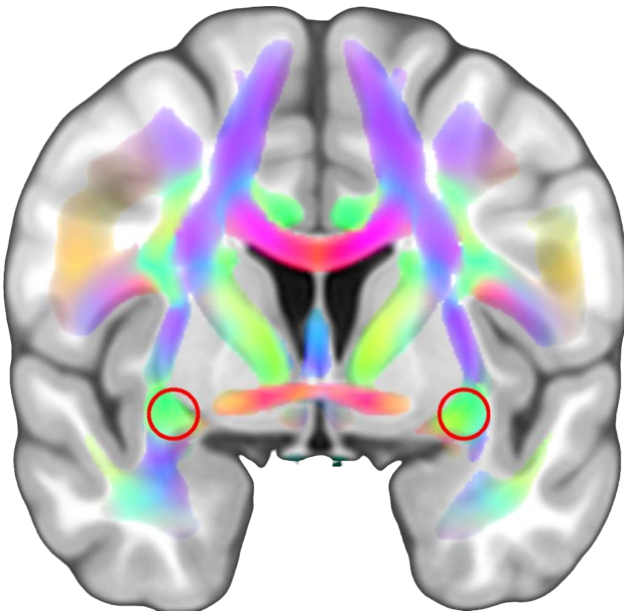


Abb 1.

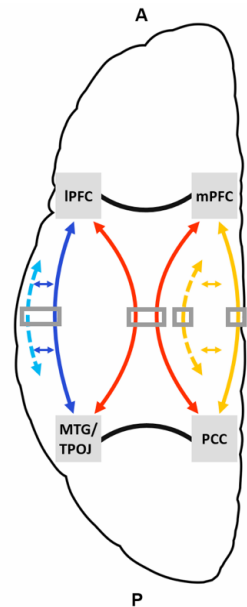


Abb 2.

Ergebnisse: Es lassen sich drei große Traktsysteme differenzieren, die den Frontallappen mit den hinteren Lappen verbinden: MEDIAL: fornix/ cingulum; DORSAL: Fasciculus arcuatus, fasciculus longitudinalis superior; VENTRAL: capsula extrema.

Die kortikalen Endungen der drei Systeme decken den gesamten Kortex einer Hemisphäre ab. Eine Konjunktionsanalyse ergibt gemeinsame Endungen, 'hubs' nur zwischen dorsalem und ventralem System und zwischen medialem und ventralem System, aber nicht zwischen medialem und dorsalem System. Die Hubs stimmen überein mit dem Default Mode Network (DMN), das wir aus rsfMRI der gleichen HCP Teilnehmer erhoben haben.

Es entsteht ein Rechteck mit zwei Doppelschleifen, dorsal-ventral und medial-ventral, die die Längsseiten bilden. Beide Doppelschleifen haben hubs je vorne und hinten, die beide über die kurzen Seiten verbunden sind. Die Hubs sind die vier Ecken und bilden das DMN.

Schlussfolgerungen: Funktionell läßt sich das mediale System der Homöostase (autonome Regulation, Emotionen, Schmerz, episodisches/ autobiographisches Gedächtnis), d. h. der Innenwelt zuordnen und das dorsale System der Außenwelt (Sequenzen in Zeit und Raum über visuelle, auditive, sensorische Rezeptoren oder efferente Signale). Beide sind mit dem ventralen System verbunden für Verstehen (durch Analogien in der Struktur im Abgleich mit dem dorsalen System oder mit der Erinnerung im medialen System).

Die Hubs im Frontallappen und den Hinterlappen konstituieren das DMN. Das DMN integriert Signale von der Außen- und Innenwelt und ist gleichzeitig ein selbst-referentielles System für die Kommunikation mit anderen über Dinge, die nicht das sind, sowie für Vorausschau und Reflektion, unabhängig vom hier und jetzt. Das Modell ist geeignet, klassische neurologische Syndrome neu zu klassifizieren.

Literatur:

1. Goldstein, K. Das Symptom, seine Entstehung und Bedeutung für unsere Auffassung vom Bau und von der Funktion des Nervensystems. *Archiv für Psychiatrie* **1925**, *76*, 84–108.
2. Reisert, M.; Mader, I.; Anastasopoulos, C.; Weigel, M.; Schnell, S.; Kiselev, V. Global Fiber Reconstruction Becomes Practical. *Neuroimage* **2011**, *54* (2), 955–962. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.016>.
3. Weiller, C.; Reisert, M.; Peto, I.; Hennig, J.; Makris, N.; Petrides, M.; Rijntjes, M.; Egger, K. The Ventral Pathway of the Human Brain: A Continuous Association Tract System. *Neuroimage* **2021**, *234*, 117977. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.117977>.

580

Brain networks of cognitive flexibility in humans and mice

Bin Wang^{1,2}, Burkhard Pleger^{1,2}

¹Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ²SFB 874, Bochum, Deutschland

Background: Animals and humans can flexibly adapt their behavior to an ever-changing environment, which largely depends on functions implemented in the prefrontal cortex (PFC). Recent studies in mice (Rikhye et al., 2018) and humans (Wang et al., 2020; Hummos et al., 2022) have demonstrated that the implementation of PFC functions in cognitive flexibility is highly dependent on PFC interactions with the mediodorsal thalamus (MD) and primary sensory cortex (Banerjee et al., 2020; Wang et al., 2023).

Objective: We will present evidence from humans and mice, on (i) how the PFC interacts with the MD to flexibly switch between different decision strategies and, (ii) how PFC signals decision outcomes to sensory cortex to guide adaptive behavior.

Methods and Results: To assess the functional interplay between PFC and MD during flexible decision-making, we used an associative learning task and leveraged Bayesian hierarchical modeling together with nonlinear dynamic causal modeling (DCM) on fMRI data, to test how prior belief-related activity gates the information in the PFC-MD network when

individuals switched their decision strategy from trial to trial. We show that prior belief related responses in ventromedial PFC effectively modulated the interactions within PFC and between PFC and MD. The weaker the prior belief, the weaker was the inhibitory influence on PFC-MD interactions. In our second study, we combined a probabilistic tactile reversal learning task with fMRI to investigate how lateral OFC (lOFC) interacts with the primary somatosensory cortex (S1) to guide flexible tactile learning in humans.

fMRI results revealed that lOFC responded transiently to unexpected reward and error outcomes immediately following reversals, while S1 was persistently engaged during re-learning. Importantly, activity in ipsilateral S1 mirrored the outcomes of behavior during re-learning, which was closely related to top-down 'teaching' signals from lOFC.

Conclusion: We will provide compelling evidence that our findings in humans agree with recent observations in mice, suggesting that continuous interactions between PFC, MD, and S1 implement computations critical for flexible decision-making in both species.

References:

1. Rikhye, R. v., Gilra, A., & Halassa, M. M. (2018). Thalamic regulation of switching between cortical representations enables cognitive flexibility. *Nature Neuroscience*, 21, 1753–1763.
2. Wang, B. A., & Pleger, B. (2020). Confidence in Decision-Making during Probabilistic Tactile Learning Related to Distinct Thalamo-Prefrontal Pathways. *Cerebral Cortex*, 30, 4677–4688.
3. Wang, B. A., Veismann, M., Banerjee, A., & Pleger, B. (2023) Human orbitofrontal cortex signals decision outcomes to sensory cortex during behavioural adaptations. *Nat. Comm.* In press
4. Hummos, A., Wang, B. A., Drammis, S., Halassa, M. M., & Pleger, B. (2022). Thalamic regulation of frontal interactions in human cognitive flexibility. *PLoS Computational Biology*, 18(9), e1010500.
5. Banerjee, A., Parente, G., Teutsch, J., Lewis, C., F. Voigt, F.F., & Helmchen, F. (2020) Value-guided remapping of sensory cortex by lateral orbitofrontal cortex. *Nature*, 585(7824), 245–250.

588

Ansprechraten und Langzeitretention von Intensiver Aphasitherapie bei subakuter und chronischer Aphasie nach Schlaganfall

Cornelius Johannes Werner^{1,2}, on behalf of AG Neurorehabilitation, Dorothea Peitz¹, on behalf of AG Neurorehabilitation, Beate Schumann-Werner^{1,2,3}, on behalf of AG Neurorehabilitation, Katja Hussmann¹, João Pinho¹, Hong Chen¹, Ferdinand C. Binkofski¹, Walter Huber⁴, Klaus Willmes-von Hinkeldey⁴, Stefan Heim^{1,5,6}, Jörg B. Schulz^{1,7}, Bruno Fimm¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Johanniter-Krankenhaus Stendal, Klinik für Neurologie und Geriatrie, Stendal, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e. V. (DZNE), Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung, Magdeburg, Deutschland; ⁴RWTH Aachen University, Neurolinguistik, Aachen, Deutschland; ⁵Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Aachen, Deutschland; ⁶Forschungszentrum Jülich, INM-1, Jülich, Deutschland; ⁷Forschungszentrum Jülich, JARA-BRAIN, Jülich, Deutschland

Hintergrund: Aphasie ist eine verheerende Folge nach Schlaganfall, von der jedes Jahr Millionen von Patienten betroffen sind. Mehrere Studien haben gezeigt, dass intensive Sprech- und Sprachtherapie in der chronischen Phase der Aphasie wirksam ist. Es ist jedoch unklar, ob sich diese Ergebnisse auf klinische Settings und breitere Populationen übertragen lassen, und ob Ansprechraten und Prädiktoren für einen Therapieerfolg auch in der subakuten Phase nach einem Schlaganfall zutreffen.

Ziele: Mit Hilfe der weltweit größten prospektiv erhobenen Single-Center-Kohorte von Personen mit Aphasie (PmA) untersuchten wir die kurzfristigen Behandlungseffekte und die langfristigen Retentionsraten einer intensiven Aphasitherapie in der subakuten und chronischen Phase der Störung.

Fragestellung: Es sollten Responderraten quantifiziert und eine qualitative Beschreibung der Erholungsprofile erreicht werden, dazu eine Quantifizierung der Verlustrate nach einem Jahr und eine Analyse der Prädiktoren für einen Therapieerfolg.

Methoden: Die Daten wurden in der Aachener Aphasiestation in Deutschland zwischen 2003 und 2020 erhoben. Die Aphasie nach Schlaganfall wurde mit dem Aachener Aphasietest (AAT) vor und nach einer 6- bis 7-wöchigen intensiven, störungsspezifischen Therapie (10 Stunden/Woche) beurteilt. Nach mathematischer Adjustierung für Spontanremission bei subakuten Patienten untersuchten wir Therapieeffekte sowohl auf Gruppen- als auch auf individueller Ebene sowohl bei subakuten als auch chronischen PmA.

Die Langzeitstabilität der Therapieeffekte wurde in einer Untergruppe untersucht. Darüber hinaus wurde die Beziehung zwischen Alter bei Symptombeginn, Zeit nach Beginn, Geschlecht, Aphasiesyndrom, Schweregrad der Aphasie, Dosierung der Therapie und dem jeweiligen Therapieergebnis mit multivariablen logistischen Regressionsanalysen untersucht, die nichtlineare Terme und Interaktionen einschlossen.

Ergebnisse: Nach Anwendung von Ausschlusskriterien und Entfernung extremer Ausreißer wurden 448 PmA (29 % weiblich, 18-83 Jahre alt) eingeschlossen. Von diesen zeigte eine deutliche Mehrheit (60 %) statistisch signifikante Verbesserungen nach der Behandlung auf individueller Ebene. Nach Bonferroni-Holm-Korrektur ergaben die Gruppenanalysen signifikante Verbesserungen in allen gemessenen Sprachdomänen. Bei der Nachbeobachtung nach einem Jahr (14 ± 8 Monate) mit einer Untergruppe von $n = 70$ blieben die Therapieerfolge auf Gruppen- und Individualebene bei der großen Mehrheit der PmA (85,7 %) erhalten. Die Zeit nach Schlaganfall, die Therapiedosis und der Schweregrad der Aphasie zu Beginn der Therapie waren Prädiktoren für das unmittelbare Ansprechen auf die Behandlung. Alter und Bildungsgrad spielen keine Rolle. Es wurden keine Interaktionen beobachtet.

Schlussfolgerungen: Anhand eines großen Datensatzes zeigen wir, dass ein störungsspezifisches intensives Therapieprotokoll für Aphasie nach Schlaganfall in der klinischen Routine und auch in Bevölkerungsgruppen, die nicht regelmäßig von Studien erfasst werden, zu erheblichen, individuell relevanten Ansprechraten führt. Die therapeutischen Effekte sind robust, decken alle sprachlichen Domänen ab und bleiben bei der großen Mehrzahl von PmA bis zu einem Jahr erhalten. Diese Daten zeigen, dass ein breites Spektrum von Patienten, von jung bis alt, von subakut bis weit chronisch, erfolgreich und klinisch relevant behandelt werden kann. Dies hat unseres Erachtens Implikationen für die Versorgungspraxis in Deutschland.

619

Diagnostische Nützlichkeit der freien Kappa-Leichtketten bei Schizophrenie

Philipp Gehring¹, Franz Felix Konen^{1,2}, Hannah Maier², Sebastian Schröder², Seda Tuerker², Prof. Dr. Helge Frieling², Stefan Bleich², Alexandra Neyazi^{2,3}, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland;

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Sozialpsychiatrie, Hannover, Deutschland;

³Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Schizophrenie ist eine schwere psychische Erkrankung, die sich sehr heterogen darstellen kann, aber sowohl Positiv- als auch Negativ-Symptomatik aufweist. Es werden Störungen der (frühen) neurokognitiven Entwicklung aber auch neuroinflammatorische Prozesse als betragend zur Pathogenese diskutiert. Bislang gibt es keine Biomarker für die Diagnose und Prognose der Erkrankung.

Ziele: Untersuchung der Nützlichkeit der Kappa freien Leichtketten (KFLC) bei Patienten mit Schizophrenie im Vergleich zu Patienten mit Multipler Sklerose (MS), um die Rolle der KFLC-Konzentrationen bei neuro-psychiatrischen Erkrankungen zu klären.

Fragestellung: Eignen sich die KFLC auch in der Diagnostik neuro-psychiatrischer Erkrankungen wie der Schizophrenie?

Methoden: In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden 35/40 Patienten mit paranoider Schizophrenie (SC) nach Ausschluss möglicher zugrundeliegender neuroinflammatorischer Störungen untersucht. Kappa freie Leichtketten (KFLC) und ein Panel von 21 Zyto- und Chemokinen als Surrogatparameter für Neuroinflammation SC-Patienten und alters- und geschlechtsgematchten Kontrollen (Multiple Sklerose (MS), symptomatische Kontrollen (C); n = 75) bestimmt.

