



DGN Kongress

Abstracts 2024

6. – 9. November 2024 | CityCube Berlin + digital
www.dgnkongress.org

Angaben für Zitate:

Titel des Abstracts

Abstract-Nummer, siehe Abstract

Namen der Autoren, siehe Abstract

Quelle: DGN-Kongress 2024 - Abstracts

URN: urn:nbn:de:101:1-2411011017368.766834248223

Inhaltsverzeichnis

4	Neuroimmunologie (inkl. Multiple Sklerose)	
186	Neurologische Intensiv- und Notfallmedizin (inkl. Neurotraumatologie, Hirnfunktionsausfall)	
209	Bewegungsstörungen	
259	Schlaganfall	
324	Epilepsie	
348	Neuroonkologie	
368	Neuroinfektiologie	
385	Demenzen	
422	Erkrankungen von Rückenmark, Nerv & Muskel	
484	Hirnnervenerkrankungen (inkl. Schwindel)	
495	Neurogenetik & seltene Erkrankungen	
523	Neuropsychologie & Rehabilitation	
544	Schmerz	
560	Sonstiges (Schlaf, Leitlinien, Evidenzbasierte Medizin, Ökonomie, Epidemiologie)	
578	Pflege in der Neurologie	

I-14

Comparative Assessment of Switching Outcomes for Patients with Multiple Sclerosis Receiving Cladribine Tablets vs Fingolimod, Dimethyl Fumarate, and Teriflunomide

Caroline Lobo¹, Xiaoxue Chen², Xin Zhao³, James Cutler⁴, Jeffrey Anderson⁵, Sonia Kim⁵, Emily Evans², Amy Phillips¹, Gabriel Gomez Rey⁵, Judith Knaup⁶

¹EMD Serono, Inc., Rockland, MA, United States; ²EMD Serono, Inc., Rockland, United States; ³Genesis Research Group, Hoboken, United States; ⁴Genesis Research Group, Hoboken, NJ, USA, Hoboken, NJ, United States; ⁵Genesis Research Group, Hoboken, NJ, United States; ⁶Merck Healthcare Germany, Weiterstadt, Deutschland

Background: Comparative data for cladribine tablets (CladT) vs other oral disease-modifying therapies (DMTs) in patients with multiple sclerosis (MS) in the United States (US) are emerging.

Objectives: To evaluate treatment switching within 1- and 2-year follow-up in US patients with MS treated with CladT vs fingolimod, dimethyl fumarate, and teriflunomide.

Methods: This administrative claims study used data from the Komodo Healthcare Map™ database. Inclusion criteria were ≥2 MS diagnoses ≥30 days apart between 4/1/2018 and 12/31/2022; ≥1 claim for CladT, fingolimod, dimethyl fumarate, or teriflunomide between 4/1/2019 and 12/31/2020 (initiation date = index); no index DMT 1 year before index (baseline); age ≥18 years; and continuous enrollment with healthcare insurance throughout baseline and 2 years after index (follow-up). In each comparison, propensity score weighting was used to balance covariates, including age, sex, geographic region, insurance, Charlson Comorbidity Index score, MS severity, baseline medications, and MS-related comorbidities. Weighting by odds was used to estimate the average treatment effect of the treated patients. The proportions switching to another DMT within 1 and 2 years (odds ratios [ORs] with 95% CIs) and time to switch (weighted proportional hazards Cox regression model hazard ratios [HRs]) were compared across DMTs.

Results: Among 269 CladT, 677 fingolimod, 2314 dimethyl fumarate, and 1449 teriflunomide patients meeting eligibility criteria, overall mean (SD) age was 45 (11) years; 76.0% were female; and 63.6% had commercial insurance, 26.7% Medicaid, and 9.7% Medicare. For the weighted population, proportions switching within 1 year were 3.7% CladT, 17.8% fingolimod, 28.9% dimethyl fumarate, and 21.2% teriflunomide. ORs (95% CI) vs CladT were fingolimod 5.59 (2.87-11.97), dimethyl fumarate 10.47 (5.50-22.08), and teriflunomide 6.98 (3.62-14.87). Within 2 years, proportions switching were 10.4% CladT, 26.9% fingolimod, 43.5% dimethyl fumarate, and 34.1% teriflunomide. ORs (95% CI) vs CladT were fingolimod 3.17 (1.99-5.18), dimethyl fumarate 6.66 (4.24-10.75), and teriflunomide 4.45 (2.81-7.21). HRs (95% CIs) for time to switching at 1 and 2 years were statistically significant compared with CladT (fingolimod 5.23 [2.53-10.83] and 2.94 [1.86-4.67], dimethyl fumarate 8.98 [4.78-16.88] and 5.33 [3.66-7.77], and teriflunomide 6.28 [3.30-11.97] and 3.84 [2.60-5.68], respectively).

Conclusions: In this real-world study, fewer patients receiving CladT switched to another DMT over 2 years compared with patients receiving fingolimod, dimethyl fumarate, and teriflunomide. Odds of switching and hazard for time to switching were significantly greater with fingolimod, dimethyl fumarate, and teriflunomide vs CladT

I-18

Improved Cognitive Processing Speed in Patients Treated with Cladribine Tablets for Multiple Sclerosis: MAGNIFY-MS 2-year Findings

Patrick Vermersch¹, Heinz Wiendl², Frederik Barkhof^{3,4}, Xavier Montalban^{5,6}, Anat Achiron^{7,8}, Tobias Derfuss⁹, Andrew Chan¹⁰, Suzanne Hodgkinson¹¹, Alexandre Prat¹², Leocani Letizia¹³, Klaus Schmierer^{14,15}, Finn Sellebjerg¹⁶, Lidia Gardner¹⁷, Caroline Petit¹⁸, Anita Chudecka¹⁹, Nicola De Stefano²⁰, Judith Knaup²¹

¹Univ. Lille, Inserm U1172 LiNCog, CHU Lille, Lille; ²Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, University of Münster, Münster, Deutschland; ³Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam, Netherlands; ⁴Queen Square Institute of Neurology and Centre for Medical Image Computing, University College London, London, United Kingdom; ⁵Division of Neurology, St Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada; ⁶Department of Neurology, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁷Multiple Sclerosis Center, Sheba Academic Medical Center, Ramat Gan, Israel; ⁸Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University, Tel Aviv, Israel; ⁹Department of Neurology, University Hospital Basel, Basel, Schweiz; ¹⁰Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Schweiz; ¹¹Ingham Institute for Applied Medical Research, University of New South Wales Medicine and Liverpool Hospital, Sydney, Australia; ¹²Department of Neurosciences, Université de Montréal, Montréal, Canada; ¹³Experimental Neurophysiology Unit, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; ¹⁴The Blizzard Institute, Centre for Neuroscience, Surgery and Trauma, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ¹⁵Clinical Board Medicine (Neuroscience), The Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom; ¹⁶Danish MS Center, Department of Neurology, Copenhagen University Hospital – Rigshospitalet, Glostrup, Denmark, Glostrup, Denmark; ¹⁷EMD Serono, Billerica, MA, United States; ¹⁸Healthcare business of Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland; ¹⁹Cytel Inc., Geneva, Schweiz; ²⁰Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Siena, Italy; ²¹Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt, Deutschland

Background: Most people with multiple sclerosis (MS) experience cognitive impairment that can affect quality of life and employment (Morrow et al. *Neurol Ther* 2023;12:1419–29). The Symbol Digit Modality Test (SDMT), a measure of cognitive processing speed (CPS), is widely accepted as a monitoring tool for cognitive impairment in clinical trials.

Objectives: To investigate cognitive performance in patients with highly active relapsing MS, treated with cladribine tablets (CladT; 3.5mg/kg cumulative dose over 2 years) in the 2-year MAGNIFY-MS study (NCT03364036).

Methods: CPS was assessed with SDMT scores at individual (4- and 8-point score change) and group levels. Individual level: time to first sustained improvement (SDMT score changes from Baseline [BL] ≥ 4 or ≥ 8) or time to first worsening (SDMT score changes from BL ≤ -4 or ≤ -8) were measured at Month [M]6, 12, 18, and 24 after treatment initiation and analyzed using the Kaplan-Meier method. Alternative key forms were used in the SDMT test at each visit. Improvement or worsening was sustained if observed consistently over two consecutive visits (≥ 166 days apart).

Patients without sustained improvement or worsening were grouped into the no sustained change category. Subgroup analyses: high-relapse activity (HRA) vs non-HRA, and treatment-naïve vs those disease-modifying therapy (DMT) pre-treated. Mixed models for repeated measures (MMRM) were used for group-level analyses, presenting least squares (LS) means with 95% confidence interval (CI).

Results: 270 patients were included (female, n=180 [67%]; age ≤ 40 years, n=152 [56%]; HRA, n=165 [61%]; treatment-naïve, n=117 [43%]). At M24, using the 4-point score change, the rate of sustained improvement was estimated at 43%; no sustained change, 45%; sustained worsening, 12%. Using the 8-point score change, the rate of sustained improvement was estimated at 22%; no sustained change, 74%; sustained worsening, 4%.

No differences were observed between HRA/non-HRA or treatment-naïve/DMT pre-treated subgroups. For group-level MMRM analysis, improvement in SDMT scores was detected at M6 (estimated LS mean increase of 2.05 points [95%CI: 1.24, 2.86]). Improvements continued to be detected at M12, M18, and M24 with an increase of 2.54 (95%CI: 1.47, 3.62),

4.04 (95%CI: 3.06, 5.02), and 3.40 (95%CI: 2.19, 4.61) points, respectively (all $p < 0.001$ vs BL). Limitations: single-arm, open-label study, but practice effects were mitigated with the use of alternate forms and with 6 months between each assessment.

Conclusions: Clinically meaningful improvement in SDMT performance was detected in CladT-treated patients. Cognitive benefit was evident following the first treatment course, and became more pronounced by M18 when patients had received the full treatment course. At M24, the probability of being stable or experiencing sustained improvement was more than 95% with an 8-point score change.

I-19

Year 5 After Initiation of Treatment with Cladribine Tablets: Analysis of Longitudinal Prescription Data of People with Multiple Sclerosis in Germany

Kristina von der Maßen¹, David Kormann¹, Michael Hübschen², Torsten Wagner², Namita Tundia³, Monika Russel-Szymczyk⁴

¹Real World Solutions, IQVIA Commercial GmbH & Co. OHG, Frankfurt, Deutschland; ²Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt, Germany, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany, Weiterstadt, Deutschland; ³EMD Serono, Billerica, MA, United States; ⁴Merck Sp. z. o.o., Warsaw, Poland, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany, Warsaw, Poland

Background: Currently, there are few reports on the clinical management of patients in the fifth year after starting cladribine tablets (CladT) treatment. Real-world insights on the characteristics of patients who continue/discontinue therapy can help inform clinical decision making.

Objectives: To describe treatment patterns and characteristics of patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis in Germany who reached year (Y)5 after initiating treatment with CladT.

Methods: Descriptive analysis of retrospective, longitudinal, prescription data from IQVIA LRx database in Germany was performed using datasets available in two time frames: long-term panel (previous disease-modifying therapy [DMT] use) and trust panel (Y5 patient population sizing and profiling), with CladT treatment (3.5 mg/kg cumulative dose over 2 years) initiated between Sep 2017–Jun 2018. The observation period was from 1st CladT prescription until the end of Y5 with ≥ 6 months follow up after end of Y5. Three cohorts were analyzed: initiating new CladT course in Y5, no new CladT course in Y5, switching to another DMT (within 4 years or in Y5 or beyond after CladT initiation).

Results: In total, 847 patients initiated CladT: 84% completed two CladT courses (completers) and 16% did not complete two CladT courses (non-completers). Of the completers, 16% switched to another DMT (switchers, 11% before end of Y4, 5% in Y5 or beyond). Only 10% of completers initiated a new CladT course in Y5 or beyond.

Out of the 10% of completers who initiated a new CladT course in Y5 or beyond, 80% were female, compared to those completers who switched before end of Y4 (70%) and in Y5 or beyond (61%). In the non-completers, there were more patients in the 18–30 years old group vs. other analyzed age groups (30% vs 28% in 31–40, 23% in 41–50, 16% in 51–60, 2% in 61–70 and 1% in >71 years old groups). CladT was predominantly used in 1st or 2nd line of treatment (each ~40%).

Conclusions: In real-world clinical settings, CladT are used early in the therapy pathway and patients in most cases, complete the full 4-year CladT treatment without needing a new course in Y5.

W-22

Autoantigen-spezifische CD4+ T-Zellen erwerben einen erschöpften Phänotyp und persistieren in Patienten mit Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)

Carina Saggau¹, Petra Bacher¹, Daniela Esser², Mahdi Rasa³, Klarissa Hanja Stürner⁴, Justina Dargvainiene², Robert Markewitz⁷, Patrick Schindler⁸, Ankelien Duchow⁵, Maria Hastermann⁶, Dirk Busch⁷, Kilian Schober⁸, Klaus-Peter Wandinger², Friedemann Paul⁹, Frank Leypoldt², Alexander Scheffold¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Immunologie, Kiel, Deutschland; ²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinische Chemie und Neurologie, Kiel, Deutschland; ³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland;

⁴Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Neurologie, Kiel, Deutschland; ⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center and Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; ⁶Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁷Technische Universität München, München, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Autoreaktive pro-inflammatorische CD4+ T-Helferzellen (Th-Zellen) bestimmen die selbstzerstörerische Immunreaktion bei chronischen Autoimmunerkrankungen, sind aber aufgrund ihrer extrem niedrigen Frequenzen schwer zu erfassen. Daher sind die molekularen Eigenschaften menschlicher autoreaktiver Th-Zellen, die trotz chronischer Autoantigenstimulation und Immuntherapie persistieren, noch immer kaum bekannt. Die *Ex-vivo*-Charakterisierung autoreaktiver Th-Zellen ist unerlässlich, um zu verstehen, wie sie sich an die chronische Autoimmunität anpassen und diese aufrechterhalten, und um so ihre gezielte Eliminierung durch neuartige Immuntherapien zu ermöglichen. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) ist eine prototypische chronische Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, die sich gegen Aquaporin-4 (AQP4) richtet. AQP4-spezifische CD4+ Th-Zellen sind zentral an der Krankheitsentwicklung beteiligt, was unter anderem die Th-Zell-abhängige Produktion pathogener AQP4-spezifischer Antikörper beinhaltet. Ihre funktionellen und molekularen Eigenschaften sind jedoch nur unzureichend charakterisiert.

In dieser Studie haben wir HLA-Tetramer- und aktivierungs-basierte Anreicherung antigenreaktiver T-Zellen (ARTE) kombiniert, um AQP4-spezifische CD4-Th-Zellen, die aus dem Blut von Patienten und gesunden Kontrollpersonen isoliert wurden, *ex vivo* zu charakterisieren. Wir führten eine zytometrische und funktionelle Charakterisierung der antigenreaktiven Th Zellen so wie RNA-Sequenzierung einzelner Zellen durch.

Bei Aquaporin4-Antikörper-positiven NMOSD Patienten exprimierten autoreaktive Th-Effektorzellen CD154 (CD40L), aber die proliferative Kapazität und die Expression proinflammatorischer Zytokine waren überraschenderweise stark reduziert. Stattdessen wurden erschöpfungsassoziierte ko-inhibitorische Rezeptoren zusammen mit FOXP3, dem kanonischen Transkriptionsfaktor für regulatorische T Zellen, exprimiert. Die Proliferationsblockade autoreaktiver Th-Zellen konnte *in vitro* durch Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren aufgehoben werden. Die auf diese Weise expandierten Patientenklone lieferten potente B-Zell-Hilfe. Der gleiche erschöpfungssähnliche Phänotyp wurde außerdem bei Autoimmunhepatitis und bullösem Pemphigoid, antigenspezifischen Autoimmunerkrankungen der Leber bzw. der Haut, nachgewiesen. Einige der NMOSD Patienten wurden über einen Zeitraum von 4 Jahren nachverfolgt, und es wurden keine signifikanten Frequenzunterschiede der AQP4-spezifischen CD4-Th-Zellen im Verlauf festgestellt, was darauf hindeutet, dass die Zellen trotz Therapie im Blut der Patienten persistieren.

Wir haben einen neuen erschöpfungssähnlichen Th-Zell-Phänotyp und eine mögliche Rolle von FOXP3 bei der Regulierung der chronischen Autoreaktivität bei menschlichen Autoimmunerkrankungen identifiziert, was zukünftig zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien beitragen könnte. Unsere Daten deuten darauf hin, dass die Erschöpfung der CD4+ Th-Zellen ein gemeinsamer Mechanismus der Anpassung an chronische (Selbst-)Stimulation bei verschiedenen Krankheitstypen ist.

Self-Reported Adherence and Safety of Cladribine Tablets in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis After Suboptimal Response to Prior Oral or Infusion Disease-Modifying Therapy: 6-Month Interim Analysis From the US-Based Phase 4 MASTER-2 Study

Ann D. Bass¹, Joshua Katz², Augusto Miravalle³, Derrick Robertson⁴, Julie Aldridge⁵, Emily Evans⁶, Angela Chandler⁶, Judith Knaup⁷

¹Neurology Center of San Antonio, San Antonio, TX, United States; ²Elliot Lewis Center for Multiple Sclerosis Care, Wellesley, MA, USA, Wellesley, MA, United States; ³Advanced Neurology of Colorado, University of Colorado, Fort Collins, CO, USA, Fort Collins, CO, United States; ⁴University of South Florida, Tampa, FL, USA, Tampa, FL, United States; ⁵EMD Serono, Billerica, MA, USA, Billerica, MA, United States; ⁶EMD Serono, Rockland, MA, USA, Rockland, MA, United States; ⁷Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt, Deutschland

Background: Cladribine tablets (CladT) are approved for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) in adults. Real-world data on the effectiveness, adherence, and safety of CladT in patients switching from oral or infusion disease-modifying therapies (DMTs) are limited.

Objectives: To evaluate the treatment adherence and safety of CladT in patients with RMS who had a suboptimal response to an oral or infusion DMT in a real-world setting.

Methods: MASTER-2 (NCT03933202) is an ongoing, observational, single-arm, 54-month, phase 4 study in 187 patients with RMS who switched to CladT after a suboptimal response to an oral (n=102) or infusion DMT (n=85). The primary endpoint is a 24-month annualized relapse rate after initiating CladT. Key secondary endpoints include Expanded Disability Status Scale (EDSS) score, adherence as assessed by the MS treatment adherence questionnaire (MS-TAQ), and safety. Here, we report 6-month interim analysis results. A subgroup of patients who switched from ocrelizumab to CladT (n=50) was also analyzed.

Results: Among 102 patients who switched from an oral DMT, median (min, max) age was 52 (19, 74) years, 82.4% were female, and 82.4% were White (12.7% Black/African American, 1.0% Asian, and 3.9% other). Among 85 patients who switched from an infusion DMT, median (min, max) age was 48 (21, 70) years, 67.1% were female, and 80% were White (7.1% Black/African American, 2.4% Asian, 7.1% other, and 3.5% multiple). The most common prior oral DMTs used were dimethyl fumarate (37.3%, n=38/102), teriflunomide (29.4%, n=30/102), and fingolimod (28.4%, n=29/102); and most common prior infusion DMTs used were ocrelizumab (60.0%, n=51/85) and natalizumab (31.8%, n=27/85). At 6 months following CladT initiation, median (range) EDSS scores remained stable at 3.0 (2.0, 5.5); n=34. Among MS-TAQ respondents, self-reported adherence rates to the full first year treatment course was high at ≥97.3% (n=72/74) for patients with prior oral DMT and 100% (n=53/53) for patients with prior infusion DMT, including ocrelizumab (n=30/30). Overall, 10.7% (n=20/187) of patients experienced serious treatment-emergent adverse events (TEAEs), and 4.8% (n=9/187) of patients discontinued due to TEAEs during the observation period. The most commonly reported TEAEs (≥4% of patients) were fatigue (9.1%) and COVID-19 (6.4%). At 6 months, grade 3 lymphopenia was reported in 4.9% and 4.7% of patients, and grade 4 lymphopenia was reported in 2.0% and 0.0% of patients who switched from oral and infusion DMTs, respectively.

Conclusions: This 6-month interim analysis suggests stable EDSS scores and high self-reported treatment adherence, with no new or unexpected safety findings with CladT among patients with RMS after switching from oral or infusion DMTs. Results from the MASTER-2 study may help inform treatment decisions in real-world clinical practice.

I-24

Effectiveness, Self-Reported Adherence, and Safety of Cladribine Tablets in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis After Suboptimal Response to Prior Injectable Disease-Modifying Therapy: 12-Month Interim Analysis From the US-Based Phase 4 CLICK-MS Study

Joshua Katz¹, Ann D. Bass², Augusto Miravalle³, Julie Aldridge⁴, Emily Evans⁵, Angela Chandler⁵, Judith Knaup⁶

¹Elliot Lewis Center for Multiple Sclerosis Care, Wellesley, MA, USA, Wellesley, United States; ²Neurology Center of San Antonio, San Antonio, TX, USA, San Antonio, United States; ³Advanced Neurology of Colorado, University of Colorado, Fort Collins, CO, USA, Fort Collins, United States; ⁴EMD Serono, Billerica, MA, USA, Billerica, MA, United States; ⁵EMD Serono, Rockland, MA, USA, Rockland, United States; ⁶Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt, Deutschland

Background: Cladribine tablets (CladT) are approved for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis (RMS) in adults. Real-world data on the effectiveness, adherence, and safety of CladT in patients switching from injectable disease-modifying therapies (DMTs) are limited.

Objectives: To evaluate the effectiveness, patient-reported treatment adherence, and safety of CladT in patients with RMS who had a suboptimal response to an injectable DMT in a real-world setting.

Methods: CLICK-MS (NCT03933215) is an ongoing, observational, single-arm, phase 4 study in patients with RMS aged ≥18 years who switched to CladT after a suboptimal response to an injectable DMT. The primary end point is 24-month annualized relapse rate (ARR) after initiating CladT. Key secondary endpoints include expanded disability status score (EDSS), adherence as assessed by multiple sclerosis treatment adherence questionnaire (MS-TAQ), and safety. Here, we report the 12-month interim analysis results.

Results: A total of 62 patients with RMS who switched from an injectable DMT were treated with CladT; mean (min, max) age was 49 (22, 67) years, 79% were female, and 83.9% were White (11.3% Black or African American; 4.8% other). At baseline, mean (SD) 24-month prior ARR was 0.23 (0.301), and the number of combined unique magnetic resonance imaging lesions were 8.1 (14.26); absolute lymphocyte count was within normal range for 80.6% of patients. The most common injectable DMTs used prior to initiating CladT were glatiramer acetate (48.4%) and interferon beta-1a (25.8%). The ARR 12 months post-initiation of CladT was 0.017 with only 1 patient reported relapse. No relapses requiring treatment with glucocorticoids or hospitalization were reported over the 12-month period. At both 6 and 12 months following CladT initiation, median (range) EDSS remained stable at 2.0 (1.5, 3.0). Self-reported adherence rate to the full first year treatment course among MS-TAQ respondents was high at ≥97.4% (n=37/38). Two (3.2%) patients experienced serious treatment-emergent adverse events (TEAEs), and no patient discontinued due to TEAEs during the observation period. The most commonly reported TEAEs (≥4% of patients) were COVID-19 (6.5% [n=4]) and urinary tract infection (4.8% [n=3]). At 12 months, grade 3 lymphopenia was reported in 1.6% of patients, and grade 4 lymphopenia was reported in 0.0% of patients who switched from injectable DMTs.

Conclusion: The results from this 12-month interim analysis of patients with RMS after switching from injectable DMTs are similar to the outcomes of other company sponsored studies with regards to efficacy, stable EDSS, high self-reported adherence, safety and tolerability with CladT. Results from the CLICK-MS study may help inform treatment decisions in real-world clinical practice.

Cladribine Tablets in the Treatment of Patients With Multiple Sclerosis: 2023 Post-Approval Safety Update

Gavin Giovannoni¹, Thomas P. Leist², Dominic Jack³, Andrew Galazka⁴, Nektaria Alexandri⁵, Axel Nolting⁵, Judith Knaup⁶

¹Blizard Institute Medicine and Dentistry Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ²Division of Clinical Neuroimmunology, Jefferson University, Comprehensive MS Center, Philadelphia, PA, USA, Philadelphia, PA, United States; ³Merck Serono Ltd., Feltham, UK, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany, Feltham, United Kingdom; ⁴Ares Trading SA, Eysins, Switzerland, an affiliate of Merck KGaA, Darmstadt, Germany, Eysins, Schweiz; ⁵the healthcare business of Merck KGaA, Darmstadt, Germany, Darmstadt, Deutschland; ⁶Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt, Deutschland

Background: Cladribine tablets 3.5mg/kg is an established disease-modifying therapy for patients with multiple sclerosis (MS).

Objectives: Provide continual presentation of new post-approval safety data concerning cladribine tablets, as they become available, for the benefit of the medical community.

Methods: Adverse events (AEs) from post-approval sources (including spontaneous individual case safety reports, non-interventional post-marketing studies, and reports from other solicited sources) are presented to July 2023, for an estimated population of 78,613 patients treated with cladribine tablets with 161,999 patient-years of exposure since approval in 2017. For AEs of special interest, adjusted incidences per 100 patient-years are reported along with the corresponding 95% confidence interval (CI); crude values are shown for hypersensitivity and seizure AEs, along with pregnancy outcomes.

Results: Adjusted incidence rates for AEs of special interest were as follows: serious infections (1028 reports), 0.63 (95% CI: 0.60, 0.67); herpes zoster (665 reports), 0.41 (95% CI: 0.38, 0.44); liver injury (488 reports) 0.30 (95% CI: 0.28, 0.33); malignancies (285 reports), 0.18 (95% CI: 0.16, 0.20); serious lymphopenia (151 reports), 0.09 (95% CI: 0.08, 0.11); tuberculosis (26 reports), 0.02 (95% CI: 0.01, 0.02); and opportunistic infections other than progressive multifocal leukoencephalopathy and tuberculosis (22 reports), 0.01 (95% CI: 0.01, 0.02).

Cumulative crude incidences for hypersensitivity and seizure AEs were 0.030 (2368 reports) and 0.002 (133 reports), respectively. Cumulatively, 333 pregnancies have been identified. Among 127 pregnancies with known outcomes, there were 77 live births without congenital anomalies, 21 spontaneous abortions, 23 elective terminations, and two reports of ectopic pregnancy; four pregnancies resulted in live births with congenital anomalies (one major [atrial septal defect] and three minor).

Conclusions: Cumulative to July 2023, the safety profile of cladribine tablets is consistent with findings from the clinical development program and previous safety updates. While data are currently scant, there is no evidence for an increased risk of adverse pregnancy outcomes in patients receiving cladribine tablets.

I-26

Real-World Outcomes Of People With Relapsing Multiple Sclerosis Switching from Natalizumab or Ocrelizumab to Cladribine Tablets

Darin T. Okuda¹, Terrie Livingston², Tatum M. Moog¹, Alexander D. Smith¹, Lori Lebson², Elizabeth Piette², Judith Knaup³

¹The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA, Dallas, United States; ²EMD Serono, Rockland, MA, USA, Rockland, United States; ³Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt, Deutschland

Background: Real-world evidence for transitioning between disease-modifying therapies is important for people with multiple sclerosis (MS) and clinicians considering a transition. Cladribine tablets (CladT) are indicated for treatment of MS in adults.

Objectives: To describe differences in clinical outcomes in people with relapsing MS, previously treated with natalizumab or ocrelizumab, 1 year prior (T-1) and up to 3 years after initiating CladT in a real-world cohort study.

Methods: This study of adults (aged ≥ 18 years) with relapsing-remitting MS at The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, was a single-center, retrospective study of medical records. Participants were treated with ≥ 1 course of CladT from April 2019 to April 2022. Descriptive statistics were reported for the following clinical assessments: annualized relapse rate (ARR), magnetic resonance imaging (MRI) activity, hospitalizations, and urgent care/emergency room (UC/ER) visits due to MS relapse/symptoms T-1 and up to 3 years after initiating CladT. This study focused on people with MS who, prior to initializing CladT, were most recently treated with natalizumab or ocrelizumab.

Results: The present analyses included 69 people (T-1: n=69; year 1: n=69; year 2: n=39; year 3: n=18) treated with ≥ 1 course of CladT and previously treated with either natalizumab (median washout time: 64 days) or ocrelizumab (median washout time: 155 days). The cohort was sociodemographically diverse: 78.3% White, 18.8% Black/African American, 2.9% Asian, 11.6% Hispanic, and 69.6% female. Mean age was 45.4 (SD: 9.7) years, mean disease duration was 12.3 (SD: 6.8) years, and mean duration of most recent prior disease-modifying therapy was 3.1 (SD: 3.4) years. The ARR was 0.16 at T-1 for prior natalizumab treated (n=37), decreasing to 0.05 in year 1.

For prior ocrelizumab treated, the ARR was 0.28 (n=32) at T-1, decreasing to 0.13 in year 1. There were no relapses in either group in years 2 or 3. MRI activity was present in 13.5% of prior natalizumab treated at T-1, decreasing to 5.4% in year 1; 15.6% of prior ocrelizumab treated had MRI activity at T-1, decreasing to 6.4% in year 1. There was no MRI activity in either group in years 2 or 3. There were no hospitalizations for prior natalizumab treated at T-1, and the mean [SD] number of hospitalizations was 0.03 [0.16] in year 1. The mean [SD] number of hospitalizations for prior ocrelizumab treated was 0.22 [0.89] at T-1, and 0.06 [0.24] at year 1. There were no hospitalizations for either group in years 2 or 3. The mean [SD] number of UC/ER visits at T-1 was 0.03 [0.16] for prior natalizumab treated, and 0.03 [0.17] for prior ocrelizumab treated. There were no UC/ER visits in years 1, 2, or 3.

Conclusions: These data describing people who transitioned from natalizumab or ocrelizumab directly to CladT provide real-world clinical evidence for the benefits of switching treatment.

Clinical Efficacy of Cladribine Tablets in Patients With Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis: 36-Month Interim Results From the Extension Trial to the MAGNIFY-MS Study

Suzanne Hodgkinson¹, Heinz Wiendl², Frederik Barkhof^{3,4}, Xavier Montalban⁵, Anat Achiron⁶, Tobias Derfuss⁷, Andrew Chan⁸, Alexandre Prat⁹, Leocani Letizia¹⁰, Klaus Schmierer^{11,12}, Finn Sellebjerg^{13,14}, Patrick Vermersch¹⁵, Annette Lehn¹⁶, Andrzej Smyk¹⁶, Ralf Koelbach¹⁷, Nicola De Stefano¹⁸, Judith Knaup¹⁹

¹Ingham Institute for Applied Medical Research, University of New South Wales Medicine and Liverpool Hospital, Sydney, Australia;

²Department of Neurology, Institute of Translational Neurology, University of Münster, Münster, Deutschland;

³Department of Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam UMC, Vrije Universiteit, Amsterdam, the Netherlands; ⁴Queen Square Institute of Neurology and Centre for Medical Image Computing, University College London, London, United Kingdom;

⁵Department of Neurology, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁶Multiple Sclerosis Center, Sheba Academic Medical Center, Ramat Gan, Israel; ⁷Department of Neurology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland; ⁸Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; ⁹Department of Neurosciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; ¹⁰Experimental Neurophysiology Unit, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; ¹¹The Blizard Institute, Centre for Neuroscience, Surgery and Trauma, Faculty of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ¹²Clinical Board Medicine (Neuroscience), The Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom; ¹³Danish MS Center, Department of Neurology, Copenhagen University Hospital - Rigshospitalet, Glostrup, Denmark; ¹⁴Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ¹⁵Univ. Lille, Inserm U1172 LiNCog, CHU Lille, FHU Precise, Lille, France; ¹⁶the healthcare business of Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland; ¹⁷Cytel, Inc., Berlin, Deutschland; ¹⁸Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena, Siena, Italy; ¹⁹Merck Healthcare Germany GmbH, Weiterstadt, Deutschland

Background: Results from the 2-year, open-label, single-arm MAGNIFY-MS study (NCT03364036) demonstrated favorable efficacy and safety of cladribine tablets (CladT; 3.5mg/kg cumulative dose over 2 years) in participants with highly active relapsing multiple sclerosis (MS). Participants who completed the parent study (during which final CladT administration was scheduled at Month 14 after treatment initiation) were eligible to enter a 2-year extension study, MAGNIFY-MS Extension (NCT04783935).

Objectives: We present the 12-month interim analysis from the extension phase (ie, Year 3 after treatment initiation), focusing on long-term disease activity and safety.

Methods: As specified by the European label, participants of MAGNIFY-MS Extension were not scheduled to receive CladT in Years 3 or 4 after treatment initiation. Here, we report an analysis of data captured during Year 3 of MAGNIFY-MS Extension to assess the following outcomes: rate of participants with no evidence of disease activity (NEDA-3), defined as no qualifying relapses, no 6-month confirmed disability progression, and no new T1 gadolinium-enhancing (Gd+) and/or active T2 magnetic resonance imaging (MRI) lesions (estimated by Kaplan-Meier product limit estimate); and the proportion of relapse-free participants. For MRI outcomes, differences from Baseline of the MAGNIFY-MS parent study to all post-Baseline study visits were analyzed using a mixed-effects linear regression model. Data were analyzed for all participants combined; subgroups included: pre-treatment naïve and disease-modifying therapy (DMT) pre-treated.

Results: A total of 219 out of 270 participants from in the parent study (81%) entered the extension phase and were included in the analysis; females, n=142 (64.8%); median age, 42.0 years; pre-treatment naïve, n=89 (40.6%). The NEDA-3 rate during Year 3 was 80.56% (95% confidence interval [CI]: 74.52%, 85.31%) (pre-treatment naïve, 85.99% [95% CI: 76.62%, 91.80%]; DMT pre-treated, 76.86% [95% CI: 68.41%, 83.32%]), with the vast majority of participants (90.4%) being free of qualifying relapses. The decrease in mean T1 Gd+ and active T2 lesion counts from Baseline to Year 2 (-0.98 and -12.82 respectively,) remained stable till Year 3 (-0.95 and -12.39, respectively), with similar results observed in pre-treatment naïve and DMT pre-treated groups. No new safety concerns were detected, in terms of rate, profile, and severity of adverse events.

Conclusions: Findings from Year 3 after treatment initiation with CladT (Year 1 of the MAGNIFY-MS Extension study) demonstrate the sustained high efficacy of CladT, as shown by the high NEDA-3 rate achieved, low relapse rate, and sustained decreases in MRI outcomes. The long-term safety profile of CladT was confirmed and remains consistent with earlier safety data.

I-39

Efficacy and Safety of Inebilizumab in Patients 50 years of age and older with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: N-Momentum Study Subgroup Analysis

Friedemann Paul¹, Yang Mao-Draayer², Dean Wingerchuk³, Jennifer Graves⁴, Amy Kunchok⁵, Elijah A. Lackey⁶, Kazuo Fujihara^{7,8}, Douglas K. Sato⁹, Zhong Wang¹⁰, Dan Cimbora¹⁰, Kristina R. Patterson¹⁰, Bruce Cree¹¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center, AG Klinische Neuroimmunologie, Berlin Deutschland; ²Oklahoma Medical Research Foundation, MS Center of Excellence, Oklahoma City, United States;

³Mayo Clinic, Department of Neurology, Scottsdale, United States; ⁴University of San Diego Health, Department of Neurology, San Diego, United States; ⁵Cleveland Clinic, Mellen Center for Multiple Sclerosis, Department of Neurology, Cleveland, United States; ⁶Duke University, Division of MS & Neuroimmunology, Department of Neurology, Durham, United States; ⁷Fukushima Medical University, Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, Fukushima, Japan;

⁸Southern Tohoku Research Institute for Neuroscience, Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Center, Koriyama, Japan; ⁹Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), School of Medicine, Port Alegre, Brazil; ¹⁰Amgen Inc., Thousand Oaks, United States; ¹¹University of California San Francisco, UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States

Background: Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) clinical features and treatment response in older adults are scarce. Inebilizumab (INEB), an anti-CD19 B cell depleting antibody, is approved for the treatment of NMOSD in adults seropositive for aquaporin-4 antibody (AQP4-IgG⁺).

The N-Momentum study of INEB for the treatment of NMOSD included participants with ages ranging from 18 to 74 years (yrs).

Objectives: The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of INEB in AQP4-IgG⁺ participants ≥50 yrs with NMOSD.

Methods: N-Momentum was a double-blind, phase 2/3 trial that assessed the efficacy and safety of INEB in adults with NMOSD, with a 28-week randomized controlled period (RCP) (intravenous INEB 300 mg or placebo [PBO] on days 1 and 15), and an open-label period (OLP) of ≥2 years. *Post hoc* analyses were conducted to analyze outcomes in AQP4-IgG⁺ participants </≥50 yrs, including attack rate, Expanded Disability Status Scale (EDSS) worsening, annualized hospitalization rates and adverse event (AE) occurrence.

Results: Of 213 AQP4-IgG⁺ participants, 65 (30.5%) were ≥ 50 yrs and 148 (69.5%) were <50 yrs. In the RCP, the risk of attack for participants ≥50 yrs receiving INEB (n=48) compared to PBO (n=17) was 0.26 (0.07-0.97) (hazard ratio [HR], 95% confidence interval [CI] p=0.05 whereas in participants <50 yrs it was 0.21 (0.10-0.42) p<0.0001. In the OLP, the annualized attack rate (AAR) in participants ≥50 yrs was 0.08 (0.04, 0.14) whereas in participants <50 yrs the AAR was 0.11 (0.08, 0.16), indicating no statistical difference between the age subgroups.

EDSS worsening in the RCP was significantly different between the ≥50 yrs subgroup [odd ratio (OR), (95%CI)] 0.56 (0.14, 2.30): vs <50 yrs 0.33 (0.13-0.82), but in the OLP for ≥50 yrs participants, 0.68 (0.20-2.28) vs <50 yrs: 0.86 (0.30-2.43), there was no statistical difference between age subgroups.

The NMOSD related annualized hospitalization rate (95% CI) in the OLP for participants ≥50 and <50 yrs was 0.16 (0.06 – 0.42) and 0.13 (0.08– 0.22) respectively.

Among participants ≥ 50 yrs receiving INEB in the RCP, 31.3% (15/48) reported ≥ 1 investigational product-related treatment-emergent adverse event (IP-TEAE) versus 35.3% (6/17) in PBO; and among participants < 50 yrs, the IP-TEAE was 22.1% (25/113) in the INEB group and 20.0% (7/35) in the PBO group. No IP-related serious adverse events or deaths occurred in the participants ≥ 50 yrs in INEB or PBO groups of the RCP.

Conclusions: This data supports the efficacy and safety of INEB in AQP4-IgG⁺ ≥ 50 yrs NMOSD although evaluation of larger populations is needed to confirm these results.

I-40

Improvements in Pain and Quality of Life After Inebilizumab in Attack-Free NMOSD Participants

Orhan Aktas¹, Friedemann Paul⁹, Hans-Peter Hartung^{1,2,3,4}, Douglas K. Sato⁵, Jodie Burton⁵, Michael A. Smith⁷, William A. Rees⁷, Kristina R. Patterson⁷, Bruce Cree⁸

¹Heinrich Heine University Düsseldorf, Medical Faculty, Department of Neurology, Düsseldorf, Deutschland;

³University of Sydney, Brain and Mind Centre, Sydney, Australia; ⁴Medical University Vienna, Department of Neurology, Vienna, Österreich; ⁵Palacky University in Olomouc, Department of Neurology, Olomouc, Czech Republic; ⁶Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS), School of Medicine, Port Alegre, Brazil; ⁷University of Calgary Cumming School of Medicine, Departments of Clinical Neurosciences and Community Health Sciences, Calgary, AB, Canada; ⁸Amgen Inc., Thousand Oaks, United States; ⁹University of California San Francisco, UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States; ⁹Charité - Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Deutschland

Background: Chronic pain and disability contribute to decreased quality of life (QoL) in NMOSD. Previous analyses showed year-over-year improvements in pain and QoL with inebilizumab.

Objectives: Here we further evaluated Pain and QoL improvement in attack-free, inebilizumab-treated participants over 3-years to determine improvements in non-attack related Pain and QoL.

Methods: N-MOMentum (NCT02200770) had 6-month randomized-control-period (RCP) with an open-label-extension-period (OLP) of ≥ 2 years. Year-over-year changes in pain (SF-36-Bodily-Pain-Score [BPS]), QoL (SF-36-physical-component-summary [PCS]), and disability (Expanded-Disability-Status-Scale [EDSS]) were assessed for significance using mixed linear models in 95 participants who were attack-free with ≥ 3 -years of inebilizumab. Sensitivity analysis was conducted in 72/95 participants who were attack-free for ≥ 6 months prior to inebilizumab treatment to control for acute attack-related recovery.

Results: At Baseline, 38% (36/95) participants reported an abnormal QoL score (SF36-PCS <40), 89% (32/36) of these reported increased pain (SF36-BP <40) and 50% (18/36) reported significant disability (EDSS ≥ 5). After 3-years of inebilizumab, QoL scores improved in 89% (32/36) of attack-free participants with an abnormal baseline QoL score.

39% (37/95) of participants had abnormal pain scores (SF36-BPS <40) at baseline and improvements were reported in 78% (29/37) $p < 0.001$ after 3-years of inebilizumab. SF36-PCS and BPS scores also improved in participants with normal (≥ 40) baseline scores after 3-years of inebilizumab.

Improvements in EDSS from baseline to 3-years of inebilizumab were observed in 44% (40/91) of participants including 36% (25/69) with less disability (< 5 EDSS) and 68% (15/22) with greater disability (≥ 5 EDSS) at baseline.

These results were consistent with the sensitivity analysis.

Conclusions: Year-over-year Improvements in Pain, QoL, and EDSS were observed in attack-free participants on inebilizumab. Interestingly, these improvements were independent of acute attack-related recovery.

I-41

Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With Anti-Aquaporin-4 Antibody-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (AQP4+ NMOSD): Interim Analysis From the Ongoing Phase 3 CHAMPION-NMOSD Trial

Sean Pittock¹, Michael Barnett², Jeffrey L. Bennett³, Achim Berthele⁴, Jérôme de Seze⁵, Michael Levy⁶, Ichiro Nakashima⁷, Celia Oreja-Guevara⁸, Jacqueline Palace⁹, Friedemann Paul, Carlo Pozzilli¹⁰, Yasmin Mashhoon¹¹, Kerstin Allen¹¹, Becky Parks¹¹, Ho Jin Kim¹²

¹Mayo Clinic, Rochester, MN, United States; ²University of Sydney, Sydney, NSW, Australia; ³University of Colorado, Aurora, CO, United States; ⁴School of Medicine, Technical University of Munich, Munich, Deutschland; ⁵Strasbourg University Hospital Center, Strasbourg, France; ⁶Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States; ⁷Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai, Japan; ⁸San Carlos Clinical Hospital and Complutense University of Madrid, Madrid, Spain; ⁹John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom; ¹⁰Sapienza University, Rome, Italy; ¹¹Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, MA, United States; ¹²National Cancer Center, Goyang, Korea, Rep. of South

Objective: To report the interim efficacy and safety of ravulizumab in AQP4+ NMOSD.

Background: CHAMPION-NMOSD (NCT04201262) is an ongoing global, open-label, phase 3 study evaluating ravulizumab in AQP4+ NMOSD.

Methods: Adult patients received an intravenous, weight-based loading dose of ravulizumab on day 1 and a maintenance dose on day 15 and every 8 weeks thereafter. Following a primary treatment period (up to 2.5 years), patients could enter a long-term extension (LTE). Core study primary endpoints were time to first adjudicated on-trial relapse and relapse risk reduction. Secondary endpoints included adjudicated on-trial relapse rate, change from baseline in Hauser Ambulation Index (HAI) and Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores, and safety. In a prespecified sensitivity analysis, the placebo arm from the eculizumab phase 3 trial, PREVENT (NCT01892345), was used as an external comparator, with propensity score weighting to adjust for differences between the 2 arms.

Results: 58 patients completed the core study; 56/2 entered/completed the LTE. As of June 16, 2023, median (range) follow-up was 138.4 (11.0-183.1) weeks for ravulizumab (n=58), with 153.9 patient-years. Across the core study and LTE periods, no patients had an adjudicated on-trial relapse with ravulizumab. 91.4% (53/58 patients) had stable or improved HAI score. 91.4% (53/58 patients) had no clinically important worsening in EDSS score. The incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs) and serious adverse events was 94.8% and 25.9%, respectively. Most TEAEs were mild to moderate in severity and unrelated to ravulizumab. TEAEs leading to withdrawal from study drug occurred in 1 patient. Two cases of meningococcal infection occurred during the primary period, none in the extension period. One death occurred (cardiovascular) and was unrelated to ravulizumab.

Conclusions: Ravulizumab significantly lowered the risk of relapse vs comparator, with no adjudicated relapses, and most patients had stable or improved disability measures. The safety profile is consistent with prior analyses.