Ergebnisse: Bezüglich der Psychopathologie wies die Mehrheit der SC-Patienten einen depressiven Affekt, Wahnvorstellungen, Halluzinationen, das Fehlen von Ich-Störungen und einen reduzierten psychomotorischen Antrieb auf. SC-Patienten wiesen höhere intrathekal synthetisierte Fraktionen von KFLC auf als C (p=0,0277). Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen KFLC-positiven und -negativen SC-Patienten. Keiner der untersuchten KFLC-Parameter (Liquorkonzentration, intrathekale Fraktion, lokale Synthese) stand im Zusammenhang mit der klinischen Symptomatik/Präsentation, der Krankheitsdauer, der Anzahl der psychotischen Episoden oder dem Ansprechen auf neuroleptische Behandlungsversuche.

Die Untersuchung des Zyto- und Chemokin-Panels zeigte keine Unterschiede zwischen SC und C Patienten. Beim Vergleich von SC-Patienten und MS-Patienten zeigten sich signifikant höhere MCP-1-Konzentrationen (monocyte chemoattractant protein 1) bei SC-Patienten.

Schlussfolgerungen: Die KFLC könnten als diagnostischer Biomarker für die Erkennung einer entzündlichen Untergruppe von SC-Patienten dienen. Zytokinanalysen bringen die Entzündung bei SC-Patienten mit dem myeloischen Zellspektrum in Verbindung.

637

Strukturelle Netzwerkkorrelate thalamischer Aphasien

Anika Stockert¹, Sophia Hormig-Rauber¹, Julian Klingbeil¹, Karl-Titus Hoffmann², Dorothee Saur¹, Max Wawrzyniak¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, *Neuromaging Lab, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland;*

²Universitätsklinikum Leipzig, *Institut für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland*

Hintergrund: Thalamische Läsionen können eine Vielzahl von motorischen, sensiblen und kognitiven Symptomen verursachen. Es wird vermutet, dass Sprachstörungen nach Thalamusläsionen (thalamische Aphasien) durch eine Dysfunktion von thalamokortikalen Netzwerken infolge der fokalen thalamischen Läsion ausgelöst werden. Die genauen Netzwerkmechanismen sind dabei bisher aber nur unvollständig verstanden.

Ziele: Die vorliegende Arbeit zielt auf eine Charakterisierung der bei thalamischen Aphasien betroffenen Hirnnetzwerke auf der Ebene der strukturellen Konnektivität ab.

Methoden: Wir haben Daten von 101 PatientInnen mit thalamischen Hirninfarkten analysiert. Retrospektiv wurde bei allen PatientInnen das Vorliegen einer Sprachstörung erhoben und die Läsionslokalisation basierend auf der klinischen Bildgebung räumlich kartiert. Anschließend wurde mittels probabilistischer DTI-Fasertraktographie basierend auf einem Datensatz von 25 gesunden Probanden voxelbasiert untersucht, welche (thalamokortikalen) Fasertrakte von den individuellen Infarkten der PatientInnen betroffen waren (strukturelles Diskonnektionsmapping).

Es resultierte zunächst eine räumliche Diskonnektionskarte pro PatientIn. In Anlehnung an klassisches voxelbasiertes Läsions-Symptom-Mapping erfolgte schlussendlich der statistische Vergleich der Diskonnektionskarten von PatientInnen mit (n = 17) und ohne (n = 84) thalamischer Aphasie mittels voxelbasiertem Permutationstest.

Ergebnisse: Bei PatientInnen mit Aphasie lag im Vergleich zu PatientInnen ohne Aphasie signifikant (p(FWE) < 0.05 auf Voxel Ebene) häufiger eine Diskonnektion im Bereich der linken vorderen Capsula interna bzw. der vorderen thalamischen Strahlung vor. Eine post-hoc durchgeführte DTI-Traktographie konnte aufzeigen, dass es sich um Fasertrakte handelte, die den linken Thalamus mit dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex verbinden.

Schlussfolgerungen: Die aktuelle Analyse zielte auf die Identifikation spezifischer struktureller thalamokortikaler Netzwerke, deren Dysfunktion mit thalamischer Aphasie verknüpft ist ab. Der identifizierte linke dorsolaterale präfrontale Kortex ist jedoch keine sprachspezifische kortikale Region. Vielmehr handelt es sich um eine Region, die vor allem für die Exekutivfunktionen eine Rolle spielt.

Das Ergebnis unserer Analysen unterstützt also die Hypothese, dass es sich bei thalamischen Sprachstörungen weniger um domänenspezifische 'Aphasien' als vielmehr um den Ausdruck einer domänenübergreifenden (exekutiven) kognitiven Störung handelt. Auch das behaviorale Profil der PatientInnen war gut mit dieser Hypothese vereinbar: die häufigsten sprachbezogenen Symptome bei den untersuchten PatientInnen waren unspezifischer Natur (z. B. Wortfindungsstörungen und rarefizierte Spontansprache).

Kann eine Modulation der präfrontal- limbischen Konnektivität während einer Schmerzstimulation durch emotional-kognitive Parameter vorhergesagt werden?

Tom-Philipp Lenuweit¹, Nils Jannik Heukamp¹, Vera Moliadze¹, Frauke Nees¹

¹Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Christian-Albrechts-Universität, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Bei der Wahrnehmung und Verarbeitung von Schmerzen spielt die Aktivierung verschiedener Hirnareale eine große Rolle. Neben nozizeptiven sind hier auch präfrontale und limbische Areele von Bedeutung. Auffälligkeiten in diesen Areele stehen in Zusammenhang mit der Vulnerabilität für eine Schmerzchronifizierung, die sich im Übergang von subakuten zu chronischen Schmerzen beobachten lässt und damit im Sinne einer Prävention relevante Marker zur Beeinflussung in der 'gesunden' Bevölkerung darstellen können. Hinsichtlich der Veränderung von Gehirnaktivierungsmustern zeigten Studien mittels funktionell-magnetresonanztomographisch gestütztem Neurofeedback (fMRT-NF), dass Personen lernen können, die Aktivierung solcher Hirnareale und deren Konnektivität zu modulieren. Diese Modulation könnte im Bereich der Schmerzverarbeitung wirkungsvoll sein, gelingt bisherigen Studien zufolge jedoch nicht immer. Über mögliche Faktoren, die eine fMRT-NF gestützte Modulation mitbedingen könnten, ist noch wenig bekannt. Hierbei könnten vor allem emotional-kognitive Parameter, die auch bei der Schmerzchronifizierung eine Rolle spielen, entscheidend sein und somit präventive Interventionen informieren.

Ziele: Ziel der aktuellen Studie ist es daher, verschiedene emotional-kognitive Parameter, wie Ängstlichkeit bezüglich Schmerzen, Schmerzkatastrophisierung und repetitives negatives Denken zu identifizieren, die die Konnektivitätsmodulation präfrontal- limbischer Hirnschaltkreise während der Schmerzverarbeitung signifikant präzisieren.

Fragestellung: Haben emotional-kognitiven Parameter einen signifikanten Vorhersagewert auf die Modulierbarkeit präfrontal- limbischer Konnektivität während einer Schmerzstimulation mittels fMRT-NF?

Methoden: Gesunde Proband:innen trainierten die bidirektionale Regulation der dynamischen funktionellen Konnektivität des dorsolateralen-präfrontalen Kortex mit der Amygdala an 4 aufeinander folgenden Tagen. Die Studienteilnehmer:innen regulierten das Feedbacksignal mit einer frei gewählten Gedankentechnik abwechselnd hoch oder herunter, während ein elektrischer Schmerzstimulus appliziert wurde. Die dynamische Konnektivität wurde als Sliding-Window-Pearson-Korrelation berechnet und als sich nach oben oder unten bewegendes Ball präsentiert. Nach der vierten Trainingssession fand ein Transfer-Run statt, bei dem die Regulation durch die Versuchspersonen ohne Feedback erfolgte. Der Median der dynamischen funktionellen Konnektivität, während der Regulationsphasen dieses Transfer-Runs wurden als Grad der Modulierbarkeit der Konnektivität zwischen dorsolateral-präfrontalem Cortex und Amygdala gewertet.

Vor Trainingsbeginn bearbeiteten die Proband:innen den Fear of Pain Questionnaire (FPQ), zur Messung der Ängstlichkeit bezüglich Schmerzen, die Pain Catastrophizing Scale (PCS), zur Messung der Schmerzkatastrophisierung und den Perseverative Thinking Questionnaire (PTQ), zur Messung repetitiven negativen Denkens.

Für die emotional-kognitiven Parameter wurde mit dem Computerprogramm R eine lineare Regression in einem ersten Teil der Stichprobe (N=16; Alter: Mittelwert=29,0; Standardabweichung=±10,48; männlich=3; weiblich=13) berechnet, um ihren Vorhersagewert auf den Trainingserfolg zu prüfen.

Ergebnisse: Es zeigte sich, dass Schmerzkatastrophisierung ($b=0,57$; $t=2,592$; $p=0,021$) signifikant positiv mit der Modulation präfrontal- limbischen Aktivierungsmuster in Zusammenhang steht. Ängstlichkeit bezüglich Schmerzen ($b=0,28$; $t=1,096$; $p=0,291$) und repetitives negatives Denken ($b=0,42$; $t=1,711$; $p=0,109$) hatten keinen signifikanten Vorhersagewert.

Schlussfolgerungen: Personen, die eine hohe Schmerzkatastrophisierung aufweisen, scheinen auf ein präfrontal-limbisches fMRT-NF-Training besonders anzusprechen. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass aufgrund der erhöhten Schmerzchronifizierung Veränderungen in der präfrontal-limbischen Konnektivität vorliegen und diese dann sensitiv auf eine Modulation ansprechen. Die Schmerzkatastrophisierung, als bekannter Risikofaktor für chronische Schmerzen, scheint ein Indikator für einen präventiven Einsatz von fMRT-NF bei noch nicht unter chronischen Schmerzen leidenden Personen zu sein.

270

Kann man den Schmerz von den Augen ablesen?

Janika Kraftthöfer¹ Deutschland, Sophie-Charlotte Fabig¹, Ralf Baron¹, Janne Gierthmuehlen²

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Neurologie, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland; ²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Schmerztherapie, Interdisziplinäre Schmerz- und Palliativambulanz, Kiel, Deutschland

Hintergrund: Das Schmerzempfinden wird durch verschiedene Faktoren moduliert. So führt beispielsweise ein schmerzhafter Reiz zur Aktivierung des autonomen Nervensystems, welches in der Folge Strukturen des endogenen absteigenden schmerzhemmenden Systems wie z. B. das Periaquäduktale Grau (PAG), mehrere Bereiche des Thalamus, der Pons und in der Medulla aktiviert (Bennaroch, 2006), was durch Schmerzmodulation zum bekannten Phänomen 'Schmerz hemmt Schmerz' (Damien et al., 2018) führt.

So konnten mehrere Studien bereits eine Assoziation zwischen einem hohen Blutdruck als Ausdruck einer starken Sympathikusaktivität und dem Auftreten einer Hypoalgesie zeigen (Dayan et al., 2017). Die endogene Schmerzhemmung kann klinisch indirekt durch die sogenannte konditionierte Schmerzmodulation (CPM) untersucht werden. Der CPM-Effekt beschreibt hierbei die durch den konditionierten Stimulus ausgelösten Veränderungen der Schmerzreaktion auf den Teststimulus (Damien et al., 2018).

Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt zu einer Mydriasis der Pupille. Da das PAG am Sympathikus-assoziierten Kreislauf der Pupillenreaktion beteiligt ist, stellt sich die Frage, ob die Sympathikusaktivität der Pupille quantifiziert werden kann und ob sich der Effekt der endogenen Schmerzhemmung in dieser widerspiegelt.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob ein Zusammenhang der konditionierten Schmerzmodulation und der Pupillometrie besteht.

Fragestellung: Kann eine durch eine Schmerzmodulation ausgelöste veränderte Aktivierung des Sympathikus klinisch durch die Pupillometrie erfasst werden?

Methoden: 42 gesunde Proband:innen (Gierthmühlen et al., 2015), aufgeteilt in zwei Altersgruppen (18-29 Jahre und 30-40 Jahre), wurden rekrutiert. Der CPM-Effekt sowie die Pupillenreaktion wurden mit Hilfe eines Pupillometrieegerätes (AlgiScan, IDMED, Frankreich) untersucht. Die Grenze für einen guten CPM-Effekt wurde auf Werte < 0 % festgelegt (Nahman-Averbuch et al., 2016). Daraufhin wurden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzgl. der Korrelation mit den weiteren erhobenen Messdaten analysiert. Die Sympathikusaktivität der Pupillenreaktion wurde durch die Varianz der Pupille, d. h. die Abweichung vom Basisdurchmesser während der CPM-Messung in Prozent im Vergleich zur Varianz in Prozent bei einer dreißigsekündigen Messung im Hellen ohne jeglichen Reiz definiert.

Ergebnisse: Bei alleiniger schmerzhafter Hitzeapplikation war eine hohe Varianz der Pupillenreaktion zu erkennen ($15,53 \pm 11,37$ %), ähnlich verhält es sich mit der gemessenen Varianz bei Applikation von schmerzhaften elektrischen Reizen ($14,55 \pm 7,81$ %). Anhand des Medians der Varianz bei alleiniger Hitzeapplikation wurden Gruppen mit hoher bzw. niedriger Varianz gebildet. Die Gruppe mit hoher Varianz zeigte signifikant höhere Schmerzbewertungen der Hitze (Mann-Whitney-U-Test: $p = 0,032$). Die Varianz während der konditionierten Schmerzmodulation war im Vergleich zur alleinigen Hitzeapplikation durchschnittlich um 23,12 % ($15,53 \pm 11,37$ % vs. $11,94 \pm 7,69$ %, $p = 0,024$) niedriger.

Schlussfolgerungen: Proband:innen mit einer höheren Schmerzbewertung zeigten eine stärkere Varianz in der Pupillometrie, entsprechend einer höheren Sympathikusaktivierung. Die durch die CPM-Testung verursachte Schmerzreduktion spiegelte sich in einer Abnahme der Varianz wider. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Pupillometrie als objektiver Parameter der üblicherweise individuellen Schmerzbewertung herangezogen werden kann.

272

Neuropathischer Juckreiz bei Multipler Sklerose?

Livia Steenken¹, Panoraia Baka¹, Frank Birklein¹

¹Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Neurologie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Eine periphere Nervenschädigung (z. B. bei einer Polyneuropathie (PNP) oder eines brachioradialen Pruritus) oder selten auch zentrale Läsionen (z. B. intramedulläre Tumore) können neben neuropathischen Schmerzen auch Juckreiz auslösen. Circa 50 % der Patienten mit Multipler Sklerose (MS) haben auch neuropathische Schmerzen. Allerdings ist bislang nur wenig über die Prävalenz, die Charakteristika und die Ursachen von Juckreiz bei der MS bekannt. Bis vor kurzem ging man davon aus, dass nur 4,5 % der MS-Patienten an Juckreiz leiden.

Ziele und Fragestellung: Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Prävalenz von chronischen Juckreiz bei MS zu untersuchen. Es wird untersucht inwiefern neuropathische Schmerzen und Juckreiz zusammenhängen. Die Juckreiz-Charakteristika sollen mit Daten von Patienten/innen mit neuropathischem Juckreiz peripherer Ätiologie (PNP inkl. small fiber Neuropathien) und Patienten/innen mit Juckreiz im Rahmen einer dermatologischen Erkrankung (atopischer Dermatitis) verglichen werden, um mögliche Gemeinsamkeiten oder Unterschiede herauszuarbeiten.

Methoden: Es wurden 99 Patient/innen (Alter: $39,7 \pm 11,8$ Jahre; 67 Frauen und 32 Männer) mit Multipler Sklerose (75 mit schubförmiger, 16 mit primär progredienter und 8 mit sekundär progredienter Verlaufsform; EDSS $2,2 \pm 1,9$) der Entzündungsambulanz der Uniklinik Mainz rekrutiert. Der Juckreiz und seine Qualitäten wurde anhand des Münsteraner Neuro-Derm-Fragebogens erfasst. Zur Erfassung der Schmerzen wurde der 'Brief Pain Inventory' (BPI) - und der 'Neuropathic Pain Symptom Inventory' (NPSI) - Fragebogen verwendet.

Die Schmerzen wurden anhand eines modifizierten Diskriminanz-Scores des NPSI als 'neuropathische Schmerzen' und 'nicht-neuropathische Schmerzen' klassifiziert. In früheren Studien der Arbeitsgruppe wurde der Neuro-Derm-Fragebogen bereits bei PNP Patienten/innen und Patienten/innen mit atopischer Dermatitis (AD) erhoben. Die Ergebnisse wurden miteinander verglichen.

Ergebnisse: 34 % der rekrutierten Patienten/innen gaben Juckreiz in den letzten 6 Wochen an. Der durchschnittliche Juckreiz der letzten 24h dieser Patienten/innen betrug $2,6 \pm 3,1$ (auf einer numerischen Rating Skala von 0-10). Patienten/innen mit Juckreiz hatten häufiger neuropathische Schmerzen als Patienten/innen ohne Juckreiz (Pearson-Chi-Quadrat-Test: $p < 0,001$). Am häufigsten waren die Unterschenkel betroffen. Die Lokalisation ähnelte dem distal symmetrischen Verteilungsmuster von Juckreiz bei PNP-Patient/innen (siehe Abbildung 1).

Die Juckreizqualitäten wurden am häufigsten als 'oberflächlich lokalisiert' (65 %) und „kribbelnd“ (65 %) beschrieben. Dies deckt sich ebenfalls mit den Angaben der PNP-Patient/innen. Unter der Annahme, dass es sich hierbei um ein distinktes neuropathisches Muster handelt sollen die Qualitäten außerdem mit den Angaben von Patienten mit atopischer Dermatitis verglichen werden. Die Auswertung ist zum jetzigen Zeitpunkt allerdings noch ausstehend.

Schlussfolgerungen: Chronischer Juckreiz tritt bei MS sehr viel öfter auf als bis vor Kurzem angenommen (anstatt 4,5 % in dieser Stichprobe 34 %). MS-Patient/innen mit Juckreiz haben häufig auch neuropathische Schmerzen. Lokalisation und Charakteristika des Juckreizes ähneln dem von PNP Patient/innen. Wir halten daher eine peripher neuropathische Genese zumindest für möglich.

Gefördert durch die DFG, PruSearch, TP4

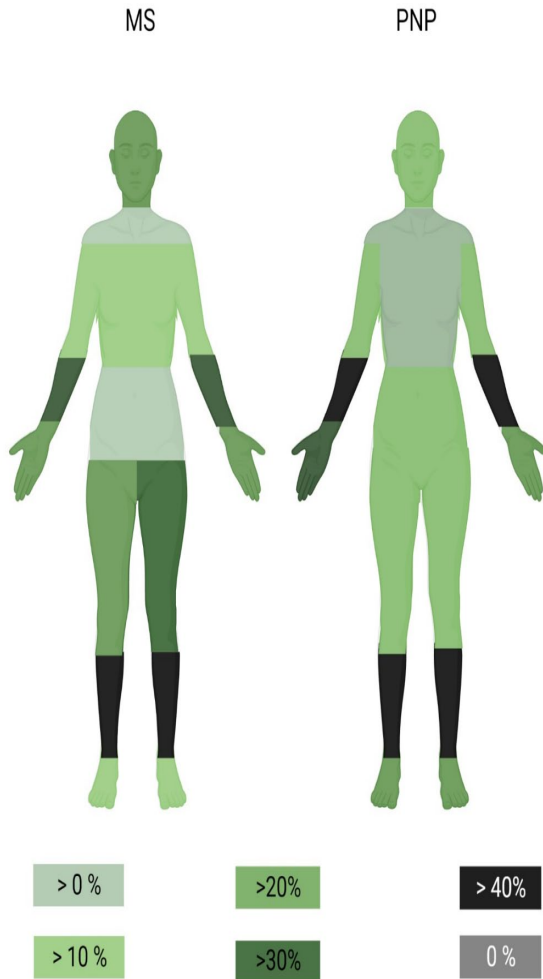


Abbildung 1: Häufigkeiten des Symptoms 'Juckreiz' an verschiedenen Körperregionen bei Patient/innen mit Multipler Sklerose (MS) und Patient/innen einer Polyneuropathie (PNP). Grafik erstellt mit Biorender.com.

Einfluss der Behandlung mit Erenumab auf die Lebensqualität von Migränepatient*innen: Ergebnisse der APOLLON-Studie

Hartmut Göbel¹, Mirja Koch², Cordula Weiß³

¹Schmerzklinik Kiel, Kiel, Deutschland; ²Novartis AG, Basel, Schweiz; ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: Der monoklonale Antikörper Erenumab ist ein von der EMA und der FDA zugelassenes Medikament mit Wirkung über den CGRP-Signalweg, das zur Prävention von episodischer und chronischer Migräne entwickelt wurde. Deutsche und internationale Studien haben bereits gezeigt, dass Erenumab wirksam zur Vorbeugung von Migräne ist. Internationale Daten bestätigen das langfristige Sicherheitsprofil zusätzlich. Deutsche Langzeitdaten zur Behandlung mit Erenumab sind jedoch bisher begrenzt. In der APOLLON Studie werden daher Daten zur langfristigen Sicherheit und Verträglichkeit bei Migränepatient*innen in Deutschland untersucht.

Methoden: APOLLON ist eine 128-wöchige offene Studie zur Behandlung von Migränepatient*innen mit Erenumab, die zuvor an einer direkten Vergleichsstudie zwischen Erenumab und Topiramat teilgenommen hatten (NCT03828539). Die Patient*innen durften die Behandlung nach 12 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit Erenumab unterbrechen (Medikamentenurlaub). Während der gesamten Studie wurden die Fragebögen TSQM-II und HIT-6 ausgefüllt. Monatliche Migränetage wurden im Zusammenhang mit dem Medikamentenurlaub erhoben.

Ergebnisse: Zwischenanalyse (n=386, durchschnittliche Einnahmezeit von Erenumab 93,8 Wochen ohne Medikamentenurlaub) zeigte, dass die Zufriedenheit mit der Behandlung im Verlauf der Studie in allen beobachteten Bereichen zunahm: Einfachheit der Therapie, Effektivität, allgemeine Zufriedenheit und Nebenwirkungen. Die HIT-6-Daten zeigten innerhalb der ersten 24 Wochen eine Verbesserung um mehr als 5 Punkte. Die Ergebnisse werden durch die endgültigen Daten nach Ende der Studie (März 2023) vervollständigt.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse liefern zusätzliche Daten zur Verträglichkeit und zum Einfluss auf die Lebensqualität von mit Erenumab behandelten Migränepatient*innen in Deutschland und tragen damit zum Verständnis der Migräneprophylaxe mit monoklonalen Antikörpern bei.

Unterbrechung der Migräneprophylaxe mit Erenumab: finale Ergebnisse der APOLLON Studie

Hartmut Göbel¹, Mirja Koch², Cordula Weiß³

¹Schmerzklinik Kiel, Kiel, Deutschland; ²Novartis AG, Basel, Schweiz; ³Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Hintergrund: Der monoklonale Antikörper Erenumab ist ein den CGRP-Signalweg hemmender Wirkstoff, der zur Vorbeugung von episodischer und chronischer Migräne entwickelt wurde. In einer kürzlich erfolgten Aktualisierung der EHF-Leitlinie zum Einsatz monoklonaler Antikörper wird empfohlen, die Behandlung nach 12 bis 18 Monaten zu unterbrechen. Über die Auswirkungen des Therapieabbruchs oder der Therapieunterbrechung gibt es jedoch nur wenige Daten. Ziel der APOLLON-Studie ist es, die Analyse der Bedeutung einer Therapieunterbrechung bei Patient*innen, die mit Erenumab behandelt werden.

Methoden: Teilnehmer*innen der 128-wöchigen offenen APOLLON-Studie, in der die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit von Erenumab bei 701 Migräne-Patient*innen in Deutschland untersucht wurde, durften nach 12 Wochen kontinuierlicher Behandlung mit Erenumab diese unterbrechen.

Die Auswirkungen des Behandlungsabbruchs auf die monatlichen Migränetage (MMD) wurden 4 Wochen vor, während und 12 Wochen nach der Unterbrechung untersucht.

Ergebnisse: Die abschließende Analyse der Studie enthält Einzelheiten über die Zeit der Therapiepause und die Auswirkungen der Unterbrechung auf die MMD der jeweiligen Patient*innen. Die Behandlungsunterbrechung belief sich auf etwa 107 Tage (Median). Mehr als die Hälfte der Patient*innen nahm die Behandlung nach der Unterbrechung wieder auf, wobei ein Großteil zu der vorherigen Dosis zurückkehrte.

Zu Beginn der Therapiepause lag der Durchschnittswert der MMD bei $4,2 \pm 2,9$ Tagen. Während der Unterbrechung stieg die Anzahl der MMD innerhalb von zwei Monaten auf $7,2 \pm 5,7$ MMD, sank jedoch nach Wiederaufnahme der Therapie ebenfalls innerhalb von zwei Monaten wieder auf $4,5 \pm 2,7$ MMD.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse geben Aufschluss über das Ansprechen der Patient*innen nach dem Absetzen und der anschließenden Wiederaufnahme der Erenumab-Behandlung und können somit die aktuellen Leitlinien für die Behandlung von Migräne mit dem monoklonalen Antikörper Erenumab ergänzen.

313

Genotyp-Phänotyp-Spektrum idiopathischer Small Fiber Neuropathien mit Augenmerk auf neuropathische Schmerzen.

Noortje W. M. van den Braak¹, Christina Dumke¹, Regina Broschwitz¹, Greta Peschke¹, Andrea Maier¹, Jörg B. Schulz¹, Annegret Quade², Martin Häusler², Annette Lischka³, Katja Eggermann³, Ingo Kurth³, Angelika Lampert⁴, Roman Rolke⁵, Maike Dohrn¹

¹Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Klinik für Pädiatrie, Sektion Neuropädiatrie, Aachen, Deutschland; ³Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Institut für Humangenetik und Genommedizin, Aachen, Deutschland; ⁴Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Institut für Physiologie, Aachen, Deutschland; ⁵Medizinische Fakultät der RWTH Aachen, Klinik für Palliativmedizin, Aachen, Deutschland

Hintergrund: Small Fiber Neuropathien (SFN) sind ätiologisch heterogen und oft idiopathisch. Führende Symptome sind neuropathische Schmerzen, sensible und autonome Störungen. Ursächlich ist eine Dysfunktion und/oder Degeneration der kleinen A-delta und C-Fasern. *Gain-of-function*-Mutationen in Genen, die für spannungsabhängige Natriumkanäle kodieren, sind mit neuropathischen Schmerzsyndromen assoziiert.

Ziele: Das Z-Projekt stellt den klinischen Teil des Sodium Channel Netzwerk Aachen dar. Ziel dieser Beobachtungs- und Registerstudie ist die detaillierte klinische und genetische Charakterisierung idiopathischer Schmerzsyndrome.

Fragestellungen: Was ist das Genotyp-Phänotypspektrum ätiologisch ungeklärter oder genetischer SFN? Welche (Schmerz)Therapien werden gegeben? Gibt es bisher noch unbekannte Gene, die ebenfalls mit einer SFN assoziiert sein könnten? Gibt es klinische und/oder genetische Korrelationen zwischen Dysfunktion versus Degeneration der kleinen epidermalen Nervenfasern?

Methoden: Patient*innen mit idiopathischer/familiärer SFN erhielten Schmerzanamnese, PainDETECT, klinische Untersuchung, Elektroneurographie, Quantitativ Sensorische Testung (QST), Riechtests, Sudoscan, Labordiagnostik und whole-exome sequencing. Hautbiopsien dienten der Quantifizierung epidermaler Nervenfaserdichten.

Ergebnisse: Seit Mai 2020 konnten 218 Erwachsene (♀:♂=70 %:30 %), (Durchschnitt 43, 18-76 Jahre) und 29 Kinder mit einer ätiologisch ungeklärten SFN eingeschlossen werden. In vielen Fällen zeigte sich eine erhebliche Diagnoseverzögerung (Durchschnitt 6, Median 3, Range 0-63 Jahre), welche positiv korrelierte mit dem Patient*innenalter ($P=0,31$, $p < 0,001$).

Neuropathische Schmerzen waren das Leitsymptom bei 95 % der Patient*innen, oft begleitet von autonomen Symptomen (89 %). Nur 17 % beschrieben den Schmerzcharakter nicht als brennend. Die meisten (82 %) charakterisierten den Schmerz zusätzlich als stechend, nadelartig und/oder durchbohrend. Die Schmerzintensität, gemessen sowohl durch die 4-Wochen-NRS als auch den PainDETECT-Punktwert, korrelierte positiv mit der Krankheitsdauer ($p=0,0238$, $p=0,0108$). Eine spezifische Therapie neuropathischer Schmerzen bestand in 92/200 (46 %). 21 % der Patient*innen nah-

men zum Vorstellungszeitpunkt gar keine Schmerzmedikation ein, gaben dabei aber eine Durchschnitts-4-Wochen-NRS von 6 (Range 0-10, Median 7) an. Sensible Plus- und Minussymptome fanden sich wie auch die Schmerzen vor allem distal betont, kamen aber in allen Körperregionen vor. Anamnestisch berichteten 40 Patient*innen ein verändertes Schwitzen (8 Abnahme, 32 Zunahme). In der elektrochemischen Hautimpedanzmessung wurde bei 13 klinisch Betroffenen und 19 Asymptomatischen eine sudomotorische Dysfunktion bestätigt.

Bei 148/199 (74 %) der Patient*innen konnte mittels Hautbiopsie eine reduzierte intraepidermale Nervenfaserdichte festgestellt werden. 131/159 (82 %) Patient*innen boten eine A-delta- und/oder C-Faser Dysfunktion in der QST. 61/159 (38 %) Patient*innen mit unauffälligen Elektroneurographien der Beinerven hatten dennoch Zeichen einer A-beta-Faser Dysfunktion. Eine positive Familienanamnese bestand anamnestisch bei 53 Patient*innen. Zur Untersuchung des Genotypspektrums wurden bisher 196 Patient*innen exomsequenziert (work in progress). In 14 % fanden wir eine seltene oder sehr seltene Variante in einem der SCN-Gene (8x *SCN9A*, 6x *SCN10A* und 5x *SCN11A*). Die Pathogenität dieser Veränderungen wird derzeit evaluiert.