Safety and Efficacy of Frexalimab in Relapsing Multiple Sclerosis: 12-Month Results from the Phase 2 Open-Label Extension

Gavin Giovannoni¹, Cristina Granziera^{2,3}, Yang Mao-Draayer⁴, Gary Cutter⁵, Oleksandr Kalbus⁶, Ivan Staikov⁷, Michal Dufek⁸, Stephane Saubadu⁹, Raphael Bejuit⁹, Brendan Smyth¹⁰, Bijana Djukic¹¹, Philippe Truffinet⁹, Erik Wallstroem¹¹, Patrick Vermersch¹²

¹Queen Mary University of London, Department of Neurology, London, United Kingdom; ²Translational Imaging in Neurology (ThINk) Basel, Faculty of Medicine, University Hospital Basel and University of Basel, Department of Biomedical Engineering, Basel, Schweiz; ³University Hospital Basel and University of Basel, Neurologic Clinic and Policlinic, MS Center and Research Center for Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), Basel, Schweiz; ⁴Autoimmunity Center of Excellence, Oklahoma Medical Research Foundation, Autoimmunity Center of Excellence, Oklahoma City, United States; ⁵UAB School of Public Health, Birmingham, AL, Department of Biostatistics, Alabama, United States; ⁶Dnipro State Medical University, Department of Neurology, Dnipro, Ukraine; ⁷Acibadem City Clinic Tokuda University Hospital, Clinic of Neurology and Sleep Medicine, Sofia, Bulgaria; ⁸St. Anne's University Hospital, Faculty of Medicine, Masaryk University, First Department of Neurology, Brno, Czech Republic; ⁹Sanofi, Gentilly, France; ¹⁰Sanofi, New Jersey, United States; ¹¹Sanofi, Cambridge, United States; ¹²Univ. Lille, Inserm U1172 LiNCog, CHU Lille, FHU Precise, Lille, France

Background: Frexalimab is a second-generation anti-CD40L antibody that blocks the costimulatory CD40/CD40L pathway, which is important in regulating adaptive and innate immunity. In the double-blind period (DBP) of the phase 2 trial in participants with relapsing multiple sclerosis (RMS; NCT04879628), frexalimab treatment was well-tolerated and efficacious at reducing disease activity. Frexalimab 1200 mg intravenous (IV) every 4 weeks (q4w) decreased new gadolinium-enhancing (Gd+) T1 lesions by 89% vs placebo at W12. The treatment effect was sustained over 48 weeks in the open-label extension (OLE).

Objectives: To report the safety and efficacy of frexalimab at W72 (month 18) in the OLE.

Methods: In the DBP, participants were randomized (4:4:1:1) to receive either 1200 mg IV q4w or 300 mg subcutaneous (SC) q2w doses of frexalimab or matching placebo for 12 weeks. After W12, participants receiving placebo switched to respective frexalimab arms and entered the OLE. During the OLE, the SC dose was increased to 1800 mg q4w (first high-dose administered on 21 Aug 2023) which resulted in a similar exposure as with the 1200 mg q4w IV dose. 7/57 participants in the SC arms had their W72 magnetic resonance imaging (MRI) assessments after receiving high-dose frexalimab. Key endpoints were safety and efficacy outcomes (number of Gd+ T1 lesions and new/enlarging T2 lesions).

Results: 125/129 participants completed DBP and entered OLE. Of these, 111 (89%) participants completed W72 and had ongoing treatment as of 2 Feb 2024. At W72, the number of Gd+ T1 lesions (mean±SD) remained low in participants who continued on frexalimab and in those who switched from placebo to frexalimab at W12 (frexalimab_{IV} 0.1±0.4; frexalimab_{SC} 0.4±0.9; placebo_{IV}/frexalimab_{IV} 0.0±0.0; placebo_{SC}/frexalimab_{SC} 0.2±0.4).

New/enlarging T2 lesion count and T2 lesion volume change remained low through W72. No new safety signals were observed over 72 weeks of frexalimab treatment. The most common adverse events (in ≥10% of participants) observed during the OLE from baseline until the cut-off at W72 were nasopharyngitis (13%), COVID-19 (12%) and headache (11%).

Conclusions: Frexalimab continues to show favourable safety and sustained reduction in disease activity in participants with RMS as assessed by MRI outcomes through 18 months. These findings support further development of frexalimab in phase 3 MS trials as a high-efficacy, non-lymphocyte-depleting therapy.

I-58

Safety Profile of Subcutaneous Efgartigimod PH20 From Clinical Trials in Immunoglobulin G–Mediated Autoimmune Diseases

Pieter van Doorn¹, Thomas Skripuletz², Kelly Gwathmey³, Jan De Bleecker⁴, James Howard⁵, Tuan Vu⁶, Jeffrey Allen⁷, Sofiane Agha⁸, Ming Jiang⁸, Peter Ulrichts⁸, Jeffrey T. Guptill⁸, Jana Podhorna⁸, Li Liu⁸, Richard A. Lewis⁹

¹University Medical Center, Department of Neurology, Rotterdam, Netherlands; ²Hannover Medical School, Department of Neurology, Hannover, Deutschland; ³Virginia Commonwealth University, Department of Neurology, Richmond, United States; ⁴Department of Neurology, Ghent, Belgium; ⁵The University of North Carolina at Chapel Hill, Department of Neurology, Chapel Hill, United States; ⁶University of South Florida Morsani College of Medicine, Department of Neurology, Tampa, United States; ⁷University of Minnesota, Department of Neurology, Minneapolis, United States; ⁸argenx, Ghent, Belgium; ⁹Cedars-Sinai Medical Center, Department of Neurology, Los Angeles, United States

Background: Efgartigimod, a human immunoglobulin G (IgG)1 Fc fragment, blocks the neonatal Fc receptor, selectively decreasing IgG levels.

Objectives: To assess the safety profile of efgartigimod PH20 subcutaneous (SC), co-formulated with recombinant human hyaluronidase PH20, across generalized myasthenia gravis (gMG) and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).

Methods: Efgartigimod PH20 SC was assessed using cyclical dosing (4 once-weekly injections) in gMG (ADAPT-SC noninferiority study [SC vs intravenous efgartigimod] and ongoing open-label extension ADAPT-SC+ trial [data cut-off: 19 June 2023]) and weekly continuous dosing in CIDP (ADHERE [stage A: open-label; stage B: placebo-controlled] and ongoing open-label extension ADHERE+ trials [data cut-off: 15 June 2023]).

Results: Efgartigimod PH20 SC was well-tolerated and demonstrated a consistent safety profile across indications and routes of administration, with similar rates of treatment-emergent adverse events (TEAEs) to placebo in ADHERE; a higher rate of injection site reactions (ISRs) was observed with efgartigimod PH20 SC versus placebo in ADHERE. Most TEAEs were mild to moderate in severity across studies. Discontinuation rates due to TEAEs were consistently low, ranging from 0–6.8% across studies. There was no increase in TEAE rates, including infections, with repeated treatment. ISRs were mild to moderate in severity, and only 1 participant (in CIDP studies) discontinued efgartigimod PH20 SC because of an ISR (rash at injection site). Efgartigimod PH20 SC did not reduce albumin or increase cholesterol levels.

Conclusions: Efgartigimod PH20 SC was well-tolerated across indications and dosing regimens. Most TEAEs were mild to moderate in severity and did not increase in frequency with recurrent dosing.

Achievement of Minimal Symptom Expression in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Participants with Generalized Myasthenia Gravis and Effect on Disease-Specific Measures in ADAPT/ADAPT+ Studies

James Howard¹, Jana Zschüntzsch², Hiroyuki Murai³, Srikanth Muppidi⁴, Glenn Philips⁵, Cynthia Qi⁵, Deborah Gelinas⁵, Edward Brauer⁵, Sihui Zhao⁵, Vera Bril^{6,7}, John Vissing⁸

¹The University of North Carolina at Chapel Hill, Department of Neurology, Chapel Hill, United States; ²University Medical Center Göttingen, Göttingen, Deutschland; ³School of Medicine, International University of Health and Welfare, Department of Neurology, Tokyo, Japan; ⁴Stanford Healthcare, Palo Alto, United States; ⁵argenx, Ghent, Belgium; ⁶University Health Network, Ellen & Martin Prosserman Centre for Neuromuscular Diseases, Toronto, Canada; ⁷Canada Krembil Neuroscience Centre, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada; ⁸Copenhagen Neuromuscular Center, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

Background: Minimal symptom expression (MSE), defined as Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) total score 0 or 1, is explored as a novel proposed treatment target in generalized MG.

Objectives: Assess incidence, characteristics, and changes in other MG-specific scales in participants achieving MSE in ADAPT (phase 3 study of efgartigimod IV) and ADAPT+ (open-label extension).

Methods: Post-hoc analyses of ADAPT (n=129) and ADAPT+ (n=111).

Results: In acetylcholine receptor antibody-positive (AChR-Ab+) participants from ADAPT, 44.6% treated with efgartigimod achieved MSE vs 10.9% of participants given placebo. In ADAPT+, 40.5% of AChR-Ab+ participants achieved MSE. 81% of participants from the efgartigimod treatment arm who achieved MSE in ADAPT continued to achieve MSE during ADAPT+ at any point in time; 23% who had not achieved MSE in ADAPT did in ADAPT+. Baseline characteristics for efgartigimod-treated participants who achieved MSE during ADAPT were comparable to those who did not. Although mean (SD) baseline MG-ADL score was statistically significantly lower for those achieving MSE vs not (8.2 [1.8] vs 9.7 [2.7]), the difference was not clinically meaningful.

Achieving MSE was associated with substantial improvements in Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) and Myasthenia Gravis Quality of Life (MG-QoL15r) mean scores: 11.4-point and 12.4-point decreases, respectively, from baseline to best score (across all visits). For QMG, the difference was ~4 times the threshold for clinically meaningful improvement (≥3 points). An increase of 28 points in EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels visual analog score was also seen. MSE achievement resulted in QoL comparable to healthy populations.

Conclusions: Participants who achieved MSE had substantial improvement across multiple disease measures and experienced QoL comparable to healthy populations.

I-69

Real-world safety and effectiveness of ocrelizumab in different treatment lines in RMS - CONFIDENCE interim analysis

Mathias Buttman¹, Martin S. Weber^{2,3}, Sven G. Meuth⁷, Petra Dirks⁴, Sandra Bluemich⁵, Stefanie Hieke-Schulz⁵, Jost Leemhuis⁵, Tjalf Ziemssen⁶

¹Caritas Hospital, Bad Mergentheim, Deutschland; ²Institute of Neuropathology, Department of Neurology, University Medicine Göttingen, Göttingen, Deutschland; ³Fraunhofer-Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Göttingen, Deutschland; ⁴F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Schweiz; ⁵Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ⁶Center of Clinical Neuroscience, Neurological Clinic, Carl Gustav Carus University Clinic, University of Technology, Dresden, Deutschland; ⁷Department of Neurology, University Clinic Düsseldorf, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Background: CONFIDENCE (ML39632, EUPAS22951) is a German non-interventional, post-authorization safety study including multiple sclerosis (MS) patients newly treated with ocrelizumab (OCR) and other disease-modifying therapies. This analysis included patients with relapsing MS (RMS) treated with OCR up to 5.5 years in a real-world setting.

Methods: Data cut-off was 11/10/2023. Safety and effectiveness were described for OCR in treatment-naïve patients (TN-patients) and patients with ≥ 1 prior MS-specific therapies (pwPMST). Safety analysis included OCR patients with ≥ 1 dose; effectiveness analyses for patients with ≥ 1 follow-up visit(s) evaluated annual relapse rate (ARR), Kaplan–Meier estimate for 24-week confirmed disability progression (CDP) and 24-week confirmed disability improvement (CDI), as well as Treatment Satisfaction Questionnaire for Medications® (TSQM).

Results: Mean (SD) observation time for safety was 3.21 (1.32) years with 2,267 patients equaling 7,743.41 patient years (PY) (of which 404 TN-patients, 780 pwPMST ≥ 3). Adverse events (AEs) occurred in 56.7/100 PY in TN-patients (88.7/100 PY in pwPMST ≥ 3); 22.9/100 PY were classified as System Organ Class (SOC) “infections and infestations” (32.3/100 PY in pwPMST ≥ 3). Serious AEs occurred in 3.9/100 PY in TN-patients (9.5/100 PY in pwPMST ≥ 3), and 0.6/100 PY were classified as SOC “serious infections and infestations” in TN-patients (2.7/100 PY in pwPMST ≥ 3).

Mean (SD) observation time for effectiveness was 3.21 (1.31) years with 2,261 patients; overall ARR was 0.11 (0.31). Over 48 months, 78.7% and 75.8% of TN-patients (n=326) and pwPMST ≥ 3 (n=667), respectively, did not experience CDP; 18.7% of TN-patients vs. 13.7% of pwPMST ≥ 3 reached CDI; overall population TSQM global satisfaction was 70.57 (20.15) at baseline and 79.39 (19.34) after 48 months.

Conclusions: Here, we present real-world safety and effectiveness of OCR in different treatment lines in RMS. No new safety signals with increasing exposure time to OCR were observed.

Impact of age on safety and effectiveness outcomes in persons with relapsing and primary progressive multiple sclerosis treated with ocrelizumab in the German real-world CONFIDENCE study

Mathias Buttmann¹, Sven G. Meuth², Martin S. Weber^{3,4}, Sandra Bluemich⁵, Petra Dirks⁶, Stefanie Hieke-Schulz⁵, Jost Leemhuis⁵, Tjalf Ziemssen⁷

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

Background: The German non-interventional, post-authorization safety study CONFIDENCE (ML39632, EUPAS22951) includes persons with multiple sclerosis (pwMS) newly treated with ocrelizumab (OCR) or other disease-modifying therapies.

Methods: Data cut-off was 11/10/2023. Safety is described for pwRMS and pwPPMS treated with ≥ 1 dose of OCR. Adverse events (AEs) are presented per 100 patient years (PY) over the entire study period (5.5 years). Effectiveness is described for persons with ≥ 1 follow-up visit up to 48 months (longer follow-up is not assessed due to limited sample size). Confirmed disability progression (CDP) after 24 weeks using Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores is described using Kaplan–Meier estimate. Relapses are shown as annualized relapse rate (ARR). All analyses are stratified by age (RMS: ≤ 55 vs > 55 years, PPMS: 40–55 vs > 55 years).

Results: The safety analysis included 2,267 pwRMS (≤ 55 years: $n=2,002$; 88.3%; > 55 years: $n=265$; 11.7%) and 505 pwPPMS (41–55 years: $n=243$; 48.1%; > 55 years: $n=184$; 36.4%), equaling 7,743.41 PY (≤ 55 years: 6,849.05; > 55 years: 894.37) and 1692.13 PY (41–55 years: 836.15; > 55 years: 612.28), respectively. In pwRMS aged ≤ 55 years vs > 55 years, AEs occurred in 78.0/100 PY vs 73.9/100 PY, respectively; 29.6/100 PY vs 22.9/100 PY were classified as System Organ Class (SOC) “infections and infestations”, and 1.7/100 PY vs 2.0/100 PY were serious events of this SOC. In pwPPMS aged 41–55 years vs > 55 years, AEs occurred in 59.9/100 PY vs 68.8/100 PY, respectively; 20.3/100 PY vs 19.6/100 PY were classified as “infections and infestations”, and 2.4/100 PY vs 1.6/100 PY were “serious infections and infestations”. The proportion of pwMS aged ≤ 55 and > 55 years with infections and infestations, including serious events, remained stable over 5.5 years.

The effectiveness analysis included 2,261 pwRMS (≤ 55 years: $n=1,998$; 88.4%; > 55 years: $n=263$; 11.6%) and 504 pwPPMS (41–55 years: $n=242$; 48.0%; > 55 years: $n=184$; 36.5%). Among pwRMS, the mean ($\pm$ SD) EDSS at baseline vs 48 months was 2.90 ± 1.80 vs 3.28 ± 2.07 in persons aged ≤ 55 years and 4.51 ± 1.68 vs 4.82 ± 1.83 in those aged > 55 years.

Among pwPPMS, mean EDSS at baseline vs 48 months was 4.41 ± 1.67 vs 4.98 ± 1.62 in persons aged 41–55 years and 4.83 ± 1.49 vs 5.38 ± 1.45 in persons aged > 55 years. Over 48 months, 76.84% vs 72.42% of pwRMS aged ≤ 55 ($n=1,693$) vs > 55 ($n=214$) years remained CDP-free, respectively, and 48.51% vs 43.01% of pwPPMS aged 41–55 ($n=214$) vs > 55 ($n=165$) years. Mean ($\pm$ SD) ARR at 48 months was 0.09 ± 0.25 for pwRMS aged ≤ 55 years ($n=800$) and 0.08 ± 0.26 for pwRMS aged > 55 years ($n=106$).

Results descriptively comparing additional timepoints of safety and effectiveness outcomes will be presented.

Conclusions: In this German real-world population of OCR-treated pwRMS and pwPPMS, AEs did not increase and no new safety signals were observed with increasing age. The majority of pwRMS remained free of 24-week CDP, and ARR was low over 48 months.

W-73

Neurosarkoidose: Charakterisierung von Subtypen sowie prognostischer Faktoren für den Krankheitsverlauf

Louisa Nitsch¹, Dirk Skowasch², Edouard Courtin³, Carolin Otto⁴, Klemens Ruprecht⁴, Christine Dambietz⁵, Michael Heming⁵, Gerd Meyer zu Hörste⁵, Keld-Erik Byg⁶, Roxanne Pretzsch⁷, Anne-Katrin Pröbstel⁷, Julian Zimmermann⁸
¹University Hospital Bonn, Department of Neuroimmunology, Bonn, Deutschland; ²University Hospital Bonn, Department of Internal Medicine II - Pneumology/Cardiology, Bonn, Deutschland; ³Bordeaux University Hospital, Department of Clinical Neurophysiology, Bordeaux, France; ⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Neurology, Berlin, Deutschland; ⁵University Hospital Münster, Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, Münster, Deutschland; ⁶Odense University Hospital, Department of Rheumatology, Odense, Denmark; ⁷University Hospital and University of Basel, Departments of Neurology, Biomedicine, and Clinical Research & Research Center for Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), Basel, Schweiz; ⁸University Hospital Bonn, Department of Neurology, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Bei 5-10% aller Patienten mit Sarkoidose liegt eine neurologische Mitbeteiligung (Neurosarkoidose) vor. Die Neurosarkoidose ist eine heterogene Erkrankung und kann sich in verschiedenen Bereichen des peripheren und zentralen Nervensystems manifestieren. Hirnnervenausfälle können die einzige Manifestation einer Neurosarkoidose sein. Andere mögliche Manifestationen umfassen eine Polyneuropathie, Meningitis oder eine Enzephalomyelitis. Der Verlauf kann monophasisch, schubförmig oder progredient sein. Es gibt bislang nur wenige größere, multizentrische Studien, die Klinik, Laborparameter und Bildgebung der unterschiedlichen Subtypen der Neurosarkoidose eingehend charakterisieren. Speziell zu klinisch und bildgebend isolierten Hirnnervenauffektionen bei der Neurosarkoidose liegen bisher nur vereinzelte Untersuchungen vor.

Ziele/ Fragestellung: Ziel dieser retrospektiven, multizentrischen Studie war es daher Subtypen der Neurosarkoidose in einer großen Kohorte näher zu charakterisieren und hierbei insbesondere auf die Neurosarkoidose mit isolierter Hirnnervenauffektion einzugehen. Zudem sollten prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf identifiziert werden.

Methoden: 158 Patientinnen und Patienten (Alter Median 48, IQR [36-57], Female 56,3%) mit Neurosarkoidose wurden erfasst. 32 (30,7 %) Patientinnen und Patienten hatten eine definitive Neurosarkoidose, 104 (65,8 %) eine wahrscheinliche und 22 (13,9 %) eine mögliche Neurosarkoidose gemäß den Kriterien von Zajicek et al. 21 (13,3%) Patientinnen und Patienten hatten eine isolierte Hirnnervenauffektion als Erstmanifestation, 9 (5,7 %) eine isolierte Polyneuropathie oder Small Fiber Neuropathie, 108 (68,4 %) eine Enzephalomyelitis und 20 (12,7 %) eine basale Meningitis als führende Manifestation.

Ergebnisse: Geschlecht, Alter, Dauer bis Diagnosestellung, Routineliquorparameter (Laktat, Glukose, Protein, Zellzahl) unterschieden sich nicht zwischen den unterschiedlichen Subtypen. Eine Enzephalomyelitis war assoziiert mit dem Risiko klinisch oder bildgebend erneuter Krankheitsaktivität (Odds Ratio 3,33, 95%-KI [1,12; 9,89, p = 0,031]). 26,3% mit isolierter Hirnnervenauffektion zeigten nach Erstmanifestation erneute Krankheitsaktivität vs. 55,3% mit Enzephalomyelitis mit einer Dauer bis zum Nachweis erneuter Krankheitsaktivität von 24 Monate (Median, 95%-KI [15,4; 32,6], P=0,01). Der Nachweis von liquorspezifischen oligoklonalen Banden war ebenfalls assoziiert mit erneuter Krankheitsaktivität (Odds Ratio 3,42, 95%-KI [1,41; 8,3, p = 0,006]), während Höhe von Laktat, Glukose, Protein, Zellzahl im Liquor keine Assoziation zeigten.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend konnten wir in dieser Studie unterschiedliche Subtypen der Neurosarkoidose charakterisieren sowie prognostische Faktoren identifizieren.

Wahrscheinliche primär zerebrale Großgefäß-Vaskulitis (PACNS) als Ursache inzidenteller zerebraler Aneurysmata und zurückliegender kryptogener Schlaganfälle

Luise Werder¹, Alexander Sieke¹, Abdelouahed El Mountassir², Ansgar Dellmann³, Annette Spreer¹

¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Neurologie, Braunschweig, Deutschland; ²Städtisches Klinikum Braunschweig, Institut für Radiologie, Braunschweig, Deutschland; ³Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Pathologie, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund und Zusammenfassung: Die Diagnosestellung einer primären Angiitis des ZNS (PACNS) gestaltet sich aufgrund des komplexen Krankheitsbildes mit unspezifischer Symptomatik bis hin zur uneinheitlichen bzw. uneindeutigen Diagnosesicherung und Therapie schwierig. Es handelt sich um eine seltene Autoimmunerkrankung, welche Patienten jeder Altersgruppe betreffen kann. Anhand des Fallberichts soll die interdisziplinäre diagnostische Herausforderung demonstriert werden, welche Grundlage für Therapie und Prävention potentiell lebensbedrohlicher Komplikationen ist.

Fallvorstellung: Die Vorstellung der 61-jährigen Patientin erfolgte im Februar 2024 zur Abklärung suspekter rasch progredienter, kontrastmittelaufnehmender zerebraler Läsionen, welche im Rahmen einer Routine-MRT-Verlaufskontrolle nach Keilbeinflügel-Meningeom-Resektion (2018) aufgefallen waren. Klinisch ließ sich neben residuellen Defiziten (Feinmotorikstörung und Sensibilitätsstörung rechte Hand, Schwindel, kognitive Defizite) in Folge von anamnestisch kumulativ 4 zurückliegenden Schlaganfällen (bishemisphäriell sowie supra- und infratentoriell 2018, 2019) kein neues fokales Defizit eruieren.

Anamnestisch bestanden neben den ätiologisch bislang nicht eindeutig geklärten Schlaganfällen ein kardiovaskuläres Risikoprofil (arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, Nikotinkonsum 20 PY) und eine Psoriasis, kein Anhalt für Tumore oder Infektionserkrankungen bei aktueller Beschwerdefreiheit ohne Hinweise für B-Symptomatik.

Unter dem initialen Verdacht einer Meningeosis carcinomatosa DD granulomatöser Erkrankungen erfolgte eine bildgebende Diagnostik mittels CT-TAB sowie PET-CT ohne relevanten pathologischen Befund. Eine zerebrale CT-Angiographie wies Kaliberschwankungen der Hirngefäße und bihemisphärielle, teiltrombosierte Aneurysmata im vorderen und hinteren Stromgebiet nach. Diese teiltrombosierte Aneurysmata zeigten MR-morphologisch eine periläsionelle Entzündungsreaktion mit KM-Aufnahme und entsprachen den initial zur Vorstellung führenden Läsionen. Liquoranalytisch ergab sich eine Pleozytose von 7 Leukozyten/µl bei ansonsten unauffälligen Befunden. In der Kombination dieser Befunde stellte sich der Verdacht auf eine zerebrale Großgefäßvaskulitis.

Differentialdiagnostisch ergaben sich bildgebend und laborchemisch keine Hinweise auf granulomatöse oder infektiöse Erkrankungen. Serologisch zeigten sich lediglich schwach positive ANAs bei homogenem Fluoreszenzmuster. Auch eine konsiliarische Vorstellung in der Dermatologie und Rheumatologie blieb ohne Nachweis einer systemischen Vaskulitis.

Eine DSA bestätigte Aneurysmata der A. cerebri anterior bds. sowie A. cerebri posterior mit Hinweisen für Teilthrombosierungen sowie zusätzlich Kaliberschwankungen der Gefäße, angiographisch dem Bild einer Vaskulitis entsprechend. Zur Diagnosesicherung wurde eine leptomeningeale Biopsie angestrebt, welche keine histologische Sicherung erzielen konnte.

Zusammenfassend diagnostizierten wir eine wahrscheinliche, liquoranalytisch und angiographisch gestützte primäre ZNS-Großgefäßvaskulitis. Nach Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen wurde in sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zur Abwendung weiterer Ischämien oder der Gefahr intrazerebraler Blutungen infolge einer Aneurysmaruptur eine immunsuppressive Therapie mit zunächst einer Methylprednisolon-Pulstherapie und folgend Cyclophosphamid-Gabe bei begleitend oraler Prednisolon-Therapie initiiert.

Diskussion und Schlussfolgerung: Die Diagnosestellung einer primär zerebralen Vaskulitis ist eine interdisziplinäre Herausforderung und die geforderten Diagnosekriterien sind oft nicht vollständig erfüllt. Zwar fordern die Leitlinien eine hirnbioptische Diagnosesicherung, allerdings werden auch in der Literatur unterschiedliche und teils hohe Raten negativer Biopsiefunde berichtet.

In Übereinstimmung mit unserem Fallbericht ist der Biopsiebefund (Leptomeningeal und Parenchym, keine Biopsie der zerebralen Gefäße möglich) insbesondere bei einer ZNS-Vaskulitis der mittleren und großen zerebralen Arterien oft negativ. Daher basiert die Diagnose auf der Kombination suspekter Angiographiebefunde, Liquordiagnostik und dem Ausschluss anderer Ätiologien¹.

Diese Fallvorstellung illustriert die Schwierigkeit der Diagnosestellung und unterstreicht die Notwendigkeit, trotz negativer Biopsie die Entscheidung zur Durchführung einer immunsuppressiven Therapie zu treffen, um das Risiko lebensbedrohlicher Komplikationen, wie rezidivierender Ischämien oder Aneurysma-Ruptur zu reduzieren.

¹Markus Kraemer, Peter Berlit, Journal of the Neurological Sciences, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117422>

W-85

Ofatumumab real-world Anwendung in Deutschland 2021-2023

Stefan Braune¹, Heidi Dikow², Arnfin Bergmann², und Ntd Study Group³

¹NeuroTransData GmbH, Prien am Chiemsee, Deutschland; ²NeuroTransData GmbH, Neuburg, Deutschland; ³Neuburg, Deutschland

Hintergrund: Ofatumumab wurde im März 2021 zur Behandlung der aktiven schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) in Deutschland zugelassen.

Ziele: Diese Studie untersucht deskriptiv die klinischen Charakteristika der Patienten mit MS, die zwischen dem 01.04.2021 bis zum 31.03.2023 ambulant durch Praxen des NeuroTransData Ärztenetzwerkes ambulant mit Ofatumumab behandelt wurden.

Methoden: Deskriptive Analyse der real world Daten der demographischen und klinischen Charakteristika der Patienten mit Ofatumumab.

Ergebnisse: 199 Patienten, 193 mit schubförmig-remittierender MS (RRMS) und 6 mit sekundär progredienter MS (SPMS) wurden eingeschlossen. Das Abstract stellt die Ergebnisse für die Gesamtpopulation dar:

Die Mittelwerte betrugen für Alter 42.2a (SD 11.9), Zeit seit Diagnose 10.9a (SD 8.4), EDSS 2.5 (SD 1.8), mittlere EDSS Progression innerhalb 12 Monate vor Therapiebeginn um 0.2 (0.7), mit 18.7% der Patienten mit EDSS Progression um mindestens 0.5 Punkte innerhalb 12 Monaten, bzw. mit EDSS Progression innerhalb 24 Monate um 0.2 (0.7), mit 29.4% der Patienten mit EDSS Progression. Die Annualisierte Schubrate (ARR) betrug 0.5 (SD 0.7) in den 12 Monaten vor Therapiebeginn und 0.7 (SD 0.9) innerhalb von 24 Monaten. Die häufigsten zuletzt zuvor eingesetzten krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) waren Ocrelizumab 24.7%, Dimethylfumarat 21%, Glatirameracetat 11.1%, Fingolimod 9.9%, Teriflunomid 9.3%, Natalizumab 6.8%, Interferone 6.8%, Cladribin 3.7%. 18.6% hatten kein DMT vor Ofatumumab.

Schlussfolgerungen: Im Beobachtungszeitraum wurden deutlich mehr Patienten mit RRMS als mit SPMS auf Ofatumumab eingestellt. Bei Beginn der Therapie mit Ofatumumab findet sich bei den Patienten bereits eine relevante klinische Behinderung mit einem EDSS Mittelwert von 2.5 (SD 1.8), was in etwa den EDSS-Werten der ASCLEPIOS Studien mit 3.0 bzw. 2.9 entspricht. Die real-world Patienten zeigten deutlich weniger Schubaktivität mit 0.5 Schüben in den 12 Monaten vor Ofatumumab Therapie vs. 1.2 bzw. 1.3 in den beiden klinischen Studien, bedingt durch die Einschlußkriterien der Studien. Im Vergleich zu den ASCLEPIOS Trials I und II¹ ist die NTD Population älter (42.2 vs. 38.9 bzw. 30.0 Jahr) und länger an MS erkrankt (10.9 vs. 8.4 und 8.2 Jahre). Bisher unbehandelte Patienten finden sich in real-world Bedingungen seltener (18.6% vs. 41%).

In den ersten beiden Jahren der Verfügbarkeit wurde Ofatumumab bei Patienten verordnet, die bereits einen längeren Krankheitsverlauf hatten (mittlere Krankheitsdauer 10.9 Jahre), zumeist eine persistierende Behinderung erlitten haben (Mittelwert EDSS 2.5) und zuletzt eine über dem Durchschnitt liegende Schubaktivität zeigten (ARR 0.5 für RRMS und 0.2 für SPMS. Erwartete ARR bei RRMS ca.0.15). Bei 29 % der Patienten fand sich innerhalb von 24 Monaten vor Therapiebeginn, bei 19 % innerhalb von zwölf Monaten eine EDSS-Verschlechterung. Damit wurde Ofatumumab in den ersten

beiden Jahren nach Zulassung weitgehend als Substanz zur Therapieoptimierung eingesetzt, oder aufgrund anderer patientenbezogener Faktoren, wie z. B. der Applikationsform. 44 % der Vortherapien DMTs haben ihre Indikation bei hochaktivem Krankheitsverlauf. 33,8 % der Vortherapien waren Infusionstherapien, 19,1 % Injektionen. Das sinkende Alter und die kürzere Zeit seit Diagnosestellung der MS im Zeitraum 2022/2023 gegenüber 2021/2022 lassen einen zunehmenden früheren Einsatz von Ofatumumab im Krankheitsverlauf, insbesondere bei Patienten mit RRMS, erkennen.

I-85

Anwenderfreundlichkeit (User Experience) einer Digitalen Gesundheitsanwendung (DiGA) bei Patienten:innen (n=585) mit Multipler Sklerose (MS) und Fatigue: Endauswertung nach 12 Monaten

Armin Bergmann¹, Ulrich Kausch¹, Monika Köchling¹, Philip Van Hövell², Niloofar Tavakoli¹

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

Hintergrund: Diese Studie untersucht über 12 Monate die Anwenderfreundlichkeit und den therapeutischen Nutzen einer spezifischen digitalen Gesundheitsanwendung (DiGA) bei MS- Patienten: innen mit Fatigue. Im Rahmen dieser Untersuchung wird die digitale Arzt- Patienten: innen-Plattform DESTINY (DatabasE-assisted Therapy decision support sYstem) eingesetzt, die von NeuroTransData (NTD), einem Netzwerk von Neurologen und Psychiatern in Deutschland, genutzt wird. Diese Plattform lässt sich in den Praxisalltag integrieren und wird auch für wissenschaftliche Auswertungen in der Versorgungsforschung verwendet.

Ziele: Das Ziel dieser prospektiven, multizentrischen Forschungsstudie war es, die Anwenderfreundlichkeit und den therapeutischen Nutzen einer DiGA bei MS- Patienten: innen mit Fatigue über 12 Monate zu bewerten.

Fragestellung: Analysierte wurde die Nutzerzufriedenheit, die Häufigkeit der Anwendung von DiGA und die Hauptgründe für Abbrüche nach 12 Monaten Beobachtung und die Bereitschaft der Patienten: innen: innen an andere Patienten: innen weiterzuempfehlen.

Methoden: Innerhalb des NTD-Netzwerkes wurden 585 Patienten: innen mit Diagnose MS und Fatiguesymptomen zwischen Okt 2021 und April 2022 eingeschlossen. Nach einem ausführlichen ärztlichen Gespräch mit den Patienten: innen erfolgte die Verschreibung der DiGA und eine Beratung über Rezepteinlösung und Anwendung durch speziell geschulte Medizinische Fachangestellte (MFA). Im Rahmen der routinemäßigen ärztlichen Vorstellungen wurden die Patienten: innen zur DiGA befragt. Einen Monat nach der Verordnung, wurden die Patienten: innen durch eine speziell geschulte MFA kontaktiert, um Probleme bezüglich der Rezepteinlösungen zu erfragen und Patienten: innen gegebenenfalls zu unterstützen.

Ergebnisse: Die Studienergebnisse zeigten eine relativ hohe Abbruchquote und eine geringe Nutzung der DiGA in der empfohlenen Anwendungsfrequenz: es verblieben nach einem Monat 379 (65%) Patienten: innen, und nach 12 Monaten verblieben noch 266 (45%) Patienten: innen. Nur 45 Patienten: innen nutzten die DiGA wie empfohlen. Hinsichtlich der Auswirkungen der DiGA auf die Fatigue-symptomatik verschlechterte sich die Beurteilung im Laufe der Zeit. Nach sechs Monaten berichteten 69 von 379 Patienten: innen von einer Verbesserung, nach 12 Monaten waren es nur noch 54. Die allgemeine Zufriedenheit mit der DiGA nahm ebenfalls ab. Zu Beginn der Studie waren 110 von 585 (18,80%) Patienten: innen „sehr zufrieden“ oder „weitgehend zufrieden“. Nach 12 Monaten nahm das im Trend ab. Dennoch blieb die Bereitschaft zur Weiterempfehlung an andere Patienten: innen relativ stabil, was auf positive Aspekte der Anwendung für bestimmte Patientenuntergruppen hinweist.

Schlussfolgerungen: Die Studie zur DiGA auf Rezept von MS betroffene Patienten: innen mit Fatigue liefert wichtige Erkenntnisse. Es hat sich gezeigt, dass das alleinige Rezeptieren einer DiGA nicht ausreichend ist, um eine regelmäßige Anwendung sicherzustellen. Trotz Unterstützung durch MFA haben einige Patienten: innen die DiGA nicht kontinuierlich genutzt. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit eines noch umfassenderen unterstützenden Settings. Eine gründliche

Aufklärung der Patienten: innen und kontinuierliche Begleitung während der Anwendung sind entscheidend. Zukünftige Entwicklungen sollten frühzeitig Patienten: innen, Versreiber, und erfahrene MFAs einbeziehen, um die Nutzerfreundlichkeit, Wirksamkeit und Zufriedenheit zu steigern und Anwendungshürden zu minimieren.

W-89

Kommunikation, Koordination und Sicherheit für Menschen mit Multipler Sklerose (KOKOS-MS): Was bewirkt die Unterstützung eines langfristigen, sektorübergreifenden Case und Care Management bei Patient*innen mit schwerer Multipler Sklerose?

Heidrun Golla¹, Veronika Dunkl¹, Martin Hellmich², Anne Müller¹, Yasemin Goereci³, Fabian Hebben¹, Wiebke Müller², Kim Dillen¹, Daniele Civello⁴, Dirk Müller⁴, Raymond Voltz^{1,5,6}, Alexander Stahmann⁷, Clemens Warnke⁸

¹Uniklinik Köln, Zentrum für Palliativmedizin, Köln, Deutschland; ²Universität zu Köln, Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik, Köln, Deutschland; ³St. Agatha Fachklinik für seelische Gesundheit, Gerontopsychiatrie, Köln, Deutschland; ⁴Uniklinik Köln, Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie, Köln, Deutschland; ⁵Uniklinik Köln, CIO ABCD, Köln, Deutschland; ⁶Uniklinik Köln, Center for health services research, Köln, Deutschland; ⁷MS-Register, Hannover, Deutschland; ⁸Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Menschen, die schwer von Multipler Sklerose (MS) betroffen sind (people with severe MS (PwMS)) haben komplexe Bedarfe in allen Lebensbereichen. Dies zeigt sich in der Organisation des Alltags, der Überwachung krankheitspezifischer Therapien bis hin zur palliativmedizinischen Versorgung. Sie und ihre Bezugspersonen (BP) sind auf die Versorgung von unterschiedlichen Gesundheitsdienstleistenden angewiesen, die zu finden und zu koordinieren sind.

Ziele: Die KOKOS-MS Studie untersuchte den Einfluss eines sektorübergreifenden, langfristig arbeitenden *Care und Case Managements* (CCM) für PwMS und ihre BPs bzgl.

1. Lebensqualität (QoL) der Patient*innen (HALEMS (deutsche Version des HAQUAMS, *Hamburg Quality of Life Questionnaire*),
2. Palliativmedizinischen Bedürfnisse (*Integrated Palliative Outcome Scale Neuro S8* (IPOS-Neuro S8))
3. Depression und Angst (*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)),
4. Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Kostentagebuch),
5. QoL der BPs (*Short Form Health Survey* (SF-12)) und (6) Belastung der BPs (*Zarit Burden Interview* (ZBI-12)).

Fragestellung: Inwieweit beeinflusst die langfristige Unterstützung eines sektorübergreifenden CCMs die oben genannten Outcome Parameter bei PwMS?

Methode: Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase II klinische Studie im Sinne einer komplexen Intervention mit parallelen Armen. PwMS wurden nach Studieneinschluss entweder in die Kontrollgruppe (Standardversorgung) oder die Interventionsgruppe (Standardversorgung plus CCM) computerbasiert randomisiert (TENALEA). Die 12-monatige CCM-Intervention wurde anhand eines studienspezifischen CCM Manuals durchgeführt, welches multidimensionale Bedarfe berücksichtigt. Alle drei Monate (von Einschluss (T0) bis Monat 15 (T5, Nachhaltigkeitsmessung)) wurden durch verblindete Wissenschaftler*innen eine standardisierte Messung der Ergebnisparameter durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde die Veränderung der Lebensqualität bei PwMS vom Ausgangswert (T0) zu Monat 12 (T4) festgelegt. Sekundäre Endpunkte sind die Veränderung der Lebensqualität der Patient*innen vom Ausgangswert zu Monat 3 (T1), 6 (T2), 9 (T3) und 15 (T5) sowie die Entwicklung der Unterskalen des HALEMS und der weiteren angegebenen Messinstrumente über die Zeit. Die Daten wurden nach dem Intention-to-treat-Prinzip durch ein gemischtes lineares Modell mit Messwiederholungen (MMRM) über die Zeit (ARH1-strukturierte Kovarianzmatrix) evaluiert.

Ergebnisse: 80 Patient*innen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Deren Charakteristika zu T0 waren: Verhältnis m:w=1:2, mittleres Alter 55,7 Jahre (SD 11), medianer EDSS 6,5 (IQR: 6; 7,5). Die Drop-out Rate war mit 10% niedrig (2/8 verstorben, 4/8 Krankheitsprogression, 2/8 andere Gründe). Der HALEMS konnte eine signifikante Verbesserung der Leb-

ensqualität der PwsMS in der Interventionsgruppe (T0 zu T4, $p=0,044$) zeigen, nicht aber in der Kontrollgruppe (T0 zu T4, $p=0,194$). Innerhalb eines Jahres verbesserte sich der selbst eingeschätzte allgemeine Gesundheitszustand innerhalb in der Interventionsgruppe signifikant (T0-T4, $p>0,001$), nicht aber in der Kontrollgruppe (T0-T4, $p=0,963$), der Unterschied zwischen den beiden Studienarmen war signifikant ($p=0,012$).

Schlussfolgerung: Wir konnten zeigen, dass PwsMS von der Unterstützung des CCMs profitieren, die Lebensqualität steigt und auch der selbst eingeschätzte allgemeine Gesundheitszustand verbessert sich im Vergleich zu bei Beginn der Intervention und im Vergleich zur Kontrollgruppe.

W-90

Analyse des Vorkommens und möglicher Einflussfaktoren von Fatigue bei Patient:innen mit NMOSD - FUEL-NMOSD-Studie (Fatigue Understanding and Evaluation in NMOSD)

Franziska Bütow¹, Daria Tkachenko¹, Tania Kümpfel², Joachim Havla², Daniel Engels², Ilya Ayzenberg², Carolin Schwake³, Orhan Aktas⁴, Marius Ringelstein⁵, Achim Berthele⁶, Katrin Gighlhuber⁶, Clemens Warnke⁷, Matthias Kaste⁸, Judith Bellmann-Strobl⁹, Friedemann Paul²¹, Patrick Schindler^{9,10}, Stefan Gingeles¹, Michelle Maiworm¹¹, Yavor Yalachkov¹¹, Antonios Bayas¹², Matthias Grothe¹³, Florian Then Bergh¹⁴, Hayretin Tumanli¹⁵, Makbule Senel¹⁵, Lisa Revie¹⁶, Luisa Klotz¹⁶, Mirjam Korporal-Kuhnke¹⁷, Sven Jarius¹⁷, Brigitte-Theresia Wildemann¹⁷, Sina Cathérine Rosenkranz¹⁸, Jan-Patrick Stellmann^{18,19,20}, Vivien Häußler¹⁸, Corinna Trebst¹, Martin Hümmert¹
¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum München, LMU München, München, Deutschland; ³Ruhr Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ⁴HHU Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁵HHU Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁶TU München, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; ⁷Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Köln, Klinik für Neurologie, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ⁸Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch, Klinik für Neurologie, Sande, Deutschland; ⁹Charité Universitätsmedizin Berlin and Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; ¹⁰Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Mitglied der Freien Universität Berlin, Humboldt-Universität Berlin und Berliner Institut für Gesundheit, Berlin, Deutschland; ¹¹Goethe-Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt, Deutschland; ¹²Universität Augsburg, Klinik für Neurologie, Augsburg, Deutschland; ¹³Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland; ¹⁴Universität Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ¹⁵Universität Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ¹⁶Universität Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland; ¹⁷Molekulare Neuroimmunologie, Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹⁸UKE, Klinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ¹⁹Aix-Marseille Université, CNRS, CRMBM, UMR 7339, Marseille Cedex, France; ²⁰APHM, Hôpital de la Timone, CEMEREM, Marseille, France; ²¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Fatigue ist ein häufiges Symptom von Autoimmunerkrankungen. Neuromyelitis-optica-Spektrum-erkrankungen (NMOSD) sind seltene, schubförmig verlaufende chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS). Für andere chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankungen des ZNS, insbesondere für Multiple Sklerose, gibt es hinsichtlich Fatigue umfangreiche Daten zu Vorkommen und Einflussfaktoren. Für die NMOSD finden sich nur vereinzelte Daten aus zumeist kleinen Stichproben. Auch wird die Fatigue vordergründig als Einflussgröße auf andere Aspekte der Erkrankung erfasst und daher oberflächlicher beschrieben. Im Zuge dessen bereits etablierte Zusammenhänge zwischen Fatigue und beispielsweise Schmerz, Depression oder gesundheitsbezogener Lebensqualität deuten allerdings auf eine relevante Bürde für Patient:innen hin und zeigen den Bedarf eines besseren Verständnisses von Fatigue bei NMOSD auf.

Ziel: Ziel dieser Studie ist, das Vorkommen von Fatigue als Symptom bei Patient:innen mit NMOSD zu charakterisieren, mögliche Einflussfaktoren herauszuarbeiten sowie die Entwicklung von Fatigue im Krankheitsverlauf darzustellen.

Methoden: In dieser Studie analysieren wir Querschnitts- und longitudinale Daten zweier Fatigue-Selbstauskunftsinstrumente [Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC), Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)] von 217 Patient:innen mit NMOSD aus 14 Zentren der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS, www.nemos-net.de).

Demographische und klinische Merkmale wurden der NEMOS-Datenbank entnommen. Die Erhebung der klinischen und paraklinischen Befunde erfolgte im Rahmen jährlicher Studienvisiten und ggf. bei Vorstellung aufgrund eines Schubereignisses. Nach deskriptiver Darstellung der Daten erfolgten bivariate Analysen zur Exploration möglicher Einflussfaktoren auf Fatigue.

Ergebnisse: Zweihundertsiebzehn NMOSD-Patient:innen (82% weiblich; 86% Aquaporin-4-Immunglobulin G (AQP4-IgG)-positiv; Altersmedian 52 Jahre [Spannweite 17-86 Jahre]; Median Erkrankungsdauer 6 Jahre [Spannweite 0-47 Jahre]; Median Expanded Disability Status Scale (EDSS) 3.0 [Spannweite 0-9.0]) haben Fatigue-Selbstauskunftsinstrumente komplettiert. Gemäß FSMC wiesen 56% eine Fatigue auf (Median 44 Punkte [IQR 30-62], $n=136/217$), gemäß MFIS 34% (Median 29 Punkte [IQR 16-46], $n=190/217$). Der direkte Vergleich beider Instrumente bei identischen Erhebungszeitpunkten ($n=109/217$) bestätigte diese Diskrepanz (FSMC: Median 44 Punkte [IQR 30-66], 57% Fatigue; MFIS: Median 26 Punkte [IQR 8-38], 25% Fatigue). Für die Ergebnisse des FSMC und MFIS ergaben sich keine relevanten Subgruppenunterschiede zwischen AQP4-IgG-positiven und -negativen NMOSD-Patient:innen.

Es zeigten sich positive Korrelationen von Schmerz [McGill Pain Questionnaire (MPQ)-Kurzform], Depression [Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II)] und EDSS mit Fatigue für beide Selbstauskunftsinstrumente [FSMC: MPQ-Gesamtwert $p=0,437$; MPQ-Schmerzbeurteilung $p=0,418$; MPQ visuelle Analogskala $p=0,495$; BDI-II $p=0,634$; EDSS $p=0,249$; MFIS: MPQ-Gesamtwert $p=0,596$; MPQ-Schmerzbeurteilung $p=0,580$; MPQ visuelle Analogskala $p=0,581$; BDI-II $p=0,696$; EDSS $p=0,382$; jeweils $p < 0,001$). Für den MFIS fand sich zusätzlich eine Korrelation mit dem Alter der Patient:innen ($p=0,190$; $p < 0,01$).

Die Erkrankungsdauer stellte keinen Einflussfaktor dar. Multivariate und longitudinale Analysen folgen und werden auf dem DGN-Kongress präsentiert.

Schlussfolgerung: Fatigue sollte als Symptom bei NMOSD systematisch erfasst und in der klinischen Versorgung berücksichtigt werden. Hinsichtlich geeigneter Selbstauskunftsinstrumente der Fatigue bei NMOSD sind bei divergierenden Ergebnissen von FSMC und MFIS weitere Studien zur Evaluation notwendig.

Efficacy and Safety of Tolebrutinib Versus Placebo in Non-Relapsing Secondary Progressive Multiple Sclerosis: Results from the Phase 3 HERCULES Trial

Robert J. Fox¹, Amit Bar-Or², Anthony Traboulsee³, Celia Oreja-Guevara⁴, Gavin Giovannoni⁵, Patrick Vermersch⁶, Sana Syed⁷, Ye Li⁸, Wendy S. Vargas⁷, Timothy Turner⁷, Erik Wallstroem⁷, Daniel Reich⁹

¹Cleveland Clinic, Mellen Center for Multiple Sclerosis, Cleveland, United States; ²University of Pennsylvania, Center for Neuroinflammation and Experimental Therapeutics and Department of Neurology, Philadelphia, United States; ³The University of British Columbia, Division of Neurology, Vancouver, Canada; ⁴University Hospital San Carlos, Multiple Sclerosis Center, Madrid, Spain; ⁵Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University London, Blizard Institute, London, United Kingdom; ⁶University of Lille, Inserm U1172, CHU Lille, FHU Precise, Lille, France; ⁷Sanofi, Cambridge, United States; ⁸Sanofi, Bridgewater, United States; ⁹National Institutes of Health, Translational Neuroradiology Section, Bethesda, United States

Background: Tolebrutinib is a potent, brain-penetrant and bioactive Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor that targets B cells and microglia and has the potential to modulate both peripheral and central pathologic processes in multiple sclerosis (MS) that lead to disability accumulation. Tolebrutinib is being investigated in four phase 3 trials across the spectrum of MS, including non-relapsing secondary progressive MS (nrSPMS) for which there are no approved treatments.

Objectives: To report the results of the phase 3 HERCULES trial, which evaluated the efficacy and safety of tolebrutinib in participants with nrSPMS

Methods: HERCULES (NCT04411641) was a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, event-driven trial. Participants were 18–60 years of age with SPMS and had an Expanded Disability Status Scale (EDSS) score of 3.0–6.5, inclusive, documented evidence of disability progression during the prior 12 months, and no clinical relapses during the prior 24 months before screening.

Participants were randomised 2:1 to receive oral tolebrutinib (60 mg once daily) or matching placebo. Stratification factors were age (<40 vs ≥40 years) and region (US vs non-US). The primary endpoint was time to onset of 6-month confirmed disability progression (CDP) as measured by EDSS. Secondary endpoints included additional measures of disability, magnetic resonance imaging outcomes and safety.

Results: A total of 1131 participants were randomised across 31 countries between October 23, 2020, and January 12, 2023. At baseline, the overall mean age was 48.9 years, and 62% were female. Mean time since relapsing-remitting MS symptom onset was 17.3 years, and mean time since most recent relapse was 7.5 years.

Most participants (77%) had previously received ≥1 disease-modifying therapies. At baseline, mean EDSS score was 5.53 (median 6.0; interquartile range 5.0–6.3), 12.8% of participants had gadolinium-enhancing T1 lesions, and mean (standard deviation) T2 lesion volume was 18.9 (14.6) cm³. The last participant visit is expected to occur in July 2024. Efficacy and safety results will be presented at DGN.

Conclusions: The presented HERCULES trial results will provide a comprehensive assessment of tolebrutinib efficacy and safety in participants with nrSPMS.

I-96

Efficacy and Safety of Tolebrutinib Versus Teriflunomide in Relapsing Multiple Sclerosis: Results from the Phase 3 GEMINI 1 and 2 Trials

Jiwon Oh¹, Douglas L. Arnold², Bruce Cree³, Carolina Ionete⁴, Ho Jin Kim⁵, Maria Pia Sormani⁶, Sana Syed⁷, Yixin Chen⁷, Christina Maxwell⁷, Patrick Benoit⁸, Timothy Turner⁷, Erik Wallstroem⁷, Heinz Wiendl⁹

¹St. Michael's Hospital, University of Toronto, Toronto, Canada; ²McGill University, NeuroRx Research, Montreal, Canada;

³University of California San Francisco, UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States; ⁴UMass Chan Medical School, Worcester, United States; ⁵National Cancer Center, Department of Neurology,

Goyang, Korea, Rep. of South; ⁶Department of Health Sciences, University of Genoa, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino,

Genoa, Italy; ⁷Sanofi, Cambridge, United States; ⁸Sanofi, Chilly-Mazarin, France; ⁹University of Münster, Department of

Neurology, Münster, Deutschland

Background: Tolebrutinib is a potent, brain-penetrant and bioactive Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor that targets multiple cellular processes thought to be relevant to the disease biology of multiple sclerosis (MS). It has a rapid onset of action on peripheral B cells and demonstrated activity within the central nervous system (CNS), modulating the CNS immune microenvironment thought to be driven by disease-associated microglia. In a phase 2b trial, tolebrutinib was well tolerated and produced dose-dependent reductions in new gadolinium-enhancing T1 and new/enlarging T2 lesions in participants with relapsing MS.

Objectives: To report the results of the phase 3 GEMINI 1 and 2 trials, which evaluated the efficacy and safety of tolebrutinib compared with teriflunomide in participants with relapsing MS.

Methods: GEMINI 1 (NCT04410978) and GEMINI 2 (NCT04410991) were phase 3, multicentre, randomised, double-blind, double-dummy, active-controlled, parallel-group, event-driven trials. The trials included participants aged 18–55 years with a diagnosis of relapsing MS, Expanded Disability Status Scale (EDSS) score ≤ 5.5 , and either ≥ 1 relapse within the previous year, ≥ 2 relapses within the previous 2 years or ≥ 1 gadolinium (Gd)-enhancing T1 brain lesion on magnetic resonance imaging (MRI) within the previous year. Participants were randomised 1:1 to receive oral tolebrutinib (60 mg once daily) or oral teriflunomide (14 mg once daily), each with matching placebo. Stratification factors were EDSS score at screening (<4 vs ≥ 4) and region (US vs non-US). The primary endpoint was the annualised relapse rate. Secondary endpoints included measures of disability, MRI outcomes and safety.

Results: These trials enrolled 1873 participants (974 in GEMINI 1 and 899 in GEMINI 2) across 42 countries between June 25, 2020 and August 8, 2022. In the combined trial cohort, baseline mean age was 36.5 years and mean time since diagnosis was 4.3 years. Most participants were female (67%), more than half were treatment-naïve (63%) and the mean number of relapses in the year prior to enrolment was 1.2. Mean EDSS score was 2.38 (median 2.0; interquartile range 1.5–3.0) and 34.4% of participants had Gd-enhancing T1 lesions at baseline. The last participant visit is expected to occur in July 2024. Efficacy and safety results will be presented at DGN.

Conclusions: The presented phase 3 GEMINI 1 and 2 trial results will provide a comprehensive assessment of tolebrutinib efficacy and safety in participants with relapsing MS.

Dynamik der Ig-Subklassen und klinischer Befunde bei chronischer demyelinisierender Polyneuropathie

Martin Roll¹, Ju Won Chae¹, Maria Seipelt¹

¹UKGM Marburg, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIPD) ist eine seltene Erkrankung, die oft eine schleichende Beeinträchtigung der körperlichen Funktionen mit sich bringt. Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bieten eine effiziente und sichere Therapieoption sowohl für die initiale Behandlung als auch für die kontinuierliche Erhaltungstherapie. Die IVIg-Behandlung erfordert jedoch sowohl in der Anfangsphase als auch während der dauerhaften Erhaltungstherapie einen maßgeschneiderten Therapieplan mit individuell angepasster Dosierung und Applikationsintervallen. Ein verlässlicher Biomarker für das Therapiemonitoring könnte die Vorhersage der individuell erforderlichen Dosierung und des Intervalls optimieren.

Ziele: Erfassung der Therapieeffekte von IVIg bei CIPD sowie der Veränderungen der Immunglobulin G-Subklassen über ein Therapieintervall hinweg.

Fragestellungen: Wie entwickeln sich klinische Symptome im Laufe der IVIg-Behandlung, und können potenzielle Biomarker zur Bewertung ihrer Effektivität identifiziert werden?

Welcher Zusammenhang besteht zwischen Ig-Subklassen und klinischen Befunden bei CIPD?

Methoden: Die Teilnehmer wurden in der neurologischen Infusionsambulanz des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM Marburg) rekrutiert. Um die durch die Erkrankung verursachten Einschränkungen zu ermitteln, wurden der MRC-Summenscore, der I-RODS, der INCAT-Score sowie Griffkraftmessungen verwendet. Die Folgeuntersuchungen erfolgten alle zwei Wochen und jeweils vor der nächsten IVIg-Gabe.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 16 Patienten innerhalb von 4 Wochen untersucht. Das mittlere Alter lag bei 64,8 Jahren (Standardabweichung [SD]: 14,5) und das durchschnittliche Therapieintervall bei 3,75 Wochen (SD: 0,55). Die durchschnittliche Veränderung des IROD-Wertes betrug in der zweiten Woche 1,6 (SD: 2,5) und nach 4 Wochen 0,68 (SD: 1,68). Die MRC-Werte veränderten sich um 1,06 (SD: 1,19) auf der linken Seite und 0,62 (SD: 1,49) in der zweiten Woche sowie um 0,25 (SD: 1,3) links und 0,125 (SD: 1,57) rechts nach 4 Wochen. Der INCAT-Wert verbesserte sich in der zweiten Woche um 0,75 (SD: 0,82) und reduzierte sich auf 0,375 (SD: 0,59) nach der vierten Woche.

Bezogen auf absolute Werte zeigte IgG1 den größten Anstieg nach 2 Wochen mit 0,93 g/l (SD: 1,1 g/l) und IgG4 den größten relativen Anstieg mit 15% (SD: 14,38%). Der INCAT-Wert korrelierte mittelmäßig negativ mit der relativen Veränderung der IgG1-Konzentration (Korrelation: -0,504; p-Wert: 0,0461). Eine schwache Korrelation mit geringer Signifikanz wurde zwischen IgG1 und den MRC- bzw. IROD-Werten festgestellt (MRC links Korrelation: 0,14; P-Wert: 0,59; MRC rechts Korrelation: 0,41; P-Wert: 0,11; IROD Korrelation: 0,27; P-Wert: 0,29).

Schlussfolgerungen Die Therapie der chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIPD) erweist sich als langwierig und verursacht signifikante Kosten. Eine kontinuierliche Überwachung der Therapie, inklusive Anpassung der Dosierung und der Behandlungsintervalle, ist sowohl zur Steigerung der Patientenzufriedenheit als auch aus ökonomischen Gründen äußerst wichtig. Unsere Studie verdeutlichte, dass sich die positiven Effekte der IVIg-Therapie bereits nach zwei Wochen zeigen und bis zur nächsten Dosisverabreichung graduell abnehmen. Dies entspricht den Erfahrungsberichten der Patienten. Es wurde eine Korrelation zwischen IgG1 und den klinischen Symptomen erkannt, während andere IgG-Subklassen keine signifikante Korrelation aufwiesen. Diese Ergebnisse könnten dazu beitragen, in der Initialphase der Behandlung sowie während der fortlaufenden Erhaltungstherapie, die Dosierung und die Intervalle zwischen den Behandlungen präziser zu gestalten.

I-98

OzEAN Interim Analysis: Treatment Satisfaction, QoL, and Fatigue in RRMS Patients After 1-Year Ozanimod Use in Germany

Mathias Buttmann¹, Tahin Dogan², Veit-Ulrich Becker³, Markus Kowarik⁴, Johannes Fischer⁵, Wendelin Blersch⁶, Sabine Bangoura⁷, Miriam Makki⁷, Marco Diel⁷, Tjalf Ziemssen⁸

¹Department of Neurology, Caritas Hospital Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland; ²Neurology Practice Klosterstraße, Dusseldorf, Deutschland; ³Neurology Practice Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁴Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁵Private Practice Lappersdorf, Lappersdorf, Deutschland; ⁶Neurology Practice, Regensburg, Deutschland; ⁷Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Munich, Deutschland; ⁸Department of Neurology, Center of Clinical Neuroscience, Carl Gustav Carus University Clinic, University Hospital of Dresden, Dresden, Deutschland

Background: Ozanimod (OZA) was approved in 2020 for the treatment of adults with relapsing-remitting MS (RRMS) in the EU. Patient-reported outcomes from routine clinical care represent an important data gap.

Objectives: To provide real-world data on quality of life (QoL), fatigue, and treatment satisfaction after 1 year of OZA treatment.

Question: What are the real-world QOL, fatigue, and satisfaction outcomes after 1 year of OZA treatment?

Methods: OzEAN (NCT05335031) is a prospective, noninterventional study currently enrolling adult RRMS patients across 80 sites in Germany. This interim analysis reports first real-world data on QoL, fatigue, and treatment satisfaction after 1 year of OZA.

Results: This analysis included 317 patients treated with OZA for an average of 17.7 months. At 6 months, most patients showed either improved or stable physical QoL (PCS) (40.1% each, n=39/96), whereas 18.8% (n=18) showed worsened PCS. At 12 months, most patients showed either stable or improved (39.3% each, n=22/56) PCS, 21.4% (n=12) showed worsened PCS. At 6 months, 46.7% (n=49/105) of patients showed improved, 32.4% stable (n=34) and 21.0% (n=22) worsened mental QoL (MCS). At 12 months, 50.0% (n=29/58), 29.3% (n=17) and 20.7% (n=12) of patients showed improved, stable, and worsened MCS, respectively. 60.9% (n=112/184) of patients suffered from fatigue at baseline.

At 12 months, the percentage of patients without fatigue increased from 39.1% to 44.3%; mean baseline and 12-month Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions score was 51.6 (± 20.7 ; n=184) and 49.4 (± 20.5 ; n=79), respectively. Treatment satisfaction was high, especially regarding side effects (91.8 ± 18.9 ; n=82) and convenience (92.6 ± 11.9 ; n=82). 67 of 82 patients reported no side effects after 12 months OZA.

Conclusions: This interim analysis indicates a positive effect of ozanimod on patient QoL and fatigue, along with high treatment satisfaction.

Disclosure: MB: Declares honoraria for lecturing, consulting, and/or travel expenses for attending meetings from Biogen, Bristol Myers Squibb, Das Fortbildungskolleg, Janssen, Merck, Novartis, RG Ärztfortbildung, Roche, Sanofi, Teva, and Viatri. All author disclosures will be included in the live presentation. This study was supported by Bristol Myers Squibb.

Treatment satisfaction and quality of life of SPMS Patients Treated with Siponimod in Germany –Interims Data from Real World Study AMASIA

Caroline Baufeld¹, Herbert Schreiber², Olaf Hoffmann³, Luisa Klotz⁴, Martin S. Weber⁵, Lea Leist¹, Tjalf Ziemssen⁶

¹Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland; ²Nervenfachärztliche Gemeinschaftspraxis Ulm, Ulm, Deutschland; ³Klinik für Neurologie, St. Josefs Krankenhaus, Potsdam, Deutschland; ⁴Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ⁵Abteilung für Neurologie, Universitätsklinikum Göttingen, Göttingen, Deutschland; ⁶Abteilung für Neurologie, Carl Gustav Carus Universität Dresden, Dresden, Deutschland

Background: About 60% of patients initially diagnosed with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) will convert to secondary progressive MS (SPMS) within 20 years. SPMS patients are more likely to report neurological symptoms, require hospitalizations and experience work and activity impairment than RRMS patients. The selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator siponimod is approved for the treatment of active SPMS in the EU. The AMASIA study investigates the long-term effectiveness and safety of siponimod for the treatment of patients with active SPMS in a real-world setting.

Objectives: To evaluate quality of life outcomes in the AMASIA population.

Methods: In this ongoing multi-center non-interventional study in Germany, 670 siponimod-treated active SPMS patients are followed for up to 3 years. Every 6 months, disability progression and changes in cognitive performance are evaluated, including Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function (FSMC). Patient-reported outcomes include the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) and European Quality of Life (EQ-5D) visual analogue scale (VAS).

Results: This interim analysis (cut-off date December 8th, 2023) reveals a continuously high median level of treatment satisfaction over up to 36 months in all 3 TSQM domains, i.e. Effectiveness (Baseline (BL): 55.6 vs. Month 36: 66.7), Convenience (83.3 vs. 100.0) and Global Satisfaction (57.1 vs. 71.4). Patients report a stable health status (Median EQ-5D 50.0 at baseline and Month 36). No clinically meaningful changes from Baseline over time were found in FSMC subscales (Cognitive: Median BL: 31.0 vs Month 36: 33.0; Motor: 39.0 vs 37.0). Therapy discontinuation was moderate at 24.8 % of 642 analyzed patients.

Conclusions: AMASIA provides real-world evidence on the long-term use of siponimod in the treatment of active SPMS patients in Germany. Dedicated analyses of patient-reported satisfaction and quality of life indicate a favourable treatment experience and stabilized burden of disease in active SPMS patients treated with siponimod.

I-101

Indirect Treatment Comparison of Ravulizumab Versus FDA-Approved Treatment Options for Adults With Aquaporin-4 Immunoglobulin G-Positive (AQP4-IgG+) Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD)

Stacey L. Clardy¹, Sean Pittock², Orhan Aktas³, Jin Nakahara⁴, Noriko Isobe⁵, Diego Centonze⁶, Sami Fam⁷, Adrian Kielhorn⁷, Jeffrey C. Yu⁷, Jeroen P. Jansen⁸, Ina Zhang⁸

¹University of Utah, Salt Lake City, UT, United States; ²Mayo Clinic, Rochester, MN, United States; ³Heinrich Heine University, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Keio University, Tokyo, Japan; ⁵Kyushu University, Fukuoka, Japan; ⁶Tor Vergata University, Rome, Italy; ⁷Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, MA, United States; ⁸PRECISIONheor, San Francisco, CA, United States

Objective: To estimate relative treatment effects between ravulizumab and all U.S. Food and Drug Administration approved treatments (eculizumab, inebilizumab, and satralizumab) in adult patients with AQP4-IgG+ NMOSD.

Background: NMOSD is an autoimmune disease that attacks the central nervous system. In light of several approved treatment options, a comparison of the relative treatment effects would facilitate selection of treatments for individual patients.

Methods: Based on the reported trial-specific results as identified from a systematic literature review, we estimated relative treatment effects between all competing interventions with network meta-analysis (NMA) techniques. The evidence base consisted of randomized controlled trials for all interventions except ravulizumab, which was evaluated in an external placebo-controlled trial. The endpoints of interest were time to first relapse (TTFR) and annualized relapse rate (ARR) with relative treatment effect measures obtained by the NMA expressed as hazard ratios (HR) and rate ratios (RR), respectively. Comparisons of the interventions were performed as monotherapy or in combination with immunosuppressants (ISTs). All analyses were performed in a Bayesian framework.

Results: As monotherapy, ravulizumab was associated with a more than 90% reduction in experiencing a first relapse relative to satralizumab (HR [95% credible interval (CrI)], 0.08 [0.01-0.55]) and inebilizumab (0.09 [0.02-0.57]). TTFR was comparable between ravulizumab and eculizumab (0.86 [0.16-4.52]). Findings for ARR were consistent with TTFR; the rate of relapse with ravulizumab was 98% lower than with satralizumab (RR [95% CrI], 0.02 [0.00-0.42]) and inebilizumab (0.02 [0.00-0.38]) and was comparable to eculizumab. In combination with IST, ravulizumab showed an 85% reduction in first relapse relative to satralizumab (HR [95% CrI], 0.15 [0.03-0.78]).

Conclusions: Ravulizumab is more efficacious at preventing relapse than satralizumab and inebilizumab and comparable with eculizumab among adults with AQP4-IgG+ NMOSD when used as monotherapy. In combination with IST, ravulizumab was more efficacious than satralizumab and comparable to eculizumab.

Efgartigimod Consistently Improved Health-Related Quality of Life in AChR-Ab+ Participants With Generalized Myasthenia Gravis in IV and SC Trials

Francesco Sacca¹, Sophie Lehnerer², Jan De Bleecker³, Kimiaki Utsugisawa⁴, Denis Korobko⁵, Sophie Steeland⁶, Benjamin Van Hoorick⁶, Rene Kerstens⁶, Jana Podhorna⁶, Andreas Meisel⁷, Renato Mantegazza⁸
¹Federico II University of Naples, NRSO Department, Genesis Center, Naples, Italy; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin, 2Department of Neurology with Experimental Neurology, Berlin, Deutschland; ³Ghent University Hospital, Department of Neurology, Ghent, Belgium; ⁴Hanamaki General Hospital, Department of Neurology, Hanamaki, Japan; ⁵State Budgetary Healthcare Institution of Novosibirsk Region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital", Novosibirsk, Russian Federation; ⁶argenx, Ghent, Belgium; ⁷Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology and Neuroscience Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; ⁸Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Milan, Italy

Background: Myasthenia gravis (MG) causes substantial burdens on patient health-related quality of life (HRQoL). Recent MG guidelines indicate that therapeutic goals should aim for the best possible disease control, with the best possible preservation and restoration of QoL.

Objectives: To evaluate HRQoL outcomes from efgartigimod-treated, acetylcholine receptor antibody-positive (AChR-Ab+) generalized MG (gMG) participants in the completed, placebo-controlled, Phase 3 ADAPT (IV) and ongoing, open-label extension ADAPT-SC+ (SC) trials.

Methods: Efgartigimod was administered via IV infusion (10mg/kg) or SC injection (coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20; 1000mg), in cycles of 4 once-weekly administrations. Subsequent cycles were initiated ≥ 5 weeks (ADAPT) or ≥ 4 weeks (ADAPT-SC+) from last dose based on clinical evaluation. HRQoL was assessed by validated MG-specific (MG-QoL15r) and general (EQ-5D-5L VAS) scales.

Results: In ADAPT, efgartigimod-treated AChR-Ab+ participants (n=63) showed statistically significant improvements in HRQoL versus placebo (n=60). Mean (SE) MG-QoL15r score decreased from baseline to week 4, cycle 1: efgartigimod, -7.3 (0.79); placebo, -2.3 (0.51). Mean (SE) EQ-5D-5L VAS score increased from baseline to week 4, cycle 1: efgartigimod, 15.8 (2.20); placebo, 4.1 (1.64) (Figure. 1).

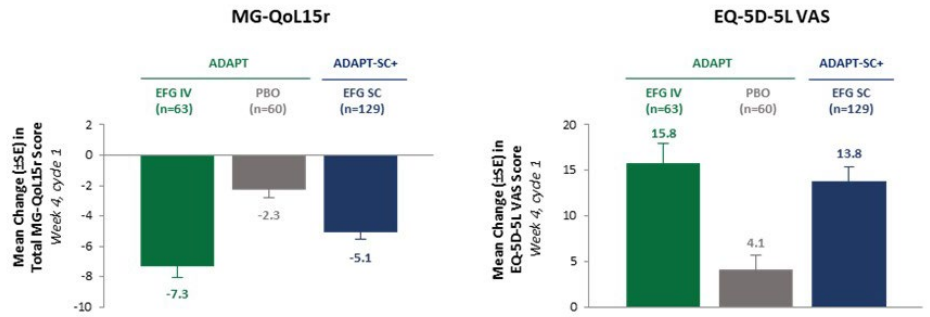


Figure 1. HRQoL Improvements in AChR-Ab+ Participants

Improvements in QoL were consistent in ADAPT-SC+, with peak mean (SE) changes from baseline in MG-QoL15r and EQ-5D-5L VAS scores of -5.1 (0.44) and 13.8 (1.54), respectively, at week 4, cycle 1 (Figure.1). In ADAPT-SC+, MG-QoL15r and EQ-5D-5L VAS cycle baseline scores improved with subsequent cycles, indicating durable QoL improvements.

Conclusions: Efgartigimod IV/SC demonstrated consistent and meaningful improvements in QoL across clinical trials in AChR-Ab+ gMG, achieving an important treatment goal for these participants.

AChR-Ab+, acetylcholine receptor antibody-positive; EFG, efgartigimod; EQ-5D-5L VAS, EuroQoL 5-Dimension, 5-Level visual analogue scale; HRQoL, health-related quality of life; IV, intravenous; MG-QoL15r, Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Questionnaire, revised; PBO, placebo; SC, subcutaneous; SE, standard error.

W-105

Rasche Depletion von CD20+ B- und T-Zellen unter Anti-CD20 Therapie mit Ofatumumab

Anna Lena Streichert¹, Franz Felix Konen¹, Stefan Gingele¹, Martin Hümmert¹, Nora Möhn¹, Julian Kretschmer¹, Lea Grote-Levi¹, Sandra Nay¹, Tabea Seeliger¹, Dominica Hudusch¹, Konstantin F. Jendretzky¹, Daria Tkachenko¹, Roland Jacobs², Torsten Witte², Thomas Skripuletz², Philipp Schwenkenbecher¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Ofatumumab ist ein humanisierter monoklonaler Anti-CD20 Antikörper, der subkutan zur Therapie der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) verabreicht wird. Bei Patient:innen, die mit einer anti-CD20 Therapie wie beispielsweise Rituximab behandelt wurden, konnte bereits eine effektive Depletion von CD20+ T-Zellen (CD3+CD20+ Lymphozyten), einer hochreaktiven Lymphozyten-Subpopulation, nachgewiesen werden.

Ziele: In dieser prospektiven Studie wurde der Effekt der Therapie mit Ofatumumab auf Lymphozytensubpopulationen und Immunglobulinkonzentrationen untersucht. Der Fokus lag dabei insbesondere auf der Untersuchung CD20-exprimierender T-Zellen (CD3+CD20+ Lymphozyten).

Fragestellung: Führt die Therapie mit Ofatumumab zu einer signifikanten Depletion von CD20+ B- und T-Zellen des peripheren Immunsystems? Lassen sich Veränderungen anderer Lymphozytensubpopulationen nachweisen? Wie verändern sich Immunglobulinkonzentrationen unter einer Therapie mit Ofatumumab?

Methoden: Lymphozytensubpopulationen von Patient:innen mit RMS wurden mittels Durchflusszytometrie vor der Erstgabe von Ofatumumab sowie nach einer Woche, zwei Wochen und drei Monaten phänotypisiert. Während der Induktionsphase wurde Ofatumumab für 3 Wochen im wöchentlichen Rhythmus, jeweils nach der Blutentnahme, appliziert, wohingegen ab dem zweiten Monat eine monatliche Applikation erfolgte. Zusätzlich wurden die Konzentrationen von IgG, IgM und IgA im Serum nephelometrisch bestimmt.

Ergebnisse: 42% der 50 eingeschlossenen Patient:innen waren therapienaiv, während 58% bereits eine andere Therapie erhalten hatten. Das mediane Alter lag bei 36 Jahren, 72% der Patient:innen waren weiblich.

Ein relevanter Anteil der CD20+ Zellen bestand aus CD3+CD20+T-Zellen (im Mittel 13%), diese zeichneten sich durch einen erhöhten Anteil von CD3+CD8+ Lymphozyten aus. Nach der ersten Ofatumumabgabe trat eine signifikante Reduktion aller CD20+ Lymphozyten auf ($p < 0.0001$), in 94% der Patient:innen waren die CD20+Lymphozyten zum selben Zeitpunkt vollständig depletiert. Die CD3+CD20+ Lymphozyten waren bereits nach der Erstgabe nicht mehr nachweisbar. Nach der zweiten Gabe zeigte sich eine vollständige Depletion aller CD20+ Lymphozyten bei allen Patient:innen, die für alle betrachteten Zeitpunkte im Untersuchungszeitraum (3 Monate) fortbestand.

Die Serum-Konzentrationen von IgG und IgA blieben konstant, während anhand des nephelometrischen Assays ein leichter, aber signifikanter Abfall der IgM-Konzentrationen (Baseline: 1.063 g/l, nach 3 Monaten: 0.856 g/l, $p < 0.0001$) nachgewiesen werden konnte.

Schlussfolgerungen: Die Therapie mit Ofatumumab führt bereits nach der ersten Gabe zu einer signifikanten Abnahme der CD20+ Lymphozyten bei vollständiger Depletion der CD3+CD20+ Lymphozyten, welche einen relevanten Anteil der CD20+ Lymphozyten ausmachen. Eine vollständige Depletion aller CD20+-Lymphozyten in allen Patient:innen fand sich bereits nach zwei Gaben.

I-105

Ublituximab Significantly Reduces Radiological Disease Activity at 12 Weeks: Post-hoc analysis of Participants with Highly Active Disease in the ULTIMATE I & II Phase 3 Studies

Derrick Robertson¹, Hans-Peter Hartung², Douglas L. Arnold³, Anne Gocke⁴, Koby Mok⁴, Enrique Alvarez⁵

¹University of South Florida, Tampa, United States; ²Heinrich Heine Universität, Medical Faculty, Düsseldorf, Deutschland;

³McGill University, Montreal, Canada; ⁴TG Therapeutics, New York, United States; ⁵University of Colorado, Aurora, United States

Background: Ublituximab is a novel monoclonal antibody targeting CD20 and is glycoengineered for enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity. In the ULTIMATE I and II studies, ublituximab significantly reduced annualized relapse rate and radiologic disease activity vs teriflunomide. Therapies that impact disease activity early in people with highly active disease can play a crucial role in limiting neurologic damage.

Objectives: To evaluate the impact of ublituximab on radiologic outcomes and NEDA at 12 weeks in participants with highly active disease at baseline in the phase 3 ULTIMATE I and II studies.

Methods: The ULTIMATE I (N=549) and II (N=545) studies evaluated ublituximab 450 mg IV infusion every 24 weeks vs teriflunomide 14 mg orally once daily for 96 weeks. Post hoc analyses at week 12 were performed to evaluate the number of Gd+ T1 lesion counts, (n/e) T2 lesion counts and NEDA in a subgroup of people with highly active disease (≥ 2 relapses in prior year and ≥ 1 Gd+ lesion at baseline).

Results: Ublituximab treatment resulted in an 83% reduction in Gd+ T1 lesions compared with teriflunomide at week 12 (least squares (LS) mean (95% CI) = 0.114 vs 0.683 for ublituximab vs teriflunomide respectively ($P < 0.0001$)). 88% of participants were free from Gd+ lesions in the ublituximab treated group ($P < 0.0001$). The number of n/e T2 lesions at 12 weeks was also significantly reduced in this population (58% reduction; LS mean = 1.754 vs 4.127 for ublituximab and teriflunomide, respectively). A significantly higher proportion of ublituximab participants achieved NEDA compared to teriflunomide at week 12 (30% vs. 10%; $P = 0.0012$).

Conclusions: Ublituximab significantly reduced key MRI measures of disease activity at 12 weeks in a subgroup of participants with highly active disease at baseline, with 30% of people achieving NEDA. These results could be beneficial in managing disease and limiting future accumulation of disability in this population.

I-107

Design of KYSA-6, a Phase 2, Open-Label, Multicenter Study of KYV-101, a Novel Fully Human Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Refractory Generalized Myasthenia Gravis

Aiden Haghighi¹, Dominic Borie², James Chung², Ralf Gold³

¹Medical Faculty, Otto-von-Guericke University, Department of Neurology, Magdeburg, Deutschland; ²Kyverna Therapeutics, Inc., Emeryville, United States; ³Ruhr University Bochum, Department of Neurology, Bochum, Deutschland

Background: Myasthenia gravis (MG) is a B-cell-mediated autoimmune disease for which new therapeutic paradigms are needed that can improve disease activity in refractory patients and enable sustained treatment-free remission. KYV-101 is a first-in-class, fully human autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy containing a CAR demonstrated to have a favorable clinical safety profile in oncology. In the compassionate use setting, KYV-101 demonstrated rapid, profound improvements in disease severity and was well-tolerated in patients with severe refractory MG. KYV-101 is being investigated in KYSA-6, a multicenter, open-label, phase 2 study in MG (NCT06193889).

Objectives: Primary objectives are to evaluate the safety and efficacy of KYV-101, assessing adverse events and MG Activities of Daily Living (MG-ADL) at 24 weeks. Secondary objectives include evaluation of further efficacy, disease-related autoantibodies, and patient-reported outcomes.

Methods: Twenty patients 18–75 years old, with generalized MG (class IIB–IV per MG Foundation of America), the presence of disease-related autoantibodies, an MG-ADL score ≥ 6 , who failed prior immunosuppressive/immunomodulatory therapy, are eligible. After lymphodepletion (fludarabine 30 mg/m²/day, cyclophosphamide 300 mg/m²/day; 3 days), patients will receive a single infusion of 1×10^8 CART T cells. Descriptive statistics will be provided.

Results: KYV-101 received FDA fast track designation for MG. KYSA-6 is being initiated in the US and other regions.

Conclusions: KYV-101 is a novel therapy with the potential to change the treatment paradigm through deep B-cell depletion and immune reset with a single infusion in patients with B-cell driven autoimmune diseases like MG. KYV-101 is also under investigation in additional neurologic and rheumatologic diseases.

I-110

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. Flanagan¹, Tania Kümpfel², Romain Marignier³, Kazuo Fujihara⁴, Cheryl Hemingway⁵, Ivana Vodopivec⁶, Daniela Stokmaier⁶, Kristina Weber⁶, Michael Levy⁷

¹Mayo Clinic, Department of Neurology and Laboratory Medicine and Pathology, Rochester, United States; ²University Hospital LMU Munich, Faculty of Medicine, LMU Munich and Biomedical Center (BMC), Institute of Clinical Neuroimmunology, Munich, Deutschland; ³Service de Neurologie, Sclérose en Plaques, Pathologies de la Myéline et Neuro-inflammation, Hôpital Neurologique P. Wertheimer, The University Hospital of Lyon, Lyon, France; ⁴Fukushima Medical University, Department of Multiple Sclerosis Therapeutics, School of Medicine, Koriyama, Japan; ⁵Great Ormond Street Hospital for Children and Institute of Child Health, UCL, London, United Kingdom; ⁶F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; ⁷Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Department of Neurology, Boston, United States; ⁸Charité - Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Deutschland

Background: 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.

This study is funded by F. Hoffmann-La Roche Ltd. Writing and editorial assistance was provided by Reece Bracewell, MBiolSci, and David Mayes, MChem, of ApotheCom, London.

I-111

One-Year Real-World Clinical Effectiveness and Safety of Ozanimod for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany: An Interim Analysis of the Prospective, Noninterventional OzEAN Study

Tjalf Ziemssen¹, Veit-Ulrich Becker², Johannes Fischer³, Wendelin Blersch⁴, Markus Kowarik⁵, Gereon Nelles⁶, Isaak Wontroba⁷, Veit Rothhammer⁸, Florian Nickel⁸, Boris Kallmann⁹, Andreas Kowalik¹⁰, Sabine Bangoura¹¹, Miriam Makki¹¹, Anne-Maria Poehler¹¹, Mathias Buttman¹²

¹Department of Neurology, Center of Clinical Neuroscience, Carl Gustav Carus University Clinic, University Hospital of Dresden, Dresden, Deutschland; ²Neurology Practice Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ³Private Practice, Lappersdorf, Deutschland; ⁴Neurology Practice, Regensburg, Deutschland; ⁵Department of Diagnostic and Interventional Neuroradiology, University Hospital of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁶NeuroMed Campus, Cologne, Deutschland; ⁷Neurology Prenzlauer Berg, Berlin, Deutschland; ⁸University Hospital, Erlangen Neurology, Erlangen, Deutschland; ⁹Kallmann Neurology (Private Practice), Bamberg, Deutschland; ¹⁰Neurological and Psychiatric Private Practice, Stuttgart, Deutschland; ¹¹Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Munich, Deutschland; ¹²Department of Neurology, Caritas Hospital Bad Mergentheim, Bad Mergentheim, Deutschland

Background: Based on efficacy and tolerability demonstrated in phase 3 active-controlled trials (SUNBEAM–NCT02294058; RADIANCE–NCT02047734), ozanimod was approved in 2020 for treatment of adults with relapsing forms of multiple sclerosis in the US and relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) in the EU.

Objectives: Describe real-world effectiveness and safety of ozanimod in an interim analysis of OzEAN (NCT05335031).

Question: What is the effectiveness and safety of ozanimod in patients prescribed ozanimod in clinical practice?

Methods: This prospective study enrolled adults with RRMS in Germany (March 2021–March 2024). The decision to prescribe ozanimod was independent from and preceded study inclusion. We report baseline characteristics, reasons for ozanimod use, and 1 year (y) clinical effectiveness and safety (data cutoff: March 15, 2024).

Results: The 389 enrolled patients (269 women, 120 men) had a mean age of 40.2 (standard deviation [SD] 11.4) y at baseline. They were diagnosed with RRMS a mean (SD) of 5.8 (6.8) y before ozanimod initiation; 42% were diagnosed <2 y prior. Mean (SD) Expanded Disability Status Scale (EDSS) score was 1.8 (1.3). Mean (SD) Symbol Digit Modalities Test (SDMT) score was 52.8 (13.7); 77% of patients had SDMT scores ≥ 44 .

At ozanimod initiation, 36% of patients were treatment-naïve. Pretreated patients commonly initiated ozanimod after insufficient effectiveness (31% overall [n=120/389]) or adverse events (AEs; 18% overall [n=70/389]) on prior therapy. Median (interquartile range) ozanimod treatment duration was 16.3 (9.1–25.5) months (mo). Whereas mean (SD) number of relapses in the year before baseline was 0.84 (0.76), the annualized relapse rate with ozanimod (excluding relapses

in mo 1) was 0.06. During 1 y of ozanimod use, 93% remained relapse-free. From baseline to mo 12, EDSS was stable or decreased in 82% and increased in 18% of patients. At 1 y, SDMT was >44 in 83%, stable or improved by ≥4 points in 79%, and worsened by ≥4 points in 21%.

AEs were reported in 240 patients (62%), the most common (MedDRA preferred term in >5%) being lymphopenia (25%)/leukopenia (6%) as expected pharmacodynamic effects, COVID-19 (11%)/coronavirus infection (8%), nasopharyngitis (9%), and liver function test increased (6%). About 7% discontinued ozanimod due to AEs, most commonly (≥1%) lymphopenia (2.3%), nasopharyngitis (1.5%), COVID-19 (1.3%), and CNS lesion (1.0%).

Conclusions: In this cohort with a large proportion of patients with early disease, ozanimod was associated with a low relapse rate, stable disability, and stable/improved cognitive processing speed, suggesting that real-world effectiveness is consistent with the efficacy seen in clinical trials. The overall safety profile of ozanimod was consistent with clinical trials except for a slightly higher AE rate leading to treatment discontinuation in this real-world cohort, consistent with findings for other RMS therapies.

TZ: 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 Viatris; research support from Biogen, Bristol Myers Squibb, Novartis, Roche, Sanofi, and Teva. All author disclosures will be included in the live presentation. Study supported by Bristol Myers Squibb.

I-112

Earlier Initiation of Ublituximab Treatment is Associated with Improved Disability Outcomes Among Treatment Naïve Participants in ULTIMATE I and II

Derrick Robertson¹, Hans-Peter Hartung², Peiqing Qian³, Sibyl Wray⁴, Koby Mok⁵, Christopher Garner⁵, Enrique Alvarez⁶

¹University of South Florida, Tampa, United States; ²Heinrich Heine University, Medical Faculty, Düsseldorf, Deutschland;

³Swedish Medical Center, Seattle, United States; ⁴Hope Neurology, Knoxville, United States; ⁵TG Therapeutics, New York, United States; ⁶University of Colorado, Aurora, United States

Background: Ublituximab is a novel monoclonal antibody targeting CD20 and is glycoengineered for enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity. In the ULTIMATE I and II Phase 3 studies ublituximab significantly reduced annualized relapse rate and radiologic disease activity vs teriflunomide. Delay in treatment has shown to increase MS patients' likelihood of future disability progression, and early initiation of treatment can be beneficial in limiting this risk.

Objectives: To evaluate disease progression in treatment-naïve participants enrolled in ULTIMATE I and II who had their MS symptom onset ≤ 3 years prior to study entry.

Methods: The Phase 3 ULTIMATE I (N=549) and II (N=545) studies evaluated ublituximab 450 mg IV infusion every 24 weeks or teriflunomide 14 mg oral once daily for 96 weeks. Pooled post hoc analyses evaluated disability measures in participants who were treatment-naïve prior to enrollment who had their first MS symptom ≤ 3 years prior to enrollment.

Results: In treatment naïve participants that had their first MS symptom ≤ 3 years prior to enrollment, a significant improvement at week 96 in EDSS score was observed for ublituximab (N=125) vs teriflunomide (N=124) [-0.16 and 0.02 respectively (P=0.0086)]. There was a significant improvement in the proportion of participants with CDI for at least 12 weeks in treatment naïve participants that had their first MS symptom ≤ 3 years prior to enrollment for ublituximab (n=139) vs teriflunomide (n=140) [14.4% and 3.6%, respectively (P=0.0015)]. Additionally, improvement in change from baseline MSFC score with ublituximab versus teriflunomide was observed [LS mean: 0.32 versus 0.09 (3.6 x improvement)].

Conclusions: In post hoc analyses of ULTIMATE studies, early ublituximab treatment was associated with improved disability outcomes versus teriflunomide in treatment-naïve participants who had their first MS symptom ≤ 3 years prior to enrollment.

Implementing sNfL into daily clinical routine: progress data on HCP perspectives

Katja Akgün¹, Birte Elias-Hamp², Klaus Lehmann-Horn³, Katrin Schuh⁴, Inessa Schwab Sauerbeck⁴, Tjalf Ziemssen¹

¹Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Neurologische Universitätsklinik Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland; ²Praxis für Neurologie und Psychiatrie, Hamburg, Deutschland; ³Neuropraxis München Süd, München, Deutschland; ⁴Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Background: Neuroaxonal damage results in release of neurofilaments such as neurofilament light chain (NfL) with elevated NfL potentially indicating RMS disease activity^{1,2,3}.

Elevated NfL levels may reveal "subclinical" disease before lesions or clinical symptoms appear⁴. As an additional objective and easily accessible real-time marker for subclinical disease activity, Serum (s)NfL may help to support individual treatment decisions.

Objectives: NeoflLos enables private practices to access sNfL testing aiming to investigate utility of serial measurements in clinical routine in Germany.

Question: Implementing sNfL into daily clinical routine: What are the progress data on HCP perspectives?

Methods: NeoflLos is an ongoing data collection at ~100 office-based neurologists assessing utility of sNfL from physician's perspective in ~1000 RMS patients treated with ofatumumab or other approved platform therapies. sNfL will be measured at baseline followed by quarterly interval up to 5x per patient. Values embedded into scientific context using patient demographics are reported to neurologists evaluating perception and implementation of sNfL into clinical routine.

Results: Data provide insights from more than 800 questionnaires from 81 neurologists on comparing physician's general perception of clinical utility of sNfL at timepoints of both program inclusion and upon follow-up after up to 4 NfL analyses. Physicians confirm the feasibility of incorporating this new parameter into daily clinical routine and value additional information on disease activity marker during therapy monitoring helping identify potential suboptimal controlled patients.

Conclusions: This pilot project implementing sNfL in routine medical care setting is highlighting the importance and benefit of sNfL as an additional parameter in MS patient management defining actual gaps and optimizing future patient care.

1. Thebault S et al. *Mult Scler.* 2022;28(10):1491-1497.

2. Dietmann AS et al. *J Neurol.* 2023;270(3):1416-1429.

3. Kuhle J et al. *Mult Scler.* 2020;26(13):1691-1699.

4. Akgün K et al. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6(3):e555.

I-115

KAIROS: Real world evidence of ofatumumab in patients with relapsing remitting multiple sclerosis who previously received another disease-modifying therapyFelix Bischof¹, Marie Groth², Josef Redolfi²¹Studienzentrum Dr. Bischof GmbH, Böblingen, Deutschland; ²Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Background: Ofatumumab is a fully humanized anti-CD20 monoclonal antibody that selectively depletes CD20⁺ B- and T-cells. In the pivotal studies ASCLEPIOS I and II (COMB157G2301 and -2), ofatumumab demonstrated a significant reduction in inflammatory activity, lower annualized relapse rates as well as a reduction in disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) compared to teriflunomide (Hauser et al., NEJM, 2020). However, there is limited real-world evidence data of patients switching from other therapies to ofatumumab.

Objectives: The aim of the KAIROS study is to close this data gap and to describe the patient populations switching to ofatumumab depending on the reason for therapy switch. In addition to clinical parameters for effectiveness and safety, patient reported outcomes are used to assess quality of life, therapy satisfaction, adherence, and socio-economic parameters in real-world clinical practice.

Methods: KAIROS is a prospective, multicenter, non-interventional study (NIS) in Germany. Around 300 patients at 40 study centers are included. Patients who previously received a disease-modifying therapy (DMT) approved for RMS in Germany and switched to ofatumumab for safety, tolerability, efficacy, or other reasons are eligible. In addition, safety data, EDSS, MRI parameters and relapses are documented.

Results: Here, we present the data of an interim analysis, which includes the basic characteristics and real-world clinical data of the full study population (appx. 300 Patients) depending on the reason for therapy switch. In addition to a positive Benefit/Risk profile, the data shows changes in quality-of-life parameters and treatment satisfaction after switching to ofatumumab based on patient reported outcome measures.

Conclusions: The non-interventional study KAIROS provides important insights into the use of ofatumumab in real-world clinical practice. Importantly, the real-world safety data of ofatumumab remains consistent with observations in the double-blind Phase 3 ASCLEPIOS I/II trials.