Schlussfolgerungen: Small Fiber Neuropathien sind heterogen und für Betroffene äußerst belastend. Neuropathische Schmerzen, meistens als brennend beschrieben, sind oft das Leitsymptom. Die aktuelle Behandlung ist symptomgerichtet und wird uneinheitlich durchgeführt und angenommen. Unsere Untersuchungen sollen dazu beitragen, das Phänotypspektrum idiopathischer SFN besser zu verstehen (Subklassifizierung) und genetische Ursachen zu finden, sodass zukünftig individuelle schmerztherapeutische Empfehlungen und Prognoseabschätzungen möglich sind. Unser Register dient als Rekrutierungsbasis für verschiedene klinische (z. B. Mikroneurographie, fMRT-Studien) und experimentelle (z. B. iPSCs, AI-basierte Analyse von wearables bei der Schmerzbewertung) Forschungsprojekte.

325

Fremanezumab Effectiveness and Tolerability in Clinical Routine: Interim Real-World-Data of the Observational FINESSE Study

Andreas Straube¹, Gregor Brössner², Charly Gaul³, Xenia Hamann⁴, Torsten Kraya^{5,6}, Lars Neeb^{7,8}

¹University Hospital LMU Munich, Department of Neurology, Munich, Deutschland; ²Innsbruck Medical University, Department of Neurology, Innsbruck, Österreich; ³Headache Center Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴Teva GmbH, Ulm, Deutschland; ⁵Hospital Sankt Georg Leipzig gGmbH, Department of Neurology, Leipzig, Deutschland; ⁶University Hospital Halle, Department of Neurology, Headache Center, Halle, Deutschland; ⁷Helios Global Health Berlin, Berlin, Deutschland; ⁸Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology, Berlin, Deutschland

Background: Efficacy and safety of fremanezumab, a humanized monoclonal antibody that selectively targets calcitonin gene-related peptide (CGRP), has been demonstrated in randomized controlled trials (RCTs) for both episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM). Data on fremanezumab effectiveness and tolerability particularly in real-world clinical practice are needed to complement clinical trial data.

Objectives: The non-interventional FINESSE study aims to evaluate effectiveness and tolerability of fremanezumab administered in adult migraine patients (EM or CM) as part of their routine disease management. Current interim results are reported here (cut-off 31-Jan-2023).

Methods: FINESSE is an ongoing multicentre (Germany, Austria), prospective, observational study in adults with EM or CM in a real-world setting. Fremanezumab effectiveness is assessed during a 24-month observation period. Primary endpoint is the proportion of patients reaching ≥ 50 % reduction in the average number of monthly migraine days (MMD) over 6 months, post-initial dose. Further key outcome measures include monthly average number of migraine days, disability scores (MIDAS, Migraine Disability Assessment; HIT-6, Six-Item Headache Impact Test) and use of concomitant acute medication. Safety data is obtained based on the documentation of adverse events reported in routine clinical practice.

Results: 926 patients were considered in the full analysis set of this interim evaluation (89.3 % female; 45.6 ± 12.4 years of age; EM: 56.5 %, CM: 43.5 %). Of 826 patients (intention-to-treat analysis), 53.8 % achieved a MMD reduction of ≥ 50 % during the 6-month period after the first dose of fremanezumab (EM: 58.4 %, CM: 47.4 %). Table 1 depicts effectiveness data for months 6 and 12.

≥ 50 % MMD reduction over 6 months (N=826)		444 (53.8 %)
EM (N=474)		277 (58.4 %)
CM (N=352)		167 (47.4 %)
Monthly average number of migraine days	Baseline (N=926)	12.6 ± 6.0
	Month 6 (N=712)	5.3 ± 5.5
	Month 12 (N=484)	5.0 ± 4.8
MIDAS	Baseline (N=545)	75.2 ± 63.9
	Month 6 (N=500)	32.0 ± 42.3
	Month 12 (N=296)	27.3 ± 37.2
HIT-6	Baseline (N=581)	65.9 ± 4.7
	Month 6 (N=510)	57.2 ± 8.4
	Month 12 (N=303)	57.0 ± 8.5
Days with acute medication use	Baseline (N=901)	9.6 ± 5.1
	Month 6 (N=712)	3.7 ± 4.0
	Month 12 (N=484)	3.7 ± 3.6

Table 1: Effectiveness (missing data omitted)

Of 1076 patients included in the safety analysis set (received at least one dose of fremanezumab), 523 patients (48.6 %) reported any adverse event up to the day of data cut-off. Reactions at the injection site were reported by 186 patients (17.3 %) and thus represented the most commonly experienced event, followed by COVID-19 (15.8 %, N=170), drug ineffective (12.1 %, N=130), and constipation in low number of 2.9 % (N=31).

Conclusions: 53.8 % of the patients included in this interim analysis achieved the primary endpoint. The current results of the FINESSE study substantiate the continuous clinically meaningful reduction in MMD, and the sustained decrease in disability and acute medication use. Presented real-world-data on tolerability are in line with the expected favourable safety profile of fremanezumab demonstrated in the pivotal studies. The observational period is still ongoing and results from later analyses will provide further information.

Die Rolle des glymphatischen Systems bei der Entstehung von Vasospasmen und chronischen Kopfschmerzen nach einer Subarachnoidalblutung

Johanna Rümenapp¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie, Kiel, Deutschland

Hintergrund: PatientInnen mit atraumatischer Subarachnoidalblutung (SAB) haben eine sehr hohe Mortalitätsrate und leiden oft unter einer dauerhaften Beeinträchtigung der Hirnfunktionen. Bei den PatientInnen, die die initiale Phase einer Aneurysmablutung überleben, treten in ca. 70 % Vasospasmen auf, welche die Prognose der betroffenen PatientInnen drastisch verschlechtern, da sie mit einer verspäteten cerebralen Ischämie (VCI) einhergehen können. Im langfristigen Verlauf treten bei 30 - 40 % der SAB-PatientInnen chronische Kopfschmerzen auf. Pathogenetisch wird hier eine Hyperreagibilität der Gefäße diskutiert, ähnlich wie beim Reversiblen Vasokonstriktionssyndrom.

In den letzten Jahren hat das glymphatische System des Hirns immer mehr Aufmerksamkeit erlangt. Bei zahlreichen neurodegenerativen, neuroinflammatorischen und auch traumatischen Krankheitsbildern wurde gezeigt, wie wichtig die säubernde Funktion dieses Systems ist. Der Transport der Glymphie (durch Gliazellen vermittelter Lymphfluss) erfolgt entlang der periarteriellen Räume. Aquaporin-4 (Aqp-4) vermittelt erfolgt der Transport der Glymphie in das Hirnparenchym, wo mittels Konvektion und Diffusion der Abtransport von Makromolekülen (beispielsweise Amyloid- β) gefördert wird. Wiederum über Aqp-4 erfolgt der Übergang in die perivenösen Räume, von wo aus die Glymphie über meningeale Lymphgefäße sowie entlang der Hirnnerven zu den tiefen cervikalen Lymphknoten abtransportiert wird.

Ziele: Diese Studie soll einen potenziellen Zusammenhang von blutungsbedingten Veränderungen des glymphatischen Flusses und einer Hyperreagibilität der Gefäße mit Auftreten von Vasospasmen und/ oder posthämorrhagischen chronischen Kopfschmerzen untersuchen.

Fragestellung: Gibt es interindividuelle Unterschiede im glymphatischen Fluss? Inwiefern wird das glymphatische System durch eine SAB beeinträchtigt und kann ein verminderter glymphatischer Fluss zur Entstehung von posthämorrhagischen Komplikationen beitragen?

Methoden: Es werden PatientInnen, welche in der Vergangenheit eine SAB erlitten haben mit gesunden KontrollprobandInnen verglichen. Der glymphatische Fluss wird mittels unterschiedlicher MR-Bildgebung dargestellt (u.a. Diffusion-Tensor-Imaging along the perivascular spaces (DTI-ALPS) und T2-Sequenzen zur Beurteilung der Weite der perivaskulären Räume). Außerdem werden zur Evaluation von Kopfschmerzen, eventueller kognitiver Einschränkungen und möglicher Einschränkungen der Lebensqualität verschiedene Fragebögen durchgeführt (MOCA, PSQI, DSF, Kieler Kopfschmerzfragebogen). Zusätzlich werden bei den SAB-PatientInnen retrospektiv anhand der Krankenakte Informationen zum Auftreten/ Nichtauftreten posthämorrhagischer Vasospasmen erhoben.

Ergebnisse: Der DTI-ALPS zur Berechnung des glymphatischen Flusses wurde anhand von gesunden Probanden etabliert und die Studie befindet sich aktuell in der Durchführung. Zum Zeitpunkt des Kongresses werden erste Ergebnisse vorliegen.

Schlussfolgerungen: Das glymphatische System ist von großer Bedeutung für die einwandfreie Funktion des Gehirns. Eine Beeinträchtigung dieses Flüssigkeitssystems kann weitreichende Folgen haben, dies wurde bereits insbesondere bei neurodegenerativen Erkrankungen, aber auch bei traumatischen, inflammatorischen und ischämischen Ereignissen gezeigt. Sollte sich eine Beeinträchtigung des glymphatischen Systems durch eine SAB bestätigen, so könnte dies zu einem besseren Verständnis der Pathophysiologie posthämorrhagischer Komplikationen beitragen und den Weg für neue Therapieansätze eröffnen.

366

Responder Rates With Eptinezumab Over 24 Weeks in Patients With Prior Migraine Preventive Treatment Failures

Ashina Messoud¹, Richard B. Lipton², Jessica Ailani³, Jan Versijpt⁴, Simona Sacco⁵, Dimos D. Mitsikostas⁶, Lasse Bräcker⁷, Cecilie Laurberg Christoffersen⁸, Bjørn Sperling⁹, Anders Ettrup⁸

¹Danish Headache Center, Rigshospitalet Glostrup, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, United States; ³Department of Neurology, Georgetown University Hospital, Washington, DC, United States; ⁴Vrije Universiteit Brussel (VUB), Universitair Ziekenhuis Brussel (UZ Brussel), Department of Neurology, Brussels, Belgium; ⁵Department of Biotechnological and Clinical Sciences, University of L'Aquila, L'Aquila, Italy; ⁶1st Department of Neurology, Aeginition Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; ⁷Lundbeck GmbH, Hamburg, Deutschland; ⁸H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark

Background: Eptinezumab is an intravenous anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody approved for preventive treatment of migraine. In the DELIVER study, eptinezumab treatment resulted in greater reductions than placebo in monthly migraine days (MMDs).

Objective: To report the consistency of response to eptinezumab and potential for response in initial non-responders in patients with prior preventive treatment failures.

Design/Methods: DELIVER (NCT04418765) randomized adults with episodic or chronic migraine and 2-4 prior preventive treatment failures to infusion with eptinezumab 100mg, 300mg, or placebo every 12 weeks. Migraine responder rates (MRRs) of $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, and $\geq 75\%$ over Weeks 1-12 and 13-24, MRRs over 4-week intervals, and the percentage of initial non-responders (Weeks 1-12) achieving response to their second infusion (Weeks 13-24) were calculated. MRRs are calculated as an average percentage change from baseline in MMDs over the specified interval.

Results: The full analysis set included 890 patients (100mg, n=299; 300mg, n=293; placebo, n=298). Between Weeks 1-12 and 13-24, respectively, $\geq 30\%$ MRRs increased from 65.9% to 70.4% (100mg), from 71.0% to 74.5% (300mg), versus 36.9% to 43.1% (placebo; $P < 0.0001$ for both doses/timepoints vs placebo). The $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, and $\geq 75\%$ MRRs were generally maintained or further increased over the 24-week period, with further numerical increases in responder rates observed after the second eptinezumab infusion. Across treatment groups, response over Weeks 1-12 was generally maintained over Weeks 13-24; however, of patients with $< 30\%$ response over Weeks 1-12, 34.7% (100mg), 30.4% (300mg), vs 21.1% (placebo) achieved $\geq 30\%$ response over Weeks 13-24, and 16.8% (100mg), 15.2% (300mg), vs 6.5% (placebo) achieved $\geq 50\%$ response.

Conclusions: Across MRR thresholds, most patients who responded to eptinezumab during Weeks 1-12 maintained response during Weeks 13-24, with responder rates further increasing from the first to the second infusion. Approximately one-third of initial non-responders became responders after their second infusion.

Small Fiber Neuropathie: Reduzierte Nervenfaserdichte bei zusätzlichem Vorliegen eines Sjögren Syndroms

Tabea Seeliger¹, Henrike Neelke Dreyer¹, Janna Margaretha Siemer¹, Lena Böning¹, Stefan Gingele¹, Maike Dohrn², Nils Kristian Prenzler³, Diana Ernst⁴, Torsten Witte⁴, Thomas Skripuletz¹

¹MHH, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ³MHH, Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Hannover, Deutschland; ⁴MHH, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Small Fiber Neuropathie (SFN) ist charakterisiert durch Fehlfunktion und/oder Degeneration der kleinsten Nervenfasern mit neuropathischen Schmerzen als Leitsymptom und einer damit häufig verbundenen Reduktion der Lebensqualität. Das Sjögren-Syndrom stellt als autoimmune Systemerkrankung eine potenziell behandelbare Ursache dar.

Ziele: Klinische und paraklinische Charakterisierung von Patient*innen mit SFN und zusätzlich vorliegendem Sjögren-Syndrom im frühen Krankheitsverlauf, frühere Krankheitsdetektion und damit auch ein frühzeitig adäquates therapeutisches Management

Fragestellung: Welche klinischen Charakteristika unterscheiden sich frühzeitig im Krankheitsverlauf bei SFN-Patient*innen mit und ohne zusätzlich vorliegendes Sjögren Syndrom?

Methoden: Es erfolgte die retrospektive Aufarbeitung von 97 SFN-Patient*innen [diagnostiziert nach den Diagnostischen SFN-Kriterien nach Devigili et al. 2008 und Freeman et al. 2020] im Hinblick auf das Vorliegen eines Sjögren Syndroms [diagnostiziert nach den aktuellen ACR/EULAR-Klassifizierungskriterien (Shiboski et al. 2017)], der ersten klinischen SFN-Symptome, der Liquorparameter sowie der histopathologischen Befunde der Hautbiopsie. Anschließend erfolgte die Auswertung für die Idiopathische SFN gegenüber der Sjögren Syndrom assoziierten SFN im Gruppenvergleich (via χ^2 für binäre und via t-test (parametrische)/ wilcoxon (nicht-parametrische) für metrische Variablen).