In addition to clinical data, patient questionnaires enable an assessment of the therapy satisfaction and quality of life of RMS patients who switch from another disease-modifying therapy to ofatumumab. The data expand the findings from interventional clinical trials and help to understand the motivation and rationale of health care professionals and patients for switching to a high-efficacy subcutaneous RMS treatment.

I-120

Patient-Reported Outcomes With Hyaluronidase-Facilitated Subcutaneous Immunoglobulin 10% And Intravenous Immunoglobulin 10%: The ADVANCE-CIDP 1 Study

Colin Anderson-Smits¹, Erin Greco¹, Shabbir Hasan¹, Hakan Ay¹, Ina Tröndle²

¹Takeda Development Center Americas, Inc., Cambridge, United States; ²Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Berlin, Deutschland

Background: Hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIG) 10% and GAMMAGARD LIQUID (GGL; intravenous immunoglobulin [IVIg] 10%) are under investigation to treat chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP).

Objective: This study assessed patient-reported outcomes (PROs) associated with fSCIG 10% and GGL during ADVANCE-CIDP 1.

Methods: During the phase 3, randomized, multicenter ADVANCE-CIDP 1 study, adults with CIDP who received ≥ 12 weeks of IVIg were randomized to fSCIG 10% or placebo (at the same dose/interval as previous IVIg) for 6 months or until relapse/discontinuation (Epoch 1).

Patients experiencing relapse entered the open-label GGL rescue phase (Epoch 2). PROs were assessed using the Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS), EQ-5D-3L, EQ-VAS, 36-item Short Form Health Survey (SF-36), 9-item Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9), treatment preference (unavailable for Epoch 2) and Patient Global Impression of Change (PGIC) instruments.

Results: Overall, 132 patients received fSCIG 10% (n=62) or placebo (n=70); 20 patients relapsed and received GGL (n=4 [fSCIG 10%-relapse], n=16 [placebo-relapse]). In Epoch 1, all PROs indicated stable/improved health-related quality of life (HRQoL) and increased treatment satisfaction with fSCIG 10%, versus stability/deterioration or reduced satisfaction with placebo.

Compared with previous IVIg, 66.7% of patients preferred fSCIG 10% and 53.7% of those with available PGIC data reported improved ability to perform activities. From pre-GGL baseline through 24 weeks in Epoch 2, mean change in R-ODS centile scores for all patients was 12.9.

For patients receiving GGL, SF-36 and EQ-VAS scores indicated improved HRQoL, mean EQ-5D-3L scores were decreased/maintained and TSQM-9 scores increased for all domains. Based on PGIC scores, 65.0% of patients indicated improved ability to perform activities with GGL, relative to pre-GGL baseline.

Conclusions: fSCIG 10% and GGL maintained or improved HRQoL for patients with CIDP, demonstrating favorable treatment satisfaction and Patient Global Impressions of Change scores.

W-120

Fatigue in newly diagnosed Multiple Sclerosis patients is not explained by current levels of neuroaxonal and astroglial damage

Michelle Maiworm¹, Victoria Anschütz¹, Jasmin Jakob^{1,2}, Kimberly Koerbel¹, Martin A. Schaller-Paule³,

Jan-Hendrik Schäfer¹, Marion Hug¹, Falk Steffen², Stefan Bittner², Christian Förch⁴, Yavor Yalachkov¹

¹Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Klinik und Poliklinik für

Neurologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland; ³Praxis für Neurologie und Psychiatrie Eltville, Eltville am Rhein,

Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie, RKH Kliniken Ludwigsburg, Ludwigsburg, Deutschland

Background: Fatigue occurs in up to 83% of patients with multiple sclerosis (pwMS) with a significant impact on quality of life. The underlying pathophysiological mechanisms are still unclear, but structural damage of white and grey matter, maladaptive network recruitment due to accumulating brain damage as well as inflammatory processes are the most hypothesized processes. However, as fatigue can be detected already at the earliest stages of the disease, further, yet unknown mechanisms are suspected.

Objectives: To explore whether serum and CSF NfL (sNfL/cNfL) and GFAP (sGFAP/cGFAP) concentrations as markers of neuroaxonal and astrocytic damage scale with fatigue in newly diagnosed, treatment-naïve pwMS.

Methods: In this pilot, monocentric cohort study we collected serum/CSF samples in 41 newly diagnosed, treatment-naïve patients with relapsing-remitting/primary progressive MS or clinically isolated syndrome (73.2 % female; age 34.68 ± 9.33 years, range 20-54 years; EDSS 2.13 ± 1.34 , range 0-5). For assessment of fatigue, the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) was used with established cut-off values for fatigue severity. NfL and GFAP were assessed in serum and CSF with a single molecule array (SIMOA) HD-1 analyser (Quanterix). NfL and GFAP values were logarithmically transformed and compared between patients with vs. without fatigue via unpaired t-tests. In a second step, biomarker concentrations were compared between patients with no, mild, moderate, and severe fatigue using one-way ANOVA. Furthermore, correlations between biomarker concentrations and FSMC scores were calculated using Spearman's rank correlations.

Results: PwMS with at least mild fatigue (FSMC mean 41.24 ± 14.4 , range 20-72) did not exhibit significantly different biomarker levels neither in serum nor in CSF as compared to pwMS without relevant fatigue symptoms (sGFAP $p=0.31$; cGFAP $p=0.92$; sNfL $p=0.31$; cNfL $p=0.27$). GFAP as well as sNfL concentrations did not differ between different degrees of fatigue severity (cGFAP $p=0.82$; sGFAP $p=0.31$; sNfL $p=0.053$). Still, though cNfL tended to be higher in patients with severe fatigue (cNfL $p=0.022$), no significant differences were found after correcting for relevant covariates as age, sex, BMI and EDSS (cNfL $p=0.068$). Furthermore, no significant correlations were found between FSMC scores and biomarker concentrations (sGFAP $p=0.73$; cGFAP $p=0.93$; sNfL $p=0.08$; cNfL $p=0.20$).

Conclusions: Fatigue scores were not explained by the current levels of neuroaxonal and astroglial injury in newly diagnosed MS patients, suggesting that there are further factors modulating the impact of the disease on the development of fatigue symptoms in the earliest stages of the disease. Therefore, further studies are needed to assess the underlying pathophysiological mechanisms of fatigue in pwMS.

I-121

Clinical nurse practitioners in Multiple Sclerosis care – reviewing the evidence for this multifaceted role

Santosh Shirol¹, Sabine Staller²

¹Viatris, Global medical affairs (NCD Excellence), Bangalore, India; ²Clinical Nurse Practitioner, Piding, Munich, Deutschland

Background: Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease affecting around 1 million people in Europe. Most often, the onset of MS is in young adulthood and debilitating disabilities leave an impact on the quality of life of affected individuals over their lifetime. The function of clinical nurse practitioners (CNP) in MS care has been evolving over the last couple of decades. The role of the CNP is becoming more specialized with different skillsets adding value to MS care. However, there is much diversity across Europe, and CNPs are in the process of creating uniformity to their vocational training and ultimately to the role definition.

Objectives: Catalogue the roles of CNPs in MS care and review the literature for supporting evidence.

Methods: Viatris convened an expert panel of 8 CNPs from across Europe to understand their role in the management of MS. The panel shared its insights and mapped the CNP's role along the MS patient journey. A literature review was conducted to validate the insights with evidence from reports published in the scientific literature.

Results: The panel provided their expert opinion on the evolving role of the CNP (Figure 1).

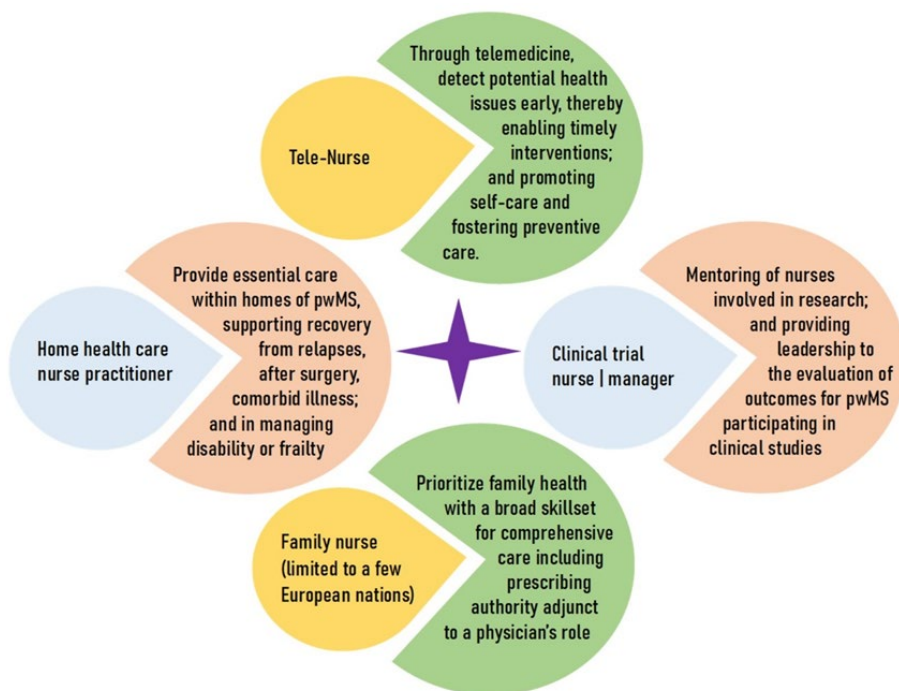


Figure 1. The evolving role of clinical nurse practitioners (CNP): Insights from an expert panel of CNPs.

Their collective insights revealed a lack of uniformity in the role of the CNP among most European nations, and the panel recommended that approaches be taken to address this. While reports in the literature confirm the diversified role of CNPs in MS care, the impact of MS nurses has been difficult to demonstrate precisely because of this diversity. Reviews from earlier this decade found the quality of evidence too weak or insufficient to show the role of CNP making a positive impact on patients with MS (pwMS). However, more recently, the NICE UK Guideline 220 (2022) provided a comprehensive review of qualitative evidence, including economic analyses, and extracts favourable descriptions of the CNP's role in the organisation of care and of pwMS with a central coordination role across sub-themes (Figure 2).

Theme 1: Organisation of care and individuals with a central coordination role	
Sub-theme	Summary finding
Care delivered by fewer professionals and developing a consistent and personal relationship	People expressed a preference for their care to be provided by as few healthcare professionals as possible and the value of a consistent and ongoing relationship was highlighted
Knowing who to contact	Experiences of those that had access to a single point of contact, most commonly an MS nurse, indicated that having a single point of contact was preferable.
Roles of those with a central coordination role – supporting, educating, guiding and accessing services	People that had access to a neurology or MS nurse indicated the important role they had in providing support and information.
Roles of those with a central coordination role – coordinating and aiding communication across levels of care	MS or neurology nurses were highlighted by many people as having a role in the coordination of care and facilitating communication between services and levels of care.
Theme 2: Knowledge of MS for those delivering care was important	
	People with MS who had access to neurological or MS nurses appreciated the increased expertise they had and some specifically wanted access to or increased access to an MS nurse.

Adapted from NICE UK Guideline 220 - Multiple sclerosis: evidence review for coordination of care Final (June 2022)

Figure 2. GRADE or GRADE-CERQual assessment of qualitative evidence with an overall assessment of moderate confidence.

Conclusions: CNPs are thought to make a substantial difference to the lives of pwMS. An expert panel of CNPs from across Europe listed the expanding and diversified roles played by CNPs in the management of pwMS. Despite earlier reports in the literature being unable to demonstrate empirical evidence that CNPs made a difference to pwMS, a more recent review by NICE UK showed evidence with moderate confidence on several themes related to the MS nurse as a central coordinator organizing the care of individual pwMS. Given the sparsity of data, well-designed, targeted studies would increase the knowledge in this context to demonstrate the impact of CNPs on those individuals living with MS. The European Multiple Sclerosis Platform, a MS patient organization delivers the 'MS Nurse PROfessional' course, which can foster uniformity for the CNP role across European nations.

Hochauflösende Identifikation intrathekalen Antikörpersynthese bei Multipler Sklerose und Enzephalitis mittels multiplexed index calculations of the antibody reactome (MICAR)

Jakob Kreye¹, William Morgenlander², Carlos A Pardo², Harald Prüß¹, Klemens Ruprecht¹, H Benjamin Larman²

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²Johns Hopkins University, Baltimore, United States

Hintergrund: Antigen-spezifische intrathekale Synthese (ITS) ist ein charakteristisches Merkmal für eine Vielzahl neurologischer Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose (MS), der Herpes-simplex-Enzephalitis (HSE) und der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (NMDARE). In der Routinediagnostik kommen Verfahren zur vergleichenden Antikörperbestimmung aus dem Liquor- und Serum-Kompartiment auf Ebene der Gesamtantikörpermenge je Isotyp sowie Berechnungen des Antikörperindex (AI) gegen einzelne Antigene zur Anwendung. Mit diesen traditionellen Methoden können antigen-spezifische Antikörperreaktivitäten mit Liquor-Prädominanz und damit wahrscheinlicher Krankheitsrelevanz jedoch nur für eine begrenzte Anzahl von Antigenen untersucht werden. Im Gegensatz dazu ist die Phagen-Immunpräzipitations-Sequenzierung (PhIP-Seq) eine kürzlich entwickelte Multiplex-Methode, die die Identifizierung von Antikörpern in proteomweiten Peptidbibliotheken ermöglicht. Allerdings sind in bisherigen PhIP-Seq-Untersuchungen Kompartiment-Unterschiede in Antikörperprofilen nicht systematisch analysiert worden.

Ziele: Unser Ziel war es, PhIP-Seq-Antikörperprofile in gepaarten Liquor- und Serumproben von Patienten mit MS, HSE und NMDARE zu bestimmen, um Liquor-angereicherte Antikörperreaktivitäten gegen ein breites Spektrum viraler Krankheitserreger und humaner Autoantigene zu quantifizieren

Fragestellung: Können krankheitsspezifische Signaturen von Liquor-angereicherten Antikörpern aus Zwei-Kompartiment-PhIP-Seq-Analysen bestimmt werden und Hinweise über die Krankheitspathogenese geben

Methoden: Über 300 gepaarte Liquor- und Serumproben von Patienten mit MS, HSE und NMDARE wurden über die Charité Universitätsmedizin Berlin, das Deutsche Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis (GENERATE) und die Johns Hopkins School of Medicine (Baltimore, USA) gesammelt. IgG-Antikörperreaktivitätsprofile wurden mittels standardisierter PhIP-Seq-Methoden bestimmt. Dazu inkubierten wir die antikörper-enhaltenden Patientenproben mit kombinierten Bakteriophagen-Bibliotheken, die nahezu 600.000 Peptide inklusive der Proteome humanpathogener Viren (VirScan) und des Menschen (HuScan) enthalten. Nach Inkubation mit Protein-A/G-Beads wurden die Präzipitate PCR-amplifiziert und anschließend die Sequenzen mittels Next-Generation-Sequenzierung analysiert

Ergebnisse: Der paarweise Vergleich der Liquor- und Serum-Messungen zeigte unabhängig von der Krankheitsentität, dass Liquor-Antikörper eine geringere Anzahl von Reaktivitäten mit jedoch höheren Bindungsstärken als Serum-Antikörper aufweisen. Um hochparallelisiert ITS für einzelne und aggregierte Peptid-Reaktivitäten quantifizieren zu können, implementierten wir multiplexed index calculations of the antibody reactome (MICAR, zu Deutsch: Multiplex-Indexberechnungen des Antikörperreaktoms). MICAR nutzt intern normalisierte Zwei-Kompartiment-Antikörperprofile für eine robuste und bias-freie ITS-Analyse. Die MICAR Ergebnissen korrelierten dabei mit ITS-Parametern für das Gesamt-IgG und virusspezifischen Antikörperindizes aus der Routinediagnostik. Mithilfe von MICAR identifizierten wir eine Untergruppe von MS-Patienten mit ITS von IgG-Antikörpern gegen ein Peptidcluster aus mehreren humanen Proteinen, die ein 7-Aminosäuren-Motiv enthalten, das ebenfalls in einem Protein des Epstein-Barr-Virus enthalten ist. Darüber hinaus zeigten Patienten mit sekundärer NMDARE nach HSE eine erhöhte Antikörperbindung gegen das Herpes-simplex-Virus 1 (HSV1), die eine Signatur-Reaktivität gegen einzelne HSV1-Peptide umfasst (Spezifität >97 % und Sensitivität 75 %).

Schlussfolgerungen: Wir führen die MICAR-Metrik ein, welche durch eine multiplexe Analyse von Antikörper-Kompartiment-Spezifität eine robuste Identifikation intrathekalen Antikörperreaktivitäten ermöglicht. Neben intrathekalen Antikörperindizes aus PhIP-Seq-Daten könnte der MICAR-Ansatz unmittelbar an andere Multiplex-Antikörper-Assays angepasst werden und auch in der Charakterisierung von Kompartiment-Spezifität von Immunantworten in anderen klinischen Kontexten genutzt werden. Durch MICAR identifizierte Antikörper-Targets umfassen potenzielle therapeutische Angriffspunkte dar und bilden die Grundlage für die Entwicklung neuartiger Diagnostika.

I-122

Longer-term (up to 6 years) efficacy and safety of Ofatumumab in people with non-highly active MS early in the disease course

Gereon Nelles¹, Katrin Schuh², Christian Hentschke², Sven G. Meuth³, Tjalf Ziemssen⁴

¹Neuromed-Campus, Köln, Deutschland; ²Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland; ³Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Center of Clinical Neuroscience, Department of Neurology, University Clinic Carl-Gustav Carus, Dresden, Deutschland

Background: Ofatumumab, a fully human monoclonal aCD20 antibody, showed superior efficacy and comparable safety versus teriflunomide in the Phase 3 ASCLEPIOS I/II overall population and in various subgroups, including recently diagnosed treatment-naïve (RDTN) participants. Data from the ALITHIOS open-label extension demonstrated sustained efficacy for up to 6 years in the overall and RDTN groups.

Objectives: To assess longer-term efficacy and safety of ofatumumab up to 6 years in people with MS early in the disease course (EDSS≤3) and without high disease activity.

Question: How effective and safe is ofatumumab over longer-term as a disease-modifying therapy for MS patients early in the disease course who are classified as non-highly active?

Methods: These post-hoc analyses from ASCLEPIOS/ALITHIOS include cumulative data up to 6 years from the early MS subgroup with non-highly active disease activity (max. 1 relapse in the last year and max. 2 relapses in the last 2 years plus treatment-naïve or treated with 1 prior DMT with symptom onset ≤5 years) randomized to ofatumumab in the core (continuous group) and those originally randomized to teriflunomide and switching to ofatumumab in ALITHIOS (switch group).

Results: The early MS non-highly active subgroup comprised 214/216 people in the continuous/switch groups (mean age at baseline: 36.4/35.2 years; 71.0/63.4% female; mean EDSS:1.82/1.83). Over up to 6 years, continuous versus later initiation of ofatumumab was associated with a 61% reduction in the cumulative number of relapses. Switching from teriflunomide to ofatumumab resulted in a 75.7% reduction in ARR.

Continuous ofatumumab was associated with an 86.4% reduction in the cumulative number of neT2 lesions. In the continuous group, the odds of achieving no evidence of disease activity (NEDA-3) increased from 92% at Year 2 to 93% at Year 6, and in the switch group from 26.3% to 58% at Year 3, reaching 93% at Year 6. Safety findings were consistent with those of the overall population.

Conclusions: Ofatumumab demonstrates sustained long-term efficacy and a favorable safety profile in MS patients early in the disease course who are classified as non-highly active, supporting its use early in the disease in presumably mildly-active patients.

Patients and nurses' perspectives of key attributes of autoinjectors for glatiramer acetate in multiple sclerosis

Santosh Shirol¹, Sinnathamby Subramaniam²

¹Global Medical Affairs, Viatris, Bangalore, India; ²Global Medical Affairs, Viatris, Auckland, New Zealand

Background: Glatiramer acetate (GA) is a disease modifying treatment for relapsing forms of multiple sclerosis (MS), which can be self-administered by subcutaneous injection using an autoinjector. Technological advancements have enhanced the design of autoinjectors, and facilitate drug administration and its tolerability, and adherence to therapy. While reports in the literature describe functionalities of autoinjectors offering various benefits to patients, less is known about which attributes are considered important to the user.

Objectives: Understand the attributes of autoinjectors used to administer GA, that patients and nurses consider important and compare two autoinjectors (MyJECT™ and CSYNC™) against those preferences.

Methods: A pilot-tested structured interview tool was standardized to collect information online from 15 patients and 15 nurses from 12 MS centres in Germany. Patients diagnosed with relapsing MS and having used the MyJECT™ or CSYNC™ autoinjector for atleast 2 months, and nurses with experience of these devices, who had worked for three years or more and spent at least 80% of their time in managing relapsing MS patients were included in study.

The study collected relevant participant's characteristics & ranked their assessment of various attributes of any new auto-injector, followed by their evaluation of the performances of MyJECT™ and CSYNC™ autoinjectors, on a 5-point Likert scale, with 5 the highest score.

Results: The top ten attributes of any new autoinjector ranked by patients (score ≥ 4.0) and nurses (≥ 4.5) are shown in Figures 1 and 2 respectively.

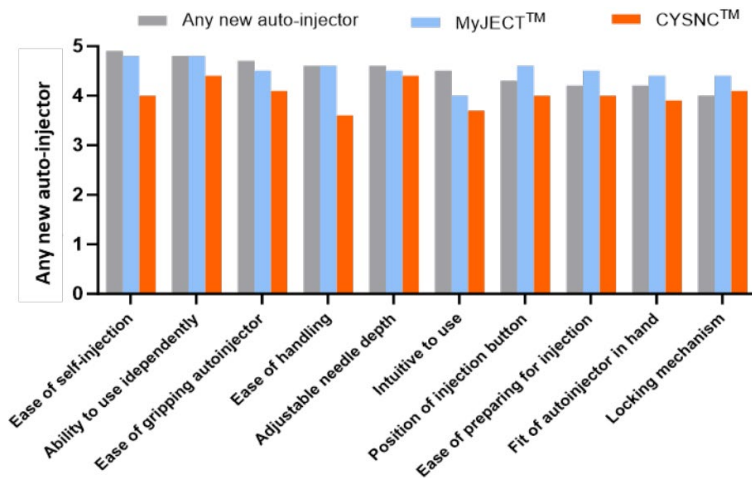


Figure 1. Patient's ranked importance of attributes in any new auto-injector & their corresponding assessment of MyJECT™ & CSYNC™ performance.

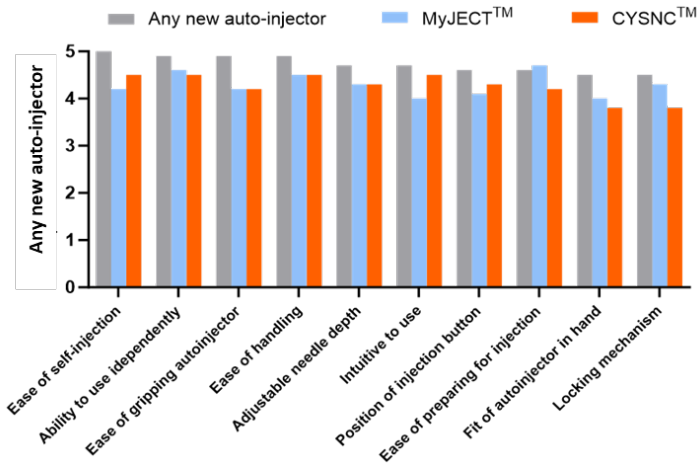


Figure 2. Nurses' ranked importance of attributes in any new auto-injector & their corresponding assessment of MyJECT™ & CSYNC™ performance.

There was a high degree of concordance (8 of 10) between both groups on the most important attributes. Patients scored higher for MyJECT™ than CSYNC™ on all ten favored attributes. MyJECT™, on average received a score similar to the top 10 attributes for any new autoinjector, while CSYNC™ received lower scores on all (Figure 1).

Nurses gave more importance to their top ten attributes (score ≥ 4.5) than patients did, scoring ≥ 4.5 on only their top six. Nurses found the performance of MyJECT™ and CSYNC™ to be evenly matched but neither device achieved the scores they gave for any new autoinjector (Figure 2). Patients currently using MyJECT™ scored higher for their trainer on the device, than the scores by CSYNC™ users for their trainers (Figure 3).

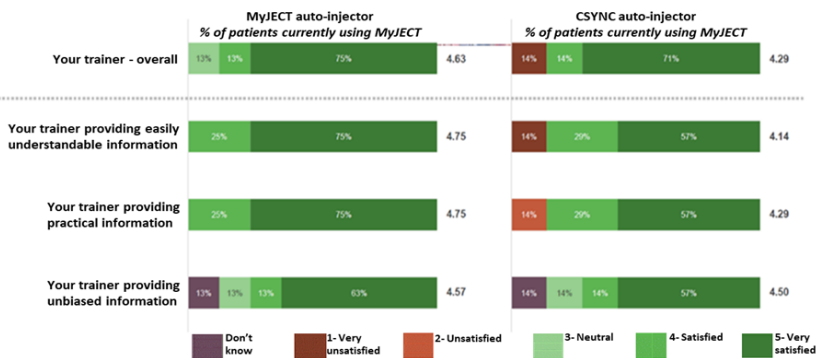


Figure 3. Satisfaction amongst the patients currently using MyJECT™ & CSYNC™ across all attributes related to training on their auto-injector.

Conclusions: Patients who use autoinjectors for self-administering glatiramer acetate and nurses with experience of these devices were aligned on the top eight (of 20) attributes with ease of handling, ease of self-injection, and ability to use independently being most concordant. Patients found MyJECT™ to fare better than CSYNC™, and on attributes for any new autoinjector, while nurses found that neither device measured up, and that they were not dissimilar. The study limitations include small sample size, and even fewer patients and nurses having had experience with both autoinjectors. While the findings need confirmation in larger cohorts for generalizability, engaging patients in the decision-making process when selecting an autoinjector is highly recommended.

W-123

Ocrelizumab als Erstlinientherapie bei hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose

Tamar Kvartskhava¹, on behalf of Prof. Dr. Ralf Linker, Ärztlicher Direktor & Chefarzt Zentrum für Neurologie, Regensburg, Deutschland, David Freudenstein¹, Nicolas Sarmiento², Klemens Angstwurm¹, Ralf Linker¹, De-Hyung Lee¹

¹Universitätsklinikum Regensburg, Neurologie, Regensburg, Deutschland; ²Technische Hochschule Ingolstadt, Ingolstadt, Deutschland

Hintergrund: Der frühzeitige Beginn einer hochwirksamen Immuntherapie bietet bei hochaktiver schubförmiger Multipler Sklerose (RRMS) die beste Möglichkeit, frühzeitig eine irreversible Schädigung des zentralen Nervensystems zu vermeiden und damit eine allfällige Behinderungsprogression zu verlangsamen oder zu vermeiden. In den zulassungsrelevanten Studien führte die Behandlung mit dem B Zell depletierenden anti-CD20 Antikörper Ocrelizumab zu einer signifikanten Verringerung der Schubrate, der Behinderungsprogression und der Krankheitsaktivität in der kraniellen Magnetresonanztomographie (cMRT). Bisher wird Ocrelizumab entsprechend seiner Zulassung zumeist als klassische Eskalationstherapie eingesetzt.

Zielsetzung und Forschungsfrage: Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit von Ocrelizumab in der Erstlinientherapie der RRMS in verschiedenen Patientengruppen zu untersuchen. Daneben wurden auch die Verträglichkeit und das Nebenwirkungsprofil analysiert.

Methoden: Wir führten eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse durch, bei der Ocrelizumab als Erstlinientherapie bei 38 Patienten mit einem hochaktiven Beginn der MS in unserer universitären MS Ambulanz verabreicht wurde. Ein hochaktiver Krankheitsverlauf zeichnete sich durch zwei oder mehr Schübe in einem Jahr, eine fehlende Erholung auch nach eskalierender Schubtherapie, multiple Kontrastmittel aufnehmende sowie FLAIR Läsionen in der cMRT oder symptomatische infratentorielle bzw. spinale Läsionen aus. Insgesamt wurden 33 Patienten mindestens ein Jahr lang beobachtet (mittlere Nachbeobachtungszeit: 21 Monate). Subgruppenanalysen erfolgten nach Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und Behinderung gemessen anhand des EDSS-Scores zu Therapiebeginn. Die Patienten erhielten alle sechs Monate 600 mg Ocrelizumab intravenös und wurden in diesem Zeitintervall klinisch sowie mindestens einmal jährlich mittels kraniieller MRT nachuntersucht.

Ergebnisse: Das Durchschnittsalter der Patienten betrug von 39,9 ±14,3 Jahre. Die Ocrelizumab-Therapie wurde im Durchschnitt innerhalb von 42 Monaten nach Erstmanifestation der Erkrankung verabreicht. Der mediane EDSS-Score in der gesamten Kohorte betrug 2,5 Punkte, wobei die männlichen Patienten im Vergleich zur weiblichen Kohorte eine schwerere Behinderung aufwiesen (p=0.025). Die jährliche Schubrate verringerte sich im Beobachtungszeitraum gegenüber dem Jahr vor der Studie um das 4,7-fache (p=0.0008). Die wenigen Schübe unter Ocrelizumab Therapie waren mild und zeigten eine komplette Remission im Verlauf. In der cMRT unter Therapie fanden sich keine Kontrastmittel aufnehmenden Läsionen. Die Analyse der Behinderung ergab in der gesamten Kohorte eine Stabilität der EDSS-Scores während des Therapiezeitraums, wobei sich nach einem Jahr in den Funktionssystemen eine signifikante Verbesserung der sensorischen Funktion nachweisen ließ (p=0.02). Eine frühere Behandlung nach Beginn der Erkrankung und eine

geringere anfängliche Behinderung korrelierten mit besseren Behandlungsergebnissen. Geschlecht und Alter hatten demgegenüber keinen Einfluss auf den Erfolg der Therapie. Bei 59,4 % der Infusionen traten keine unerwünschten Wirkungen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Therapie umfassten Müdigkeit (19,4 %), Kopfschmerzen (7 %) sowie leichte Infektionen der oberen Atemwege oder der ableitenden Harnwege (6 %).

Schlussfolgerungen: Ocrelizumab zeigte in der Erstlinienbehandlung der hochaktiven RRMS eine signifikante Wirksamkeit. Die besten Ergebnisse wurden erzielt, wenn die Behandlung kurz nach Beginn der Erkrankung begonnen wurde. Die allgemeine Verträglichkeit über den Beobachtungszeitraum war sehr gut.

I-125

A contemporary review of the safety and tolerability of glatiramer acetate in multiple sclerosis

Santosh Shirol¹, Sinnathamby Subramaniam², Riyaz A Saboor³

¹Viatris, Global Medical Affairs, Bangalore, India; ²Viatris, Global Medical Affairs, Auckland, New Zealand; ³Viatris, Product safety & risk management, Global, Hyderabad, India

Background: Glatiramer acetate (GA) is one of the earliest disease modifying treatments (DMT) approved for use in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). Today, several formulations of GA are available including the originator, CopaxoneTM, and the follow-on non-biological complex drug (NBCD), Viatris GA. A survey of mostly US neurologists in 2014 found that GA was the most prescribed DMT. Over two decades of use has allowed for the long-term evaluation of safety and tolerability, especially in the context of real-world use of GA beyond clinical trials.

Objectives: A contemporary review of the safety & tolerability of glatiramer acetate in persons with MS (pwMS).

Methods: Narrative review of recent reports published in the scientific literature on the safety and tolerability of GA and a review of cumulative pharmacovigilance data of Viatris GA from 12 European nations (CLIFTTM in Germany).

Results: Recently published reports of safety and tolerability with longer term use of GA are consistent with the known safety profile of the DMT and no new safety signals were observed between the randomized control trial (RCT) and open label extension (OLE) phases of the originator (Figure 1). The most commonly reported adverse events (AE) were injection-site reactions presenting with erythema, pain, mass, pruritus, oedema, inflammation, hypersensitivity. Other less common AEs were dyspnea, vasodilation, tachycardia, and palpitations. These were also consistent with previously published findings on GA (Ziemssen et al Drug Saf 2001). The GATE study reported that the follow-on NBCD had a benign safety and tolerability profile, like that of the originator. The RCT and OLE (15 months) phases for the follow-on observed similar findings (Figure 2). The pharmacovigilance data collected for Viatris (previously Mylan) GA similarly found cumulative experience with the follow-on to be consistent with GA's known safety profile. Lipoatrophy and skin necrosis were rare. The prescribing information (PI) for GA includes a warning that localized lipoatrophy and, rarely, injection-site necrosis may occur with treatment. Data from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy registry (DMSKW) demonstrate that GA exposure during the first trimester of pregnancy does not increase the risk for an adverse pregnancy outcome compared to those unexposed to DMTs. Also, breast milk exposure to GA did not increase the risk of common adverse infant outcomes in the first year of life (Thiel et al Ther Adv Neurol Disord 2021).

Conclusions: In more than two decades of GA use no unexpected adverse events have been recorded. In pivotal trials of GA, injection-site reaction was the most common adverse event associated with GA treatment, and safety in OLE studies was consistent with their RCT phases, with no long-term safety issues identified. The safety of the originator and follow-on GA are comparable, and the adverse effects reported from routine clinical practice are not unlike those from pivotal trials. Long-term GA data spanning decades demonstrate its continued use in diverse MS patient populations. In line with evidence from DMSKW, the current PI indicates that GA may be considered during pregnancy, if necessary, and that it can be used during breast-feeding.

Figure 1. Common AEs observed with GA use (%) in Glatiramer Acetate Low-frequency Administration (GALA) studies.

Adverse events	GALA RCT (1 year) n=943 Khan et al <i>Ann Neurol</i> 2013	GALA OLE (5 years) n=1362 Khan et al <i>Mult Scler J</i> 2021
Injection site reactions	35.2	40
• Erythema	20.9	27
• Pain	10.4	12
Headache	10.1	13
Dyspnea	3.1	1.5
Flushing / vasodilation	1.3	1.5
Tachycardia	1.3	1.3
Chest tightness / chest pain	1.3	0.9
Palpitations	1.0	0.4
Injection site (lipo)atrophy	0.3 (Ziemssen et al 2001)	2 (includes lipodystrophy)

Figure 2. Common AEs observed in the Glatiramer Acetate Clinical Trial to Assess Equivalence (of Viatris GA) With Copaxone (GATE) study (%)

Adverse events	Originator n=357	Viatris GA n=353
	Cohen et al <i>JAMA Neurol</i> 2015	
Injection site reactions	17.4	16.4
• Erythema	2.0	2.3
• Pain	3.6	3.1
Headache	3.4	4.5
Dyspnea	1.1	0.8
Flushing / vasodilation	0.6	0.0
Tachycardia	0.8	1.1
Chest tightness / chest pain	0.0	0.8
Palpitations	0.0	0.0

I-129

Efficacy and Safety of Nipocalimab in Patients with Generalized Myasthenia Gravis - Top Line Results from the Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase 3 Vivacity-MG3 study

Carlo Antozzi¹, Tuan Vu², Sindhu Ramchandren³, Richard J. Nowak⁴, Constantine Farmakidis⁵, Vera Bril⁶, Jan De Bleecker⁷, Yang Huan⁸, Eduard Minks⁹, Jin-Sung Park¹⁰, Mariusz Grudniak¹¹, Marek Smilowski¹², Teresa Sevilla¹³, Sarah Hoffmann¹⁴, Kumaraswamy Sivakumar¹⁵, Panna Sanga³, Keith Karcher³, Yaowei Zhu³, Leona Ling¹⁶, Hong Sun³

¹Fondazione I.R.C.C.S. Istituto Neurologico Carlo Besta, Neurology, Milan, Italy; ²University of South Florida, Morsani College of Medicine, Tampa, United States; ³Janssen Research & Development, LLC, Titusville, United States; ⁴Yale School of Medicine, Neurology, New Haven, United States; ⁵University of Kansas, Neurology, Kansas City, United States; ⁶University Health Network, Toronto General Hospital, Division of Neurology, Toronto, Canada; ⁷University Hospital Gent, Neurology, Ghent, Belgium; ⁸Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Hunan, China; ⁹Masaryk University, Department of Neurology, Brno, Czech Republic; ¹⁰Kyungpook National University, Chilgok Hospital, Daegu, Korea, Rep. of South; ¹¹Centrum Medyczne, NeuroProtect, Warsaw, Poland; ¹²Neurologia Śląska Centrum Medyczne Katowice, Poland; ¹³Hospital Universitari i Politècnic la Fe, Department of Neurology, Valencia, Spain; ¹⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, NeuroCure Clinical Research Center (NCRC) Berlin, Deutschland; ¹⁵Neuromuscular Clinic and Research Center, Phoenix, United States; ¹⁶Janssen Research & Development, LLC, Cambridge, United States

Background: Nipocalimab is a fully human, effectorless IgG1 anti-neonatal Fc receptor (FcRn) monoclonal antibody evaluated in a pivotal phase 3 study in generalized myasthenia gravis (gMG).

Objectives: Nipocalimab may ameliorate disease by selectively targeting FcRn IgG recycling and lowering circulating IgG, including pathogenic autoantibodies in gMG.

Methods: Seropositive (anti-AChR/MuSK/LRP4) or seronegative adult gMG patients (MGFA Class II-IV a/b) with insufficient response to ongoing standard-of-care therapy (MG-ADL score ≥ 6) were enrolled in a 24-week double-blind placebo-controlled study. Randomization was 1:1 to nipocalimab (30 mg/kg IV loading dose followed by 15mg/kg every two weeks) or placebo.

The primary endpoint was mean change in MG-ADL score from baseline over weeks 22-24, 23 and 24 in seropositive patients. Secondary endpoints included change in QMG score, and percentage of patients achieving a ≥ 2 point improvement in mean MG-ADL total scores at weeks 22-24. Safety and tolerability were also assessed.

Results: Of 199 patients enrolled, 153 were seropositive. Baseline demographics were balanced (77 nipocalimab, 76 placebo). Nipocalimab showed statistically significant improvement in clinical efficacy with mean change in MG-ADL score of -4.70 (SE 0.329) from baseline over weeks 22-24 on nipocalimab vs. -3.25 (SE 0.335) on placebo (difference of LS means -1.45; $p=0.002$). Statistically significant improvement was seen in mean change in QMG score of -4.86 (SE 0.504) from baseline over weeks 22-24 on nipocalimab vs. -2.05 (SE 0.499) on placebo (difference of LS means -2.81, $p<0.001$). Nipocalimab was well-tolerated with incidence of adverse events comparable to placebo.

Conclusions: Nipocalimab treatment demonstrated sustained efficacy and safety in this trial of adult seropositive patients with gMG.

Identifizierung von DAGLA Autoantikörpern bei akuter zerebellärer Ataxie

Kurt-Wolfram Sühs⁸, Miske Ramona¹, Madeleine Scharf¹, Ina Specht², Merle Corty³, Monika-Johanna Loritz⁴, Frederik Rombach⁵, Guy Laureys⁶, Nadine Rochow¹, Christiane Radzimski⁷, Linda Schnitter⁷, Dominica Hudusch⁸, Thomas Skripuletz⁹, Mike P. Wattjes⁹, S. Hahn⁷, Yvonne Denno⁷, Khadija Guerti¹⁰, Matthijs Oyaert¹¹, Farid Benkhadra^{12,13}, Corinna Bien¹³, Sophie Nitsch¹⁴, Klaus-Peter Wandering¹⁵, Vincent van Pesch¹⁶, Christian Probst⁷, Bianca Teegen¹⁷, Lars Komorowski⁷

¹Institute for Experimental Immunology, affiliated to EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Deutschland;

²Agaplesion Diakonieklinikum Rotenburg, Rotenburg, Deutschland; ³Clinical Immunological Laboratory Prof. h.c. (RCH)

Dr. med. Winfried Stöcker, Lübeck, Deutschland; ⁴Städtisches Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland; ⁵Städtisches

Klinikum Karlsruhe, Karlsruhe, Deutschland; ⁶Department of Neurology, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ⁷Institute

for Experimental Immunology, affiliated to EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck; ⁸Department of

Neurology, Hannover Medical School, Hannover, Deutschland; ⁹Department of Neuroradiology, Hannover Medical School,

Hannover, Deutschland; ¹⁰Department of Clinical Chemistry, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium; ¹¹Department

of Laboratory Medicine, Ghent University Hospitals, Ghent; ¹²Department of Clinical Biology, Centre Hospitalier de

Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg; ¹³Laboratory Krone, Bad Salzungen, Deutschland; ¹⁴Division of Neuropathology and

Neurochemistry, Department of Neurology, Medical University of Vienna, Wien, Österreich; ¹⁵Institute of Clinical Chemistry,

University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland; ¹⁶Department of Neurology, Cliniques universitaires Saint-Luc,

Université catholique de Louvain (UCLouvain), Brüssel, Belgium; ¹⁷Clinical Immunological Laboratory Prof. h.c. (RCH) Dr. med.

Winfried Stöcker, Lübeck, Deutschland

Ziele: Ziel war es, die klinischen, bildgebenden und laborchemischen Charakteristika bei Patienten mit Anti-Diacylglycerin-Lipase alpha (DAGLA)-Autoantikörper-assoziiierter Kleinhirnentzündung zu untersuchen.

Methoden: Serum- und Liquorproben von vier Indexpatienten (18-34 Jahre) wurden einem umfassenden Autoantikörper-Screening mittels indirektem Immunfluoreszenz-Assay (IIFA) unterzogen. Immunpräzipitation, Massenspektrometrie und rekombinante Proteinassays wurden verwendet, um das Autoantigen zu identifizieren. Seren von 101 Patienten mit verschiedenen neurologischen Symptomen und einem ähnlichen Gewebefärbemuster wie die Indexpatientenproben und 102 gesunden Spendern wurden in rekombinanter zellbasierter IIFA (RC-IIFA) mit dem identifizierten Protein analysiert. Eine Epitopcharakterisierung aller positiven Proben wurde durchgeführt.

Ergebnisse: Alle Indexpatienten litten an einer akut aufgetretenen cerebellären Symptomatik mit ausgeprägter Gangatxie, Dysarthrie und Okulomotorikstörungen. Paraklinische Kennzeichen im Frühstadium der Erkrankung waren entzündliche Liquorveränderungen und eine Hyperintensität der Kleinhirnrinde in der cerebralen MRT-Untersuchung. Eine schwere Kleinhirnatrophie entwickelte sich bei 3 der 4 Patienten innerhalb von 6 Monaten. Alle Patientenproben zeigten eine ähnliche, nicht klassifizierte IgG-Reaktivität mit der molekularen Schicht des Kleinhirns. DAGLA wurde als Zielantigen identifiziert und durch kompetitive Inhibitionsexperimente und DAGLA-spezifische RC-IIFA bestätigt. Eine Serumpositivität für anti-DAGLA wurde auch bei 17/101 Krankheitskontrollen, einschließlich Patienten mit anderen klinischen Phänotypen als dem der Indexpatienten, und bei 1/102 gesunden Spendern gefunden. Die Epitopcharakterisierung zeigte, dass 17/18 anti-DAGLA-positive Kontrollseren mit einem C-terminalen intrazellulären DAGLA 583-1042-Fragment reagierten, während die Liquorproben der Indexpatienten auf ein konformationelles Epitop zwischen Aminosäure 1-157 abzielten.

Schlussfolgerungen: Wir gehen davon aus, dass anti-DAGLA-Autoantikörper, die im Liquor mit einem charakteristischen Gewebe-IIFA-Muster nachgewiesen wurden und ein konformationelles Epitop zwischen Aminosäure 1-157 erkennen, neue Biomarker für eine rasch progrediente autoimmune Kleinhirnentzündung darstellen.

I-133

Nipocalimab Dose Selection for A Phase 3 Study in Adult Patients with Generalized Myasthenia Gravis

Juan Jose Perez Ruixo¹, Yaowei Zhu², Martin Neyens¹, Marie-Helene Jouvin³, Sindhu Ramchandren², Yan Xu¹, Jocelyn Leu⁴, Anne-Gaelle Dosne¹, Yuan Xiong⁵, Belen Valenzuela⁶, Leona Ling⁷, Hong Sun²

¹Janssen Research & Development, LLC, Beerse, Belgium; ²Janssen Research & Development, LLC, Titusville, United States;

³Department of Pathology, Beth Israel Deaconess Medical Center et Harvard Medical School, Boston, United States; ⁴Janssen Research & Development, LLC, Spring House, United States; ⁵Janssen Research & Development, LLC Raritan, United States;

⁶Janssen Research & Development, LLC, Madrid, Spain; ⁷Janssen Research & Development, LLC, Cambridge, United States

Background: Nipocalimab (JNJ-80202135) is a fully human IgG1 λ monoclonal antibody that blocks neonatal Fc receptors (FcRn) inhibiting IgG recycling and lowering systemic IgG, including pathogenic IgG autoantibodies. Potential for nipocalimab efficacy in autoimmune diseases was demonstrated in a Phase 2 (Ph2) study in patients with generalized myasthenia gravis (gMG).

Objectives: To determine the optimal nipocalimab dose and dosing regimen using modeling and simulation for a pivotal Ph3 study in gMG patients.

Methods: Mathematical models linking nipocalimab IV dosing with its pharmacokinetics (PK), FcRn occupancy, total IgG reduction and efficacy (ie. MG - Activities of Daily Living [MG-ADL]), were developed based on the data collected from nipocalimab Ph1 studies in healthy participants and a Ph2 study in gMG patients. Model-based simulations were conducted to identify the optimal nipocalimab dose, schedule and loading dose for a Ph3 gMG study.

Results: Nipocalimab exhibited nonlinear FcRn-mediated IV disposition and rapid, dose-dependent IgG lowering in Ph1 and Ph2 studies. Ph2 gMG study dosing ranged from 5 mg/kg Q4W to 60 mg/kg Q2W. Dose-dependent improvements in MG-ADL associated with a 70% IgG reduction accounted for ~90% of the maximum MG-ADL reduction. Model-based simulation indicated a 15 mg/kg Q2W maintenance dose that achieved >70% target IgG lowering with minimal gains at higher doses. A 30 mg/kg loading dose was incorporated to lower IgG and MG-ADL scores by 2 weeks. The proposed dosing regimen is predicted to have an average steady-state albumin lowering of 12%, and total cholesterol and LDL increase of 6% and 8%, respectively, which are expected to have limited clinical impact.

Conclusions: A 30 mg/kg loading dose followed by 15 mg/kg Q2W maintenance dose was identified as optimal for the Ph3 gMG study. The predicted exposure in patients with gMG is well below the exposure from 60 mg/kg q2w dosing regimen in Ph2, which was generally safe and well-tolerated.

I-134

A non-interventional study evaluating clinical utility and implications of serum neurofilament light chain on improved patient management in patients with relapsing multiple sclerosis (FILAXOS)- Study design

Tjalf Ziemssen¹, Sonja Ortler², Caroline Baufeld², Katrin Schuh²

¹Zentrum für klinische Neurowissenschaften, Carl Gustav Carus Universitätsklinikum, Dresden, Deutschland; ²Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Background: Neurofilament light chain (NfL) is released after neuroaxonal damage and elevated NfL levels detect RMS disease activity even before radiologically or clinically apparent. High efficacy DMTs effectively reduce (sub-)clinical disease activity, also shown by reduction of sNfL levels in clinical studies. Measuring sNfL as an objective and easily accessible real-time marker for subclinical disease activity has the potential to support optimized individual treatment decisions in clinical routine.

Objectives: The aim of the presented study (FILAXOS) is to evaluate real world health outcomes in RMS patients switching to ofatumumab or maintaining current treatment with low efficacy DMT drugs after elevated sNfL level.

Methods: FILAXOS is a prospective, multicenter, observational, non-interventional study (NIS) in patients with MS and routinely assessed sNfL values in Germany. Data will be collected from patients with elevated sNfL level which had led to a certain treatment decision prior to study enrollment. Treatment decisions are switching to ofatumumab treatment or maintain current therapy with dimethylfumarate/diroximelfumarat, Glatirameroids, Interferon beta and teriflunomide. Real world data collection will cover a maximum period of 24 months per patient, including different disease activity parameters, MRI, patient-reported outcomes and resource utilization questionnaires. Additionally, medical history of patients will be collected including disease duration, EDSS, relapses and prior treatment.

Results: Approximately 900 patients in 100 centers across Germany are planned to be enrolled. Primary analyses will provide data on sNfL outcomes and its impact on MS patient management and health outcomes (such as treatment decisions and patterns) in a real-world setting. Detailed study design and rationale is to be presented.

Conclusions: This study will generate data on the clinical utility and impact of sNfL on patient management in MS patients. Additionally, the influence of sNfL as a marker of disease activity on treatment decisions in MS patients will be evaluated and relevant questions on real-world effectiveness and safety of DMTs in routine clinical practice will be addressed.

I-136

Evaluation of Complement Biomarkers After Treatment With Nipocalimab in Generalized Myasthenia Gravis

Nancy Zhang¹, Sindhu Ramchandren¹, Leona Ling², Hank Zhang¹, Keith Karcher¹, Tina Wang³, Hong Sun¹, Harthmut Kolb³, Raffi Topakian⁴

¹Janssen Research & Development, LLC, Titusville, United States; ²Janssen Research & Development, LLC, United States;

³Janssen Research & Development, LLC, San Diego, USA; ⁴Department of Neurology, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Austria

Background: Anti-AChR autoantibodies activate the classical complement pathway, causing postsynaptic membrane damage at the neuromuscular junction (NMJ). Nipocalimab can lower anti-AChR autoantibody titers, which may impact complement activation in gMG patients.

Objectives: To explore whether nipocalimab treatment reduces complement activation in the Vivacity MG Phase 2 Study.

Methods: Serum samples were collected at baseline and longitudinally. C3, C4, CH50, and C3D were measured. The median percent change (MPC) from baseline was used to evaluate changes in complement biomarkers over time. Changes on Day 57 in the treatment arms were compared to placebo using the Mann-Whitney U test.

Results: In the lower dose group (5mpk q4w), the MPC in C3, C4, and CH50 were similar to placebo. However, in the higher dosing groups (30 mpk q4w and 60 mpk q2w), the MPC in C3 increased 4.1% and 10.4%, respectively, at Day57. Increases of 4.4% (30mpk q4w) and 17.9% (60mpk q2w) in C4 were observed. The MPC in CH50 increased 2.5% with 30mpk q4w, but decreased 17.9% with 60mpk q2w.

Changes in C3 and C4 with 60mpk q2w showed statistically significant differences ($p < 0.05$) compared to placebo. Treatment with nivalimab resulted in decreasing MPC in C3D but this finding was based on limited data (2-7 per treatment arm).

Conclusions: Nivalimab appears to have an effect on lowering but not completely suppressing complement activation, and may thus potentially reduce NMJ damage, while still allowing the complement pathway to be functional. Further evaluation in the ongoing Phase 3 gMG trial with higher sample size is needed to test this finding.

I-140

Fixed-Cycle and Continuous Dosing of Intravenous Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis: Study Design of ADAPT NXT

Vera Brill^{1,2}, Tim Hagenacker³, Yessar Hussain⁴, Kelly Gwathmey⁵, Gregory Sahagian⁶, Ali Habib⁷, Kristl Claeys⁸, Elena Cortés-Vicente⁹, Edward Brauer¹⁰, Deborah Gelin¹⁰, Anne Sumbul¹⁰, Rosa Jimenez¹⁰, Daniela Hristova¹⁰, Renato Mantegazza¹¹

¹University Health Network, Ellen & Martin Prosserman Centre for Neuromuscular Diseases, Toronto, Canada;

²University of Toronto, Toronto, Canada; ³University Hospital Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland;

⁴Austin Neuromuscular Center, Austin, United States; ⁵Virginia Commonwealth University, Department of Neurology,

Richmond, United States; ⁶The Neurology Center of Southern California, Carlsbad, United States; ⁷University of California,

Department of Neurology, Irvine, United States; ⁸University Hospitals Leuven, Department of Neurology, Leuven, Belgium;

⁹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Neuromuscular Diseases Unit, Department of Neurology, Barcelona, Spain; ¹⁰argenx,

Ghent, Belgium; ¹¹Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Milan, Italy

Background: Individualized cyclic administration of efgartigimod, a human immunoglobulin G1 Fc-fragment that blocks the neonatal Fc receptor, was well tolerated and efficacious in the ADAPT/ADAPT+ phase 3 trials of patients with generalized myasthenia gravis (gMG). The phase 3b ADAPT NXT study (NCT04980495) is investigating the efficacy and safety of efgartigimod in both continuous and fixed-cycle regimens.

Objectives: To evaluate the efficacy, safety, and tolerability of 10 mg/kg intravenous efgartigimod administered in a fixed-cycle regimen (4 once-weekly infusions with a 4-week intertreatment period) or continuous dosing regimen (every 2 weeks).

Methods: Adult participants with acetylcholine receptor antibody-positive gMG who had a Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) total score of ≥ 5 (with $>50\%$ of the score due to nonocular symptoms), and on a stable dose of ≥ 1 concomitant gMG treatment were recruited. After a 3-week induction period during which all randomized participants received a total of 4 efgartigimod infusions, 69 participants were randomized 3:1 to either continuous or fixed-cyclic dosing regimens for the initial 21-week comparison period. Thereafter, participants in the fixed-cycle arm received a final cycle before being rolled over to continuous every 2-week dosing while participants in the continuous dosing arm maintained every 2-week dosing. Participants were followed for an additional 105-week extension period, and participants who maintained clinical improvement had the option to reduce dosing frequency to every 3 weeks.

Results: The primary endpoint is mean of the average change in MG-ADL total score from study baseline to Week 21 for each regimen. Safety, tolerability, and pharmacokinetic/pharmacodynamic effects are also being assessed.

Conclusions: ADAPT NXT will provide important data on different treatment regimens, which will allow for further individualization of treatment with efgartigimod.

I-147

Unlocking Patient Satisfaction: Ocrelizumab Therapy Insights from Germany's Trotzms Patient Support Program

Christina Ankirchner¹, Regina Rikowski², Martin Praast³, Thomas Strube⁴, Natalie Joschko¹, Daniela Rau⁵

¹Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ²Patientin, Norderstedt, Deutschland; ³Patient, Darmstadt, Deutschland; ⁴Patient, Wolfenbuettel, Deutschland; ⁵NeuroPoint GmbH, Ulm, Deutschland

Background: Trotzms is a comprehensive patient support program in Germany designed for individuals diagnosed with multiple sclerosis (MS). The program encompasses 4427 patients, out of which 1811 are undergoing treatment with ocrelizumab (OCR).

Objectives: This analysis descriptively shows the characteristics of the patient population enrolled in the program with a focus on therapy decision factors and satisfaction of patients treated with OCR (OCR pts).

Methods: A cross-sectional analysis of all OCR pts in trotzms was conducted including baseline characteristics (age, gender, MS type, time since diagnosis, number of prior therapies). Further characteristics analyzed included therapy administration satisfaction (according to TASQ) and the role of patient support programs before and during therapy.

Results: The proportion of RMS in the OCR population was 61,58% and 32,6% PPMS. 76,3% of the OCR pts were female and the age of the majority of users is between 35 and 60.

43% of the patients started OCR treatment within 5 years after diagnosis. Approximately 35,7 % of the patients were therapy naive.

Overall 90,6% of the patients are very satisfied with their ocrelizumab treatment (Scores 7-10 on a 0-10 scale treatment satisfaction scale). For more than 93,2% of the pts the therapy interval is the most important factor, followed by tolerability (86,1%), safety (84%), and efficacy (83,2%).

More than 90% of i.v patients are either satisfied or very satisfied with infusion, 76,6% felt the infusion was convenient or very convenient and 63% felt the time needed was just right. Approximately 90% of the patients would advocate for OCR therapy to fellow patients.

Whereas, 69% of patients noted that patient support programs did not directly influence their therapy decision-making, more than 50% of patients reported that the program aids in adherence, persistence and treatment assurance, which represents an increase of more than 12% compared to the 2021 survey.

Conclusions: Our findings provide initial insights into patient satisfaction with Ocrelizumab therapy within the German trotzms patient support program. While patient support programs do not seem to play a significant role in therapy decision-making most probably due to the fact that patient program information is usually forwarded after the therapy decision was made, they offer valuable insights into the treatment experiences reported by patients. Ocrelizumab patients prefer the long application free interval as well as the well-documented long-term safety and effectiveness of the treatment. Comparing the results from the trotzms program with the OCARINA II results (TASQ SC¹), the concordance of the results is remarkable. Whereas both routes of administration are considered as convenient or very convenient and demonstrate high to very high levels of satisfaction, the number of patients who felt that the time needed for the application was just right was higher in OCR s.c. patients (93,6% vs. 63%). Thus, the shorter injection time associated with ocrelizumab s.c. administration appears to enhance the benefits of the long dosing interval.

¹Newsome, Ocrelizumab Administered Subcutaneously: Results From the Clinical Development Program, CMSC 2024

I-148

SurfSubQ study design – An observational study to investigate patient satisfaction after administration of ocrelizumab s.c. after 12 months employing the therapy administration satisfaction questionnaire subcutaneous (TASQ-SC)

Marc Pawlitzki¹, Susanne Burdack², Egbert Wellmann², Iris Wittner², Sven G. Meuth¹

¹University Hospital Duesseldorf (UKD), Duesseldorf, Deutschland; ²Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland

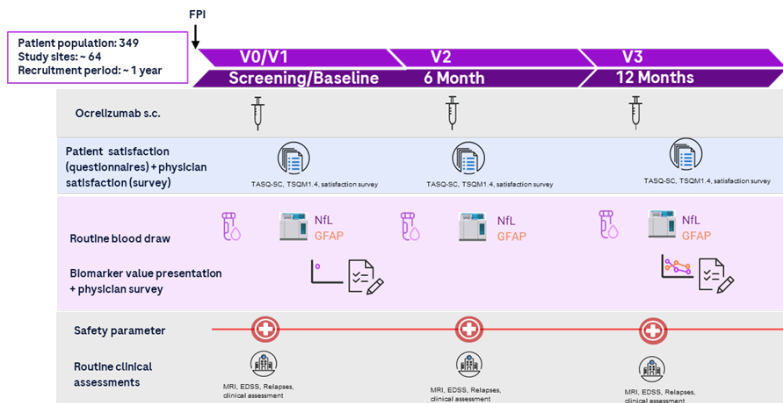
Background: Ocrelizumab subcutaneous (s.c.) was approved in June 2024, while the i.v. formulation has been available since 2018. Patient reported outcomes (PROs) in a real-world setting are of increasing relevance, especially in the context of shared-decision making. Therefore, Patient satisfaction with this new route of administration: every 6 months, an injection volume of 23mL and an injection time of over 10 minutes will be investigated.

Neurofilament light chain (NfL) is part of the cytoskeleton of neurons and has shown to be elevated in cerebrospinal fluid and serum of patients with MS upon neuroaxonal injury and is in discussion as treatment response marker in MS studies. At present, there are limited real world data on how NfL levels change longitudinally under ocrelizumab therapy in a prospective real-world cohort of MS patients.

Objectives: The aim of the non-interventional study (NIS) SurfSubQ (ML45551) is to investigate patient and physician satisfaction and safety as well as to assess the change in NfL levels in serum following initiation with ocrelizumab s.c. route of administration in a prospective real-world population of people living with MS.

Methods: SurfSubQ is a prospective, multicenter, non-interventional study (NIS) conducted in Germany and Switzerland. The study collects primary data from RMS and PPMS patients who, in the course of their MS therapy during routine clinical practice, are treated with ocrelizumab s.c. for the first time (initial treatment or treatment switch).

349 patients will be included in this study at approximately 60 sites in Germany and four sites in Switzerland. During the individual 12-months observation period, patients will be assessed at screening visit and during visits performed at month 0, 6 and 12. PROs will be collected based on the completion of paper questionnaires (TASQ-SC, TSQM 1.4) to assess patient satisfaction during therapy with ocrelizumab s.c. Questionnaires will be used for physician surveys to assess convenience of ocrelizumab s.c. and various aspects of NfL (feasibility and value of NfL in MS). NfL and GFAP levels will be determined centrally before each ocrelizumab administration (V0/V1, V2, V3). The Elecsys RUO electrochemiluminescence immunoassays (NfL + GFAP) that run on a cobas® e 801 instrument are used for analysis.



Results: Start of study recruitment is anticipated in quarter 3 (Q3) 2024. The planned end of study date is in Q2 2025.

Conclusions: To date no data in a real world population have been collected with an Ocrelizumab s.c. application and SurfSubQ is the first prospective study to utilize Roche's Elecsys blood test assays within a real-world MS population. This NIS will provide valuable information to better understand the disease and its treatment in this population.

I-149

Real-world treatment patterns of anti-CD20 therapies in multiple sclerosis: insights into patients treated with Ocrelizumab and Ofatumumab in Germany

Erwan Muros-Le Rouzic¹, Natalie Joschko², Jana Jarecki³, Yanic Heer³, Tanja Maier², Max Zortel², Stefan Braune⁴, on behalf of NTD Study Group, Neuburg an der Donau, Deutschland

¹F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; ²Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ³Rewoso AG, Zürich, Schweiz; ⁴NeuroTransData GmbH, Neuburg an der Donau, Deutschland

Background: Insights into real-world treatment patterns of approved anti-CD20 (ocrelizumab [OCR] and ofatumumab [OFA]) disease modifying therapies (DMT) in multiple sclerosis (MS) are scarce. Understanding their treatment pathways can inform optimal MS management in clinical practice and offers additional insights into patient preferences.

Objectives: This study aims to report real-world treatment pathways and persistence of OCR and OFA in German outpatients diagnosed with MS.

Methods: The study analyzed data from the German NeuroTransData MS registry (NTD), including adult patients diagnosed with relapsing-remitting or secondary-progressive MS and newly treated with OCR or OFA DMTs earliest on the respective approval dates (01/2018 or 03/2021) and followed up to December 2023, representing up to 6 years and 2 years follow-up (OCR and OFA, respectively). Patients' characteristics at DMT start were assessed descriptively. Persistence was evaluated via Kaplan-Meier estimates, as the probability of remaining on OCR or OFA free from interruptions. Predictors for starting treatment with aCD20 within the first two years of market availability will be explored.

Results: Overall, 1179 patients (OCR n = 909; OFA n = 270) were included. Baseline characteristics were similar across treatments: mean age (SD) of 41.6 (11.5) and 41.2 (10.9) years for OCR and OFA, respectively, mean disease duration from MS diagnosis of 9.9 (8.1) and 9.5 (8.2) years, mean expanded disability status scale score of 3.0 (2.0) and 2.5 (1.9), and mean crude relapses rate 12 months before DMT start of 0.6 (0.8) and 0.5 (0.7). OCR and OFA were initiated as first-line DMT in 21.7% and 24.1% of patients during the entire study period, respectively. The proportion of patients initiating both DMTs as first-line increased from 22.2% to 26.6% after 03/2021.

In addition, initiation of first-line aCD20 treatment increased from 20.9% pre-pandemic or during the pandemic to 26.9% post-pandemic (July 2022 onward), especially for OCR from 20.6% to 33.3%. Persistence (95% CI) on OCR and OFA were 93.8% (92.2 - 95.5) and 94.7% (91.4 - 98.1) at one year and remained high for OCR at four years (72.2%, 68.5 - 76.1; no data for OFA). Most-frequent discontinuation reasons for both DMTs were low efficacy (n=36, 18.4%), patient's desire (n=30, 15.3%), and family planning (n=27, 13.8%).

Conclusions: Our findings show similar one-year persistence rates for OCR and OFA, reflecting high patient acceptance of aCD20 therapies. The increasing use of anti-CD20s as initial DMT signals a treatment strategy change, in line with the recently discussed trend towards early high efficacy treatment.

W-149

Multiplexed immunohistochemistry: validation of a novel method for immune niche profiling in progressive Multiple Sclerosis brain tissue at a single-cell level

Jessy Chen¹, Kamil Rosiewicz¹, Fabio El Yassouri², Melanie Jungblut², Silvia Rüberg², Werner Müller², Friedemann Paul, Volker Siffrin¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Deutschland

Background: Progressive Multiple Sclerosis (pMS) is characterized by neurodegeneration caused by a complex interplay of peripherally derived immune cells and CNS endogenous cells. While the understanding of its pathogenesis is still incomplete, recent spatial omic approaches have enabled the in-depth analysis of potential multicellular mechanisms on single cell level.

However, the pipeline frequently implies cell analysis outside their microenvironment. Multiplexed immunohistochemistry (mIHC) can improve the in-depth analysis at single cell level in the spatial context and enables the analysis of complex tissue environments.

Objectives/Aims: The MACSima imaging cyclic staining (MICS) technology, a novel imaging system with fully automated cyclic immunofluorescence staining and analysis capacity, allows the identification of intercellular networks underlying the inflammatory niche in MS lesions.

Methods: We used MICS technology to investigate brain tissue derived from people with pMS. Cryopreserved post-mortem brain tissue (total n=8; pMS=5, non-MS=3) was obtained from the Netherland Brain Bank or from the institute of neuropathology at Charité Berlin. Tissue was cut to 8 µm sections, fixed with 4% formaldehyde and underwent repeat staining/scanning/bleaching cycles. 30 markers consisting of surface and intracellular markers were used for analysis.

Using the MACS iQ View Software (version 1.3), images were segmented using DAPI based nuclei identification or super-pixel segmentation. Biomarker expression was z score normalized. The further analysis pipeline included semi-supervised clustering, gating and a distance metrics tool to phenotype lesions, immune cells and surrounding immune niches.

Results: We were able to identify different lesion types (mixed active/inactive and RIM lesions) in an unbiased manner by semi supervised clustering of regions of interests including periplaque white matter (PPWM), border zone, perivascular spaces and MS lesions. We observed varying numbers of lymphocyte infiltrates with an abundance of CD8+ cells in a lesion- and region dependent manner. Using activation markers, we identified lymphocyte subpopulations like memory and effector phenotypes in each lesion type. The distance metrics tool marked nearest surrounding cells.

Combination of lineage and activation marker expression allowed a deeper characterization of surrounding cell types. Thereby, we defined the composition of immune cell niches consisting of CNS-endogenous cells and vasculature in each lesion type in a region and cell-specific manner.

Conclusions: The novel multiplexed immunohistochemistry by MICS from single brain tissue sections of post-mortem human brain material is feasible. It confirms previous histological observations of MS lesion types and CD8+ cell abundance in pMS. Moreover, the multiplexed epitope analysis combines a cellular resolution with high content characterization at a single cell level. Thereby, it allows detailed new insights into CD8+ immune niche profiling of pMS.

Erkenntnisse aus dem deutschen Patienten Support Programm “Stark mit NMOSD - MEIN SERVICE”

Joachim Havla¹, Matthias Fuchs², Annika Luczak³, Tanja Eckl³, Orhan Aktas⁴

¹Institut für klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München, München, Deutschland; ²Patient, München, Deutschland; ³Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Neuromyelitis optica Spektrumerkrankungen (NMOSD) sind eine Gruppe seltener Autoimmunerkrankungen, die in der Regel wiederkehrende, schubförmige Entzündungen des zentralen Nervensystems verursachen. Als einziges Patienten Support Programm in Deutschland bietet „Stark mit NMOSD - MEIN SERVICE“, das im Jahr 2021 gegründet wurde, betroffenen Patient:innen und deren Familien unabhängig von ihrer Behandlung Unterstützung durch Informationen und bei Fragen rund um die Erkrankung.

Ziele: Das Ziel dieser Analyse ist es, die epidemiologischen Daten, klinischen Charakteristika sowie die Therapie der Patient:innen darzustellen, die aktuell am Programm teilnehmen.

Methoden: Im Rahmen des Programmes wurden von insgesamt 54 Personen Daten erhoben. Darunter waren 49 NMOSD-Patient:innen, von denen 13 Satralizumab erhielten, sowie 5 Angehörige. Die deskriptive Analyse umfasst epidemiologische Merkmale sowie Details zur aktuellen und vorangegangenen Therapie, wobei Daten von Angehörigen ausgeschlossen wurden. Der Stichtag der Datenerhebung war der 6. Juni 2024.

Ergebnisse: Die Kohorte bestand überwiegend aus Frauen (79,6%) mit einem medianen Alter von 53 Jahren. Der AQP4-Antikörperstatus wurde bei 30 Patient:innen bestimmt, wobei 40,8% AQP4-positiv und 20,4% AQP4-negativ waren. Die Teilnahme am Programm dauerte im Median 1,75 Jahre [0,04; 2,86]. Die Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der ersten Therapie betrug im Median 21 Tage [0; 4383]. Die wichtigsten im Rahmen des Programms besprochenen Themen waren Diagnose, Symptome, Familie, Selbsthilfegruppen und Therapie.

Die meisten Patient:innen waren verheiratet oder lebten in Partnerschaften (80% der Befragten) und der Beschäftigungsstatus variierte, wobei viele berentet waren (n=14). Hiervon befanden sich circa 2/3 noch nicht im Rentenalter (≤60 Jahre), sodass für diese Patient:innen eine Erwerbsunfähigkeitsrente angenommen werden kann. Ein erheblicher Anteil (38,8%) nutzte Mobilitätshilfen, hauptsächlich Gehhilfen oder Rollstühle. Von den Patient:innen befanden sich 71,4% in Behandlung, 6,1% warteten auf eine Therapie und 14,3% erhielten keine laufende Behandlung.

Alle Patient:innen, die Rituximab* (RTX) erhielten (n=16), hatten zuvor keine andere Therapie erhalten. Die mediane Zeit seit Therapiebeginn betrug 2,7 Jahre [0,75; 8,85]. Aktuell mit Satralizumab behandelte Patient:innen erhielten dieses entweder als Erstlinientherapie (n=3) oder nach Umstellungen von anderen Therapieoptionen (n=6). RTX* und Tocilizumab* (TCZ) waren häufige vorangegangene Therapien mit einer Behandlungsdauer von bis zu mehr als 10 Jahren für RTX* und bis zu 5 Jahren für TCZ*.

Von den insgesamt 130 Satralizumab-Injektionen wurde der überwiegende Anteil (50,8%) durch die Patient:innen selbst oder ihre Angehörigen verabreicht (Abbildung 1). Spätestens nach einem Jahr (Injektion 14) erfolgte die Verabreichung durch die Patient:in oder den ambulanten Pflegedienst.

Schlussfolgerungen: „Stark mit NMOSD - MEIN SERVICE“ bietet Patient:innen mit NMOSD eine wichtige Hilfestellung bei der Beantwortung der komplexen Fragestellungen im Leben mit der Erkrankung. Das Patienten Support Programm stellt insbesondere vor dem Hintergrund der Seltenheit der Erkrankung zudem eine wichtige Datenquelle dar. Die erhobenen Daten bestätigen die bekannte starke Einschränkung der Patient:innen im Alltag. Neben Infusionstherapien in ärztlicher Betreuung kommt auch eine Therapie zur Selbstinjektion (Satralizumab) zum Einsatz. Diese ermöglicht Patient:innen eine selbstständige Heimtherapie.

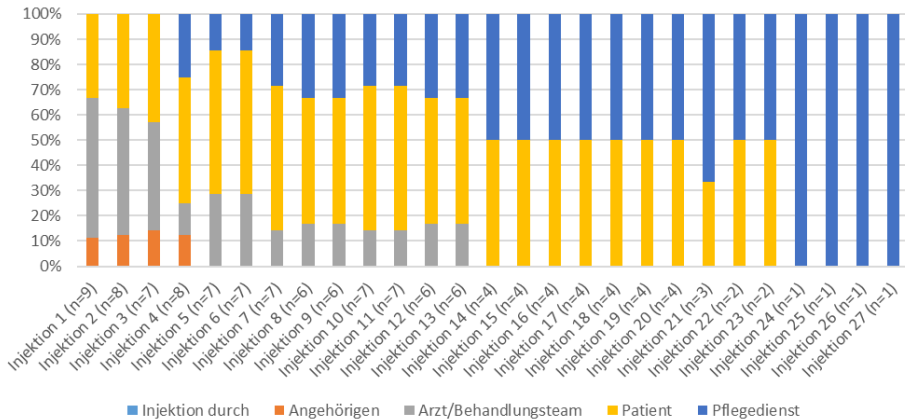


Abbildung 1: Satralizumab-Injektionen nach Injizierendem

I-151

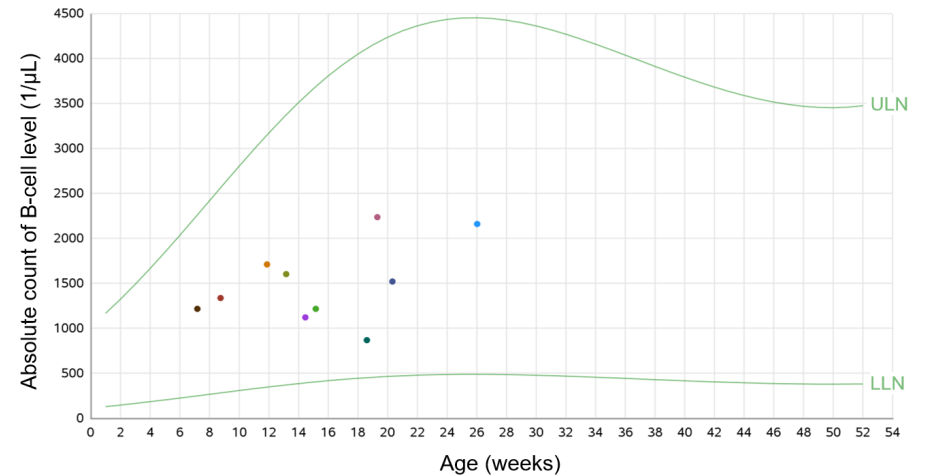
B-cell levels in infants of lactating women with multiple sclerosis receiving ocrelizumab: SOPRANINO primary results

Kerstin Hellwig¹, Celia Oreja-Guevara², Ruth Dobson³, Sandra Vukusic⁴, Anna Shah⁵, Edith Graham⁶, Thomas McElrath⁷, Carlo Pietrasanta⁸, Heidemarie Kletzl⁹, Agne Kazlauskaitė⁹, Dusanka Zecevic⁹, Catarina Raposo⁹, Licinio Craveiro⁹, Chien-Ju Lin¹⁰, Noemi Pasquarelli⁹, Riley Bove¹¹
¹Katholisches Klinikum Bochum, St. Josef Hospital, Universitätsklinikum, Bochum, Deutschland; ²Neurology, Hospital Clínico San Carlos, Idissc, Madrid, Spain; ³Centre for Preventive Neurology, Wolfson Institute of Population Health, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ⁴Service de Neurologie et Sclérose en Plaques, Fondation Eugène Devic EDMUS contre la Sclérose en Plaques, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Lyon, France; ⁵Rocky Mountain MS Center, Department of Neurology, University of Colorado School of Medicine, Denver, United States; ⁶Multiple Sclerosis and Neuroimmunology, Northwestern University, Chicago, United States; ⁷Division of Maternal-Fetal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, United States; ⁸Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy; ⁹F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; ¹⁰Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom; ¹¹Department of Neurology, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, United States

Background: Evidence suggests ocrelizumab (OCR) breastmilk transfer is minimal, although little is known on the pharmacodynamics (PD) in breastfed infants. SOPRANINO (NCT04998851) is the first prospective study measuring both PD and pharmacokinetic breastmilk parameters alongside infant humoral response to vaccines, safety, growth and development.

Methods: Women with multiple sclerosis (MS) who gave birth to one healthy-term infant and decided to start/ resume OCR at 2–24 weeks postpartum while partially or exclusively breastfeeding were enrolled. Key exclusion criteria were potential OCR foetal exposure and anomalies interfering with breastfeeding. Co-primary outcomes were proportion of infants with B-cell levels below the lower limit of normal at 30 days post-infusion and OCR average daily infant dose (ADID) over 60 days post-infusion.

Results: Thirteen women with MS and their infants were enrolled (median [range] infant age at maternal infusion [months]: 2.0 [0.5–5.0]). OCR levels in breastmilk were negligible (median ADID: 45.09 µg; median relative infant dose: 0.27%) and OCR was undetectable in infant serum (median [range]: 0.0 µg/ml [0.0–0.0]). All infant B-cell levels were within age-specific normal ranges (figure). Eleven infants (84.6%) had ≥ 1 adverse event (AE), of which 10 experienced ≥ 1 infancy infection. Most infant AEs were mild to moderate (Grade 1 or 2), with one severe (Grade 3) bronchiolitis reported that resolved. No serious AEs occurred.



Infants (n=10) are represented by coloured dots.
Normal B-cell ranges in infants are defined by Borriello *et al.* 2022.
LLN, lower limit of normal; ULN, upper limit of normal.

Figure 1. Profile plots of infant B-cell levels at day 30 visit (absolute count of lymphocytes, full analysis.)

Conclusions: Our results show negligible transfer of OCR into breastmilk, undetectable OCR levels in infant serum as well as normal infant B-cell levels and expected infant health, indicating that breastfeeding is compatible with OCR.

I-152

Pregnancy and infant outcomes in women with multiple sclerosis receiving ocrelizumab: Analysis of approximately 4,000 pregnancies to date

Ruth Dobson¹, Sandra Vukusic², Riley Bove³, Kerstin Hellwig⁴, Kristen M Krysko⁵, Carlo Pietrasanta^{6,7}, Thomas McElrath⁸, Licinio Craveiro⁹, Germano Ferreira⁹, Daniela Goncalves Pereira Alves⁹, Dusanka Zecevic⁹, Chien-Ju Lin¹⁰, Noemi Pasquarelli⁹, Celia Oreja-Guevara¹¹

¹Centre for Preventive Neurology, Wolfson Institute of Population Health, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ²Service de Neurologie et Sclérose en Plaques, Fondation Eugène Devic EDMUS contre la Sclérose en Plaques, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Lyon, France; ³Department of Neurology, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, United States; ⁴Katholisches Klinikum Bochum, St. Josef Hospital, Universitätsklinikum, Bochum, Deutschland; ⁵Division of Neurology, Department of Medicine, BARLO MS Centre, St. Michael's Hospital, University of Toronto, Li Ka Shing Knowledge Institute, Toronto, Canada; ⁶Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy; ⁷NICU, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ⁸Division of Maternal-Fetal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, United States; ⁹F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; ¹⁰Roche Products Ltd, Welwyn Garden City, United Kingdom; ¹¹Neurology, Hospital Clínico San Carlos, Idissc, Madrid, Spain

Background: A significant proportion of people with multiple sclerosis (MS) are women of childbearing age and the number of those exposed to ocrelizumab (OCR) close to pregnancy is increasing. Currently, OCR labelling advises contraception during treatment and for 6–12 months thereafter; however, an increasing number of pregnancies are occurring in this interval.

Objectives: To report pregnancy and infant outcomes among women with MS exposed to OCR before or during pregnancy and/or breastfeeding.

Methods: Pregnancies from the Roche safety database were analysed. Maternal OCR exposure was defined as ≥ 1 infusion; *in utero* exposure was defined as an infusion ≤ 3 months (M) prior to the last menstrual period (LMP) or during pregnancy. Foetal death was termed spontaneous abortion (SA) if < 22 complete gestational weeks (GW), or stillbirth if later. Live births (LB) were preterm if < 37 complete GW. Major congenital anomalies (MCA) were classified via EUROCAT 1.5. Infant exposure through breastfeeding was recorded if lactating mothers received OCR postpartum.

Results: As of 12 July 2023, 3,244 cumulative MS pregnancies were reported; 2,444 were reported prospectively, 793 retrospectively, seven unspecified. A total of 855 prospective pregnancies were considered *in utero* exposed; most occurred ≤ 3 M before LMP ($n=572$), followed by first ($n=258$) and later trimesters ($n=25$). Amongst prospectively reported pregnancies with known outcomes ($n=1,144$), 83.6% resulted in LB. *In utero* exposed and non-exposed groups had similar proportions of LB (84.2% vs 88.3%), full-term (65.7% vs 70.9%) and preterm (9.5% vs 8.7%) LB, and SA (7.4% vs 9.1%). Elective abortions were more frequent in the exposed group (7.4% vs 1.7% in the non-exposed group).

The proportion of LB with MCA was similar between the exposed and non-exposed group (2.1% vs 1.9%) and remained within epidemiological background. Of 122 infants with breastfeeding exposure, 27 were also exposed *in utero*. As of 28 March 2024, approximately 4,000 cumulative MS pregnancies were reported. Updated pregnancy outcomes and 1-year infant outcomes will be presented.

Conclusions: This is the largest dataset of pregnancy outcomes for an anti-CD20 therapy in MS. *In utero* exposure to ocrelizumab, primarily occurring ≤ 3 M before the LMP and first trimester, did not increase the risk of adverse pregnancy or infant outcomes compared with the epidemiological background of both MS and the general population. Counselling remains an important approach to ensure optimal outcomes for mothers and infants.

I-153

Real world data on the impact of ocrelizumab on patient-reported fatigue and quality of life in relapsing multiple sclerosis patients: Interim analysis of the observational study MoOzaRt

Iris-Katharina Penner¹, Jost Leemhuis², Tanja Maier², Enya Weber², Herbert Schreiber³

¹Department of Neurology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Schweiz; ²Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ³Neurological Practice Center, Ulm, Deutschland

Background: Fatigue is considered one of the most common and debilitating symptoms in multiple sclerosis (MS). It is therefore of great importance that disease-modifying treatments do not cause an additional negative effect on MS patients' fatigue experience. Ocrelizumab (OCR), as shown in controlled trials, does not seem to increase MS fatigue. However, real world data on the short- and long-term impact of OCR on fatigue in patients with relapsing forms of MS (RMS) are still limited.

Objectives: MoOzaRt aims to assess the impact of OCR on patient-reported sustained (trait) fatigue and situative, transient (state) fatigue around infusions and on secondary factors that may interact with fatigue in RMS patients receiving OCR.

Methods: The ongoing non-interventional study MoOzaRt (ISRCTN55332718) aims to recruit ~740 RMS patients initiating therapy with OCR in Germany and Switzerland. The primary endpoint is the change in the Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC) total score from baseline (BL, 1st OCR infusion) to month 24, as readout for trait fatigue. Secondary endpoints include changes in state fatigue assessed on a Visual Analogue Scale (VAS) prior to, during and after infusions, in Expanded Disability Status Scale (EDSS), and safety.

Results: The first interim analysis (data cut off Dec 14, 2023) included 80 patients (72.5% female, mean age 37.5 (SD 9.9) years) with a mean EDSS score of 2.31 (SD 1.39). Overall, trait fatigue, albeit above cut-off, remained stable over 12 months with mean (SD) FSMC total scores of 51,1 (22,8) at BL, 50,5 (22,8) at month 6, and 51,1 (22,4) at month 12. The proportion of patients with high FSMC total scores displaying severe fatigue decreased markedly from BL to months 12-18 under OCR therapy. This decrease was mainly driven by the FSMC motor but not cognitive score. At BL, EDSS scores ≥ 4 are related to high FSMC total scores. VAS fatigue scores and secondary outcomes that may be influenced by fatigue such as quality of life, work productivity, mood and anxiety will be presented.

Conclusions: The first interim analysis of the MoOzaRt study evidenced stable fatigue and even a decline in the proportion of patients with severe trait fatigue during the first year of OCR therapy, comparable with long-term findings in the CASTING-LIBERTO trial.

Further results will be presented and deepen our insights into the impact of OCR on trait and state fatigue and factors that may interact with fatigue in RMS patients in the real-world setting.

I-154

B-cell levels and placental transfer in infants potentially exposed to ocrelizumab during pregnancy: Primary analysis of the prospective multicentre, open-label Phase IV MINORE study

Birte Elias-Hamp¹, Kerstin Hellwig², Riley Bove³, Celia Oreja-Guevara⁴, Ruth Dobson⁵, Elisabeth Maillart⁶, Dina Jacobs⁷, Thomas McElrath⁸, Carlo Pietrasanta^{9,10}, Heidemarie Kletzl¹¹, Agne Kazlauskaitė¹¹, Dusanka Zecevic¹¹, Catarina Raposo¹¹, Licinio Craveiro¹¹, Chien-Ju Lin¹¹, Noemi Pasquarelli¹², Sandra Vukusic¹³

¹Praxis für Neurologie und Psychiatrie, Hamburg, Deutschland; ²Katholisches Klinikum Bochum, St. Josef Hospital, Universitätsklinikum, Bochum, Deutschland; ³Department of Neurology, UCSF Weill Institute for Neurosciences, University of California San Francisco, San Francisco, Deutschland; ⁴Neurology, Hospital Clínico San Carlos, Idissc, Madrid, Spain; ⁵Centre for Preventive Neurology, Wolfson Institute of Population Health, Queen Mary University of London, London, United Kingdom; ⁶Neurology Department Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁷Department of Neurology, Perelman School of Medicine at the Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, United States; ⁸Division of Maternal-Fetal Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, United States; ⁹NICU, Department of Woman, Child and Newborn, Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ¹⁰Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Milan, Italy; ¹¹F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Schweiz; ¹²Roche Pharma (Schweiz) AG, Basel, Schweiz; ¹³Service de Neurologie et Sclérose en Plaques, Fondation Eugène Devic EDMUS contre la Sclérose en Plaques, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Lyon, France

Background: The number of pregnancies in women with multiple sclerosis (MS) treated with ocrelizumab (OCR) close to conception is increasing and outcomes have been reassuring to date. Placental transfer of endogenous immunoglobulin (Ig)G1 is known to significantly increase after the first trimester; nevertheless, it is important to determine the extent of placental transfer of OCR (an anti-CD20 IgG1 monoclonal antibody) and whether *in utero* exposure to OCR affects B-cell levels in infants.

Objectives: MINORE (NCT04998812) is a prospective Phase IV, multicentre, open-label study measuring placental transfer of OCR from mothers with MS, and potential impact on newborn B-cell levels, with detailed maternal and infant clinical outcomes, humoral immunity, safety and serum biomarkers.

Methods: Women with MS/clinically isolated syndrome (18–40 years) with a singleton pregnancy (≤gestational week [W]30 at enrolment), no documented history of disorders associated with adverse pregnancy outcomes and last OCR infusion occurred ≤6 months prior to the last menstrual period (LMP) or during the first trimester (up to W13) were included.

The primary endpoint is the proportion of infants with B-cell levels below the lower limit of normal (LLN), measured at W6 of life. Key secondary endpoints are serum concentration of OCR in the umbilical cord blood at birth and W6 of infant life.

Results: Thirty-five pregnant women were enrolled, of which 16 (45.7%) were primigravida. Thirty-two women received OCR before LMP (3–6 months before LMP: n=18; and 0–3 months before LMP: n=14), with a median (range) time between last OCR and LMP of 3.2 (0.3–4.5) months. Three women received OCR during the first trimester, at 1.9 (0.1–3.2) months after LMP. All 35 infants (22 female, 13 male) were delivered full-term at 39 (37–42) gestational weeks. Ocrelizumab was mostly undetectable in the umbilical cord serum at birth (94.3% [33/35]) and infant serum at week 6 (97.0% [32/33]). Every infant (100% 34/34) had B cell levels above the LLN at week 6 of life. Adverse events reported were common to infancy and pregnant/postpartum women as well as in line with the known ocrelizumab safety profile.

Conclusions: MINORE is the first and only prospective study to assess placental transfer alongside pharmacodynamic effects of a disease-modifying therapy in MS, and one of the first ever in any biological treatment, incorporating thorough clinical evaluations for both infants and mothers. The results of MINORE demonstrate minimal placental transfer and low *in utero* exposure that doesn't alter infant B cells, and OCR treatment can be considered within the last 6 months of LMP and during the 1st trimester of pregnancy.

CONTACT: Change of Neurofilament light (NfL) and Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) in anti-CD20 treated patients with Multiple Sclerosis (PwMS) - a retrospective study in a real world cohort - first interim analysis

Klemens Rupprecht¹, Susanne Burdack², Ramona Hagler³, Natalie Joschko², Sven G. Meuth³, Carolin Otto¹, Patrick Schindler¹, Karin Schulze-Bosse⁴, Claudia Storm⁵, Iris Wittner², Marc Pawlitzki³

¹Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ²Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ³Department of Neurology, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Central Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland

Background: NfL and GFAP are promising biomarkers of neuronal and astrocytic injury in patients with multiple sclerosis (PwMS). In particular serum levels of NfL may be able to serve as therapy response markers in PwMS and NfL and GFAP dynamics may provide insights into pathophysiological processes in MS. Nevertheless, the role of NfL and GFAP as therapy response biomarkers in routine clinical practice remains to be further elucidated.

Objectives: The retrospective study (CONTACT, SL45435) aims to evaluate serum NfL and GFAP levels in PwMS starting with ocrelizumab therapy (OCR). The study seeks to determine if these biomarkers reflect treatment response as well as disease activity and disease progression using patient data from a real-world cohort over a period of up to 24 months.

Methods: This multicentric retrospective analysis involves routinely collected blood samples and patient chart data. NfL and GFAP levels (pg/mL) were measured using Roche's Elecsys blood test assays at baseline and specified timepoints. Further analyzes will evaluate the correlation of NfL and GFAP levels with clinical data from routine care (relapse rate, EDSS score, MRI results) to determine their value in daily routine.

Results: As of July, 2024, 93 participants had been recruited. For the 1st interim analysis NfL and GFAP levels were measured before the start of OCR (baseline) and at 6 and 12 months thereafter. The mean age of participants at the start of OCR treatment was 44 years (range: 19-74) and (n=53, 56.98 %) were female. 63 patients (67.74%) had relapsing MS (RMS) and 30 patients (32.26%) primary progressive MS (PPMS). The mean age at diagnosis was 30 and 33 years (female and male, respectively) for RMS and 48 and 49 for PPMS, and the mean time since diagnosis was 10.9 years.

Approximately half of the patients (n=48, 51.01%) were therapy-naïve. A total of 19 patients (20.43%) received OCR as a second-line treatment, with 4 patients transitioning from high-efficacy therapies (HET) and 15 patients from platform therapies. The remaining patients (21.5%) had previously been treated with two or more therapies.

At baseline, the median NfL level measured by Elecsys NfL* was 2.55 pg/mL and the median GFAP level was 0.06 pg/mL. Compared to baseline the NfL levels of the overall cohort decreased by 34.86% at 6 months and 35.36% at 12 months, respectively. While the PPMS cohort remained stable, the NfL level in RMS patients decreased by 32.18% and 43.33% respectively. GFAP levels showed only minor variations over the 12-month period.

Conclusions: CONTACT is the first study to utilize Roche's Elecsys blood test assays within a real-world MS population, highlighting the potential of serum NfL and serum GFAP as biomarkers for MS monitoring. The current findings support a potential role of NfL as blood-based therapy response biomarker in PwMS.

* Conversion factor Elecsys NfL test

I-157

Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Subcutaneous Efgartigimod PH20 in Participants With Generalized Myasthenia Gravis: Interim Results of the ADAPT-SC+ Study

James Howard¹, Jan Lünemann², Yuebing Li³, Tuan Vu⁴, Denis Korobko⁵, Sophie Steeland⁶, Benjamin Van Hoorick⁶, Jana Podhorna⁶, Moana Hodari⁶, Kimiaki Utsugisawa⁷, Francesco Sacca⁸, Heinz Wiendl⁹, Jan De Bleeker¹⁰, Renato Mantegazza¹¹

¹The University of North Carolina, Department of Neurology, Chapel Hill, United States; ²University Hospital Münster, Department of Neurology with Institute of Translational Neurology, Münster, Deutschland; ³Cleveland Clinic, Cleveland, United States; ⁴University of South Florida Morsani College of Medicine, Department of Neurology, Tampa, United States; ⁵State Budgetary Healthcare Institution of Novosibirsk Region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital", Novosibirsk, Russian Federation; ⁶argenx, Ghent, Belgium; ⁷Hanamaki General Hospital, Department of Neurology, Hanamaki, Japan; ⁸Federico II University of Naples, NRSO Department, Naples, Italy; ⁹University of Münster, Department of Neurology, Münster, Deutschland; ¹⁰Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; ¹¹Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Milan, Italy

Background: In the ADAPT-SC study, subcutaneous (SC) administration of efgartigimod PH20 SC (coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20) was shown to have noninferior total immunoglobulin G (IgG) reduction to intravenous (IV) administration of efgartigimod IV, resulting in similar clinical improvement in participants with generalized myasthenia gravis (gMG). Participants completing ADAPT-SC or enrolled in ADAPT+ (open-label extension [OLE] trial of efgartigimod IV) were eligible for the ongoing ADAPT-SC+ OLE.