Ergebnisse: 97 SFN-Patient*innen (medianes Alter 48 Jahre, 77 % weiblich) wurden in die Analyse einbezogen, von denen in 24/97 Fällen (25 %, medianes Alter 48,5 Jahre, 75 % weiblich) ein Sjögren-Syndrom vorlag. Es fanden sich keine signifikanten Gruppenunterschiede für die SFN-definierenden sensiblen Plus-Symptome oder die analysierten Liquorparameter. Die Werte der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) der Hautstanziobiopsie zeigten sich jedoch bei der Sjögren Syndrom assoziierten SFN (durchschnittlich $2,6 \pm 1,2/\text{mm}$) signifikant niedriger im Vergleich zur idiopathischen SFN (Mittelwert $3,2 \pm 1,5/\text{mm}$; $p=0,048$).

Schlussfolgerungen: Die präsentierten Daten lassen darauf schließen, dass die Sjögren Syndrom assoziierte SFN anhand der anfänglichen klinischen Symptome und der Liquorbefunde nur schwer von idiopathischen SFN zu unterscheiden ist. Die niedrigeren IENFD-Werte bei Patient*innen mit Sjögren-Syndrom-assoziierter SFN könnten jedoch auf einen anderen Pathomechanismus hinweisen als bei der idiopathischen SFN.

441

Dynamiken in IIH - ein potentielles Target für ein nicht-invasives Monitoring bei Liquorvolumenstörungen

Katharina Wolf^{1,2}, Wolf Lagrèze³, Saul Beltran¹, Alexandra Camp³, Samer Elsheikh⁴, Tim Bleul³, Sebastian Kuechlin³, Marco Reisert⁵, Jürgen Beck², Christian Fung², Horst Urbach⁴

¹Uniklinik Freiburg, Klinik für Neurologie und Neurophysiologie, Freiburg, Deutschland; ²Uniklinik Freiburg, Klinik für Neurochirurgie, Freiburg, Deutschland; ³Uniklinik Freiburg, Augenheilkunde, Freiburg, Deutschland; ⁴Uniklinik Freiburg, Neuroradiologie, Freiburg, Deutschland; ⁵Uniklinik Freiburg, Radiologie, Abteilung Medizinphysik, Freiburg, Deutschland

Hintergrund: Idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) ist eine bis dato unvollständig verstandene Erkrankung definiert durch einen erhöhten Eröffnungsdruck in der Lumbalpunktion $^{325\text{cmH}_2\text{O}}$ mit klassischen Zeichen als Folge eines erhöhten Drucks sichtbar am Augenhintergrund (primär Stauungspapillen) und typischerweise in der MRT des Schädels (z. B. erweiterte, elongierte Optikuscheiden, abgeflachte Bulbus, etc.) unter der Abwesenheit einer konkurrierenden Ätiologie (Mollan et al. 2019). Die Abstimmung der Therapie erfordert ein enges Zusammenspiel zwischen Neurologie und Ophthalmologie, sowie gegebenenfalls interventioneller Neuroradiologie und Neurochirurgie. Die bis dato einzige Methode einer Druckkontrolle muss invasiv erfolgen. In Anbetracht zunehmender Evidenz eines breiteren Spektrums der Liquorvolumenerkrankung und neuen Therapiestudien wäre eine nicht-invasive Art des PatientInnen-Monitorings hilfreich. Bei PatientInnen mit spontaner intrakranieller Hypotension wurde bereits ein gezeigt, dass mittels nicht-invasiver MRT-Messungen erhöhte spinale Dynamiken detektiert werden können (Wolf et al. 2022).

Ziele: Mittels axialer Phasenkontrast MRT soll auf Segmenthöhe C2/C3 die Rückenmarkbewegung in einer Fallserie bei Patienten mit IIH im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht werden. Es ist zu vermuten, dass es aufgrund des vermehrten Gegendrucks im spinalen Kompartiment bei IIH-PatientInnen zu einer Minderbewegung kommt.

Fragestellung: Können mittels dynamischer Messungen der Rückenmarkbewegung Hinweise für eine Unterscheidbarkeit von IIH-PatientInnen und Gesunden gefunden werden?

Methoden: Prospektive, kontrollierte Fallserienanalyse an 10 IIH-Patientinnen, 100 % Frauen, mit nachgewiesenem erhöhtem Liquordruck $^{325\text{cmH}_2\text{O}}$ und Stauungspapille ohne Visusverlust. Alle Probandinnen erhielten axial, EKG-getriggerte Phasenkontrast-MRT Messungen auf Höhe C2/C3 mit einem velocity encoding gradient von 5cm/s . Die Auswertung erfolgte voll automatisiert mittels NORA (www.nora-imaging.org, Abbildung 1).



Abbildung 1: Videosequenz eines axialen Phase-Bilds auf Höhe C2/C3. Geschwindigkeiten in kraniokaudaler Richtung werden in Farben kodiert. Wenn man auf das Zentrum, den Spinalkanal fokussiert, ist das Rückenmark und der umgebende Liquorraum zu erkennen. Über die Sequenz erkennt man pulsatile Veränderungen der Farben = Geschwindigkeiten. Diese Veränderungen können in mm/s über die Dauer des Herzzyklus aufgetragen und dann quantitativ ausgewertet werden.

Dem IIH-Kollektiv wurde aus unserer Datenbank ein Kollektiv aus 20 Kontrollen gegenübergestellt. Paarweiser Vergleich erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Als Hauptparameter wurde die Geschwindigkeits-Ränge (Spitze-Spitze-Amplitude) der zeitaufgelösten Geschwindigkeitskurve über den Herzzyklus herangezogen. Korrelation zwischen dynamischen Daten und BMI wurde mittels Regressionsmodellen ermittelt.

Ergebnisse: Das Alter zwischen gesunden Kontrollen und IIH-PatientInnen war ähnlich (Gesunde 33 ± 9 Jahre, Patientinnen 34 ± 7 Jahre, $p=0.553$), der BMI war höher in der IIH-Gruppe: 22 ± 3 kg/m², 35 ± 7 kg/m², $p < 0.001$. Die Spitze-zu-Spitze-Amplitude der Geschwindigkeitskurve (Abbildung 2) des Rückenmarks über den Herzzyklus war signifikant erniedrigt bei IIH-Patienten im Vergleich zu Kontrollen (5.6 ± 1 mm/s, 3.8 ± 1 mm/s, $p=0.001$). BMI zeigte keine Korrelation zum Ausmaß der Rückenmarksdynamik.

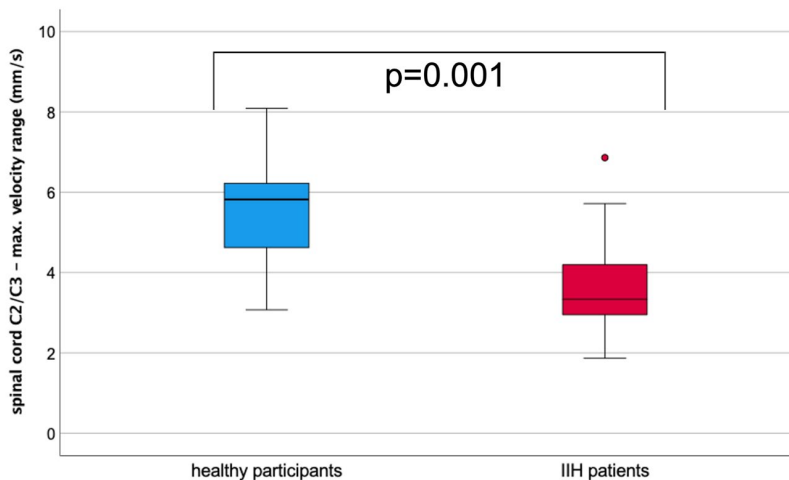


Abbildung 2: Boxplots der Geschwindigkeits-Ränge (= Spitze-Spitze-Amplitude) der Rückenmarksbewegung (spina) auf Höhe des Segments C2/C3. IIH-Patientinnen zeigen ein geringeres Ausmaß der Geschwindigkeiten in kraniale und kaudale Richtung, welches für einen erhöhten Widerstand innerhalb des Systems spricht.

Schlussfolgerungen: Die Fallstudie zeigt Hinweise, dass mittels Phasenkontrast-MRT-basierter Erfassung der Rückenmarksbewegung sinnvolle Untersuchungen bei IIH erfolgen können. Potenzielles Anwendungsgebiet könnte neben der Grundlagenforschung das Monitoring bei IIH-Patientinnen unter neuen Therapiemodellen sein, bzw. das Monitoring bei erschwert beurteilbaren PatientInnen.

498

MRI abnormalities in stiff-person syndromeSabine Seefried¹, György Homola², Mirko Pham³, Claudia Sommer¹¹Universitätsklinikum Würzburg, Neurologie, Würzburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Würzburg, Neuroradiologie, Würzburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Würzburg, Neuroradiologie, Würzburg, Deutschland

Objective: Stiff person syndrome (SPS) is a chronic autoimmune disease mainly affecting the central nervous system (CNS). Autoantibodies against the GABA synthesizing enzyme glutamate decarboxylase (GAD) are present in 80 % of cases, assumed to disrupt the function of the inhibitory neurotransmitter GABA, thus leading to increased muscle tone with spasms and stiffness, pain and psychological comorbidities.

The diagnosis remains challenging due to varying symptoms and lack of conventional brain imaging contribution. Therefore, advanced structural and functional Magnetic resonance imaging (MRI) analysis techniques were used to uncover possible abnormalities in SPS patients.

Methods: 25 female and male SPS patients with anti-GAD antibodies underwent an SPS examination sheet, and the word finding test (*WoFi*). Multiple questionnaires were used and compared to 25 sex and age matched healthy controls (HC): graded Chronic Pain Scale (GCPS); Liebowitz Social Anxiety Scale, Anxiety Sensitivity Index and the Schumacher resilience scale. 3T MRI was performed. For each participant we included a structural T1-weighted (T1w) sequence, diffusion tensor imaging (DTI), resting-state functional MRI (rs-fMRI) and proton magnetic resonance spectroscopy (H-MRS) in the insular cortex. Structural data was analyzed with FreeSurfer; DTI and H-MRS with Functional Software Library (FSL); rs-fMRI was preprocessed with SPM 12 and further analyzed with CONN software. Statistical analysis was performed with SPSS.

Results: SPS patients had lower cortical thickness bilaterally in the region of the superior frontal gyrus (SFG), compared to HCs (cortical thickness SPS < HCs in the left SFG = 3310 mm²; Bonferroni corrected x 5000; p = 0.037; right SFG = 4279 mm²; Bonferroni corrected x 5000; p = 0.023). Only SPS patients indicated chronic pain in the GCPS (severity grade 0 = 12 %; 1 = 24 %; 2 = 32 %; 3 = 20 %; 4 = 12 %). The individual extent of pain according to the GCPS and cortical thickness in the bilateral SFG (r = 0.64; p < 0.0013, Bonferroni corrected) correlated negatively.

SPS patients had lower fractional anisotropy (FA) bilaterally in the inferior fronto-occipital fasciculus, inferior longitudinal fasciculus and the Broca (p < 0.05, TFCE-corrected). Compared to HCs SPS patients performed worse in the *WoFi* (p < 0.001) which correlated positively with lower FA in the left frontal inferior gyrus (Broca area) (r = 0.62; p = 0,043).

SPS patients showed lower resilience values with a higher range than HCs (SPS: mean = 78; range = 56-102; HC: mean = 83; range = 79-98). There was a positive correlation between the individual extent of resilience and cortical thickness in a right hemispherical cluster incorporating the lateral occipital cortex, the fusiform gyrus, the inferior parietal cortex, the middle and inferior temporal cortex (r = 0.736; p < 0.00015). Lower resilience was associated with lower cortical thickness in these areas.

Conclusions: This study provides a comprehensive radiological description of the brain pathology associated with GAD positive SPS, using advanced MRI analysis. The cortical thickness correlates with chronic pain and social anxiety disorder. The radiological peculiarities of the presented cohort, by identifying the precise structures affected, can provide a better understanding of the pathophysiology.

Muscle sympathetic nerve activity in various pain conditions; A microneurography study

Linus Olbricht¹, Ana Sayegh¹, Gothje Lautenschläger¹, Sonja Genau¹, Heidrun Krämer-Best¹
¹Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Neurologie, Gießen, Deutschland

Introduction: Pain processing and the sympathetic nervous system interact on many levels. However, the sympathetic response to pain stimuli is under debate. Previous studies indicate an impact of central sympathetic drive in pain and pain control that can be identified by microneurography.

Aim: We aimed to investigate the relationship between pain processing and the sympathetic nervous system in response to different noxious stimuli and to endogenous pain control paradigm.

Methods: Fifteen healthy men were submitted to: 1) continuous heat pain (CHP); 2) CHP with cold; 3) offset analgesia (OA); 4) pinprick; 5) pressure pain; and 6) Non-painful warm (NPW) for control. The order pain stimuli were randomized. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA), heart rate (HR) and blood pressure (BP) were recorded. During all stimuli, pain intensity was continuously rated by the subject using a digital visual analogue scale (VAS).

Results: Heart rate and diastolic BP remained unchanged during all pain stimuli. Systolic BP increased during CHP + cold compared to baseline ($p = 0.007$). MSNA in burst frequency and in burst incidence increased during all pain stimuli compared to baseline. No differences were seen in MSNA between the different pain condition or pain inhibiting paradigms. The participants rated an increase pain sensation during heat pain, heat pain in association with cold-water, OA and pressure pain stimuli. Interestingly, during OA the increased pain sensation was different from baseline only during the first and second increase in temperature.

During the third increase in temperature (T3) there was no difference in the pain sensation rating compared to baseline indicating the activation of endogenous pain control. The increase of MSNA remained unchanged during each phase of the OA paradigm.

Summary: An increase of MSNA could be seen for every pain condition. Although the various noxious stimuli had a different impact on pain ratings, no variability in MSNA activation could be found. Possible explanations might be ceiling effect of MSNA or that differences in MSNA activation are too subtle to be seen during short time intervals. However the baroreflex sensitivity is known to be associated with pain intensity and should therefore be further investigated.

Die Rolle von CGRP beim Kälte-induzierten Kopfschmerz

Jessica Sorge¹, Philipp Burow², on behalf of AG Kopfschmerz, Ole Hensel², on behalf of AG Kopfschmerz, Steffen Nägel³, on behalf of AG Kopfschmerz Torsten Kraya^{2,4}, on behalf of AG Kopfschmerz

¹BG Klinikum Bergmannstrost Halle, Klinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ³Alfried Krupp Krankenhaus in Rüttenscheid, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ⁴Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Zur Pathophysiologie primärer Kopfschmerzen existieren verschiedene Ansätze. Klinisch gibt es viele Überschneidungen zwischen der Migräne und dem Kälte-induzierten Kopfschmerz (HICS) z. B. das vermehrte Auftreten von HICS bei Migränepatienten oder die Lateralisierung von HICS auf die Seite des Migränekopfschmerzes. Bisher gibt es jedoch keine Daten zum Vergleich der Pathophysiologie beider Entitäten.