Objectives: To evaluate the long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod PH20 SC in participants with gMG enrolled in ADAPT-SC+ OLE.

Methods: Efgartigimod PH20 SC 1000 mg was administered in cycles of 4 once-weekly injections. Subsequent cycles were initiated ≥ 28 days from the last dose based on clinical evaluation. Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) score assessed clinical efficacy.

Results: As of December 2022, 179 participants received ≥ 1 dose of efgartigimod PH20 SC, with an average of ≈ 6 treatment cycles over a mean (SD) study duration of 413 (105) days, resulting in 193 patient-years of observation. Adverse events (AEs) were predominantly mild to moderate. Most frequent AEs were injection site erythema (29.1%), COVID-19 (22.3%), and headache (20.1%). Injection site reactions were mild to moderate, did not lead to treatment discontinuation, and decreased in incidence with subsequent cycles from 34.6% (n=62/179) in Cycle 1 to 11.5% (n=14/122) in Cycle 6. Improvement from cycle baseline (mean [SE] improvement at Week 4) was observed in Cycle 1 in MG-ADL total score (-4.1 [0.27]), Myasthenia Gravis Quality of Life 15-Item Questionnaire, Revised (MG-QoL15r; -5.1 [0.44]), and EuroQoL 5-Dimension, 5-Level (EQ-5D-5L; 13.8 [1.54]), with consistent and repeatable improvements seen through Cycle 9. Observed improvements were similar to those seen with efgartigimod IV during ADAPT/ADAPT+.

Conclusions: Treatment with multiple cycles of efgartigimod PH20 SC was well tolerated and efficacious, consistent with efgartigimod IV in ADAPT/ADAPT+.

Eine Real-World-Evidence-Studie zur Assoziation von Verlust des Thalamusvolumens und der Verschlechterung der Behinderung bei früher Multipler Sklerose: Baseline characteristics.

Roland Opfer¹, Lothar Spies¹, Sabine Bangoura², Mousumi Biswas², Holger Roick³, Manda Jankovic⁴, Nicolaj Witt⁵, Sylke Domke⁶, Ralf Kubalek⁷, Gerd Reifschneider⁸, Jürgen Kunz⁹, Felicita Heidler¹⁰, George Trendelenburg¹¹, Andreas Stockert¹², Deborah Katharina Erhart¹³, Hayretin Tuman¹³, Tjalf Ziemssen¹⁴, Carsten Lukas¹⁵
¹jung diagnostics GmbH, Hamburg, Deutschland; ²Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, United States; ³E/M/S/A, Singen, Deutschland; ⁴Sauerlandklinik Hachen, Sundern, Deutschland; ⁵Neurologische Praxis am Israelitischen Krankenhaus, Hamburg, Deutschland; ⁶MS Zentrum, Chemnitz, Deutschland; ⁷Neuropraxis München-Süd, Unterhaching, Deutschland; ⁸Neuro Centrum Odenwald, Erbach, Deutschland; ⁹Neurozentrum Ravensburg, Ravensburg, Deutschland; ¹⁰ÖHK Mühlhausen, Mühlhausen, Deutschland; ¹¹ÖHK Mühlhausen und Klinik für Neurologie, Uniklinikum Göttingen, Mühlhausen, Deutschland; ¹²Facharztpraxis für Neurologie und Psychiatrie, Pforzheim, Deutschland; ¹³MS Spezialambulanz, Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm, Ulm, Deutschland; ¹⁴Zentrum für klinische Neurowissenschaften, TU Dresden, Dresden, Deutschland; ¹⁵Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital, Institut für Neuroradiologie und Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Der Verlust des Thalamusvolumens (TV) tritt früh im Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose (MS) auf.

Fragestellung: Es besteht ein wachsendes Interesse daran, zu verstehen, ob der TV-Verlust ein zuverlässiges und empfindliches bildgebendes Surrogat für die Verschlechterung der Behinderung bei Menschen mit MS (pwMS) ist.

Ziel: Vorstellung der Baseline-Daten einer prospektive, multizentrische, nicht-interventionelle Studie (PENTAGON).

Methoden: PENTAGON (Deutsches Register Klinischer Studien DRKS00030403) erfasst über einen Zeitraum von 24 Monaten klinische Scores (Expanded Disability Status Scale, EDSS, und optional den Symbol Digit Modalities Test, SDMT) und MRT-Daten aus der routinemäßigen Patientenversorgung (Real-World-Evidenz). Alle Bildaufnahmeprotokolle wurden entsprechend den MAGNIMS-Empfehlungen erstellt.

Jeder Teilnehmer erhielt eine MRT-Untersuchung des Gehirns mit einer hochauflösenden T1-gewichteten Gradientenecho- und einer T2-gewichteten FLAIR-Sequenz. Die T2-Läsionslast (ml), das Volumen des gesamten Hirnparenchyms (BV) und das TV bei Studienbeginn wurden mit kommerziellen AI-Algorithmen (Biometrica, jung diagnostics GmbH) berechnet. Die Hirnvolumina wurden anhand einer Datenbank gesunder Personen (n=4.872) auf z-Scores normiert. Es wurden Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen klinischen und MRT-Parametern berechnet.

Ergebnisse: Zwischen Juli 2022 und März 2024 wurden 882 pwMS (Durchschnittsalter 42,6 Jahre) mit >10 T2-Läsionen oder mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinische Schübe oder bildgebende Merkmale und einer Diagnose von schubförmig remittierender MS, aus 22 MS-Zentren in Deutschland rekrutiert. Alle Teilnehmer erhielten eine EDSS-Bewertung, und eine Unterkohorte von 455 Teilnehmern unterzog sich zusätzlich dem SDMT-Test. Die Anzahl der MS-Patienten, die hochwirksame bzw. leicht/mittelwirksame krankheitsmodifizierende Medikamente erhalten, ist in dieser Kohorte ausgeglichen (407 bzw. 379), und 96 sind arzneimittelfrei oder unbekannt. Der Mittelwert (Standardabweichung) des EDSS liegt bei 2,1 (1,4), der SDMT bei 56,0 (14,2) und die Krankheitsdauer bei 9,0 Jahren (7,9). Wir fanden signifikante Korrelationen ($p < 0,05$) zwischen EDSS und T2-Läsionslast ($r = 0,28$) sowie zwischen EDSS und normalisierter BV ($r = -0,27$) und TV ($r = -0,24$). In ähnlicher Weise korrelierte die SDMT ($p < 0,05$) mit der T2-Läsionslast ($r = -0,40$) sowie mit der normalisierten BV ($r = 0,17$) und TV ($r = 0,30$).

Schlussfolgerung: Die Studie erreichte alle Rekrutierungsziele. Die Korrelationen entsprechen denen, die typischerweise in Phase-III-Studien mit Arzneimitteln beobachtet werden. Die Studie spiegelt die Situation in der klinischen Routine wider und dürfte neue Erkenntnisse zur Unterstützung des TV-Verlusts als Surrogatmarker für eine Verschlechterung der Behinderung bei Arzneimittelstudien und in der Patientenversorgung liefern.

I-159

Ofatumumab, interferon β 1 and glatiramer acetate as first-line treatment in real-world clinical routine: the AIOLOS study

Steffen Pfeuffer¹, Carola Wagner², Gereon Nelles³

¹Universitätsklinikum Gießen, Gießen, Deutschland; ²Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland; ³Neuromed-Campus, Köln, Deutschland

Objectives: The non-interventional study AIOLOS aims to evaluate ofatumumab, interferon β 1 [IFN- β 1] or glatiramer acetate [GA] in treatment-naïve RMS patients in daily clinical routine in Germany.

Methods: Prospective, open label, multicenter, non-interventional study conducted in Germany and expected to enroll 800 RMS patients. Patients eligible for either:

a. ofatumumab or,

b. other injectable therapies (IFN- β 1 or GA) at physicians discretion will be included in the respective observational treatment arm.

Patients with highly active disease are excluded from enrollment due to the aimed comparability of the patient populations. Primary data is collected via questionnaires and an electronic case report form and includes clinical parameters for effectiveness, safety, and tolerability as well as effects on quality of life, therapy satisfaction, adherence, and socio-economic parameters. The primary objective is the retention rate of the two treatment arms after 24 months.

Results: Approximately 300 patients receiving ofatumumab and 100 patients treated with IFN- β 1 or GA as first-line treatment were included in the interim analysis. Baseline EDSS levels and the number of relapses in the year prior study enrollment were higher in ofatumumab patients compared to IFN- β 1 or GA patients. More ofatumumab patients showed MS symptoms affecting the brainstem, and more patients with IFN- β 1 or GA showed symptoms related to the visual organ system prior study enrollment.

A greater proportion of IFN- β 1 or GA patients experienced at least one (serious) adverse event compared to ofatumumab patients during the observational time so far. IFN- β 1 or GA patients experienced a higher proportion of injection site reactions whereas ofatumumab patients experienced a higher proportion of injection systemic reactions. Most systemic injection reactions occurred within the first month of ofatumumab treatment initiation.

Conclusions: This interim analysis on real-world use of ofatumumab in treatment-naïve RMS patients is in line with data from the pivotal ofatumumab trials and confirms the favorable benefit-risk profile of ofatumumab as first-line treatment. The combination of clinical parameters and patient self-reported outcomes provides more detailed insights into the RMS patient population treated with different self-administered first-line therapies. These data will contribute to a better understanding of RMS management.

Assoziation von BAFF-Serumkonzentration und MR-tomographischer Läsionslast mit der Fatigue in Multiple Sklerose-Patienten

Helene Schuh^{1,2}, Michael Fleischer^{2,3}, Sönke Konrad³, Refik Pul^{3,4}, Christoph Kleinschnitz^{2,4}, Jelena Skuljec^{2,4}

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsmedizin Essen, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences, Essen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Essen, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die Fatigue ist eines der häufigsten und einschränkendsten Symptome von Patient:innen mit Multipler Sklerose (MS). Die Datenlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen der Fatigue und Läsionslokalisation, -größe oder -anzahl ist uneinheitlich, explizit Fatigue-auslösende Läsionslokalisationen sind bis dato noch nicht bekannt. Der aktuelle Forschungsstand diskutiert eine zentrale Rolle der B-Zelle in der Pathophysiologie der MS. In MS-Läsionen sind B-Zellen neuropathologisch nachzuweisen, zudem wurde eine erhöhte Expression von dem B-Zell-aktivierenden Faktor (BAFF) bei Patient:innen mit schubförmiger Multipler Sklerose mit einem hohen Grad an Neurodegeneration und hoher Läsionsanzahl in Verbindung gebracht.

Ziele: Verfolgen zweier Hypothesen: 1. Die Läsionslast und lokalisation korrelieren mit dem Vorhandensein und der Ausprägung einer Fatigue. 2. Die Konzentration des B-Zell-aktivierenden Faktors (BAFF) korreliert mit der Fatigue und kommt möglicherweise als fluider Biomarker in Frage.

Methoden: Es handelte sich um eine Querschnittsstudie, die 194 MS-Patienten mit vollständigem Datensatz bezüglich Fatigue und Depressivität (abgefragt mittels den Fragebögen Fatigue Impact Scale (FIS-D) und GRID-Hamilton-Rating Scale for Depression (GRID-HAMD17 sowie -21) sowie Tagesmüdigkeit (erhoben über den Epworth-Sleepiness-Scale (ESS)) und vollständige Serumproben für die Bestimmung der BAFF-Konzentration umfasste.

Die Auswertung der Datensätze erfolgte mittels deskriptiver Statistik und Berechnungen (nicht parameterfreie Kruskal-Wallis- und Mann-Whitney-U-Tests für unabhängige Stichproben und lineare Korrelationen nach Pearson für metrische; nach Spearman für ordinalskalierte Daten) und wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics durchgeführt.

Ergebnisse: Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Größe ($p=0,38$ für kleine, $p=0,39$ für mittelgroße und $p=0,4$ für große Läsionen) oder der Anzahl der Läsionen ($p=0,48$) und der Ausprägung von Fatigue. Auch für die Subdimensionen der kognitiven ($p=0,65$), körperlichen ($p=0,40$) und psychosozialen Dimension der Fatigue ($p=0,52$) bestand keine signifikante Korrelation zu der Anzahl der Läsionen. Bezüglich der Ausprägung der Tagesmüdigkeit fanden sich annähernd gleiche Korrelationsstärken für subkortikale ($r=-0,204$, $p<0,01$), peri- / paraventriculäre ($r=-0,186$, $p<0,05$) und juxtrakortikale Läsionen ($r=-0,176$, $p<0,05$).

Die Anzahl der Läsionen im Hirnstamm war für die Ausprägung der Fatigue ($p=0,16$) oder der Depressivität ($p=0,49$) unerheblich. BAFF-Titer zeigten nur einen Zusammenhang zu Teilaspekten (körperliche ($p=0,026$) und psychosoziale ($p=0,041$) Subdimension) der Fatigue, nicht mit der Depressivität (GRID-17, $p=0,165$, GRID-21 $p=0,204$) oder Tagesschläfrigkeit (ESS, $p=0,889$).

Schlussfolgerung: Weder die Läsionslast, -lokalisation, noch die Größe der Läsionen korrelierten signifikant mit dem Vorhandensein oder der Ausprägung von Fatigue in unserer Kohorte, was darauf hindeutet, dass diese Hirnregionen in der Entstehung von Fatigue keine Rolle spielen. Die BAFF-Konzentration zeigte eine Assoziation zu einzelnen Facetten der Fatigue. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse sollte in größeren Kohorten und nach Stratifizierung der Patient:innen entsprechend ihrer Behandlung untersucht werden.

I-163

Efficacy and Safety of Efgartigimod IV and PH20 SC in gMG: Analysis of Acetylcholine Receptor Antibody-Negative Participants in ADAPT+/ADAPT-SC+

Sarah Hoffmann¹, James Howard², Tuan Vu³, Jan De Bleeker⁴, Kimiaki Utsugisawa⁵, Hiroyuki Murai⁶, Francesco Sacca⁷, Denis Korobko⁸, Caroline T'joen⁹, Sophie Steeland⁹, Benjamin Van Hoorick⁹, Jana Podhorna⁹, Andreas Meisel¹⁰, Renato Mantegazza¹¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt Universität, Department of Neurology with Experimental Neurology, and the Neuroscience Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; ²The University of North Carolina, Department of Neurology, Chapel Hill, United States; ³University of South Florida Morsani College of Medicine,, Department of Neurology, Tampa, United States; ⁴Ghent University Hospital, Department of Neurology, Ghent, United States; ⁵Hanamaki General Hospital, Department of Neurology, Hanamaki, Japan; ⁶School of Medicine, International University of Health and Welfare, Department of Neurology, Tokyo, Japan; ⁷Federico II University of Naples, NRSO Department, Genesis Center, Na, Italy; ⁸State Budgetary Healthcare Institution of Novosibirsk Region "State Novosibirsk Regional Clinical Hospital", Novosibirsk, Russian Federation; ⁹argenx, Ghent, Belgium; ¹⁰Integrated Myasthenia Gravis Center, Neuroscience Clinical Research Center, Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology with Experimental Neurology, Berlin, Deutschland; ¹¹Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Milan, Italy

Background: Efgartigimod, a human immunoglobulin G (IgG1) antibody Fc fragment, reduces IgG autoantibody levels by blocking the neonatal Fc receptor. Acetylcholine receptor antibody-negative (AChR-Ab-) patients comprise 15–20% of the generalized myasthenia gravis (gMG) population but have limited treatment options.

Objectives: To evaluate efficacy (AChR-Ab- participants) and safety (overall population) of efgartigimod in participants who completed Phase 3 ADAPT+ (IV) and ongoing, open-label extension ADAPT-SC+ (SC) trials.

Methods: Efgartigimod was administered via IV infusion (10mg/kg [ADAPT+]) or SC injection (coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20; 1000mg [ADAPT-SC+]) in cycles of 4 once-weekly administrations. Subsequent cycles were initiated based on clinical evaluation. Efficacy was assessed using Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) scores from final (ADAPT+) and interim (ADAPT-SC+; cut-off December 2022) analyses.

Results: Demographics/baseline characteristics were similar between AChR-Ab- and AChR-Ab+ populations. Efgartigimod improved total mean (SE) MG-ADL scores in AChR-Ab- participants (Week 3, Cycle 1): ADAPT+, -5.3 (0.74); ADAPT-SC+, -3.5 (0.51), with most achieving clinically meaningful improvements (ADAPT+: 79.4%; ADAPT-SC+: 67.6%). MG-ADL score improvements were consistent across multiple cycles (Figure 1).

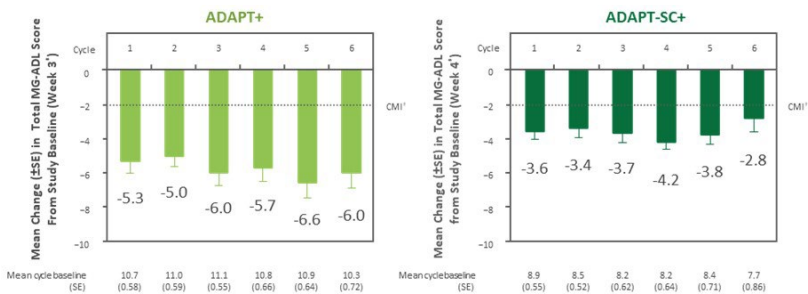


Figure 1. Improvement in Mean MG-ADL Score Across 6 Cycles (AChR-Ab- Participants)

AChR-Ab-, acetylcholine receptor antibody-seronegative; CMI, clinically meaningful improvement; IgG, immunoglobulin G; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; SE, standard error.

*MG-ADL was measured at Week 3 during ADAPT+ (no data captured at Week 4 when maximal IgG reduction and clinical improvement may have occurred) and Week 4 during ADAPT-SC+. †≥2-point improvement in the total MG-ADL score.

A subset of AChR-Ab– participants achieved minimal symptom expression (MSE) at any time during cycle 1 (ADAPT+: 26.5%; ADAPT-SC+: 13.2%). Proportions achieving MSE were consistent across multiple cycles in both trials. Efgartigimod was well tolerated, and most adverse events (AEs) were mild/moderate in severity. The most frequent AEs were headache (24.8%, 20.1%), nasopharyngitis (13.8%, 15.6%) and COVID-19 (12.4%, 22.3%) in ADAPT+ and ADAPT-SC+, respectively. Reported deaths (ADAPT+: n=5; ADAPT-SC+: n=4) were unrelated to treatment.

Conclusions: Efgartigimod was well tolerated and provided clinically meaningful improvements in AChR-Ab– gMG participants across IV and SC trials.

I-164

Clinical relevance of SDMT changes: 2-Year Follow-Up on the SDMT-PRO study population

Iris-Katharina Penner^{1,2}, Martin Mayr³, Michael Lang^{3,4}, Marie Wolter², Lea Leist⁵, Inessa Schwab Sauerbeck⁵, Herbert Schreiber¹

¹Klinik für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern, Schweiz; ²COGITO Zentrum für Angewandte Neurokognition und neuropsychologische Forschung, Düsseldorf, Deutschland; ³NeuroSys GmbH, Ulm, Deutschland; ⁴Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis & Neuropoint Akademie, Ulm, Deutschland; ⁵Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland

Background: Due to the particular relevance of cognitive impairment, which may occur early in multiple sclerosis (MS), the application of a neuropsychological screening battery (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis, BICAMS) is recommended to improve monitoring of clinical progression of people with MS (pwMS). Combined assessment of cognitive processing speed with the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) and visuo-spatial short-term memory and learning with the Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMT-R) has shown high correlation with the overall BICAMS score. Whether clinically meaningful changes in SDMT and BVMT-R translate into relevant changes in everyday skills and vocational functioning of pwMS has not been investigated so far.

Objectives: SDMT-PRO aims to systematically evaluate the relevance of SDMT and BVMT-R changes for everyday life issues of people with relapsing MS (pwRRMS) and secondary progressive MS (pwSPMS).

Methods: Neuropsychological performance on SDMT and BVMT-R is assessed at baseline (BL), and at 12 (T12) and 24 months (T24) thereafter, along with behavioral data collected from digitized patient-reported outcomes (PROs) using the PatientConceptApp. PROs assess 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 (QoL) (Multiple Sclerosis Impact Scale/MSIS 29). Pearson correlation analysis of PRO raw values and SDMT and BVMT-R scores respectively, was performed.

Results: 157 ambulatory pwRRMS and pwSPMS have been enrolled in the ongoing study. The two-year interim analysis presented here will include data of N=104 patients with T24 follow-up data.

BL characteristics have underlined that cognitive deficits and impaired QoL are highly prevalent in advanced RRMS stages and even more pronounced in SPMS, while psychological and mental self-ratings seem to be less affected. After a one-year follow-up, mean cognitive performance remained stable in the observed RRMS and SPMS cohort.

Up to two-years, PRO assessed QoL parameters remained stable in the cohort, but 33% of patients showed clinically meaningful improvement or worsening in SDMT (SDMT-score +/- 8 points compared to BL) after two years. Correlation analysis of various PRO parameters indicated a strong relationship between SDMT values and quality of life.

Conclusions: The SDMT-PRO project investigates how changes in neuropsychological test results, i.e. SDMT and BVMT-R, translate into daily skills, and vocational and psychosocial functioning of pwMS. The results underline the use of SDMT in practical care providing an additional tool for monitoring MS progression and guiding optimal treatment decisions.

I-165

Empasiprubarb in Multifocal Motor Neuropathy: Initial Safety/Efficacy Data of the Phase 2 ARDA Study

Luis Querol^{1,2}, Mark Stettner³, Chafic Karam⁴, W. Ludo van der Pol⁵, Stojan Peric⁶, Yessar Hussain⁷, Jamie Wood⁸, Stéphanie Cadour⁹, Inge Van de Walle⁸, Emma Persson⁸, Iris Van Hooymissen⁸, Oleksandr Mashchenko⁸, Miodrag Vujcic⁸, Olivier Van de Steen⁸, Jeffrey Allen⁹

¹Neuromuscular Diseases Unit, Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Department of Neurology, Barcelona, Spain; ²Centro Para La Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain; ³Essen University Hospital, University Duisburg-Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland; ⁴Penn Neuroscience Center–Neurology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, United States; ⁵University Medical Center Utrecht, Department of Neurology and Neurosurgery, Utrecht, Netherlands; ⁶University of Belgrade, Faculty of Medicine, Neurology Clinic, University Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia; ⁷Austin Neuromuscular Center, Austin, United States; ⁸argenx, Ghent, Belgium; ⁹University of Minnesota, Department of Neurology, Minneapolis, United States

Background: multifocal motor neuropathy (MMN) is a rare, immune-mediated, chronic neuropathy resulting from motor nerve conduction block leading to axonal degeneration and progressive, disabling asymmetric limb weakness with absence of sensory loss. Complement activation contributes to the pathophysiology of MMN. Currently, intravenous immunoglobulin (IVIg) is the only proven efficacious therapy. Empasiprubarb is a first-in-class monoclonal antibody that binds C2 thereby blocking activation of classical and lectin complement pathways.

Objectives: To assess the safety, tolerability and efficacy of empasiprubarb in adults with MMN in ARDA (NCT05225675), a Phase 2, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blinded, parallel-group study.

Methods: ARDA enrolled 52 participants with probable or definite MMN (2010 European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guidelines) and proven IVIg dependency as confirmed by committee. All were on a stable IVIg regimen leading to randomization. Enrolled participants were assigned to one of two dosing cohorts; each randomized 2:1 to empasiprubarb or placebo. Key efficacy endpoints include IVIg retreatment, change in muscle strength, and disability scores.

Results: Cohort 1 randomized 27 participants. During the double-blinded treatment period, empasiprubarb demonstrated a 91% reduction (hazard ratio: 0.09 [95% confidence interval, 0.02–0.44]) in the risk for IVIg retreatment compared with placebo (Figure 1).

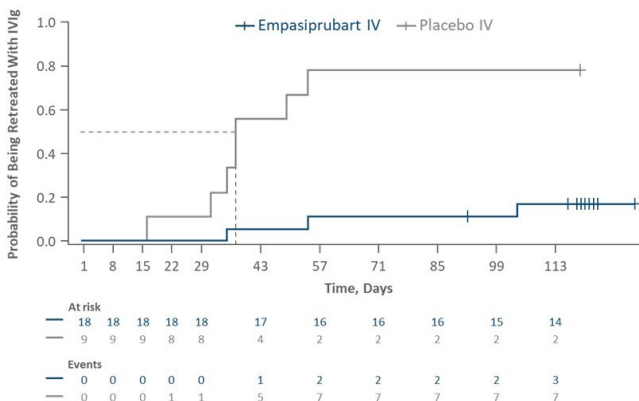


Figure 1. Time to first retreatment with IVIg during double-blinded treatment period.

Following therapy, 94% of empasiprubarb-treated participants reported their condition as improved, with 55% being much/very much improved and 89% of placebo-treated participants reporting no change/worsened condition, based on Patient Global Impression of Change scale. Empasiprubarb was well tolerated overall; most adverse events were mild or moderate.

Conclusions: Early efficacy and safety signals in cohort 1 from the ongoing ARDA study support proof of concept of empasiprubarb in MMN.

Time to first retreatment with IVIg is defined as the time from last IVIg administration before randomization (including unscheduled visits) up to the first IVIg retreatment during double-blinded trial period.

I-166

COVID-19 Vaccination Response in Participants Receiving Efgartigimod IV or Efgartigimod PH20 SC in ADAPT+ or ADAPT-SC+

Francesco Sacca¹, Frauke Stascheit^{2,3}, James Howard⁴, John Sleasman⁵, Fien Gistelincx⁶, Paul Duncombe⁶, Benjamin Van Hoorick⁶, Sophie Steeland⁷, Renato Mantegazza⁸, Jan De Bleecker⁹, Antoine Azar¹⁰, Kevin Winthrop¹¹
¹Federico II University of Naples, NRSO Department, Genesis Center, Naples, Italy; ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Department of Neurology, Berlin, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Neuroscience Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; ⁴The University of North Carolina at Chapel Hill, Department of Neurology, Chapel Hill, United States; ⁵Duke University School of Medicine, Division of Allergy, Immunology, and Pulmonary Medicine, Durham, United Kingdom; ⁶argenx, Ghent, Belgium; ⁷argenx, Berlin, Belgium; ⁸Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Milan, Italy; ⁹Ghent University Hospital, Department of Neurology, Ghent, Belgium; ¹⁰Johns Hopkins University School of Medicine, Division of Allergy and Clinical Immunology, Baltimore, United States; ¹¹Oregon Health and Science University, Division of Infectious Disease, Portland, United States

Background: Patients with generalized myasthenia gravis (gMG) experience a greater risk of adverse outcomes from respiratory infections, including COVID-19. Some immunosuppressive therapies used in gMG management increase risk of infection and impair vaccine responses.

Objectives: To investigate the effects of intravenous (IV) or subcutaneous (SC, coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20) efgartigimod, a human immunoglobulin G (IgG1) antibody Fc-fragment that reduces total and pathogenic IgG levels through neonatal Fc receptor blockade, on humoral immune responses to COVID-19 vaccination in participants with gMG.

Methods: In ADAPT+ (completed) and ADAPT-SC+ (ongoing open-label extension), efgartigimod IV (10mg/kg) or efgartigimod PH20 SC (1000mg) were administered in cycles of 4 once-weekly infusions/injections. Among other COVID-19 receptor binding domain-specific IgGs, SARS-CoV-2-IgG-RBD responses were assessed, nominally, at pre-vaccination, ≥ 4 weeks after vaccination, and subsequently at 1 week after fourth efgartigimod PH20 SC injection (when total IgG levels were maximally reduced, (Fig. 1). One sample was collected if post-vaccination time points coincided with each other.

Results: Eighteen participants in ADAPT-SC+ (Fig. 2) received a COVID-19 vaccine during or after a cycle. For 78% (n=14/18) of participants, this was their second or third vaccine dose. A 36-fold increase in SARS-CoV-2-IgG-RBD levels occurred from pre-vaccination to ≥ 4 weeks post-vaccination (Fig. 1). Similarly, from pre-vaccination to 1 week after the fourth efgartigimod PH20 SC injection, a 34-fold increase emerged (Fig. 1). Similar results were observed with efgartigimod IV during ADAPT+.

Conclusions: Consistent with efgartigimod IV results, participants receiving efgartigimod PH20 SC were able to mount antigen-specific IgG responses to COVID-19 immunization, even when total IgG levels were maximally reduced.

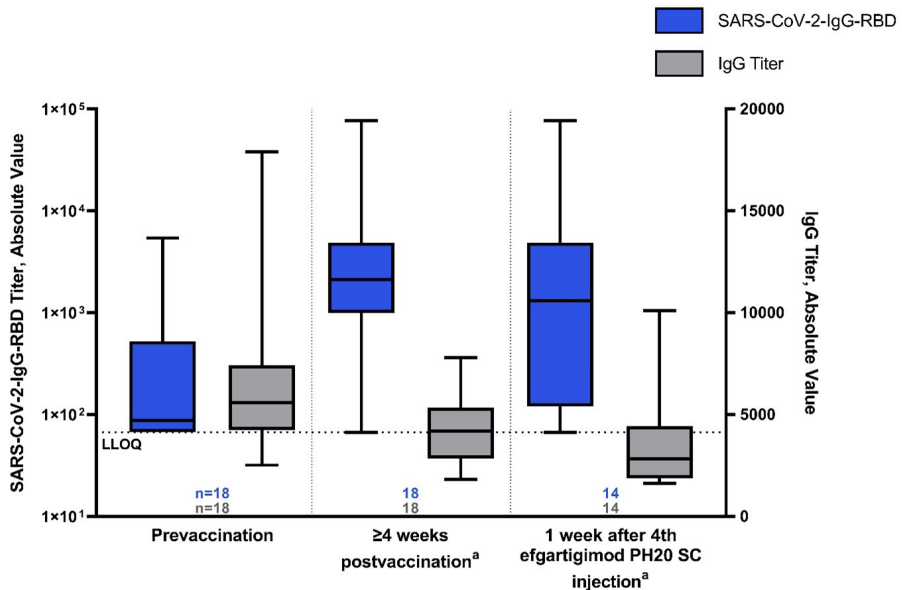


Figure 1. Absolute Values of SARS-CoV-2-IgG-RBD Titer and Total IgG Titer

IgG, immunoglobulin G; LLOQ, lower limit of quantification;

SARS-CoV-2-IgG-RBD, COVID-19 receptor binding domain-specific IgG.

^aOne sample was collected if postvaccination time points coincided with each other.

Characteristic	Participants (N=18)
Age (y), mean (SD)	53.9 (11.7)
Age category, n (%)	
18-64 y	15 (83.3)
≥65 y	3 (16.7)
Sex, n (%)	
Female	10 (55.6)
Male	8 (44.4)
Body mass index (kg/m), mean (SD)	28.3 (6.2)

Figure 2. Participant Characteristics

SD, standard deviation; y, years.

Efficacy and Safety of Efgartigimod PH20 Subcutaneous in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Results of ADHERE/ADHERE+

Pieter van Doorn¹, Frank Leypoldt^{2,3}, Jeffrey Allen⁴, Ivana Basta⁵, Tina Dysgaard⁶, Christian Eggers⁷, Jeffrey T. Guptill^{8,9}, Kelly Gwathmey¹⁰, Channa Hewamadduma^{11,12}, Erik Hofman⁹, Yessar Hussain¹³, Satoshi Kuwabara¹⁴, Gwendal Le Masson¹⁵, Jie Lin¹⁶, Marta Lipowska¹⁷, Murray Lowe⁹, Giuseppe Lauria Pinter^{18,19}, Luis Querol^{20,21}, Mihaela-Adriana Simu²², Ting Chang²³, Anissa Tse⁹, Peter Ulrichs⁹, Benjamin Van Hoorick⁹, Ryo Yamasaki²⁴, Richard A. Lewis²⁵

¹Erasmus MC, University Medical Center, Department of Neurology, Rotterdam, Netherlands; ²Institute of Clinical Chemistry, Christian-Albrecht University of Kiel, Department of Neurology and Neuroimmunology, Kiel, Deutschland; ³University Medical Center Schleswig-Holstein, Kiel, Deutschland; ⁴University of Minnesota, Department of Neurology, Minneapolis, United States; ⁵Neurology Clinic, University Clinical Center of Serbia, Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; ⁶University of Copenhagen, Department of Neurology, Copenhagen, Denmark; ⁷Kepler University Hospital, Department of Neurology, Linz, Österreich; ⁸School of Medicine, Duke University, Durham, United States; ⁹argenx, Ghent, Belgium; ¹⁰Virginia Commonwealth University, Department of Neurology, Richmond, United States; ¹¹Academic Neuromuscular Unit, Sheffield Teaching Hospitals Foundation NHS Trust, Sheffield, United Kingdom; ¹²Sheffield Institute for Translational Neuroscience (SITRAN), University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; ¹³Austin Neuromuscular Center, Austin, United States; ¹⁴Graduate School of Medicine, Chiba University, Department of Neurology, Chiba, Japan; ¹⁵AOC National Reference Center for Neuromuscular Disorders, ALS Center, University Hospital of Bordeaux (CHU Bordeaux), Department of Neurology (Nerve-Muscle Unit), Bordeaux, France; ¹⁶Huashan Hospital, Fudan University, Department of Neurology, Shanghai, China; ¹⁷Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ¹⁸Scientific Directorate, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milan, Italy; ¹⁹University of Milan, Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, Milan, Italy; ²⁰Neuromuscular Diseases Unit, Hospital de La Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Department of Neurology, Barcelona, Spain; ²¹Centro Para La Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain; ²²"Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy, Department of Neurology, Timisoara, Romania; ²³Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Department of Neurology, Xi'an, China; ²⁴Kyushu University Hospital and Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Department of Neurology, Fukuoka, Japan; ²⁵Cedars-Sinai Medical Center, Department of Neurology, Los Angeles, United States

Background: Efgartigimod, a human immunoglobulin G (IgG)1 antibody Fc fragment, blocks the neonatal Fc receptor, decreasing IgG recycling and reducing pathogenic IgG autoantibody levels.

Objectives: To assess the efficacy and safety of efgartigimod PH20 subcutaneous (SC; coformulated with recombinant human hyaluronidase PH20) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).

Methods: Participants with active CIDP (off treatment or on standard treatments withdrawn during run-in) enrolled in multi-stage, double-blinded, placebo-controlled ADHERE and received once weekly (QW) efgartigimod PH20 SC 1000 mg (stage A). Responders were randomized (1:1) to QW efgartigimod PH20 SC 1000 mg or placebo (stage B). Participants with clinical deterioration in stage B or those who completed ADHERE could enter ongoing, open-label extension ADHERE+ (QW efgartigimod PH20 SC 1000 mg). Primary outcomes: confirmed evidence of clinical improvement (ECI) (stage A), relapse risk (stage B), and safety (ADHERE+) (Fig. 1).

Results: In stage A, 214/322 (66.5%) participants demonstrated confirmed ECI. In stage B, efgartigimod significantly reduced relapse risk (HR: 0.394 [95% CI, 0.253–0.614]) vs placebo ($P=0.00004$); this reduction was observed regardless of prior CIDP therapy. 99% of eligible participants entered ADHERE+. In ADHERE, the incidence of treatment-emergent adverse events (TEAE) ranged from 56–64%. The safety profile of efgartigimod was consistent over 137.42 total patient-years of follow-up for ADHERE+, with no increased rate of TEAEs with increased exposure. Most TEAEs were mild/moderate, with the most common ($\geq 5\%$ of participants) being COVID-19 and upper respiratory tract infection.

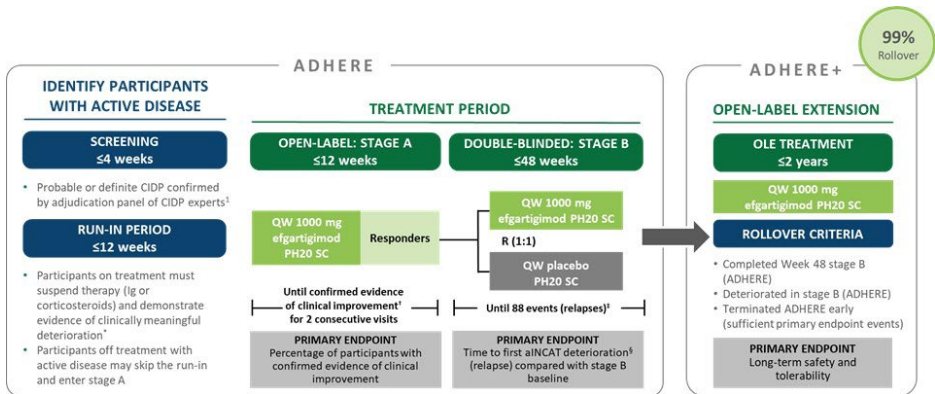


Figure 1. Study design of ADHERE/ADHERE+ trials

aINCAT, adjusted INCAT; CIDP, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; ECI, evidence of clinical improvement; ECMD, evidence of clinically meaningful deterioration; HR, hazard ratio; Ig, immunoglobulin; INCAT, Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment; I-RODS, Inflammatory Rasch-Built Overall Disability Scale; OLE, open-label extension; PH20, recombinant human hyaluronidase PH20; QW, once weekly; R, randomization; SC, subcutaneous.

¹ECMD was defined as an aINCAT increase of ≥ 1 point, an I-RODS decrease of ≥ 4 points (centile metric), or grip strength decrease of ≥ 8 kPa. ²ECI was defined as clinical improvement on the parameters that the participant worsened in during run-in (≥ 4 -point increase in I-RODS and/or ≥ 8 -kPa increase in mean grip strength) or clinical improvement (≥ 1 -point decrease) in INCAT. ECI was confirmed after these criteria were met after four injections and two consecutive visits. ³The primary endpoint was assessed once 88 total relapses or events were achieved in stage B and was based on the HR for the time to first aINCAT deterioration (ie, relapse). ⁴aINCAT deterioration was defined as ≥ 1 -point increase in aINCAT compared with stage B baseline, which was confirmed at a consecutive visit after the first 1-point increase in aINCAT or not confirmed for participants with ≥ 2 -point increase in aINCAT compared with stage B baseline.

Conclusions: ADHERE demonstrated effectiveness of efgartigimod PH20 SC in reducing relapse risk. The safety profile of efgartigimod PH20 SC was similar between ADHERE and ADHERE+ and was consistent with the previously demonstrated safety profile of efgartigimod.

1. Van den Bergh PYK, et al. *Eur J Neurol*. 2010.

The patient journey in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD): Results from cross-sectional patient and physician surveys

Friedemann Paul¹, Sofia Zappacosta², Silvia Narduzzi³, Meheni Khellaf⁴, Mia Unsworth⁵, Emily Trenholm⁵, Michael Levy⁶

¹Department of Clinical Neuroimmunology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²UCB, Bulle, Schweiz;

³UCB, Breda, Netherlands; ⁴UCB, Brussels, Belgium; ⁵Adelphi Real World, Bollington, Cheshire, United Kingdom; ⁶Department of Neurology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, United States

Background: MOGAD is an autoimmune rare disease of the central nervous system, with no approved treatment. Patient journey insights are limited.

Objectives: Describe the myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) patient journey to diagnosis.

Methods: The Adelphi MOGAD Disease Specific Program™ collected real world data from neurologists and their patients through cross-sectional surveys (June to November 2022) across France, Germany, Spain, Italy, the UK and the USA. Neurologists managing ≥1 patients with MOGAD completed a patient record form (PRF) for each patient (≤10 patients). Following informed consent, patients with completed PRFs were invited to fill in a patient self-completion form (PSC). Patients ≥18 years diagnosed with MOGAD were included.

Results: Overall, 74 physicians completed 268 PRFs, with 66 patients completing PSCs. The PRF data showed patients had a median age of 36 years; most were White (85%) and female (65%). Roughly half (136/268, 51%) visited a neurologist as first point of contact because of initial MOGAD symptoms, which were most often optic (182/268, 68%) and/or myelitic (175/268, 65%). Subsequently, 64% (172/268) of patients initially received an alternative diagnosis that was later attributed to MOGAD, most commonly optic neuritis, transverse myelitis or multiple sclerosis. Physician-reported median time from alternative diagnosis to MOGAD diagnosis was 31 days and from first consultation to MOGAD diagnosis was 42 days. Physicians also reported that all patients underwent a MOG antibody test to aid MOGAD diagnosis. Negative serology for AQP4 antibodies was the most common prompt (165/268, 62%) for a MOGAD antibody test. Nearly all patients were ultimately diagnosed by a neurologist (262/268, 98%).

Conclusions: Almost 2/3 of patients initially received an alternative diagnosis that was later attributed to MOGAD, suggesting suboptimal early disease management. Better MOGAD symptom awareness may help to improve the diagnosis pathway and support patient outcomes. Analysis funded by UCB.

W-170

A hit hard and early treatment strategy is associated with favourable clinical outcomes in a multicenter CIDP cohort

Paula Quint¹, Christina B. Schroeter¹, Felix Kohle², Menekse Öztürk¹, Andreas Meisel^{3,4}, Giuliano Tamburrino², Anne-Kathrin Mausberg^{5,6}, Fabian Szezanowski^{5,6}, Katinka Fischer¹, Christopher Nelke¹, Saskia Räuber¹, Jan Voth¹, Lars Masanneck¹, Alice Willison¹, Anna Vogelsang¹, Michael Schroeter², Hans-Peter Hartung^{1,7,8}, Marc Pawlitzki¹, Stefanie Schreiber^{1,9,10,11}, Mark Stettner⁵, Uwe Maus¹², Sven G. Meuth¹, Frauke Stascheit^{4,13}, Tobias Ruck¹

¹Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Uniklinik Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland;

³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology and Experimental Neurology, Berlin, Deutschland; ⁴Charité -

Universitätsmedizin Berlin, Neuroscience Clinical Research Center, Berlin, Deutschland; ⁵Uniklinik Essen, Klinik für Neurologie,

Essen, Deutschland; ⁶Universität Duisburg-Essen, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen,

Deutschland; ⁷University of Sydney, Brain and Mind Center, Sydney, Australia; ⁸Palacky University Olomouc, Department

of Neurology, Olomouc, Czech Republic; ⁹Otto-von-Guericke Universität, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland;

¹⁰German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Magdeburg, Deutschland; ¹¹Otto-von-Guericke Universität,

Center for Behavioral Brain Sciences (CBBS), Magdeburg, Deutschland; ¹²Uniklinik Düsseldorf, Klinik für Orthopädie und

Unfallchirurgie, Düsseldorf, Deutschland; ¹³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie und experimentelle Neurologie, Berlin, Deutschland

Background: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an inflammatory disease affecting the peripheral nerves and the most frequent autoimmune polyneuropathy.

Objectives: Given the lack of established biomarkers or risk factors for the development of CIDP and patients' treatment response, this research effort seeks to identify potential clinical factors that may influence disease progression and overall treatment efficacy.

Question: Are there any potential risk factors that might influence the disease progression and overall treatment success in CIDP patients?

Methods: In this multicenter, retrospective analysis, we have screened 216 CIDP patients who presented to the University Hospitals in Düsseldorf, Berlin, Cologne, Essen and Magdeburg between 2018 and 2022. We utilized the respective hospital information system and examined baseline data with clinical examination, medical letters, laboratory results, antibody status, nerve conduction studies, imaging and biopsy findings. Aside from clinical baseline data, we analyzed treatment outcomes using the Standard of Care (SOC) definition, as well as a comparison of an early (within the first 12 months after manifestation) versus late (more than 12 months after manifestation) onset of therapy.

Results: In terms of treatment, most patients received intravenous immunoglobulin (56%) or prednisolone (37%) as their first therapy. Patients who started their initial treatment later experienced a worsening disease course, as reflected by a significant deterioration in their Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) arm and leg disability score. SOC-refractory patients had worse clinical outcomes than SOC-responders. Risk factors for SOC-refractory status included switching to a second immunomodulatory therapy, the presence of fatigue as a symptom and alcohol dependence.

Conclusions: Timely diagnosis, prompt initiation of treatment and careful monitoring of treatment response are essential for the prevention of long-term disability in CIDP and suggest a "hit hard and early" treatment paradigm.

Häufigkeit und Auswirkungen von end-of-dose-Phänomenen bei Patienten unter Therapie mit Ofatumumab

Pia Winter¹, Johanna Wagner-Dörr¹, Anna Mück¹, Dominik Ebert¹, Marc Pawlitzki², Hagen Huttner¹, Martin B. T. Jünemann¹, Steffen Pfeuffer¹

¹Universitätsklinikum Gießen, Gießen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Duesseldorf, Duesseldorf, Deutschland

Hintergrund: Der gegen das Oberflächenantigen CD20 gerichtete Antikörper Ofatumumab führt nach seiner Anwendung zu einer raschen und anhaltenden Depletion von B-Zellen und wurde aufgrund seiner Überlegenheit gegenüber Teriflunomid in den ASCLEPIOS-Studien zur Behandlung der aktiven Multiplen Sklerose zugelassen. Die Anwendung erfolgt als monatliche subkutane Injektion durch den Patienten und kann unabhängig von medizinischem Fachpersonal durchgeführt werden. Im Rahmen der Anwendung monoklonaler Antikörper wurden in der Vergangenheit bereits end-of-dose (EOD)-Phänomene beschrieben, wobei diese weiterhin schlecht verstanden sind. In jedem Falle gehen EOD mit einer relevanten Einschränkung der Lebensqualität (QoL) einher.

Ziele: Die Häufigkeit und das Wesen von EOD bei klinisch sonst stabilen Patienten unter Therapie mit Ofatumumab zu beschreiben und den Einfluss dieser EOD auf die körperliche und psychische Funktion des Patienten zu untersuchen.