Ziele: Die primäre Zielstellung dieser Studie ist die Frage der Rolle des Moleküls CGRP bei der Auslösung des HICS bei Patient:innen mit Chronischer Migräne.

Fragestellung: Der Einfluss von Erenumab, eines Antikörpers gegen den CGRP-Rezeptor, auf die Prävalenz und klinische Charakteristik des HICS, sowie auf die mittlere Flussgeschwindigkeit und Resistance Index der Arteria cerebri media wurde untersucht und mit der Ansprechrate bei den Migräne-Patient:innen verglichen.

Methoden: Es erfolgte eine Untersuchung von 17 Probanden mit chronischer Migräne vor und 4 Wochen nach Initiierung der Therapie mit Erenumab. Zu den Untersuchungszeitpunkten wurde nach einem standardisierten Protokoll durch 200ml Eiswasser (0-4°C) bei den Proband:innen ein HICS ausgelöst, währenddessen erfolgte die Aufzeichnung der Vitalparameter und der dopplersonographischen Darstellung der Arteria cerebri media beidseits im temporalen Schallfenster. Zusätzlich wurden alle Proband:innen bezüglich des Auftretens und der klinischen Charakteristik eines Kälte-induzierten Kopfschmerzes befragt.

Ergebnisse: Klinisch stellte sich eine Reduktion der Prävalenz des HICS (ARR: 11,8 %, KI 95 %: 5,2 % - 26,5 %) dar. Trigemino-autonome Begleitsymptome waren nach der Anwendung von Erenumab nicht mehr nachweisbar. In einer Subgruppenanalyse offenbarte sich eine noch größere Prävalenzabnahme bei klinischem Ansprechen der Migräne auf Erenumab (ARR: 46,7 %, KI 95 %: 29,4 % - 74,12 %). Alters- und Geschlechtsverteilung, sowie andere klinische Parameter erwiesen sich als konstant. Dopplersonographisch zeigte sich eine Abnahme des Zerebralen Blutflusses in Form der Abnahme der mittleren Flussgeschwindigkeit und Anstieg des Resistance Index beim Vergleich beider Messungen.

Schlussfolgerungen: Ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der Migräne und dem HICS muss postuliert werden. Kausalitätsaussagen können aufgrund der geringen Fallzahl und des Studiendesigns als explorative Studie nicht getroffen werden. Zur Bestätigung der Existenz eines kausalen Zusammenhangs zwischen CGRP und dem Auftreten des HICS bedarf es größer angelegter Studien.

Sonstiges (Schlaf, Leitlinien, Evidenzbasierte Medizin, Ökonomie, Epidemiologie)

158

Entwicklung eines Fragebogens zur systematischen Erfassung unerwünschter Wirkungen der transkutanen aurikulären Vagusnervstimulation

Katharina Meier¹, Luisa Maria Schmidt^{1,2}, Milan Till Chuck Bömmer^{1,2}, Kathrin Janitzky², Karsten Witt^{1,2,3}

¹Abteilung für Neurologie, Carl von Ossietzky Universität, Oldenburg, Deutschland; ²Universitätsklinik für Neurologie am Evangelischen Krankenhaus, Oldenburg, Deutschland; ³Forschungszentrum für Neurosensorik, Carl von Ossietzky Universität, Oldenburg, Deutschland

Hintergrund: Seit 2010 ist die transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation (taVNS) als ein nicht-invasives, neuromodulatorisches Therapieverfahren zugelassen und stellt eine Alternative zur invasiven Vorgängertechnik dar. Aktuelle Studien testen die Wirkmechanismen des Stimulationsverfahrens und die positiven Effekte auf verschiedene Krankheitsbilder. Es fehlt derzeit eine Standardisierung zur Erfassung unerwünschter Wirkungen dieser Stimulationsmodalität.

Ziele: Diese Forschungsarbeit hat das Ziel qualitativ und quantitativ potenzielle, unerwünschte Ereignisse der taVNS zu analysieren, Schwierigkeiten bei der bisherigen Detektion zu erfassen, Häufigkeitsraten von unerwünschten Ereignissen zu untersuchen und eine standardisierte Befragung seitens der unerwünschten Wirkungen zu entwickeln.

Methoden: Um einen Fragebogen zur Erfassung unerwünschter taVNS Wirkungen zu entwickeln, erfolgten in einem ersten Schritt theoretische Überlegungen anhand anatomischer und funktioneller Gesichtspunkte der aktivierten Strukturen. In einem zweiten Schritt wurde eine Metaanalyse erstellt, indem unerwünschte Wirkungen der taVNS aus einer systematischen Literatursuche aus geeigneten Arbeiten extrahiert wurden. Eingeschlossen wurden Studien, bei denen ausschließlich eine taVNS beim Menschen durchgeführt wurde. Aus diesen Informationen wurde eine neue, standardisierte Messmethode für unerwünschte Ereignisse entwickelt.

Ergebnisse: In der Theorie bewirkt die Nervenstimulation über die Depolarisation afferenter Fasern des Vagusnervs eine Beeinflussung verschiedener Hirnareale (u.a. den Nucleus tractus solitarius, bilateral den Locus coeruleus) und über efferente Impulse wird der parasympathische Anteil des vegetativen Nervensystems moduliert. Im deskriptiven Review unter Einschluss von 47 Studien zeigte sich, dass bislang verschiedene Messmethoden herangezogen wurden, die zu inhomogenen Angaben von unerwünschten Ereignissen führten. Eine Zusammenfassung beider Schritte (eine funktionsorientierte Überlegung zum Vagusnerv und die Metaanalyse unerwünschter Wirkungen aus der Literatur) ermöglichte die Entwicklung eines Fragebogens, der standardisiert qualitativ und quantitativ die unerwünschten Wirkungen der taVNS dokumentiert. In diesem Fragebogen werden insgesamt sechs Fragen an die Testperson und sieben an die Testleitung gerichtet. Dabei werden neurologische, kardiale, respiratorische, kutane und Hals-Nasen-Ohren Beschwerden sowie einige weitere Themen- und Symptombfelder abgefragt.

Für jedes aufgetretene Symptom wird der Schweregrad, der Zeitpunkt des Auftretens sowie die Dauer der Symptome erfasst. Zusätzlich werden die Beobachtungen von Beschwerden und Einschätzungen der TestleiterInnen bezüglich unerwünschter Ereignisse berücksichtigt.

Schlussfolgerungen: Der hier entwickelte Fragebogen kann verwendet werden, um unerwünschte Wirkungen der taVNS systematisch zu erfassen und Studienergebnisse vergleichbarer zu gestalten sowie Sicherheitsaspekte dieser nicht-invasiven Behandlung zu maximieren. Kritisch hervorheben muss man, dass die Majorität der Studien die Stimulation am linken Ohr durchführten und somit die Profile der rechtsseitigen und beidseitigen Stimulation in diesem Fragebogen unterrepräsentiert sind. Daher bedarf der Fragebogen einer kritischen Evaluation in kommenden Studien.

279

Einfluss von Frailty auf die Fähigkeit zum Selbstmanagement der Hausmedikation

Janine Gronewold¹, Anneke Lügering², Robert Langner², Stefan Wilm², Thorsten R. Döppner³, Helmut Frohnhofen², Dirk M. Hermann¹

¹Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland;

³Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen, Deutschland

Hintergrund: Das Konzept der Frailty ist nicht einheitlich definiert. Es existieren verschiedene zusammengefasste Scores und Definitionen. Vor allem bei älteren multimorbiden Patienten rückt Frailty neben der Behandlung akuter Erkrankungen zunehmend in den Fokus. Für eine erfolgreiche Therapie ist neben der korrekten Verordnung von Medikamenten auch deren korrekte Einnahme durch die Patienten essenziell.

Ziele: Mittels Daten der ABLYMED (ability to self-administer medication in non-demented in-hospital patients) Studie wurden bei Patienten ≥ 70 Jahren mit selbstständigem Medikamentenmanagement von ≥ 5 verschiedenen Medikamenten Frailty und weitere Faktoren, welche potenziell Medikamentenmanagement beeinflussen, untersucht.

Methoden: Die tatsächliche Fähigkeit zum Medikamentenmanagement wurde durch standardisierte mittels Videoinstruktion erklärte Aufgaben zum Management von Medikamenten in 5 verschiedenen Darreichungsformen (Tabletten, Augentropfen, orale Tropfen, Insulinpen, Pflaster) erfasst. Die Patienten wurden bei der Durchführung dieser Aufgaben gefilmt und von 2 Ratern mittels eines standardisierten innerhalb eines Delphi Verfahrens entwickelten Bewertungsschemas beurteilt.

Ergebnisse: Von 100 eingeschlossenen Patienten lagen von 65 das Einverständnis zur Videoaufzeichnung und geeignete Datenqualität zur Videobewertung vor. Das mediane (Q1;Q3) Alter der Patienten betrug 78(73;83) Jahre, 49,2 % waren Frauen. Frailty gemessen mit der Klinischen Frailty Skala wies Werte von 1-7 (Median(Q1;Q3)= 4(3;5) auf (höhere Werte=höhere Frailty). Der Summscore der Bewertung der Fähigkeit zum Medikamentenmanagement über aller 5 Darreichungsformen betrug 22(19;27) bei einem möglichen Wertebereich von 15-51 (höhere Werte=schlechtere Leistung). In uni- und multivariablen linearen Regressionen adjustiert für Alter und Geschlecht war Frailty signifikant mit der Medikamentenmanagementfähigkeit assoziiert (unadjustiertes $b=1,5$; 95 % KI=0,1-2,8; $p=0,040$).

Schlussfolgerungen: Selbst bei Patienten, welche Selbstmanagement ihrer Medikamente angeben, sind Einschränkungen in der Fähigkeit zum Medikamentenselbstmanagement häufig und signifikant mit Frailty assoziiert. Zukünftig werden wir weitere Faktoren analysieren, welche mit Medikamentenselbstmanagement assoziiert sind, um gefährdete Patienten frühzeitig zu identifizieren und negative Outcomes zu verhindern.

Screen4Care: Ein Projekt zur Veränderung der Diagnoselandschaft von seltenen Erkrankungen in Europa

Jana Zschüntzsch¹, on behalf of Neuromuskuläre ErkrankungenNeuromuskuläre ErkrankungenKlinik für NeurologieGöttingen, Hanns Lochmüller², Nicolas Garnier³, Alessandra Ferlini⁴, Frauke Alves⁵

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²University of Ottawa, Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, Division of Neurology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital; and Brain and Mind Research Institute, Ottawa, Canada; ³Pfizer Inc., Collegeville, PA, United States; ⁴University of Ferrara, Medical Genetics Unit, Department of Medical Sciences, Ferrara, Italy; ⁵Max-Planck-Institut für Multidisziplinäre Wissenschaften, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Es gibt über 7000 seltene Erkrankungen (SE), so dass in Europa 30 Millionen Menschen mit einer SE leben. Etwa 75 % der SE haben einen genetischen Ursprung. Bis dato erhalten weniger als 10 % der Patient*innen mit einer SE eine Behandlung, und nur für 1 % der SE-Betroffenen gibt es zugelassene Therapien in Europa. Die frühzeitige Diagnose und die Bereitstellung wirksamer Behandlungen für SE wurden als zwei der größten globalen Herausforderungen für die Gesundheit im 21. Jahrhundert identifiziert. Um der frühzeitigen Diagnose von SE einen Schritt näher zu kommen, wurde im Oktober 2021 im Rahmen der Initiative für innovative Arzneimittel (IMI 2 JU) das öffentlich-private Konsortium Screen4Care (S4C) ins Leben gerufen. S4C ist für die Laufzeit von fünf Jahren mit einem Gesamtbudget von 25 Mio. EUR ausgestattet. Aktuell besteht das intradisziplinäre S4C-Team aus 21 akademischen Partnern, 10 industriellen Projektpartnern, 4 kleinen und mittleren Unternehmen aus europäischen Ländern und Israel sowie der größten Patientenorganisation für SE in Europa, EURORDIS.

Ziele: Das Hauptziel von S4C ist die Diagnose von SE zu beschleunigen.

Fragestellungen: Welche qualitativen und quantitativen Daten sowie ethischen, rechtlichen, technischen, wirtschaftlichen Voraussetzungen gibt es in Europa oder werden für die Datennutzung, das Neugeborenen-Screening (NBS) und für genetische und digitale Technologien benötigt?

Welche SE eignen sich für ein genetisches NBS?

Eignen sich neue bildgebende Verfahren zur besseren Phänotypisierung von SE?

Wie können Algorithmen zur Identifizierung von Patienten mit einem Risiko für eine SE in der inhomogenen Gesundheitssystemstruktur in Europa zur Anwendung kommen?

Wie können sich Betroffene nach der Diagnosestellung austauschen und korrekte Krankheitsinformationen erhalten?

Methoden: Die Verkürzung des Wegs zur Diagnose für SE wird durch drei große Ansätze untersucht und adressiert:

- i. Kartierung bestehender Ressourcen und Initiativen im Bereich der SE,
- ii. Entwicklung und Durchführung eines genetischen Neugeborenen-Screenings,
- iii. Anwendung künstlicher Intelligenz auf die phänotypische Erkennung von SE.

Projektaufbau: S4C ist in fünf große Säulen aufgeteilt.

Säule 1: Analyse der strategischen Landschaft - Verständnis des geschäftlichen, ethischen und rechtlichen Umfelds für das Screening von SE in Europa.

Säule 2: Aufbau von föderierten Meta-Data Repositorien, zur Sicherstellung des maximalen Nutzens der verstreut liegenden, medizinischen Daten bei gleichzeitiger Wahrung der Privatsphäre nach den FAIR-Prinzipien.

Säule 3: Genetisches NBS mittels Einsatzes von *Next-Generation-Sequencing*. Begleitet wird dieser Ansatz von einer umfassenden Bewertung der Präferenzen der verschiedenen Interessengruppen.

Säule 4: Algorithmen des maschinellen Lernens auf elektronischen Gesundheitsakten zur frühen Diagnosefindung.

Säule 5: *Symptom Checker* und *Virtual Clinics*: Hier werden die vorhandenen *Symptom-Checker* für SE verbunden und die dortigen Empfehlungen kuratiert. In den virtuellen Kliniken werden wir neuartige spielerische Lösungen und Chatbots einbeziehen. Zusätzlich widmet sich S4C der phänotypischen Charakterisierung von neuromuskulären Erkrankungen mittels hochauflösender bildgebender Verfahren.

Schlussfolgerungen: Die von S4C entwickelten Tools sollen den digitalen Wandel im Gesundheitssystem fördern und die Diagnostik von SE verbessern. S4C zielt darauf ab, Patienten und ihre Familien besser über ihre Erkrankungen zu informieren und darüber hinaus die Gemeinschaften für SE in ganz Europa zu vernetzen und alle Interessengruppen in die Entscheidungsprozesse mit einzubeziehen, um eine beschleunigte und richtige Diagnose für Patienten.

429

Prävalenz von Frailty und Komplexität der verordneten Medikation im neurologischen Kontext

Anneke Lügering¹, Helmut Frohnhofen¹, Robert Langner¹, Stefan Wilm¹, Thorsten R. Döppner², Dirk M. Hermann³, Janine Gronewold³

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Giessen, Giessen, Deutschland;

³Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Hintergrund: Mit dem Alter steigt die Anzahl an gleichzeitig vorliegenden behandlungsbedürftigen chronischen Erkrankungen und damit die Anzahl der verordneten Medikamente. Parallel dazu nimmt mit steigendem Alter die Prävalenz von Frailty zu. Das selbstständige Management einer komplexen Arzneimitteltherapie erfordert kognitive und manuelle Fähigkeiten, die bei Patienten mit Frailty eingeschränkt sein können. Das führt bei dieser Patientengruppe zu einem Risiko für Non-Adhärenz und möglichen Einbußen in den intendierten Therapiezielen.

Ziele: Ziel der Arbeit ist die Ermittlung von Frailty und Komplexität der verordneten Medikation in einem ausgewählten Studienkollektiv, um daraus Schlussfolgerungen für die Verordnungspraxis zu ziehen.

Fragestellung: Wie hoch ist die Prävalenz von Frailty und einer komplexen Medikation im untersuchten Studienkollektiv und welche Maßnahmen lassen sich für die Verordnung von Arzneimitteln ableiten.

Methoden: Einhundert konsekutive Klinikpatienten (² 70 Jahre und ³ 5 Arzneimitteln) wurden im Rahmen der ABLYMED (ability to self-administer medication in non-demented in-hospital patients) Querschnittsbeobachtungsstudie in zwei Düsseldorfer Kliniken 2021 bis 2022 hinsichtlich Frailty und Medikamentenkomplexität untersucht. Frailty wurde anhand der Clinical Frailty scale (CFS), Sturzanamnese, Hautfaltendicke des Trizepses, Oberarm- und Wadenumfang und Greifkraft ermittelt. Auf Grundlage einer Arzneimittelanamnese wurde die Arzneimittelkomplexität mit dem Medication Complexity Score (MRCI-D) berechnet.

Ergebnisse: Die Komplexität der Medikation war angesichts eines mittleren MRCI-D Scores von 19 ± 8 hoch. Den Grenzwert von 11,25 als Hinweis auf eine komplexe Medikation überschritten 81 % der Patienten. Die Frailty (CFS) war bei 71 % der Patienten mild (CFS ≤ 4) und bei 29 % moderat (CFS 5-7).

Schlussfolgerungen: Die Studie zeigt, dass bereits Patienten mit milder Frailty mit einer komplexen Medikation konfrontiert sind, dessen Konsequenzen für die Verordnungspraxis näher untersucht werden müssen.

Leitliniengerechte L-DOPA-Therapie bei der Behandlung des Restless Legs Syndroms? – Daten von AOK-Versicherten aus 9 Jahren

Dagmar Drogan¹, Katrin Schüssel², Christian Günster¹, Klaus Berger², Claudia Trenkwalder

¹Wissenschaftliches Institut der AOK, AOK-Bundesverband, Berlin, Deutschland; ²Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Universität Münster, Münster, Deutschland; ³Paracelsus-Elena-Klinik, Kassel, Deutschland

Hintergrund: Die wichtigste und relevanteste Nebenwirkung in der Behandlung des Restless Legs Syndroms (RLS) ist die durch L-DOPA oder Dopaminagonisten verursachte Augmentation, eine signifikante Verschlechterung des RLS durch dopaminerge Dosiserhöhung. Deshalb wird in der 2022 publizierten AWMF-Leitlinie nicht mehr die kontinuierliche Behandlung des RLS mit L-DOPA empfohlen (1).

Fragstellung: Vor dem Hintergrund der häufigen und schweren Augmentationsentwicklung unter L-DOPA-Therapie und dem Fehlen von Verschreibungsdaten dieser Therapie in Deutschland wurden folgende Fragestellungen untersucht: Wie häufig ist die kontinuierliche L-DOPA-Therapie von Patienten/innen mit RLS und welche Faktoren haben im tatsächlichen Verordnungsalltag einen Einfluss auf die Höhe der L-DOPA-Verordnungen und die Co-Medikation?

Methoden: Abrechnungsdaten von AOK-Versicherten mit mindestens einer stationären oder mindestens zweimal einer gesicherten ambulanten RLS-Diagnose (ICD-10 G25.81) wurden genutzt, um im Rahmen einer Querschnittsanalyse alle kontinuierlichen L-DOPA-Behandlungsepisoden aus 9 Jahren (2013-2021) zu identifizieren, bei denen es über ≥ 3 Quartale L-DOPA-Verordnungen über ≥ 30.000 mg L-DOPA gab. Das entspricht einer mittleren Dosis von mindestens einer Tablette 100 mg L-DOPA pro Tag. Ergänzend wurden Daten zur Facharztgruppe und Anzahl verordnender Ärzte und zu Co-Medikation erfasst, die für die Behandlung des RLS entweder zugelassen oder bekannt ist (Dopaminagonisten, Gabapentinoide, Opioide).

Ergebnisse: Im Studienzeitraum waren jährlich 24-27 Mio. Personen bei der AOK versichert, von denen 335.463 Personen eine den Einschlusskriterien entsprechende RLS-Diagnose aufwiesen. Insgesamt 86.191 dieser Patienten/innen (25,7 %) wurden mit 143.322 kontinuierlichen L-DOPA-Behandlungsepisoden über eine Dauer von $8,7 \pm 7,0$ Quartalen behandelt. Bei 12.854 (9 %) der Episoden (12.213 Versicherten) lag die mittlere L-DOPA-Dosis zeitweise über 300 mg/d. Die L-DOPA-Verordnungen wurden zu 62,6 % durch Allgemeinmediziner/innen und zu 29,8 % durch Neurologen/innen ausgestellt. Die mittlere Dosis betrug bei kontinuierlichen Behandlungsepisoden $152,1 \pm 74,8$ mg L-DOPA pro Tag. Bei 43,9 % der Behandlungsquartale lagen Verordnungen für eine Co-Medikation vor. Behandlungsepisoden, die > 12 Quartale dauerten, wiesen eine höhere Dosis und häufigere Co-Medikation auf ($\bar{\emptyset}$ $215 \pm 110,5$ mg L-DOPA/d; Co-Medikation in 48,7 % der Quartale). Auch für Behandlungsepisoden, bei denen die L-DOPA-Verordnungen von mehreren Ärzten/innen innerhalb eines Quartals veranlasst wurden, lag die Dosis bei $\bar{\emptyset}$ $236,0$ mg \pm 128,3 mg L-DOPA pro Tag, mit Co-Medikation in 53,5 % der Quartale.

Schlussfolgerungen: Die Studie zeigt, dass in Deutschland die zugelassene Langzeitbehandlung des RLS mit durchschnittlich 100 mg L-DOPA pro Tag sehr verbreitet ist. Ein Teil der Patienten/innen weist Verordnungen mit deutlich höherer Tagesdosis und somit erhöhter Augmentationsgefahr auf. Mit längerer Behandlungsdauer steigen neben der L-DOPA Dosis auch Verordnungen für eine Co-Medikation. Möglicherweise aufgrund von Augmentation deckt ein Teil der Betroffenen den steigenden L-DOPA Bedarf aus mehreren Bezugsquellen ('Ärztehoppping'). Die L-DOPA Therapie wird in der aktuellen Leitlinie nicht mehr als Dauertherapie empfohlen, die derzeitige Verordnungspraxis der L-DOPA Behandlung mit dem Risiko der Augmentation wird dem nach den vorliegenden Daten jedoch keinesfalls gerecht.

Literatur:

1. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). (2022). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie: Restless Legs Syndrom (Entwicklungsstufe: S2k).

488

Evaluation der Funktion des glymphatischen-lymphatischen Systems bei Patienten mit idiopathischer intrakranieller Hypertension mittels dynamischer MRT-Bildgebung

Filipp Filippopoulos¹, Andreas Zwergal¹, Klaus Seelos², David Fischer², Konstanze Dunker³, Alexander Crispin⁴, Thomas Liebig², Andreas Straube⁵, Robert Forbrig²

¹Klinikum der LMU München, Neurologische Klinik & Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland; ²Klinikum der LMU München, Neuroradiologie, München, Deutschland; ³Klinikum der LMU München, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland; ⁴Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, München, Deutschland; ⁵Klinikum der LMU München, Neurologische Klinik, München, Deutschland

Hintergrund: Die idiopathische intrakranielle Hypertension (IIH) ist eine Erkrankung überwiegend junger Menschen mit Kopfschmerzen und Sehstörungen als Leitsymptomatik. Als Korrelat der Beschwerden zeigt sich ein erhöhter Liquoreröffnungsdruck, dessen Ursache bis heute jedoch weitgehend unbekannt bleibt. Angenommen werden eine Überproduktion von Liquor, ein gestörter Liquorabfluss, oder ein erhöhter Druck in den venösen Sinus.

Mit der Entdeckung des glymphatischen-lymphatischen Systems (GLS) im Gehirn bestehend aus paravaskulären Bahnen wurde zuletzt auch eine Dysfunktion des GLS als Ursache einer IIH vermutet. Das Fluss im GLS kann mit speziellen zeitaufgelösten MRT-basierten Kontrastmittelverfahren inzwischen valide dargestellt werden.

Ziele: Um eine mögliche Rolle des GLS bei IIH-Patienten zu entschlüsseln, wird in der laufenden Studie mittels dynamischer MRT-Bildgebung untersucht, ob sich:

1. Der Fluss im GLS bei IIH-Patienten von Kontrollprobanden unterscheidet,
2. Eine Korrelation zum Liquoreröffnungsdruck besteht und;
3. Nach Liquorablass eine Veränderung des Flusses im GLS eintritt.

Fragestellung:

1. Zeigen IIH-Patienten im Vergleich zu Kontrollpersonen eine verminderte Kontrastierung im GLS bzw. ist der Abfluss des Kontrastmittels verzögert?
2. Verändert sich bei IIH-Patienten der Fluss im GLS nach einem therapeutischen Liquorablass?

Methoden: Die Darstellung des GLS erfolgt mittels eines in einer Pilotstudie validierten MRT-Protokolls (Filippopoulos et al. 2022). Die Sequenzen werden nativ und nach intravenöser Applikation eines makrozyklischen Gadolinium-haltigen Kontrastmittels direkt nach Applikation (Zeitpunkt t0) und 60 Minuten später (t1) akquiriert und ausgewertet, sodass die Dynamik der Kontrastmittelaufnahme bzw. des Abtransportes bestimmt werden kann.

Die Auswertung erfolgte dabei durch eine Region of interest (ROI) Messung in einem Gefäß des GLS neben dem Sinus saggitalis superior.

Das MRT-Protokoll wird vor und nach einem therapeutischen Liquorablass bei Patienten mit IIH durchgeführt und mit alters- und geschlechtsgleichen gesunden Kontrollpersonen verglichen. Bislang wurden 6 Patienten mit IIH (mittleres Alter 27 Jahre, Geschlecht: 7 männlich, 13 weiblich) und 20 Kontrollpersonen (mittleres Alter 37, Geschlecht: 1 männlich, 5 weiblich) rekrutiert.

Ergebnisse: IIH-Patienten zeigen im Vergleich zu den Kontrollprobanden einen verlangsamen Abtransport des Kontrastmittels im GLS. Intraindividuell reduziert sich die Signalintensität im GLS 60 Minuten nach Kontrastmittelanwendung bei IIH-Patienten im Mittel um 30 % und bei Kontrollprobanden um 50 %. Ferner zeigt sich bei der Hälfte der IIH-Patienten ein verbesserter Fluss im GLS nach therapeutischem Liquorablass.

Schlussfolgerungen: Anhand der bislang rekrutierten Patienten ergeben sich erste Hinweise auf eine mögliche pathophysiologische Rolle des GLS bei der IIH, die in größeren Patientenkohorten validiert werden müssen. Das GLS stellt potenziell eine therapeutische Zielstruktur für etablierte Medikamente wie Acetazolamid dar, könnte aber auch einen Ansatzpunkt für die Entwicklung neuer Therapien bieten.

Literatur:

Filippopoulos FM, Fischer TD, Seelos K, Dunker K, Belanovic B, Crispin A, Stahl R, Liebig T, Straube A, Forbrig R. Semiquantitative 3T Brain Magnetic Resonance Imaging for Dynamic Visualization of the Glymphatic-Lymphatic Fluid Transport System in Humans: A Pilot Study. *Invest Radiol.* 2022 Aug 1;57(8):544-551.

547

Changes in sleep architecture in amyotrophic lateral sclerosis in preclinical and early clinical stages of disease

Christina Lang¹, Albert Christian Ludolph¹, Luc Dupuis², Simon Guillot²

¹Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland; ²Inserm, Strasbourg, France

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is characterized by the degeneration of both upper and lower motor neurons. The exact causes of ALS are not fully understood, it is thought to involve a combination of genetic and environmental factors. There are some known gene variants that lead to familial ALS (fALS) in addition to the sporadic variant. In recent years, there has been growing evidence suggesting that the hypothalamus may be involved in ALS pathogenesis. The hypothalamus is a region of the brain that plays a critical role in regulating many physiological processes, including appetite, body temperature, sleep, and hormone secretion.

Hypermetabolism leading to weight loss as well as hypothalamic atrophy has been shown to be already present in gene carriers of mutations leading to fALS before the onset of the first clinical symptoms. A recent neuropathological study in ALS patients described a loss of orexin producing neurons, a neuropeptide involved in sleep and metabolic regulation undermining the idea that sleep alterations are part of the ALS phenotype.

Objective: Our objective was to investigate whether hypothalamic alterations in ALS are also reflected by changes in sleep.

Methods: We performed polysomnographies in ALS patients, first-grade relatives of fALS patients, and healthy controls along with questionnaires. All ALS patients received capnometry to exclude changes in sleep architecture due to nocturnal hypoventilation. In a subset of participants we conducted biosampling including CFS and did additional MR imaging.

Results: We investigated a total of 59 ALS patients, 62 1st grade relatives of fALS patients and 41 healthy controls in the sleep lab. Participants with high nocturnal CO₂-values, with a high apnea-hypopnea-index or a high periodic limb movement index were excluded. The 1st grade relatives were afterwards assigned to the group of gene carriers and the group of family controls depending on their genetic report. Changes in sleep architecture could be demonstrated, many of which were already detectable in gene carriers who did not yet show any signs of the disease; these included a longer sleep duration with higher sleep fragmentation, a higher proportion of REM (Rapid Eye Movement) sleep in ALS patients, and a shorter REM latency.

These data show partial correlations with functional parameters. Interestingly, however, no correlation is found with subjective assessment of sleep quality as measured by the Pittsburgh Sleep Quality Index. The sleep alterations were partly controversial when comparing SOD1-gene carriers with carriers of other fALS gene variants.