Fragestellung: Treten unter Ofatumumab EOD auf und wenn ja, wie beeinflussen Sie Funktionszustand und Lebensqualität?

Methoden: In dieser monozentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie wurden Patienten unter Therapie mit Ofatumumab, die die Therapie seit mindestens sechs Monaten erhalten und welche hierunter nach üblichen klinischen Kriterien als stabil gewertet wurden eingeschlossen. Alle solche Patienten am Universitätsklinikum Gießen wurden in Hinblick auf das Vorliegen von EOD mittels eines im Rahmen vorheriger Studien bereits benutzten Questionnaires befragt. Die Patienten wurden zudem in den Tagen unmittelbar vor der nächsten anstehenden Injektion sowie im Rahmen des übernächsten Therapiezyklus in den Tagen unmittelbar nach Injektion untersucht. Neben der neuropsychologischen und körperlichen Testung erfolgten zudem Blutuntersuchungen zur Quantifizierung des zellulären Immunstatus an den jeweiligen Tagen.

Ergebnisse: Stand März 2024 wurden 103 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hiervon litten 35 Patienten (34%) an EOD. Am häufigsten wurde eine Zunahme der Fatigue (27%), kognitive Einbußen (19%) sowie Gangstörungen (16%) beschrieben. Das Vorhandensein von EOD war mit höherer Behinderung bei Baseline, längerer Krankheitsdauer und höherem Alter assoziiert in der Zwischenanalyse. Patienten mit EOD zeigten zudem schlechte Leistungen in Teilen der neuropsychologischen Testbatterie und berichteten darüber hinaus über eine relevante Einschränkung der QoL.

Schlussfolgerungen: In dieser Kohorte treten bei einem relevanten Teil der Patienten EOD auf und diese EOD beeinträchtigen signifikant die Lebensqualität und den Funktionszustand der Patienten. Patienten sollten entsprechend auf das Auftreten von EOD gescreent werden. Inwiefern EOD den langfristigen Krankheitsverlauf beeinflussen, wird Gegenstand künftiger Untersuchungen sein.

W-181

Assoziation von Virusinfektionen und antiviralen Impfungen mit Anti-NMDA-Rezeptor- und anderen AutoimmunenzephalitidenSarah Schott¹, Jakob Kreye¹¹Klinik für Pädiatrie m.S. Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Autoimmunenzephalitiden (AIE) umfassen verschiedene Formen von neurologischen Erkrankungen, die jeweils durch Antigen-spezifische Autoantikörper gekennzeichnet sind. Während die Mechanismen der autoantikörpervermittelten neuronalen Funktionsstörungen zunehmend besser verstanden werden, ist über die Prinzipien und immunologischen Auslöser der Autoantikörperproduktion weniger bekannt. Zahlreiche Studien haben über Virusinfektionen und antivirale Impfungen berichtet, die einer AIE vorausgehen, insbesondere über die Kombination von Herpes-Simplex-Virus (HSV)-Enzephalitis vor Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (NMDAR-E). Jedoch fehlt bisher ein Überblick über deren Charakteristika und Häufigkeiten.

Ziele: Das Ziel dieser systematischen Literaturanalyse ist es, die Häufigkeiten von viralen Infektionen und antiviralen Impfungen, die im zeitlichen Zusammenhang vor einer Autoimmunenzephalitis berichtet wurden, zu bestimmen.

Fragestellung:

I. Wie häufig gehen welche viralen Infektionen oder antiviralen Impfungen einzelnen Formen der AIE voraus?

II. Unterscheidet sich die Frequenz von HSV-Enzephalitiden unter den viralen Enzephalitiden, die einer NMDAR-E vorausgehen, von der Frequenz von HSV-Enzephalitiden unter allen viralen Enzephalitiden im Allgemeinen?

Methoden: Wir führten eine systematische PubMed-Literatursuche mit Suchbegriffen für zehn häufige Formen der AIE durch. Die Artikel wurden gemäß PRISMA-Richtlinien selektiert, und alle Fälle inkludiert, bei denen sowohl der Nachweis der entsprechenden antineuronalen Antikörper im Serum oder Liquor als auch eine akute Virusinfektion, eine Virusreaktivierung oder eine Impfung gegen einen viralen Erreger in zeitlicher Assoziation nachgewiesen wurden. Für den Vergleich der HSV-Frequenz aus unserer Kohorte mit der allgemeinen Population analysierten wir Daten aus 23 internationalen epidemiologischen Studien über virale Enzephalitiden.

Ergebnisse: Berichtete Virus-AIE-Assoziationen umfassten Fälle mit vorangegangener Infektion (88,4 %) oder Impfung (11,6 %). Die häufigste Kombination war die HSV-Enzephalitis (HSE) mit anschließender NMDAR-E, die die kumulative Häufigkeit aller anderen Kombinationen übertraf. Patienten mit NMDAR-E nach HSE waren zu 50,4 % weiblich und hatten ein medianes Alter von 11,5 Jahren, mit einem medianen Krankheitsbeginn 4 Wochen nach der Infektion. HSV war auch der häufigste virale Enzephalitis-Erreger in 15 von 23 der internationalen epidemiologischen Studien. Allerdings war die HSV-Frequenz in jeder einzelnen Studie und in ihrer Gesamtheit (34,7% von 28230 viralen Enzephalitisfällen) niedriger als in einer alters- und geografisch angepassten Kontrollgruppe aus den hier gesammelten Fällen von NMDAR-E nach zentraler HSV-Infektion (81,3% von 416 NMDAR-E-Fällen, $p < 0.0001$).

Schlussfolgerungen: Die Literaturrecherche ergab eine Vielzahl unterschiedlicher Kombinationen aus Virusinfektionen oder antiviralen Impfungen mit verschiedenen Formen der AIE. Die Kombination von HSE mit NMDAR-E trat häufiger auf als alle anderen Kombinationen und signifikant häufiger als die HSE innerhalb aller viralen Enzephalitiden. Diese Befunde könnten auf das Vorhandensein eines zugrundeliegenden, spezifischen pathomechanistischen Prinzips hindeuten. Unsere Ergebnisse regen weitere Untersuchungen an, um Biomarker zu identifizieren, die das Risiko der Entwicklung einer NMDAR-E nach einer HSE vorhersagen können.

Komorbidität und Klinik der Late-onset Multiple Sklerose, eine monozentrische Studie

Eisele Katharina¹, Andy Bergmann¹, Felix Hartmann¹, Sophia Groetzner¹, Ju Won Chae¹, Maria Seipelt¹

¹UKGM Marburg, Marburg, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose ist eine chronische Erkrankung, die häufig junge Menschen befällt. Trotz erheblicher Fortschritte in Therapie und Management bleibt sie eine unheilbare chronische Erkrankung. Selten tritt MS im hohen Alter auf, und diese Late-Onset-MS weisen im Vergleich zu Early-Onset-MS einige unterschiedliche Charakteristika auf. In den letzten Jahren haben weltweite Studien versucht, das Auftreten und die Auswirkungen von Komorbiditäten bei MS-Patienten zu charakterisieren. Es zeigte sich unter anderem eine verstärkte klinische Beeinträchtigung und eine verfrühte Mortalität bei gleichzeitig bestehenden Komorbiditäten.

Ziele: Untersuchung der Komorbiditäten und deren mögliche Auswirkungen bei Patienten mit Late-Onset MS.

Fragestellung: Inwieweit treten Komorbiditäten bei Late-Onset MS im Vergleich zu Early-Onset MS auf?

Methode: Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte monozentrisch in der Hochschulambulanz der Universitätsklinik Marburg. Insgesamt wurden 124 Patienten für die Studie gewonnen. Die Datensammlung basierte auf einem Fragebogen, klinischen Untersuchungen und drei Koordinationstests: dem 9-Hole Peg Test, dem Symbol Digit Modalities Test (SDMT) und dem Timed 25-Foot Walk Test.

Die Studienpopulation wurde anhand des Alters bei der Erstdiagnose sowie des aktuellen Alters in drei Untergruppen unterteilt: 60 Teilnehmer fielen in die Kategorie Early-Onset-Young (Alter unter 45 Jahre), 44 Teilnehmer in die Kategorie Early-Onset-Old (Diagnosealter unter 45 Jahre, aktuelles Alter über 45 Jahre) und 18 Teilnehmer in die Kategorie Late-Onset (Erstdiagnose und aktuelles Alter über 45 Jahre).

Ergebnisse: Bei Patienten ohne Komorbiditäten waren die EDSS-Werte in der Gruppe der Early-Onset-Old signifikant höher als in den Gruppen Early-Onset-Young und Late-Onset (Chi-Quadrat: 7,43; P-Wert: 0,024). Bei Vorhandensein genau einer Komorbidität unterschieden sich die Late-Onset und Early-Onset-Old-Gruppen nicht signifikant (P-Wert: 0,84), während zwischen Early-Onset-Old und Early-Onset-Young signifikante Unterschiede bestanden (P-Wert: 0,0136).

Bei mehr als zwei Komorbiditäten gab es zwischen allen drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der EDSS-Werte (Chi-Quadrat: 3,5737; P-Wert: 0,1675). Im 9-Hole Peg Test zeigten sich ohne Komorbiditäten in der Early-Onset-Old-Gruppe signifikant schlechtere Werte als in den anderen beiden Gruppen (Chi-Quadrat: 7,10; P-Wert: 0,028). Bei einem oder mehr als zwei Komorbiditäten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Chi-Quadrat: 5,68; P-Wert: 0,058 bzw. Chi-Quadrat: 2,2; P-Wert: 0,3329).

Im Symbol Digit Modalities Test (SDMT) wurden ebenfalls bei fehlenden Komorbiditäten signifikant schlechtere Werte für die Early-Onset-Old-Gruppe im Vergleich zu den Early-Onset-Young und Late-Onset-Gruppen festgestellt (Chi-Quadrat: 6,07; P-Wert: 0,0479). Bei einer Komorbidität (Chi-Quadrat: 5,13; P-Wert: 0,076) und bei mehr als zwei Komorbiditäten (Chi-Quadrat: 3,16; P-Wert: 0,221) ergaben sich keine signifikanten Differenzen.

Schlussfolgerung: In dieser Studie konnten wir zeigen, dass bei Patienten ohne Komorbiditäten die klinische Beeinträchtigung in Relation zur Dauer der Erkrankung zu beobachten war: die Gruppe mit Early-Onset-Old war am stärksten betroffen, während die Gruppen Late-Onset und Early-Onset-Young vergleichsweise besser abschnitten.

Interessanterweise ergab sich bereits bei Vorliegen einer einzigen Komorbidität kein Unterschied mehr zwischen den Early-Onset-Old-Patienten, mit bereits langjähriger Erkrankung, und den Late-Onset-Patienten, die eine relativ kurze Krankheitsdauer aufwiesen. Dies könnte darauf hindeuten, dass Late-Onset-MS-Patienten bei Vorliegen von Komorbiditäten schneller einen Verlust der körperlichen Funktion erfahren als Patienten ohne Komorbiditäten. Diese Hypothese wird derzeit in einer Registerstudie weiterführend untersucht.

W-207

Inflammatory neuropathy with evidence of anti-GQ1b antibodies in angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL)

Antonia Kleeberg¹, Gregor Bauer¹, Erik Jung¹, Jan Christoph Purrucker¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik, Heidelberg, Deutschland

Background: Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) is associated with a wide spectrum of immune disorders which sometimes appear even before the lymphoma is clinically apparent. It is a rare but important differential diagnosis in neuroinflammatory disorders. Here we report the case of a patient with pre-existing AITL who developed a rapidly progressive tetraparesis.

Case report: The 66-year-old male patient was referred to us suspected of having Guillain-Barré syndrome (GBS) after he had had a subacute onset of a painful rapidly progressive tetraparesis with hyporeflexia two weeks ago. The cerebrospinal fluid (CSF) analysis showed lymphocytic pleocytosis (11 cells/ μ l) with normal protein; oligoclonal bands were positive (pattern 4, indicative of a systemic inflammatory response, as well as pattern 5, indicative of systemic gammopathy). Electroneurography showed a severe sensorimotor polyneuropathy which could not be classified into an axonal or demyelinating form due to its severity.

Electromyography revealed both chronic and florid denervation. Nerve sonography supported an inflammatory polyneuropathy whilst signs of neurolymphomatosis were absent. A cranial/spinal MRI were unremarkable. A CT examination of neck/thorax/abdomen/pelvis showed progression of the patient's known lymphoma. As paraproteinemia had been suspected from the CSF analysis, we supplemented serum and urine electrophoretic studies. They revealed an M-spike as well as three monoclonal gammopathies (IgG type kappa, IgG type lambda, IgM type kappa). In the extended serological diagnostics, GQ1b IgM antibodies were strongly positive.

The working diagnosis was an inflammatory neuropathy with evidence of GQ1b antibodies causing GBS-like symptoms. The suspected pathomechanism connecting AITL to paraproteinemia and autoantibodies is the following: tumor follicular T-helper cells activate B cells, which turn into plasma cells and produce large amounts of (monoclonal) antibodies [1]. How GQ1b antibodies caused GBS-like symptoms in our patient remains unclear but similar cases have been published earlier [2,3]. A cortisone pulse therapy (starting on day 18 after symptom onset) as well as intravenous immunoglobulin therapy (starting on day 23 after symptom onset) improved the patient's symptoms for only a short time.

Unfortunately, the patient's general condition was too reduced to initiate an appropriate tumor-specific therapy or plasmapheresis. A targeted therapy was not possible since the lymphoma cells were negative for relevant surface markers. The patient died several weeks later.

Conclusions: In patients with newly developed polyneuropathy and a history of lymphoma, clinicians might consider early performance of immunocytological and pathological assessment of CSF as well as assessment of anti-neuronal/anti-ganglioside antibodies. If tumor-specific therapy is an option, it should be initiated as soon as possible.

This case report has been published before [4].

References:

1. De Leval et al. (2010) Advances in the understanding and management of angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Br J Haematol* 148(5):673–689.
2. Salem (2019) Chronic demyelinating polyneuropathy associated with anti-ganglioside GQ1b antibodies in peripheral T-cell lymphoma. *Arch Hematol Case Rep Rev*.
3. Carpo et al. (1998) Clinical correlate and fine specificity of anti-GQ1b antibodies in peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 155(2):186–191.
4. Kleeberg et al. (2024) Inflammatory neuropathy with evidence of anti-GQ1b antibodies in angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL): a case report. *J Neurol*.

Der Zusammenhang zwischen MS induzierter Fatigue und Biomarkern für axonalen Untergang

Maria Protopapa¹, Jana Samarin¹, Livia Steenzen¹, Muriel Schraad¹, Falk Steffen¹, Frauke Zipp¹, Vinzenz Fleischer¹, Stefan Bittner¹

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

Hintergrund: Fatigue ist eines der häufigsten Symptome bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) und kann soziale, kognitive und körperliche Auswirkungen haben. Etwa 75% der Patienten beschreiben es als ihr stärkstes behinderndes Symptom. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht vollständig verstanden. Bisherige Studien zeigen kontroverse Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Biomarker, insbesondere Zytokine, zur objektiven Bewertung von Fatigue. Einige Studien berichten über erhöhte Konzentrationen von Interferon-gamma und Tumornekrosefaktor-alpha bei MS-Patienten mit Fatigue im Vergleich zu jenen ohne Fatigue. Validierte Fragebögen wie die Fatigue-Skala für Motorik und Kognition (FSMC) dienen zur Diagnose und Kategorisierung.

Ziele und Fragestellung: In unserer Beobachtungsstudie konnten wir zeigen, dass die digitale Anwendung Elevida einen positiven Effekt auf Fatigue, gemessen am FSMC Score, hat. Aufgrund des „selbstberichteten“ Charakters von Fragebögen wären ergänzende Biomarker zur objektiven Beurteilung von Fatigue wünschenswert. Eine weitere Fragestellung unserer Studie war der Nachweis potenzieller Biomarker, die mit Fatigue in Verbindung stehen.

Methoden: In unserer Beobachtungsstudie untersuchten wir MS-Patienten mit einem FSMC-Score über 43. Die Studie verglich Patienten, die Elevida nutzten, mit solchen, die eine Psychoedukation erhielten. Zu Studienbeginn wurden Blutproben entnommen, um Biomarker zu identifizieren, die mit dem FSMC einen Zusammenhang haben, und um zu untersuchen, ob Elevida Auswirkungen auf bestimmte Biomarker hat. Mittels sensitive single-molecule assays (SiMoA) wurde Serum-Neurofilament (sNfL) bei 60 Patienten zu Beginn und bei 39 Patienten nach 12-Wochen Follow-up (12wFU) gemessen.

Ergebnisse: Bei Baseline zeigten sich zwischen den beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich FSMC-Score und sNfL. Es bestand eine positive Korrelation zwischen dem FSMC-Score (Motorik) und dem Expanded Disability Status Scale (EDSS) (Regressionskoeffizient B: 1.76 (± 0.30); 95%-KI [1.158, 2.369]; $p < 0.001$). Patienten, die Natalizumab erhielten, wiesen signifikant niedrigere FSMC-Scores im Vergleich zu den anderen Therapiegruppen auf, adjustiert für EDSS, Alter, Krankheitsdauer und Geschlecht (Regressionskoeffizient B: -8.744 (± 3.1); 95%-KI [-14.95, -2.53]; $p = 0.006$). Zudem konnte eine Verbesserung nach 12wFU in der Elevida-Gruppe im Vergleich zur Psychoedukationsgruppe beobachtet werden (Elevida: wiederholte Messungen ANOVA: $F(1,33) = 12.16$; $p = 0.001$; Psychoedukation: wiederholte Messungen ANOVA: $F(1,42) = 0.020$; $p = 0.889$). Unsere aktuellen Daten zeigen keine Korrelation zwischen sNfL und FSMC bei Baseline (Pearson-Korrelation = -0.024; $p = 0.855$). Weder bei Baseline (Elevida: 0.7 ± 0.3 ; Psychoedukation: 0.95 ± 0.9 ; $p = 0.18$) noch im 12-Wochen-Follow-up (Elevida: 0.7 ± 0.3 ; Psychoedukation: 0.96 ± 0.29 ; $p = 0.18$) zeigten sich signifikante Unterschiede bei sNfL zwischen den beiden Gruppen. Eine Mixed-ANOVA-Analyse zeigte keinen Effekt von Elevida auf den sNfL-Wert nach 12 Wochen ($F(1,31) = 0.070$, $p = 0.793$).

Schlussfolgerungen: Die Studienkohorte bestand aus MS-Patienten mit schwerer Fatigue. Wir konnten einen Zusammenhang zwischen Fatigue, Krankheitsaktivität, sowie immunmodulierender Therapie zeigen. Es zeigten sich positive Ergebnisse für Elevida als mögliche Therapieoption bei Fatigue hin. Unsere vorläufigen Analysen bezüglich Biomarker zeigen keine Korrelation zwischen FSMC und sNfL, sowie keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen 12wFU nach Elevida bzw. Psychoedukation. Weitere Analysen zur Identifizierung von Biomarkern, die möglicherweise mit Fatigue zusammenhängen, stehen aus und werden bei der DGN präsentiert.

W-222

Myositis-Antikörper: Willst du was gelten, mach dich selten?

Benedict Kleiser¹, David Hoffmann¹, Markus Kowarik², Evelyn Dubois², Marcel Armbruster², Alexander Maximilian Grimm¹, Justus Marquetand^{1,3,4,5}

¹Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Epileptologie, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ²Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurovaskuläre Erkrankungen, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ³Abteilung Neuronale Dynamik und Magnetenzephalographie, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Universität Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁴MEG Zentrum, Tübingen, Deutschland; ⁵Institut für Modellierung und Simulation Biomechanischer Systeme, Stuttgart, Deutschland

Hintergrund: Autoantikörper, die gegen nukleäre und zytoplasmatische Strukturen von Muskelzellen gerichtet sind, werden im klinischen Alltag häufig unter dem Begriff der Myositis-Antikörper (Myositis-spezifische Antikörper und Myositis-assoziierte Antikörper) zusammengefasst. Hierbei besteht eine Divergenz zwischen deren teilweise publizierten diagnostischen Nutzen und die Häufigkeit inkl. Sensitivität und Spezifität in der klinischen Realität.

Ziele: Untersuchung der Häufigkeit, Sensitivität und Spezifität von Myositis-Antikörpern in der klinischen Realität.

Fragestellung: Sind Myositis-Antikörpern sensitiv und spezifisch für Myositiden?

Methoden: Retrospektive Datenanalyse von 878 Myositis-Antikörper-Line Blots (Euroline Myositis Profile 3, Euroimmun) der letzten 7 Jahre (02/2016-07/2023) des Universitätsklinikums Tübingen. Nach Assoziation der jeweiligen semiquantitativen Line Blots (Mi2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52 für IgG) zu individuellen Patienten erfolgte die Zuordnung zu der jeweiligen Diagnose, welche in eine von 19 Diagnosegruppen eingeordnet wurde. Anschließend wurden die Diagnosegruppen Polymyositis, Dermatomyositis, Einschlusskörperchenmyositis, nekrotisierende Myopathie, Overlap-Myositis, weitere oder unklare Myositiden und Kollagenosen den anderen Diagnosegruppen wie Myopathie, Muskeldystrophie, Dystonie oder Polyneuropathie gegenübergestellt.

Für die weitere Auswertung wurde jeweils nur der erste durchgeführte Line Blot eingeschlossen. Testwiederholungen sowie Bestimmungen ohne ersichtliche primär neurologische Fragestellung (z. B. bei Patienten mit führender Diagnose ARDS bei COVID-19).

Ergebnisse: Von 727 eingeschlossenen Line Blots konnten 84 einer Diagnosegruppe im Zusammenhang mit Myositis zugeordnet werden. Während einzelne Antikörper bei Patienten mit einer Myositis assoziierten Diagnose selten sind (1,2% bis 14,3% je nach Antikörper), liegt in 52,4% ein positives Testergebnis bei mindestens einem Antikörper im getesteten Line-Blot vor.

In der Gruppe ohne Myositis assoziierte Diagnose zeigen immerhin 14,6% mindestens einen positiven Antikörper (Spezifität 85,4%), wobei einzelne Antikörper auch falsch positiv sein können (0,0% bis 2,5% je nach Antikörper).

Schlussfolgerungen: Die Bestimmung von Myositis-Antikörpern führt bei vorliegender Myositis assoziierter Diagnose nur in rund der Hälfte der Fälle zu einem positiven Ergebnis, wobei dagegen bei Fehlen einer entsprechenden Diagnose rund jeder siebte Test für mindestens einen Antikörper falsch positiv ist. Daher erscheinen die Myositis-Antikörper im Sinne eines primäres Screening-Tests ungeeignet, obschon sie möglicherweise als Baustein in der Diagnosezuordnung hilfreich sein können.

Real-World Evidence on Application of Extended Interval Dosing for Intravenously Administered Natalizumab: A Prescription Sales Data Analysis from 2019 to 2023

Ann-Sophie Stratil¹, Steffeni Papukchieva¹, Nils Henning-Neß², Benjamin Friedrich¹

¹Temedica GmbH, München, Deutschland; ²Hexal AG, Holzkirchen, Deutschland

Background: Existing evidence indicates that extending the dosing interval for intravenously administered natalizumab from 4 weeks to 6 weeks yields comparable efficacy and safety outcomes for patients with multiple sclerosis (MS).

Objectives: This study aimed to assess whether physicians in Germany already apply the extended interval dosing and what characteristics define patients who opt for the respective interval.

Methods: The study utilized longitudinal, patient-level retail pharmacy dispensing data derived from statutory health insurance prescriptions spanning from January 2019 to September 2023. The dataset encompassed approximately 44% of community pharmacies across Germany. The analysis focused on all prescriptions for natalizumab intended for intravenous administration, identified by their pharmaceutical central number (PZN), for adult patients who had received at least three such prescriptions. Patients with multiple prescriptions redeemed on the same day were excluded from the analysis. Dosing intervals were approximated using the time since the last prescription, calculated as the difference between consecutive prescription sales dates. These intervals were categorized into groups, namely <4 weeks, 4 weeks, 5 weeks, 6 weeks, and >6 weeks since the last prescription, with a buffer of +/-3 days.

Results: 67,628 prescriptions from 2,873 patients were analysed. Between 2019 to 2023, the share of prescriptions redeemed in 6-week intervals increased from 11.9% to 24.2% (+12.3 percentage points), while the share of prescriptions redeemed in 4-week intervals decreased from 41.6% to 27.7% (-13.9 percentage points) (Figure 1).

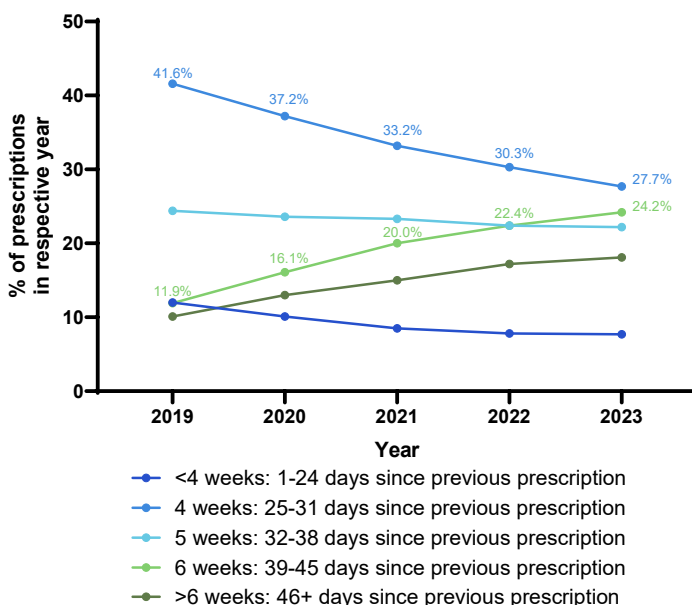


Figure 1. Shift in proportion of prescriptions in respective intervals.

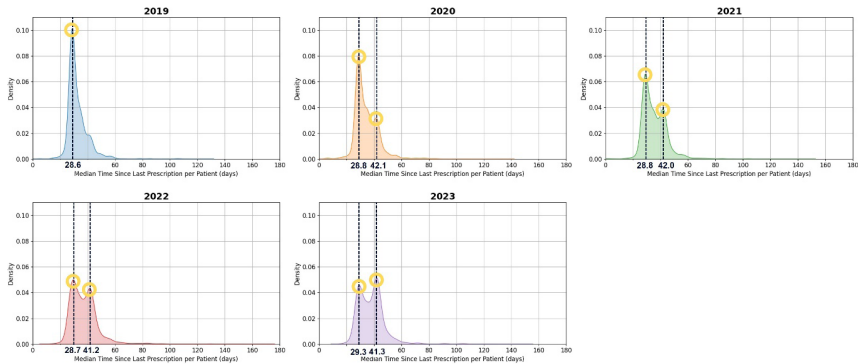


Figure 2. Density plots based on kernel density estimation (KDE) of median time since last prescription per patient for each calendar year. Vertical lines and circles indicate the median times since last prescription per patients with the highest density for each distribution.

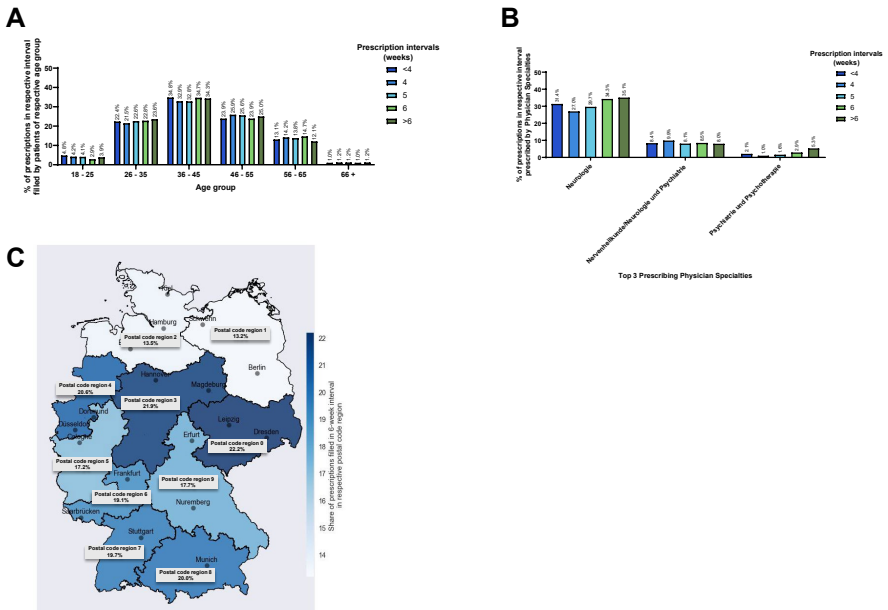


Figure 3. Distribution of age groups, physician specialty and region of prescriptions in respective intervals for complete observation period 2019-2023.

(A) Proportion of prescriptions per respective interval that were filled by patients of respective age groups. (B) Proportion of prescriptions per respective interval that were issued by Top 3 prescribing physician specialties. (C) Proportion of prescriptions per 1-digit postal code region of dispensing pharmacy that were filled in 4- and 6-week intervals.

Density plots using kernel density estimation (KDE) of median time since last prescription per patient revealed a distinct shift towards prescriptions redeemed in 6-week intervals from 2019 to 2023 (Figure 2). There was no discernible difference in distribution of patient age groups between prescriptions redeemed in different intervals (Figure 3A).

Notably, neurologists issued a higher proportion of prescriptions redeemed in 6-week intervals (34.3%) than in 4-week intervals (27.0%), whereas no significant differences were observed among other specialties (Figure 3B). The highest proportion of prescriptions redeemed in 6-week intervals was found in postal code region 0 (22.2%) (Figure 3C).

Conclusions: Real-world evidence showed a distinct shift from the 4-weekly to the extended 6-weekly interval dosing for intravenously administered natalizumab between 2019 and 2023. Application of the 6-week extended interval dosing was more frequent in central compared to northern Germany and among neurologists compared to other physician specialties.

W-234

Neue Wege in der Diagnostik von immunvermittelten Neuropathien: Identifizierung prognostischer Marker und Therapieansätze

Milan S. Vosko¹, Achim Berthele¹, Bernhard Hemmer¹, Ali Afzali^{1,2}

¹Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland; ²Technische Universität München School of Medicine, Institut für Experimentelle Neuroimmunologie, München, Deutschland

Hintergrund: Dysimmune Neuropathien umfassen eine heterogene Gruppe von immunvermittelten Erkrankungen des peripheren Nervensystems mit weitreichenden Auswirkungen auf Alltagskompetenzen und die Erwerbsfähigkeit. Eine frühzeitige Unterscheidung zwischen akuten (aiPNP) und chronischen Verlaufsformen (ciPNP) ist entscheidend für die Behandlung und Prognose.

Diese Unterscheidung gestaltet sich jedoch aufgrund des ähnlichen initialen Krankheitsbildes als herausfordernd, insbesondere in den ersten acht Wochen nach Erstmanifestation, in denen die Differenzierung zwischen aiPNPs mit Rezidiven und akut beginnenden ciPNPs unsicher ist.

Ziele: Das Ziel dieser Studie ist die Identifikation von Surrogatmarkern anhand einer Datenbank dysimmuner Neuropathien, die bereits zum Zeitpunkt der Erstmanifestation eine Vorhersage des Krankheitsverlaufs ermöglichen.

Methoden: Die vorliegende Arbeit beschreibt eine retrospektive Kohortenstudie zur Charakterisierung und Differenzierung von Patient:innen mit dysimmunen Neuropathien, die von 2007 bis 2023 in der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München behandelt wurden. Um potenzielle Surrogatmarker für den Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen zu identifizieren, wurden Regressionsmodelle unter Berücksichtigung klinischer und paraklinischer Parameter berechnet.

Ergebnisse: Von den 385 identifizierten Patient:innen erfüllten 224 die Diagnosekriterien einer aiPNP und 161 einer ciPNP. Im Vergleich zur aiPNP-Gruppe stellte die ciPNP-Gruppe ein heterogenes Kollektiv mit PNP-assoziierten Begleiterkrankungen dar (u. a. Diabetes mellitus, Alkoholabusus, MGUS, Multiples Myelom). In 26,7 % der aiPNP-Fälle traten Rezidive auf, während in der ciPNP-Gruppe 19,9 % einen akuten Krankheitsbeginn aufwiesen.

Die logistische Regressionsanalyse ergab, dass ein schwerwiegender Funktionsverlust bis hin zur invasiven Beatmung bei Erstmanifestation, eine fehlende Behandlung bei Erstmanifestation sowie ein vorausgehender Infekt vor Verschlechterung mit einem Rezidiv in der aiPNP-Gruppe assoziiert waren. Eine „rescue“-Therapie mit Plasmapherese reduzierte dagegen das Risiko eines Rezidivs. In der ciPNP-Gruppe begünstigten ein vorausgehender Infekt oder Impfung einen akuten Krankheitsbeginn. Die Dauer der Symptome vor der Erstvorstellung, das Vorliegen von Begleiterkrankungen und das initiale Ansprechen auf eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen waren mit dem Risiko für einen chronischen Verlauf assoziiert.

Schlussfolgerungen: Die Studie verdeutlicht die diagnostischen Herausforderungen und die Notwendigkeit einer früh- en Identifikation des Krankheitsverlaufs bei dysimmunen Neuropathien. Die Ergebnisse der Regressionsanalysen deuten darauf hin, dass Begleiterkrankungen, die initiale Art und das Ansprechen auf die Behandlung als Surrogatmarker für den Krankheitsverlauf und zur Unterscheidung der Verlaufsformen beitragen können.

W-237

Auf dem Weg zu personalisierten Behandlungsstrategien: Serum-Neurofilament-Leichtketten als Surrogatmarker für den Krankheitsverlauf axonaler Immunneuropathien

Ali Afzali^{1,2}, Milan S. Vosko¹, Achim Berthele¹, Emily Feneberg¹, Bernhard Hemmer¹

¹Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München School of Medicine, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²Technische Universität München School of Medicine, Institut für Experimentelle Neuroimmunologie, München, Deutschland

Hintergrund: Immunvermittelte Polyneuropathien umfassen ein heterogenes Krankheitsbild mit variabler klinischer Präsentation und Krankheitsverlauf. Die Identifizierung robuster prognostischer Marker zu Beginn der Erkrankung bleibt ein wichtiges ungelöstes Problem in der klinischen Praxis. Trotz zahlreicher Studien bleibt die Vorhersage des Krankheitsverlaufs eine Herausforderung. Neurofilament-Leichtketten (NfL) sind vielversprechende Biomarker für neuronale Schädigungen, aber ihre Rolle bei Immunneuropathien wurde bisher nur begrenzt untersucht.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, NfL als prädiktiven Marker für Immunneuropathien im Rahmen einer Risikostratifizierung zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs zu untersuchen.

Methoden: In dieser retrospektiven Querschnittsstudie wurden Serum- und Liquorproben von Patient:innen mit immunvermittelten Polyneuropathien aus der Biobank der Neurologischen Klinik und Poliklinik des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München untersucht, die zum Zeitpunkt Nervenwasseruntersuchung im Rahmen der Erstmanifestation erhoben wurden. Die Patient:innen wurden basierend auf der zugrunde liegenden Pathophysiologie (demyelinisierend vs. axonal) und dem Krankheitsverlauf (akut vs. chronisch) unterteilt. Die ermittelten NfL-Konzentrationen wurden mit verschiedenen klinischen Parametern korreliert, darunter dem modifizierten Erasmus GBS Outcome Score (F-Score) und der Krankenhausverweildauer.

Ergebnisse: Patient:innen mit einer axonalen Variante einer akuten Immunneuropathie (AIAP) wiesen signifikant höhere Serum-NfL-Werte auf als andere Varianten. Serum-NfL-Werte innerhalb der AIAP-Gruppe korrelierten positiv mit dem F-Score und der Krankenhausverweildauer. Für beide unabhängigen Variablen konnte eine Assoziation zum Serum-NfL in multivariaten linearen Regressionsanalysen bestätigt werden. In einer ROC-Analyse konnte ein Cut-off-Wert von 351 pg/ml identifiziert werden, der mit einer Sensitivität von 40 % und einer Spezifität von 81,8 % einen F-Score > 3 bei AIAP vorhersagte. AIAP Patient:innen mit einem Serum-NfL-Wert über diesem Cut-off waren im Median 15 Tage länger hospitalisiert.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung von Serum-NfL-Werten als prädiktive Marker für den Krankheitsverlauf bei axonalen Immunneuropathien. Sie ergänzen bestehende Prognosemodelle und geben Hinweise auf Strategien zur frühen Risikostratifizierung. Zukünftige longitudinale Studien sind erforderlich, um unsere Beobachtungen zu validieren und die Nützlichkeit der Serum-NfL-Werte als langfristige Biomarker nach dem Krankenhausaufenthalt zu bewerten. Die Integration der Serum-NfL-Bestimmung in die routinemäßige klinische Praxis könnte die frühzeitige Identifizierung von Hochrisikopatienten erleichtern und die Entwicklung personalisierter Behandlungsstrategien unterstützen.

Die progredienten MS-Formen sind durch ein Wiederauftreten von Monozyten mit potenziell antiinflammatorischen Eigenschaften im Liquor charakterisiert

Frederike Riethues¹, Anna-Lena Börsch¹, Andreas Schulte-Mecklenbeck¹, Michael Heming¹, I-Na Lu¹, Louisa Müller-Miny¹, Heinz Wiendl, Catharina Groß¹, Gerd Meyer zu Hörste¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinikum für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Das pathophysiologische Verständnis der Progression unabhängig von klinischen Schüben bei Multipler Sklerose (MS) ist nach wie vor limitiert, sodass kaum therapeutische Optionen existieren. Während bei der schubförmig remittierenden MS (RRMS) entzündliche Prozesse dominieren, sind bei der sekundär progredienten MS (SPMS) und der primär progredienten MS (PPMS) sich perpetuierende neurodegenerative Prozesse von größerer Bedeutung.

Ziele: Die Untersuchung der zellulären und transkriptionellen Unterschiede der RRMS und den progredienten Formen der MS (PMS) im Liquor soll hier dazu beitragen, sich weiter der Pathophysiologie und somit möglichen therapeutischen Optionen zu nähern.

Fragestellung: Lassen sich mittels Durchflusszytometrie und transkriptioneller Analyse (*scRNA-seq*) distinkte zelluläre und/oder transkriptionelle Muster zwischen den verschiedenen Krankheitsformen im Liquor erkennen?

Methoden: Zunächst untersuchten wir zelluläre Veränderungen im Liquor mittels retrospektiver durchflusszytometrischer Analyse von 77 Kontrollpatienten ohne entzündliche ZNS-Erkrankung, 174 RRMS- und 50 SPMS-Patienten. Anschließend führten wir eine transkriptionelle Analyse (*scRNA-seq*) an einer neuen Kohorte von sechs SPMS/PPMS-Proben durch und verglichen unsere Ergebnisse mit Daten von RRMS- und Kontrollpatienten.

Ergebnisse: Der direkte Vergleich der zellulären Veränderungen zwischen RRMS und PMS ergab einen Anstieg der Plasmazellen, B-Zellen, T-Zellen und der Gesamtzellzahl bei RRMS. Diese Beobachtung sind konkordant mit zuvor identifizierten pan-neuroinflammatorischen Markern von entzündlichen ZNS-Erkrankungen [1]. Das Wiederauftreten von Monozyten charakterisierte den Übergang in eine progressive MS-Form. Mittels *scRNA-seq* charakterisierten wir diese Monozyten als border-associated macrophages (BAM) und identifizierten gemeinsame Merkmale dieser mit *TREM2*-/*APOE*-abhängigen disease-associated microglia/macrophages (DAM).

Schlussfolgerungen: Unsere Daten unterstützen das Vorherrschen neurodegenerativer Prozesse bei der PMS. *TREM2*-/*APOE*-abhängige DAM sind von der Alzheimer-Krankheit bekannt. Ihnen wird ein progressionsverlangsamender Effekt zugeschrieben [2]. Die Expression von *TREM2* in Mikroglia reguliert proinflammatorischer Signalwege herunter [3] und trägt zur Phagozytose von Myelinresten bei, wodurch die Neuroinflammation vermindert und Remyelinisierung gefördert wird [4]. Somit könnte die Identifizierung von *TREM2*-abhängigem DAM bei PMS ein potenzielles therapeutisches Ziel darstellen.

Referenzen:

1. Gross, C.C., et al., Classification of neurological diseases using multi-dimensional CSF analysis. *Brain*, 2021. 144(9): p. 2625-2634.
2. Morenas-Rodriguez, E., et al., Soluble TREM2 in CSF and its association with other biomarkers and cognition in autosomal-dominant Alzheimer's disease: a longitudinal observational study. *Lancet Neurol*, 2022. 21(4): p. 329-341.
3. Li, C., et al., TREM2 inhibits inflammatory responses in mouse microglia by suppressing the PI3K/NF-kappaB signaling. *Cell Biol Int*, 2019. 43(4): p. 360-372.
4. Wang, Y., et al., TREM2-dependent microglial function is essential for remyelination and subsequent neuroprotection. *Glia*, 2023. 71(5): p. 1247-1258.

W-243

Successful use of anti-CD19 CAR T-cells in severe treatment-refractory stiff-person-syndrome

Simon Faissner¹, Jeremias Motte², Melissa Sgodzai², Christian Geis³, Aiden Haghikia⁴, Dimitrios Mouggiakakos⁴, Dominic Borie⁵, Roland Schroers⁶, Ralf Gold²

¹Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland;

²Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Bochum, Deutschland; ³Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ⁴Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ⁵Kyverna Therapeutics, Emeryville, United States; ⁶Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Knappschafts-Krankenhaus, Bochum, Deutschland

Background: Stiff-person syndrome (SPS) is a disorder characterized by progressive rigidity and muscle spasms, often mediated by antibodies against glutamic acid decarboxylase (GAD). Treatment with autologous anti-CD19 CAR-T cells has emerged as highly effective approach in neuroimmunological disorders such as myasthenia gravis. We report here a case of treatment-refractory SPS treated with autologous anti-CD19 CAR-T cells.

Objectives: To investigate clinical and immunological effects of anti-CD19 CAR T-cell use in treatment-refractory stiff-person syndrome (SPS).

Question: Is the use of anti-CD19 CAR T-cell use in treatment-refractory stiff-person syndrome safe and effective?

Methods: A 69-year-old female with a 9-year history of SPS with deteriorating episodes of stiffness had been treated consecutively with azathioprine, rituximab, and bortezomib without stabilization of disease. She received a single infusion of autologous anti-CD19 CAR-T cells (KYV-101) and was monitored clinically and immunologically for more than six months.

Results: CAR T-cell therapy led to a reduction of leg stiffness, associated with a drastic improvement in gait together with an increase of walking speed by more than 100% and improvement of daily walking distance from less than 50 meters to more than 6 km within 3 months. Use of benzodiazepines was reduced by 40%. Treatment was well tolerated except a cytokine release syndrome at day 9, successfully managed with tocilizumab and low dose dexamethasone.

Conclusions: Here, we report the first case of successful anti-CD19 CAR T-cell therapy in a refractory neuroimmunological disorder of the central nervous system, SPS. Results support exploration of anti-CD19 CAR T cells for other disorders related to B-cell autoimmunity, including multiple sclerosis.

W-260

Sekundäre GFAP-Autoimmunität mit klinischer Präsentation einer Meningoenzephalitis und Polyradikuloneuropathie – Ein Fallbericht

Ruth Kerkhoff¹, Deborah Barugu¹, Nargiz Huseynzade¹, Tim Trainer¹, Moritz Förster¹, Ulrike Schöne¹, Adrian Ringelstein², Corinna Bien³, Philipp Albrecht^{1,4}

¹Kliniken Maria Hilf, Klinik für Neurologie, Mönchengladbach, Deutschland; ²Kliniken Maria Hilf, Klinik für Radiologie, Mönchengladbach, Deutschland; ³Labor Krone, Bad Salzuflen, Deutschland; ⁴Universitätsklinik und Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die GFAP (glial fibrillary acidic protein)-Astrozytopathie ist eine autoimmun-vermittelte Erkrankung des Nervensystems. Fallberichte legen dar, dass es sich hierbei nicht nur um eine primäre Krankheitsentität handelt, sondern diese auch sekundär nach einer viralen Meningitis oder Meningoenzephalitis auftreten kann¹.

Methoden: Wir stellen den Fall einer sekundären autoimmunen GFAP-assoziierten Polyradikuloneuropathie und Meningoenzephalitis vor.

Fallvorstellung: Eine 20-jährige Patientin stellte sich mit therapieresistenten Cephalgien und Fieber zunächst ohne fokal-neurologisches Defizit vor. Vorerkrankungen bestanden nicht. Liquordiagnostisch ergab sich eine lymphozytäre Pleozytose (462 Leukozyten/ μ l) und ein erhöhtes Gesamteiweiß (104 mg/dl). Eine intrathekale Immunglobulinsynthese wurde nicht nachgewiesen. PCR Untersuchungen des Liquors waren negativ sowohl für eine eubakterielle Multiplex-PCR als auch gezielte PCRs neurotroper Viren. Die zellbasierten Assays für antineuronalen Antikörper waren negativ. Magnetresonanztomographisch kam eine flauere T2-Hyperintensität im linksseitigen Thalamus-Bereich zur Darstellung. Es erfolgte zunächst empirisch eine antibiotische und antivirale Therapie.

Innerhalb von 12 Tagen zeigte sich nach anfänglicher klinischer Besserung eine zunehmende Wesensänderung. Es kam zu einer Harnretention sowie einer aufsteigenden beinbetonten Parese und Areflexie. Magnetresonanztomographisch entwickelten sich weitere Läsionen der Stammganglien sowie im Splenium des Corpus callosum. Spinale Läsionen bestanden nicht. Ein zur Tumorsuche erfolgtes PET-CT sowie eine gynäkologische Untersuchung waren unauffällig. Bei konstant erhöhter Zellzahl im Liquor ergab die erneute Bestimmung der antineuronalen Antikörper den Nachweis von hochtitrigen Antikörpern gegen GFAP im Liquor. Bei initial nicht nachweisbaren Antikörpern zeigte die Patientin also eine sekundäre GFAP-Autoimmunität¹⁾.