Conclusions: The changes in sleep architecture in ALS patients and gene carriers that we described for the first time provide further evidence for the involvement of the hypothalamus in the pathophysiology of ALS; in particular, the results can be interpreted as an imbalance of neurotransmitters in the lateral hypothalamus.

705

Neurofilamente (H / L) in Liquor und Serum im Vergleich - Qualitätssicherungsdaten aus dem Liquorlabor

Holger Schmidt^{1,2}, Bianca Wiebalck¹

¹EKSB, Neurologie, Stade, Deutschland; ²Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Leichte und schwere Neurofilamente (NfH / NfL) etablieren sich mehr und mehr als Standardparameter zur Bestätigung einer Schädigung des zentralen Nervensystems. NfL könnte auch in der Diagnostik peripherer Störungen des Nervensystems eine Rolle spielen. Mittlerweile sind die niedrigen Konzentrationen der Nf außerhalb des Liquors nicht mehr nur mit teuren Messapparaturen zu detektieren, sondern auch mit Routineverfahren möglich.

Fragestellung: Sind Neurofilamente im Liquor und / oder Serum ebenso gut wie das NfH in der Lage, auf Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) hinzuweisen? Unterscheiden sich hierbei zwei unterschiedliche, kommerziell verfügbare Testsysteme für NfL voneinander?

Methoden: In unserer Klinik wird das NfH als fester Bestandteil der neurochemischen Diagnostik mitgeführt. In dieser Qualitätssicherungsstudie verglichen wir 79 konsekutive Patienten unserer Klinik, die entweder eine akute Affektion des zentralen Nervensystems aufwiesen (N = 27) Erkrankung oder nach bester klinischer und bildgebender Einschätzung keine zentrale, bzw. keine Affektion des Gesamt-Nervensystems aufwiesen (N = 48). Für die NfH-Bestimmung in Serum und Liquor verwandten wir einen ELISA der Fa. Euroimmun, Lübeck. Die NfL-Bestimmungen wurden auf einem Lumipulse-System der Fa. Fujirebio Deutschland, Hannover sowie in einem ELISA-System der Fa. UmanDiagnostics, Umea, Schweden durchgeführt. Die statistischen Berechnungen wurden mit Jamovi Version 2.3/R4.1 durchgeführt.

Ergebnisse: Aufgrund fehlender Normalverteilungen wurden nicht-parametrische Analysen verwendet. Die Nf-Messparameter wiesen sämtlich signifikant hohe Interkorrelationen auf (p alle < 0.001), jeweils mit einem Korrelationskoeffizienten (Spearman- ρ) von > 0.7 (Spanne 0.75 bis 0.94). Korrelationen zur Schrankenfunktion (QAlbumin) waren zwar signifikant, wiesen aber ein niedriges ρ von 0.49 bis 0.57 auf. Das Integral unter der receiver operating characteristic (ROC)-Kurve mit der Frage nach einer Affektion des ZNS war für NfH besser als für beide NfL-Assays, während NfH im Serum weit hinter den AUCs der NfL-Assays zurückblieb. Im Vergleich zwischen dem UmanDiagnostic- und dem Lumipulse-System wurde für letzteres eine höhere AUC erzielt.

Schlussfolgerungen: Dies Qualitätskontrolle legt nahe, dass NfH gemessen werden sollte, wenn Affektionen des ZNS gesucht werden und ohnehin eine Liquoranalyse zum Ausschluss anderer Krankheitsentitäten nötig ist. Für Situationen, in denen keine Liquorpunktion möglich ist, erzielt aber das NfL bereits im Vergleich zum NfH im Liquor sehr gute AUC-Werte unter der Grenzwertoptimierungskurve (ROC), so, dass wir, wenn eine Serumiagnostik durchgeführt werden muss (z. B. in Verlaufsbeobachtungen oder im Falle eines Hirnödems) dem NfL der Vorzug geben.

Pflege in der Neurologie

175

Description of interprofessional processes in the care of stroke patients by ontologies

Silke Kükemück¹, Ilko Maier¹, Stefan Rühlicke², Shiney Franz³

¹Universitätsmedizin Göttingen, Neurologie, Göttingen, Deutschland; ²Universitätsmedizin Göttingen, Medizininformatik, Göttingen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Göttingen, Stabstelle Pflege, Göttingen, Deutschland

Background: Conservative communication in the clinical context is based on verbal or paper-based exchange between the sender and receiver. In the digital transformation, the medium of digital patient records becomes increasingly important during clinical communication. Digital patient records offer the opportunity to capture data in a structured form and use it sustainably. The content must be coded in order to apply coding systems such as ICD (International Statistical Classification of Diseases) or NANDA (North American Nursing Diagnosis Association).

Elemental to such coding systems is an understanding of communication /language. Language consists of symbols and expressions that combined according to rules (syntax). To interpret symbols, a function is specified that has meaning (semantics) relevant to the real world. The SemanticWeb uses standards at multiple levels to enable data exchange, standardization and encoding of information. The exchange of information and data in the clinical care process gives meaning and is interpreted by humans and machines. SemanticWeb technically uses ontologies that map content sets (care procedures) and combine them into complex semantic networks using relationship expressions.

With help of special data formats and formalisms of ontologies, observations of the nursing process can be described with integration of diagnostic media (MRI/CT images). Here axioms (true statements) are named specify observations for use in computers. These can be things, beings, existing entities, or objects so that data formatting is efficient and readable by computers and humans.

Objectives: Within the digitization strategy, it is possible to design interprofessional care processes and make them available through a standardized XML language.

Question: Do ontologies offer the possibility to represent the nursing care process in the context of fall prevention after an apoplexy in a top down approach?

Methods: The methodology incorporates the standard operating process (SOP) of a maximum care provider. Two MRI images of a patient after distal M2 occlusion with hemiplegia, temporally separated, are described. The first MRI image is described using ontologies so that an expert can diagnose MRI image-2 based on it and changes are documented. The aim is on the one hand to describe a diagnosis matching the MRI image as an ontology, and on the other hand to generate valid data in the care in the context of case management, which will enable a transparent care process to be ensured in an economical way while conserving resources.

Results:

MRI Acute Event

Risk_of_falling
SFall MRI_Picture1 Fall
Fall Apoplex_acute Fall
Fall Hemiplegia Fall
Fall Analysis_MRI Fall
Fall Decision Fall
Fall Risk_Factors Fall
Fall Action_plan Fall

Control MRI

Conclusion: Digitization in patient* care will continue to evolve over the next few years. The use of ontologies can ensure that processes are mapped in detail and made transparent. This applies to each individual profession as well as the inter-professional setting of care. A cross-linking of scientificity through the expert standards as well as their implementation in the care process illustrate the opportunity that ontologies will offer in the future, so that economic care processes are represented.

409

Akademische Kompetenzen in der neurologischen Pflege nutzen

Tobias Mai¹, Vanessa Vater²

¹Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Stabstelle Pflegeentwicklung, Frankfurt am Main, Deutschland;

²Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Stabstelle Pflegeentwicklung/Zentrum für Neurologie und Neurochirurgie, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: Auf Grundlage eines Projektes wurde die Rolle der Pflegepraxisentwickler:innen (PPE) in einem Haus der Maximalversorgung implementiert, um das Handeln in der Pflege zunehmend auf Evidenz zu begründen. Organisatorisch sind die PPE zentral an eine Stabsstelle der Pflegedirektion angebunden.

Bis zu 40 % ihrer Wochenarbeitszeit werden die PPE über den Dienstplan der Stationen in der direkten Patientenversorgung geplant. Durch die Verknüpfung von Praxis und Theorie soll eine bedarfsorientierte Weiterentwicklung der Pflege und eine Implementierung neuer Erkenntnisse in das Handeln vor Ort möglich sein.

In der Neurologie ist die Pflege ein wichtiger Baustein für den Therapieerfolg.

Die Vielfältigkeit und Brandbreite an Erkrankungen und Symptomen erfordern ein hohes Maß an Kompetenz sowie evidenzbasiertes Wissen, um den Herausforderungen begegnen zu können. Seit etwa einem Jahr ist die PPE auf der Stroke Unit und der neurologischen Intensivstation tätig.

Durch pflegerisch initiierte Projekte der PPE, können bestehende Prozesse optimiert werden und durch Entwicklung sowie Implementierung erweiterter spezialisierter Pflegepraxis, können Versorgungsprozesse der Patienten im neurologischen Setting gestärkt werden.

Ziele: Ziel der Implementierung der PPE ist es, mit entsprechenden Methoden für die Pflegepraxis einen evidenzbasierten Handlungsrahmen zu schaffen und an konkreten Handlungsroutinen anzusetzen.

Ergebnisse: Innerhalb eines Jahres konnten Handlungsempfehlungen für fünf zentrale Themen unter Berücksichtigung verschiedener Methoden erarbeitet werden.

1. Reduzierung mechanischer Fixierung auf Neuro-Intensivstation
2. Delir Screening bei Schlaganfallpatient:innen
3. Sicherheit im Medikamentenmanagement
4. Wechselintervalle von Zugängen/ Ableitungen
5. Unerwünschte Ereignisse

Die Tabelle 1 zeigt die Themen mit den entsprechend angewendeten Methoden, die im Rahmen eines pflegebezogenen Studiengangs erworben wurden.

Thema	Methode	Bisherige Praxis	Neue Empfehlung
Reduzierung mechanischer Fixierung nicht-beatmeter Patient:innen auf Neuro-Intensivstation (RemFix)	quasi-experimentelle Studie im pre-/post-Design Schulungsprogramm mit Sensibilisierungsworkshop	heterogene feM-Muster Prävalenz unbekannt	Ausstehend Prävalenz als Kennzahl im QM nutzen
Delir Screening bei Patient:innen mit Schlaganfall auf Stroke Unit	Systematic Review und Metaanalyse	kein Delir Screening auf der Stroke Unit vorhanden	ICDSC bei aphasischen Patient:innen und CAM-ICU bei nicht-aphasischen Patient:innen können genutzt werden, weitere Forschungen notwendig
Sicherheit im Medikamentenmanagement	Literaturrecherche in multidisziplinärer Zusammenarbeit	heterogener Umgang mit Medikamentengabe und Herstellung von Infusionen	einheitliche Vorgaben zum Umgang und Herstellung mit Infusionen und Medikamentengabe
Wechselintervalle von Zugängen/Ableitungen	Literaturrecherche	Wechselintervalle wurden nicht nach den hygienischen Richtlinien eingehalten, heterogenes Vorgehen auf den einzelnen Stationen	einheitliche Vorgaben entsprechend der Empfehlungen der KRINKO als Handlungsempfehlung in der Neurologie für alle Stationen
Fallarbeit in der Pflege	Fallanalyse	in den M&M Konferenzen hat bisher die Pflege keine entscheidende Rolle eingenommen, der Fokus war vor allem auf medizinische Fehler gerichtet, Konferenzen wurden von den Ärzt:innen initiiert	unerwünschte Ereignisse, Todesfälle und besondere Behandlungsgläufe können von der Pflege systematisch aufgearbeitet werden, Handlungsempfehlungen und Bedarfe der Handlungsnotwendigkeit werden erkannt, interdisziplinäre von der Pflege initiierte Fallvorstellungen finden statt

Tab. 1: Tätigkeiten der PPE

Schlussfolgerungen: Die Implementierung der PPE in der neurologischen Pflegepraxis zeigt Erfolge auf, indem innerhalb eines Jahres für fünf Handlungsrountinen eine evidenzbasierte Grundlage entwickelt wurde. Die Ergebnisse zeigen, dass akademische Kompetenzen sinnvoll für eine Weiterentwicklung interprofessioneller Versorgungspraxis genutzt werden können.

461

MS Nurse PROfessional 2012-2023: Ein Online-Ausbildungsprogramm zur Verbesserung der Versorgungsqualität von Menschen mit MS

Wolfgang Köhler¹, Stefaan De Corte², Anne Christin Rahn³

¹Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ²MS Nurse PROfessional, Brussels, Belgium; ³Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: MS-Nurses spielen beim Management und in der Versorgung von MS-Patienten eine entscheidende Rolle. Die Umfrage **Multiple Sclerosis Nurse Empowering EDucation (MS-NEED)** zeigte allerdings, dass die Pflegestandards in Europa sehr unterschiedlich sind. Ein Fünftel der befragten MS-Pflegekräfte gab an, dass es ihnen an Ausbildung, Fähigkeiten und Wissen mangelt, um eine fachkundige MS-Pflege leisten zu können.

Ziele: Um diese Situation in der MS Versorgung zu verbessern, hat die Europäische MS-Plattform (EMSP) 'MS Nurse PROfessional' in Zusammenarbeit mit vielen Nationalen MS-Organisationen ein umfangreiches online MS-Nurse Ausbildungsprogramm entwickelt.

Fragstellung: Hat MS Nurse PROfessional einen positiven Einfluss auf die selbst eingeschätzte klinische Praxis von MS-Nurses in der Betreuung von Menschen mit Multipler Sklerose?

Methoden: Auf einer Online-Plattform werden umfangreiche Ausbildungsmodule und MS-relevante Lernmaterialien bereitgestellt. Zusätzlich bietet die Plattform die Möglichkeit sich online zu vernetzen und bewährte Erfahrungen auszutauschen. Die Entwicklung der Lerninhalte wurden von einem Expertenrat ('Syllabus Committee') zusammengestellt und kontinuierlich weiterentwickelt. Das Management der Homepage erfolgt durch die EMSP.

Ergebnisse: MS Nurse PROfessional bietet ein kostenloses, mehrsprachiges, international anerkanntes und unabhängiges E-Learning-Programm, in der Grundstufe bestehend aus fünf Kurse (MS verstehen, Klinik, Diagnostik, Behandlung und Pflege), die die sich entwickelnde Rolle von MS-Nurses in der Betreuung von Menschen mit MS stärken sollen. Darüber hinaus bietet es zwei E-Learning-Programme für Fortgeschrittene an, die sich mit Rehabilitation bei Menschen mit MS bzw. Pflegeforschung beschäftigen. MS Nurse PROfessional wird in 16 Ländern aktiv angeboten. Jährlich werden zusätzlich zwei internationale und eine nationale Live-Fortbildungsveranstaltung organisiert, Blogposts veröffentlicht und zwei E-Newsletter zu relevanten Themen an die Nutzer:innen verschickt. Bislang wurde das Programm von über 8000 User genutzt, von denen durchschnittlich 1300 pro Jahr auf der Plattform aktiv sind und über 800 Kurse pro Jahr absolvieren.

Schlussfolgerungen: Die Wirkungsanalyse zeigt, dass MS Nurse PROfessional ist ein den Bedürfnissen der Nutzer orientiertes, online E-Learning-Programm, mit positivem Einfluss auf die klinische Praxis die Arbeit von MS-Nurses in 16 Europäischen Ländern und darüber hinaus. Die Ausbildung verbessert nachhaltig die Kenntnisse und das Selbstvertrauen von MS-Nurses im täglichen Umgang mit Menschen mit MS und in der Zusammenarbeit mit dem multiprofessionellen Team im Management der MS.