Neurographisch zeigte sich bei einer inzwischen hochgradigen Paraparese der Beine der typische Befund einer Polyradikuloneuropathie. Die Gangliosid-Antikörper waren ebenso wie die nodalen und paranodalen Antikörper negativ, sodass wir von einer GFAP-Polyradikuloneuropathie ausgingen. Hierbei handelt es sich um eine seltene Präsentation einer GFAP-Autoimmunität, welche mit oder ohne gleichzeitige cerebrale Manifestation auftreten kann²⁾.

Therapeutisch erfolgte zunächst eine hochdosierte Prednisolongabe gefolgt von einer Plasmapherese und anschließender immunmodulierender Therapie mittels Rituximab.

Während die Patientin nach dem ersten Zyklus der Plasmapherese eine komplexe Okulomotorikstörung bei neuen mesenzephalen und pontinen Läsionen entwickelte, kam es im Verlauf zu einer deutlichen klinischen sowie bildmorphologischen Besserung. Auch die GFAP-Titer zeigten sich kontinuierlich abnehmend.

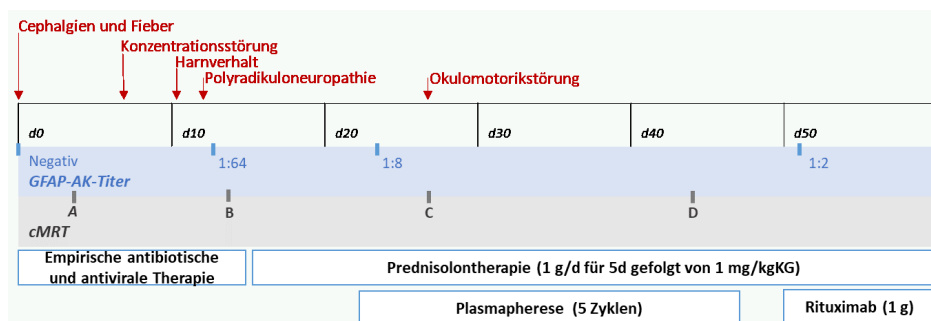


Abbildung 1: Zeitlicher Verlauf der Symptomatik, der GFAP-Titer im Liquor und der Behandlung
Nach Rituximab Gabe konnte die Patientin in erheblich gebessertem Zustand in eine Rehabilitationsklinik verlegt werden. Die Prednisolontherapie wurde gewichtsadaptiert fortgeführt und schrittweise reduziert.

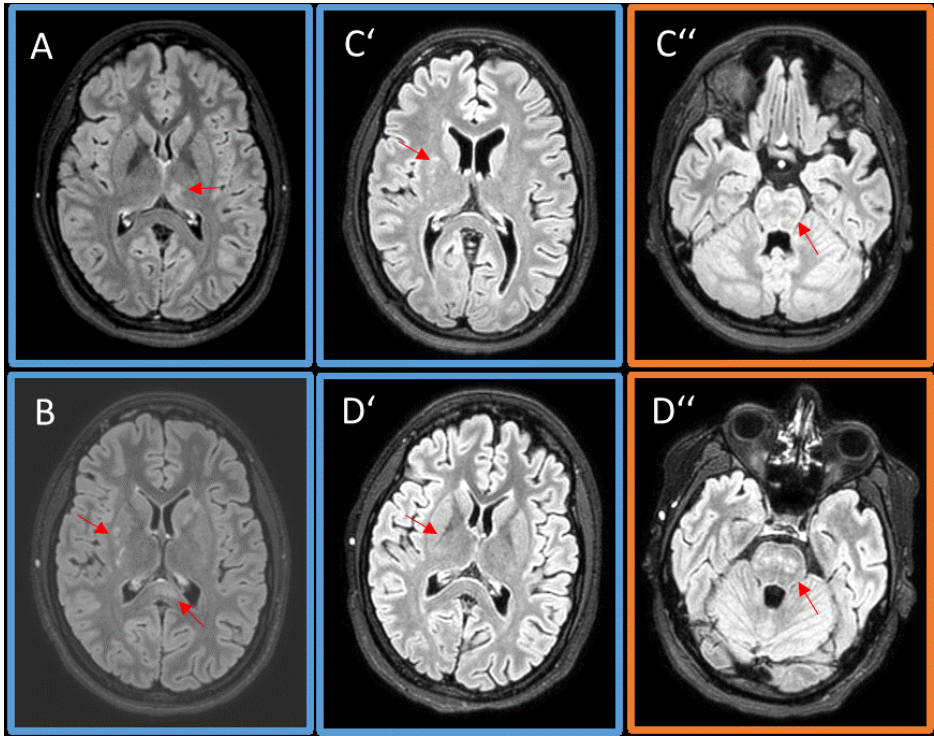


Abbildung 2: FLAIR-gewichtete Magnetresonanztomographie der Zeitpunkten A bis D

Schlussfolgerungen: Die Diagnostik der kürzlich beschriebenen sekundären GFAP-Autoimmunität erweist sich aufgrund ihrer Seltenheit, des möglichen mehrzeitigen Verlaufs und ihrer variablen Präsentation als klinisch herausfordernd. Im vorliegenden Fall war eine erneute Antikörpertestung im Liquor essentiell um die Erkrankung zu diagnostizieren und hierdurch eine gezielte Behandlung zu initiieren.

Referenzen:

1. Bien, C. G., Büttner, T., Reichen, I. C., Thomas, A., Vlad, B., Woermann, F., Bien, C. I., & Jelcic, I. (2023). Glial Fibrillary Acidic Protein Autoimmunity After Aseptic Meningitis: A Report of 2 Cases. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 11(1), e200180.
2. Paul, P., McKeon, A., Pittock, S. J., Klein, C. J., Shah, S., Toledano, M., Mills, J. R., & Dubey, D. (2020). GFAP IgG associated inflammatory polyneuropathy. *Journal of neuroimmunology*, 343, 577223.

Qualitätsberichte und -indikatoren - Monitoringtools zur Verbesserung der Daten- und Versorgungsqualität bei Multiple Sklerose

Kerstin Eichstädt¹, Klaus Berger², Peter Flachenecker³, Niklas Frahm¹, Tim Friede⁴, Kerstin Hellwig⁵, Christoph Kleinschnitz⁶, Dagmar Krefting⁷, Alexander Stahmann¹, Clemens Warnke⁸, Melanie Peters^{1 9}

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

²Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Institut für Epidemiologie und Sozialmedizin, Münster, Deutschland;

³Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Göttingen, Institut

für Medizinische Statistik, Göttingen, Deutschland; ⁵St. Josef-Hospital, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, 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; ⁹Gesellschaft für Versorgungsforschung mbH (GFV), Hannover, Deutschland

Hintergrund: Im Multiple Sklerose (MS)-Register der Deutschen MS Gesellschaft (DMSG, Bundesverband e.V.), dass die MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH (MSFP-gGmbH) betreibt und weiterentwickelt, werden deutschlandweit seit 2001 standardisiert Daten erhoben. Die Qualität von Registerdaten spielt für aussagekräftige Auswertungen eine zentrale Rolle. Zur Rückmeldung der Daten- und Versorgungsqualität an die über 180 teilnehmenden Zentren werden jährlich Berichte erstellt.

Ziele: Die Berichte dienen der Darstellung der Versorgung und (Daten-)Qualität der verschiedenen Zentren. Den Zentren wird ermöglicht, die eigenen Daten mit der Gesamtkohorte zu vergleichen, um ggf. auf eine Verbesserung der Versorgungs-/Datenqualität hinzuwirken.

Methoden: Jährlich wird ein individualisierter Bericht pro Zentrum generiert. Alle Daten, die bis zum festgelegten Stichtag (1. März) dokumentiert sind, werden für die Berichterstellung berücksichtigt. Der Versand der Berichte erfolgt i.d.R. zwei Monate nach dem Stichtag per E-Mail. Der individuelle Zentrumsbericht wird mit der Statistiksoftware R generiert und stellt die Daten eines Zentrums den Daten der jeweiligen Zentrumsart vergleichend gegenüber [1].

Der Bericht enthält deskriptive Auswertungen sowie Qualitätsindikatoren. Krankheitsspezifische Qualitätsindikatoren werden MS-leitlinienbasiert ermittelt [2].

Weiterhin wird die Leitlinie zum adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern der Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. (TMF) berücksichtigt [3].

Bei der Überschreitung eines definierten Schwellenwertes wird ein entsprechender Hinweis beim Versand des Berichtes automatisch eingefügt. Der Inhalt der Berichte wird kontinuierlich ausgebaut und weiterentwickelt.

Ergebnisse: Im ersten Abschnitt des Berichts erfolgt die deskriptive Auswertung der im MS-Register enthaltenen Basismodule (Stammdaten, Soziodemografie, Verlaufsdaten, Symptomatik, immunmodulatorische und symptomatische Therapie/Pflege). Im zweiten Teil werden krankheitsspezifische Indikatoren integriert, die eine leitliniengerechte Behandlung anzeigen. Für diese wurden bisher keine Schwellenwerte definiert. Aktuell wird u. a. der Indikator zur MRT Durchführung dargestellt, der die laut Leitlinie jährlich geforderte MRT-Kontrolle berücksichtigt.

Unter Berücksichtigung versorgungsbereichsspezifischer Faktoren wird beispielsweise der Indikator „Anteil PatientInnen mit ≥ 1 neurologischem Follow-Up“ nicht für Rehabilitationseinrichtungen bestimmt, da kein jährlicher Follow-up in diesen Einrichtungen vorgesehen ist. Weiterhin werden (Daten-)Qualitätsindikatoren dargestellt, wobei sechs Indikatoren die Strukturqualität (mögliche Widersprüche sowie fehlende Formulare in den einzelnen Modulen) und zwei die Prozessqualität (Aktualität der gespeicherten Daten und MRT-Durchführung) widerspiegeln (Abb. 1).

Neben der prozentualen Darstellung der Indikatoren im Vergleich werden einige zusätzlich grafisch veranschaulicht. Diese Grafiken zeigen die spezifischen Ergebnisse im Kontext aller Zentren (Abb. 2).

	(Daten)Qualitätsindikator	Schwellenwert, %
TMF-Leitlinie	TMF-1005 mögliche Widersprüche/Warnungen	20
	TMF-1012a fehlende Formulare (Stammdaten)	10
	TMF-1012b fehlende Formulare (soziodemografische Daten)	10
	TMF-1012c fehlende Formulare (Verlaufsdaten)	10
	TMF-1012d fehlende Formulare (Symptomatik)	10
	TMF-1012e fehlende Formulare (Pflege)	10
	TMF-1028 Aktualität der gespeicherten Daten (3 Monate)	10
	TMF-1042 Anteil Beobachtungseinheiten mit Follow-up	-
Krankheits-spezifische Indikatoren	Zeit bis zur ersten DMT <1 Jahr	-
	Keine hochwirksame Therapie bei Krankheitsaktivität unter DMT für milde/moderate Verläufe	-
	MRT Durchführung	-

Abbildung 1. Übersicht erfasster (Daten) Qualitätsindikatoren im MS-Register für das Berichtsjahr 2023.

DMT - Disease Modifying Therapien; MRT - Magnetresonanztomographie; TMF - Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V.

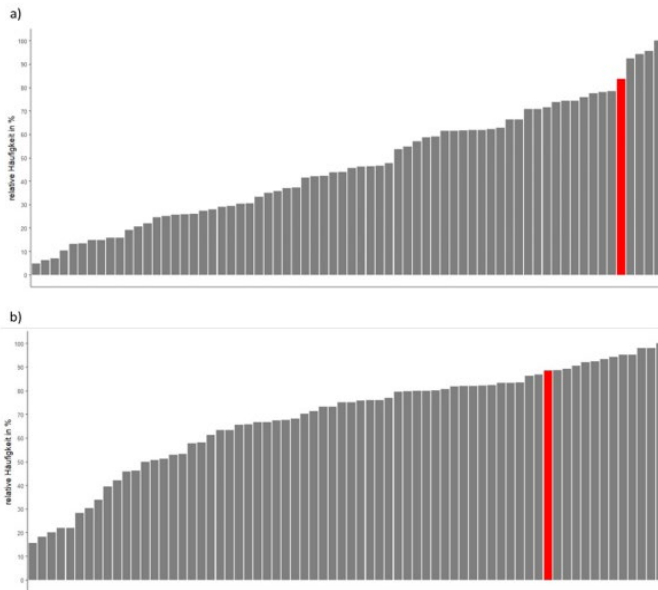


Abbildung 2. a) Beispielhafte Darstellung „Anteil Patienten mit min. 1 neurologischem Follow-Up“. b) Beispielhafte Darstellung „MRT Durchführung“. Jeder Balken visualisiert den prozentualen Wert des jeweiligen Indikators für jedes Zentrum. Der rote Balken kennzeichnet das Ergebnis spezifisch für das betreffende Zentrum.

Schlussfolgerungen: Die zentrenindividuellen Qualitätsberichte tragen dazu bei, das Monitoring der MS-Versorgungsqualität zu stärken. Durch die Identifizierung von Abweichungen können die Zentren gezielt Maßnahmen ergreifen, um Prozesse der Dokumentation und ggfs. Versorgung von MS-PatientInnen kontinuierlich zu verbessern. Anhand des Indikators MRT-Durchführung kann beispielsweise jedes Zentrum selbst einschätzen, ob die Anzahl der durchgeführten MRTs den Empfehlungen entsprechen. Eine Weiterentwicklung der Qualitätsindikatoren sowie die Etablierung von strukturierten Dialogen mit den teilnehmenden Zentren sind wünschenswerte nächste Ziele. Die im Vergleich zu anderen Krankheitsbildern bisher unzureichende Darstellung der Versorgungsqualität im Bereich MS soll zukünftig mehr fokussiert werden [4].

Ausblick: Zukünftige Berichte sollen die Ergebnisse des zuletzt unter Führung von Voigt et al. durchgeführten Delphi-Verfahrens berücksichtigen [5]. Zudem wird aktuell ein Verfahren implementiert, das mithilfe von Visualisierungen und statistischen Kontrollmaßnahmen bei der Identifizierung von Zentren, die Unterstützung bei der Verbesserung von Daten- bzw. Versorgungsqualität benötigen, unterstützt [6].

Literatur

1. DMSG Bundesverband e.V., DMSG ausgezeichnete Zentren [Internet]. DMSG 2024 [zitiert 26. März 2024]. Verfügbar unter: <https://www.dmsg.de/service/kliniken-und-praxen/dmsg-ausgezeichnete-zentren>
2. Hemmer B et al. Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2023; Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien
3. TMF e.V., Bände der TMF Schriftenreihe – Band 4: Datenqualität in der medizinischen Forschung - Leitlinie zum adaptiven Management von Datenqualität in Kohortenstudien und Registern [Internet]. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage, 244 Seiten, September 2014 [zitiert 27. März 2024]. Verfügbar unter: <https://www.tmf-ev.de/sites/default/files/2023-10/tmf-schriftenreihe-band-4-datenqualitat-in-der-medizinischen-forschung.pdf>
4. Kraft AK, Berger K. Quality of Care for Patients With Multiple Sclerosis - A Review of Existing Quality Indicators. Front Neurol. 5. August 2021;12:708723.
5. Voigt I et.al. Consensus quality indicators for monitoring multiple sclerosis. The Lancet Regional Health Europe. 29 März 2024; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100891>
6. Fneish F, Ellenberger D, Frahm N, Stahmann A, Fortwengel G, Schaarschmidt F. Application of Statistical Methods for Central Statistical Monitoring and Implementations on the German Multiple Sclerosis Registry. Ther Innov Regul Sci. 14. Juli 2023; Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s43441-023-00550-0>

W-269

Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie bei neuroimmunologischen Patienten: Nebenwirkungsprofil und besondere Herausforderungen im Akutmanagement

Jonathan Wickel¹, Ulf Schnetzke², Andreas Hochhaus³, Aiden Haghighi⁴, Christian Geis⁵

¹Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Jena, Deutschland; ²Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ³Klinik Innere Medizin II, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ⁵Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Hintergrund: Eine Therapie mit anti-CD19-CAR-T-Zellen stellt eine sehr effektive und vielversprechende neue Behandlungsmöglichkeit bei autoimmun-vermittelten neurologischen Erkrankungen dar. Erfahrungen aus der Behandlung hämatologischer Patienten zeigen, dass insbesondere in den ersten Wochen nach CAR-T-Zell-Infusion spezifische Nebenwirkungen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) oder das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) auftreten können.

Ziele: Erfassung des Nebenwirkungsprofils mit besonderem Fokus auf das Akutmanagement in der Phase der T-Zell-Expansion nach anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie bei neurologischen Patienten ohne Tumorleiden.

Methoden: Ein 54-jähriger Patient mit Lambert-Eaton-Myasthenem-Syndrom (LEMS) sowie eine 21-jährige Patientin mit Glycin-R-Ak-positivem Stiff-Person-Syndrom (SPS) erhielten im Rahmen eines individuellen Heilversuchs eine autologe anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie mit dem Produkt KYV-101 (Kyverna Therapeutics).

Ergebnisse: Am zweiten Tag nach CAR-T-Zell-Infusion entwickelte der Patient mit LEMS ein CRS Grad 2 mit Fieber und im Verlauf katecholaminpflichtiger Hypotonie. Die vorbestehende bulbäre Symptomatik war hierunter progredient, sodass am 5. und 6. Tag eine Überwachung auf der neurologischen Intensivstation erfolgte. Ein ICANS trat zu keiner Zeit auf.

Bei der Patientin mit SPS trat am zweiten Tag nach CAR-T-Zell-Infusion ohne vorangegangenes CRS ein Zustand ausgeprägter Hyperexzitabilität auf. Es kam zu intermittierenden Muskelzuckungen, rezidivierendem Erbrechen und eingeschränktem Bewusstsein, was eine vorübergehende Überwachung auf der neurologischen Intensivstation notwendig machte. In der Akutsituation konnte zunächst ein perakut aufgetretenes ICANS nicht sicher ausgeschlossen werden, weswegen je einmalig i.v. Dexamethason und Methylprednisolon verabreicht wurden. Nach rascher Stabilisierung der klinischen Situation wurde die Symptomatik bei frühem Auftreten nach CAR-T-Zell-Infusion, fehlendem vorangegangenen CRS, unauffälligen Laborparametern und cMRT sowie ähnlichen Episoden in der Vorgeschichte als Hyperexzitabilität im Rahmen des SPS gewertet. Ab dem vierten Tag nach CAR-T-Zell-Infusion entwickelte die Patientin Fieber im Rahmen eines prolongierten CRS Grad 1.

Beide Patienten erhielten zur Therapie des CRS mit Fieber und steigenden Serumwerten von IL-6 wiederholte Gaben von Tocilizumab sowie eine symptomatische antipyretische Therapie u. a. mit Paracetamol und Metamizol, was zu einer Rückbildung des CRS innerhalb weniger Tage führte.

Schlussfolgerungen: Die Beobachtungen bei den ersten neurologischen Patienten legen nahe, dass das ICANS grundsätzlich seltener im Vergleich zu Patienten mit hämatologischen Erkrankungen auftritt. Die Diagnosestellung eines ICANS bei Patienten mit primären Erkrankungen des ZNS kann erschwert sein, weil die Abgrenzbarkeit zu Symptomen der Grunderkrankung herausfordernd sein kann. Zudem können etablierte onkologische Screening-Tests je nach Krankheitsbild und Symptomatik nur eingeschränkt eingesetzt werden. Eine engmaschige Betreuung der Patienten durch ein interdisziplinäres Team auch mit vorbehandelnden Ärzten ist daher von besonderer Bedeutung.

Assoziation von Rauchverhalten und Bildungsvariablen mit dem Erreichen einer moderaten Behinderung bei Männern und Frauen mit Multipler Sklerose - eine Analyse aus der NationMS-Kohortenstudie

Anke Salmen¹, Marianne Tokic², Barbara Gisevius¹, Anna Lena Fisse¹, Achim Berthele³, Katrin Giglhuber³, Martina Flaskamp³, Vinzenz Fleischer⁴, Stefan Bittner⁵, Sergiu Groppa⁵, Felix Lüssi⁵, Antonios Bayas⁶, Sven G. Meuth⁷, Christoph Heesen⁸, Corinna Trebst⁹, Brigitte-Theresia Wildemann¹⁰, Florian Then Bergh¹¹, Gisela Antony¹², Tania Kümpfel¹³, Friedemann Paul¹⁴, Sandra Nischwitz¹⁵, Hayrettin Tumanli¹⁶, Uwe Zettl¹⁷, Bernhard Hemmer³, Heinz Wiendl¹⁷, Frauke Zipp⁵, Nina Timmesfeld², Jeremias Motte¹, Ralf Gold¹

¹St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ³TU München, Klinikum rechts der Isar, Klinik und Poliklinik für Neurologie, München, Deutschland; ⁴Department of Neurology and Neuroimaging Center (NIC) of the Focus Program Translational Neuroscience (FTN), University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Mainz, Deutschland; ⁵Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Universitätsmedizin Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Mainz, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Neurologie und Klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik für Neurologie, Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose, Hamburg, Deutschland; ⁹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Neurologie, Hannover, Deutschland; ¹⁰Uniklinik Heidelberg, Neurologie, Heidelberg, Deutschland; ¹¹Universität Leipzig, Neurologie, Leipzig, Deutschland; ¹²CIO Marburg, Marburg, Deutschland; ¹³Uniklinik München (LMU), Institut für klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland; ¹⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin (CCM), NeuroCure Clinical Research Center, AG Klinische Neuroimmunologie, Berlin, Deutschland; ¹⁵Max Planck Institut für Psychiatrie, München, Deutschland; ¹⁶RKU - Uni- & Rehabilitationskliniken, Neurologische Universitätsklinik, Ulm, Deutschland; ¹⁷Universitätsklinik Rostock, Neurologie, Rostock, Deutschland; ¹⁸Universitätsklinikum Münster, Neurologie, Münster, Deutschland;

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS)-spezifische und Variablen des Gesundheitsverhaltens können das Risiko der Behinderung bei MS negativ beeinflussen.

Ziele/Fragestellung: Gibt es Unterschiede beim Rauchverhalten, der Schul-/Berufsausbildung zwischen Männern und Frauen mit früher MS, eingeteilt in zwei Gruppen nach Erreichen eines späteren Behinderungsgrades (*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ≤ 3.0)?

Methoden: Wir untersuchen Variablen zu Rauchverhalten und Bildungsniveau bei Eingangsuntersuchung von 1262 Studienteilnehmenden mit früher schubförmig-remittierender MS nach Geschlecht (männlich/weiblich). Diese werden nach Behinderungsgrad (EDSS $<$ oder ≥ 3.0 bei Eingangsvisite oder während des Beobachtungszeitraums) analysiert (Fisher's exact test, odds ratios (OR), 95%-Konfidenzintervalle).

Ergebnisse: Bei den 377 Männern und 885 Frauen beträgt das mittlere Alter (Standardabweichung) 34.4 Jahre (9.5) und 33.9 Jahre (9.9).

Das Rauchverhalten ist in der Häufigkeit signifikant unterschiedlich zwischen Männern und Frauen (Gesamt: $p=0.002$; EDSS < 3.0 : $p=0.0052$; EDSS ≥ 3.0 : $p=0.0181$). Frauen rauchen insgesamt weniger.

Der Anteil von Nichtrauchern ist in der Gruppe der Männer mit Erreichen höherer Behinderung signifikant niedriger als bei Männern mit geringerer Behinderung ($p=0.0155$; OR 0.47 [0.26-0.84]). Bei Frauen ist dieser Unterschied nicht signifikant ($p=0.064$; OR 0.70 [0.49-1.02]).

In der Gruppe der Frauen mit Erreichen höherer Behinderung besteht eine signifikant geringere Frequenz eines höheren Bildungsabschlusses ($p<0.0001$; OR 2.49 [1.73-3.59]) und eines Universitätsabschlusses ($p=0.0002$; OR 2.31 [1.48-3.69]). Bei Männern sind beide Variablen nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Behinderungsgruppen (Bildungsabschluss: $p=0.5531$; Universitätsabschluss $p>0.9999$). Zum Bildungsabschluss scheint dies kompensiert durch mehr Männer mit Abschluss einer Fachhochschulreife in der Gruppe der Personen mit höherer Behinderung.

	Gesamt		EDSS <3.0		EDSS ≥3.0	
	Männer (n=377)	Frauen (n=885)	Männer (n=322)	Frauen (n=729)	Männer (n=54)	Frauen (n=156)
Rauchen (n (%))						
- täglich/unregelmäßig	146 (38.7)	259 (29.3)	116 (36.0)	204 (28.0)	21 (56.6)	55 (35.2)
- nein	221 (58.6)	609 (68.8)	196 (60.9)	512 (70.2)	24 (44.4)	97 (62.2)
- fehlend	10 (2.7)	17 (1.9)	10 (3.1)	13 (1.8)	0 (0)	4 (2.6)
Schulbildung (n (%))						
- kein Abschluss	2 (0.5)	12 (1.4)	2 (0.6)	7 (1.0)	0 (0)	5 (3.2)
- mittlere Abschlüsse	157 (41.6)	359 (40.6)	132 (41.0)	269 (36.9)	25 (46.3)	90 (57.7)
- Fachhochschulreife	71 (18.8)	110 (12.4)	57 (17.7)	91 (12.5)	14 (25.9)	19 (12.2)
- Abitur	144 (38.2)	396 (44.7)	128 (39.8)	355 (48.7)	15 (27.8)	41 (26.3)
- fehlend	3 (0.8)	8 (0.9)	3 (0.9)	7 (1.0)	0 (0)	1 (0.6)
Berufsausbildung (n (%))						
- kein Abschluss	58 (15.4)	149 (16.8)	54 (16.8)	129 (17.7)	4 (7.4)	2 (1.3)
- abgeschlossene	202 (53.6)	487 (55.0)	170 (52.8)	379 (52.0)	32 (59.3)	108 (69.2)
Ausbildung						
- Universitätsabschluss	116 (30.8)	237 (26.8)	97 (30.1)	211 (28.9)	18 (33.3)	26 (16.7)
- fehlend	1 (0.3)	12 (1.4)	1 (0.3)	10 (1.4)	0 (0)	2 (1.3)

Tabelle 1:

EDSS – expanded disability status scale.

Schlussfolgerungen: Rauchverhalten stellt insbesondere bei Männern einen modifizierbaren Risikofaktor für die Behinderungsentwicklung dar. Es zeigen sich Effekte der vorangegangenen Ausbildung bei Frauen mit einer höheren Frequenz geringerer Bildungsabschlüsse bei Frauen mit Erreichen einer höheren Behinderung in ihrem MS-Verlauf. Es bedarf weiterer Analysen, um die Frage möglicherweise geschlechtsspezifischer Ungleichheiten in der Versorgung abhängig vom Bildungsgrad zu beantworten.

W-291

Schwangerschaft und Kinderwunsch mit Migräne

Laura Witt¹, Theresa Oganowski¹, Sandra Thiel¹, Kerstin Hellwig¹
¹Katholisches Klinikum Bochum gGmbH, St. Josef Hospital – Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Deutsches Multiple Sklerose und Kinderwunschregister, Bochum, Deutschland

Hintergrund: In Deutschland sind 14,8% der Frauen von Migräne betroffen (höchste Prävalenz im gebärfähigen Alter). Daraus ergeben sich Fragen zur Familienplanung, Schwangerschaft und Stillzeit.

Ziele: Zu untersuchen, ob (i) medikamentöse Migränetherapien vor einer geplanten Schwangerschaft umgestellt werden, (ii) der Migräneschweregrad (gemessen am MIDAS) oder die medikamentösen Migränetherapien den Schwangerschaftsverlauf, -ausgang oder Geburtsmodus beeinflussen, (iii) ausschließliches Stillen das Auftreten postpartaler Migräneattacken beeinflusst.

Fragestellung: Haben medikamentöse Migränetherapien oder der Migräneschweregrad einen Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf und beeinflusst ausschließliches Stillen die Krankheitsaktivität postpartum?

Methoden: Prospektive Kohorte mit schwangeren Migräne-Patientinnen (episodisch, chronisch). Daten zum Krankheits-, Schwangerschafts-, Geburtsverlauf und zur Kindesentwicklung werden in standardisierten Telefoninterviews oder per PatientConcept®-App in jedem Trimester sowie 2, 6, 12 Monate postpartum erhoben.

Ergebnisse: Seit Oktober 2021 wurden 34 Schwangerschaften von 33 Frauen (Alter $33,8 \pm 3,6$ Jahre) mit einer medianen Krankheitsdauer von 10,6 Jahren (Spannweite 0,1-35,5) eingeschlossen (73,5% episodische Migräne; 41,2% mit Aura-symptomen).

Vor dem Schwangerschaftswunsch nutzten 76,5% ($n=26/34$) mindestens eine medikamentöse Prophylaxe, 14,7% ($n=5/34$) CGRP-Antikörper. 26,5% ($n=9/34$) stellten die Prophylaxe wegen Kinderwunsch um oder setzten diese ab. Alle CGRP-Antikörper Therapien wurden im Verlauf des ersten Trimenons abgesetzt, und frühestens 3 Monate postpartum wieder begonnen. 72,7% ($n=8/11$) nutzten 12 Monate postpartum wieder eine medikamentöse Prophylaxe, 18,2% ($n=2/11$) einen CGRP-Antikörper.

Während vor der Schwangerschaft alle Migräneattacken mit einer Akutmedikation behandelt wurden, sank die Einnahme während der Schwangerschaft kontinuierlich (Trimenon 1: $n=22/34$, 64,7%; Trimenon 2: $n=16/28$, 57,1%; Trimenon 3: $n=10/26$, 38,5%). Der MIDAS sank während der Schwangerschaft ebenfalls, von durchschnittlich 21 (starke Beeinträchtigung des Alltags) pre-conceptionem auf durchschnittlich 5-10 (geringe Beeinträchtigung) im 3. Trimenon.

Schwangerschaftskomplikationen ($n=22/34$; 64,7%), häufig Schwangerschaftsübelkeit (20,6%), Blutungen (20,6%) und Gestationsdiabetes (11,8%), traten vor allem bei Schwangeren mit chronischer Migräne ($n=7/9$; 77,8%) und/oder Aura ($n=11/14$; 78,6%) auf. Von 31 beendeten Schwangerschaften wurden zwei Spontanaborte (6,5%) und eine Totgeburt (3,2%) beobachtet. Die Mutter (episodische Migräne) des in der 24. Schwangerschaftswoche (Gewicht 448g) verstorbenen Kindes erhielt in der Schwangerschaft eine Mg-Prophylaxe, gebrauchte trotz vermehrter Migräneattacken im 1. Trimenon keine Akutmedikation. Unter 28 Lebendgeburten (90,3%) wurden jeweils eine (3,6%) Frühgeburt und eine (3,6%) große Fehlbildung (persistierendes Foramen ovale und persistierender Ductus arteriosus), jedoch keine Entwicklungsverzögerungen beobachtet. 60,7% der Kinder wurden vaginal entbunden, mit einem medianen Geburtsgewicht von 3280,0g (Spannweite: 2360,0-4220,0) und einer medianen Geburtslänge von 51,0cm (Spannweite: 47,0-55,0), 24,1% waren small for gestational age.

Im median trat die erste Migräneattacke 11 Tage (Spannweite 1-69 Tage) postpartum auf.

Schlussfolgerungen: In dieser prospektiven, jedoch durch die geringe Fallzahl limitierten Kohorte sank die Anwendung medikamentöser Prophylaxen und Akutmedikationen kontinuierlich im Verlauf der Schwangerschaft im Vergleich zum Zeitraum vor der Schwangerschaft. Ein Zusammenhang zwischen dem Migräneschweregrad und negativen Schwangerschaftsausgängen wurde nicht beobachtet, jedoch litten mehr Schwangere mit schwererer Migräne an Schwangerschaftskomplikationen. Weitere Analysen zum Stillverhalten folgen und werden zum Zeitpunkt des Kongresses präsentiert.

W-303

Therapeutische Apherese bei MOGAD: eine retrospektive Analyse von 117 Apheresen innerhalb der Neuromyelitis Optica Studiengruppe (NEMOS)

Carolin Schwake¹, Theodoros Ladopoulos¹, Vivien Häußler², Marius Ringelstein^{3,4}, Orhan Aktas⁵, Tania Kümpfel⁶, Daniel Engels⁷, Martin Hümmert⁸, Julian Kretschmer⁸, Corinna Trebst⁹, Ana Beatriz Ayrosa Galvao Ribeiro Gomes⁹, Anne-Katrin Pröbstel⁹, Mirjam Korporal-Kuhnke¹⁰, Sven Jarius¹⁰, Brigitte-Theresia Wildemann¹⁰, Refik Pul¹¹, Mosche Brokbal¹², Markus Krämer¹², Ingo Kleiter¹³, Florian Then Bergh¹⁴, Clemens Gödel¹⁴, Patricia Schwarz¹⁵, Markus Kowarik¹⁵, Paulus Rommer¹⁶, Ioannis Vardakas¹⁷, Makkule Senel¹⁷, Alexander Winkelmann¹⁸, Leila Hussein¹⁹, Annette Walter²⁰, Patrick Schindler^{21,22}, Judith Bellmann-Strobl²², Friedemann Paul²¹, Ralf Gold¹, Ilya Ayzenberg¹

¹St. Josef Hospital, Ruhr University Bochum, Department of Neurology, Bochum, Deutschland; ²University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Neurology, Hamburg, Deutschland; ³Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Department of Neurology, Düsseldorf, Deutschland; ⁴LVR-Klinikum, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Center for Neurology and Neuropsychiatry, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁶LMU Hospital, Ludwig-Maximilians University, Institute of Clinical Neuroimmunology, Munich, Deutschland; ⁷LMU Hospital, Ludwig-Maximilians University Munich, Institute of Clinical Neuroimmunology, Munich, Deutschland; ⁸Hannover Medical School, Department of Neurology, Hannover, Deutschland; ⁹University Hospital and University of Basel, Departments of Neurology, Biomedicine and Clinical Research & Research Center for Neuroimmunology and Neuroscience, Basel, Schweiz; ¹⁰University Hospital Heidelberg, Molecular Neuroimmunology Group, Department of Neurology, Heidelberg, Deutschland; ¹¹University of Duisburg-Essen, Department of Neurology, Essen, Deutschland; ¹²Alfried Krupp Hospital, Department of Neurology, Essen, Deutschland; ¹³Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen für Multiple Sklerose Kranke, Berg, Deutschland; ¹⁴University of Leipzig, Department of Neurology, Leipzig, Deutschland; ¹⁵University of Tübingen, Department of Neurology, Tübingen, Deutschland; ¹⁶Medical University of Vienna, Department of Neurology, Vienna, Österreich; ¹⁷University of Ulm, Department of Neurology, Ulm, Deutschland; ¹⁸University of Rostock, Department of Neurology, Rostock, Deutschland; ¹⁹University Medical Center, Department of Neurology, Göttingen, Deutschland; ²⁰Herford Hospital, Institute of Clinical Neuroimmunology, Herford, Deutschland; ²¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology, Berlin, Deutschland; ²²Charité - Universitätsmedizin Berlin, and Max Delbrueck Center for Molecular Medicine, Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Behinderungsprogression bei MOG-Antikörper-assoziiierter Erkrankung (MOGAD) ist primär schubassoziiert. Bislang liegen nur begrenzte Daten zur Effektivität einer Apherese-Therapie bei MOGAD Schüben vor.

Forschungsfragen:

- Wie häufig bzw. bei welchen Schubphänotypen wird eine Apherese-Schubtherapie bei MOGAD-Patient:innen in einer großen Kohorte im deutschsprachigen Raum angewendet?
- Wie wirksam ist die Apherese-Therapie bei der Behandlung von MOGAD-Schüben?
- Welche Prädiktoren sind mit einem guten Ansprechen auf die Apherese-Therapie assoziiert?

Methoden: Zum Zeitpunkt der Analyse (12/2023) umfasste die gesamte MOGAD Kohorte der Neuromyelitis Optica Studiengruppe (NEMOS) 209 Patient:innen mit 571 Schüben. In die multizentrische Querschnittsstudie wurden alle MOGAD-Patient:innen eingeschlossen, bei denen zwischen 2008 und 2023 mindestens eine Plasmapherese (PLEX) und/oder Immunadsorption (IA) durchgeführt wurde. Eine vollständige Remission wurde von einer inkompletten (Verbesserung der Funktion, ohne den Ausgangswert zu erreichen) und fehlenden Besserung unterschieden. Bei Vorliegen detaillierter klinischer Daten zu funktionellen Scores aus der letzten Studienvisite vor (median 1 (IQR 0-4.75) Monate) und der ersten Studienvisite nach (median 2 (IQR 1-6) Monate) dem Schub wurde das absolute klinische Ergebnis berechnet (Δ FSS visuell oder Δ EDSS = Follow-Up Score – Ausgangsscore). Folgende Prädiktoren für das Therapieansprechen sind in eine Mixed-Model-Analyse eingeflossen: der Schubphänotyp, die Apherese-Art, zeitlicher Abstand der Apherese in Bezug auf den Schubbeginn bzw. die Behandlungsreihenfolge (Erst- vs. Zweit- vs. Drittlinientherapie), kumulative Steroiddosis vor Eskalation, Langzeitimmuntherapien und demografische Faktoren.

Ergebnisse: Es wurden 117/571 (20.5%) Schübe bei 85/209 (40.7%) Patient:innen mittels Apherese (81PLEX, 23IA, 13PLEX/IA) behandelt. Am häufigsten wurde die Apherese-Therapie bei Behandlung einer simultanen Optikusneuritis und Myelitis (14/33, 42.4%) eingesetzt, gefolgt von Myelitis (35/139, 25.2%), zerebraler Manifestation (17/71, 24%), und isolierter Optikusneuritis (51/290, 17.6%).

Eine Apherese wurde bei 12% als Erstlinientherapie (n=14, median 4.5 (IQR 0-11) Tage nach Schubbeginn), bei 62% als Zweitlinientherapie (n=72, median 15 (IQR 6.75-31) Tage nach Schubbeginn) und bei 26% als Drittlinientherapie (n=30, median 30 (IQR 19-42) Tage nach Schubbeginn) angewendet.

Eine vollständige Remission trat im Anschluss bei 21%, eine teilweise Remission bei 70% und keine Besserung bei 9% der Schübe auf. Eine Erstlinien-Apherese (OR 2.488, p=.040) und eine vorherige krankheitsmodifizierende Langzeitimmuntherapie (OR 1.477, p=.011) waren mit einer vollständigen Remission assoziiert. Auch in der Analyse des Δ EDSS (Follow-up – Ausgangsscore) zeigten sich beide Prädiktoren als signifikant relevant.

Zusätzlich korrelierte Δ FSS visuell mit dem Alter bei Auftreten der Optikusneuritis (ρ =.437, p=.042.). Der Remissionsstatus unterschied sich in unserer Kohorte bei Vergleich der Apherese-Arten oder Schubphänotypen nicht.

Schlussfolgerungen: Die Apherese ist eine häufig genutzte Behandlungsoption bei MOGAD. Ein Einsatz der Apherese als Erstlinientherapie und eine vorherige Langzeitimmuntherapie waren in der untersuchten Kohorte mit einem besseren Outcome assoziiert. Ein jüngerer Alter bei Auftreten des Schubes scheint zusätzliche positive Auswirkungen auf das klinische Outcome bei Optikusneuritis zu haben.

W-305

Interaction Between Schwann Cells And Myelin-specific T cells In Immune-mediated Neuropathies

Kai Christine Liebig¹, Anne-Kathrin Mausberg¹, Linda-Isabell Schmitt¹, Tim Hagenacker¹, Mike Hasenberg², Christoph Kleinschnitz¹, Fabian Szezanowski¹, Mark Stettner¹

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

Background: 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 various methods to investigate the possible immunologically relevant nature of this contact, which might represent a novel therapeutic target.

Objectives: Characterization of the interaction between neuritogenic T-cells and Schwann cells.

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

Methods: A myelinating co-culture model of murine dorsal root ganglia sensory neurons and primary rat Schwann cells was utilized to examine contacts between T cells and Schwann cells. T cells were isolated from immunized Lewis rats after induction of experimental autoimmune neuritis (EAN) and added to myelinated co-cultures. T cell/Schwann cell contacts were analyzed using immunostaining, light microscopy, calcium imaging and focused ion beam scanning electron microscopy (FIB/SEM) to trace cellular contacts at nanometer-scale resolution. T cell behaviour after was further examined with single cell 3D-models, fluorescence activated cell sorting (FACS) and proliferation assays.

Results: Interaction sites between T cells and SCs displayed membrane regions of high electron density indicating recruitment of membrane bound molecules typical for long-term immunological contacts. Coherently, interaction sites proved accumulation of immunologically relevant markers and reconstructed FIB/SEM 3D models of the spatial size indicated cellular interaction.

Conclusions: The combination of advanced cell culture techniques and state-of-the-art multimodal imaging approaches offers deep 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 SC and activated binding site indicate an immunologically relevant interaction. Furthermore, it elucidates the active participation of SCs in the immune-homeostasis during neurotogenic T cell attack in the peripheral nerve. Deciphering the distinct nature of this interaction requires further investigation.

W-308

HLA-dependency and possible clinical relevance of intrathecally synthesized anti-IgLON5 IgG4 in anti-IgLON5 disease

Inga Koneczny¹, Stefan MacHer², Markus Hutterer³, Thomas Seifert-Held^{4,5}, Evelyn Berger-Sieczkowski², Morten Blaabjerg⁶, Markus Breu², Jens Dreyhaupt⁷, Livia Almeida Dutra⁸, Marcus Erdler⁹, Ingrid Fae¹⁰, Gottfried Fischer¹¹, Florian Frommlet¹², Anna Heidbreder^{13,14}, Birgit Högl¹⁴, Veronika Klose¹⁵, Sigrid Klotz¹, Herburg Liendl¹⁶, Mette S. Nissen⁶, Jasmin Rahimi⁹, Raphael Reinecke¹, Gerda Ricken¹, Ambra Stefani, Marie Süße¹⁷, Helio A.G. Teive¹⁸, Serge Weis¹⁹, Thomas Berger²⁰, Lidia Sabater^{21,22}, Carles Gaig^{22,23}, Jan Lewerenz¹⁵, Romana Höftberger^{1,20}

¹Medical University of Vienna, Department of Neurology, Division of Neuropathology and Neurochemistry, Vienna, Österreich; ²Medical University of Vienna, Department of Neurology, Vienna, Österreich; ³Saint John of God Hospital Linz, Department of Neurology with Stroke Unit and Acute Geriatrics, Linz, Österreich; ⁴Medical University of Graz, Department of Neurology, Graz, Österreich; ⁵LKH Murtal, Department of Neurology, Knittelfeld, Österreich; ⁶Odense University Hospital, Department of Neurology, Odense, Denmark; ⁷Ulm University, Institute for Epidemiology and Medical Biometry, Ulm, Deutschland; ⁸Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, School of Medicine, São Paulo, Brazil; ⁹Department of Neurology and Karl Landsteiner Institute for Neuroimmunological and Neurodegenerative Disorders Klinik Donaustadt, Vienna, Österreich; ¹⁰Medical University of Vienna, Department of Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Vienna, Österreich; ¹¹Medical University of Vienna, Department of Blood Group Serology and Transfusion Medicine, Vienna, Deutschland; ¹²Medical University of Vienna, Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems, Section for Medical Statistics, Vienna, Österreich; ¹³Johannes Kepler University Linz, Department of Neurology, Linz, Österreich; ¹⁴Medical University of Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Österreich; ¹⁵German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Campus Ulm, Ulm, Deutschland; ¹⁶LKH Murtal, Standort Knittelfeld, Department of Neurology, Knittelfeld, Österreich; ¹⁷University Medicine Greifswald, Department of Neurology, Greifswald, Deutschland; ¹⁸Federal University of Paraná, Hospital de Clínicas, Neurology Service, Internal Medicine Department, Movement Disorders Unit, Curitiba, PR, Brazil; ¹⁹Johannes Kepler University Linz, Department of Pathology and Molecular Pathology, Division of Neuropathology, Linz, Österreich; ²⁰Medical University of Vienna, Comprehensive Center for Clinical Neurosciences and Mental Health, Vienna, Österreich; ²¹Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Neuroimmunology Program, Barcelona, Spain; ²²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain; ²³Hospital Clínic, Department of Neurology, Barcelona, Spain

Background: Anti-IgLON5 disease is a rare chronic autoimmune disorder characterized by IgLON5 autoantibodies predominantly of the IgG4 subclass. Distinct pathogenic effects were described for anti-IgLON5 IgG1 and IgG4, however with uncertain clinical relevance. Prognostic biomarkers and treatment guidelines are lacking and urgently needed.

Aims: We aimed to evaluate the role of anti-IgLON5 IgG4 and IgG1 levels in serum and CSF in correlation to clinical parameters.

Research questions: Are IgLON5 IgG1 or IgG4 levels in serum or CSF potential biomarkers? Which treatment(s) are associated with clinical improvement and/or reduction of autoantibody levels? Are autoantibody levels associated with presence of the risk alleles HLA-DRB1*10:01 and DQB1*05:01?

Methods: IgLON5-specific IgG1-4 levels were measured in 46 sera and 20 cerebrospinal fluid (CSF) samples from 13 HLA-subtyped anti-IgLON5 disease patients (6 female, 7 male) using flow cytometry. Intervals between two consecutive serum or CSF samplings (31 and 10 intervals, respectively) were categorized with regard to the immunomodulatory treatment active at the end of the interval, changes of anti-IgLON5 IgG1 and IgG4 levels and disease severity. Intrathecal anti-IgLON5 IgG4 synthesis (IS) was assessed using a quantitative method.

Results: The median age at onset was 66 years (range 54-75), disease duration 10 years (range 15-156 months), and follow-up 25 months (range 0-83). IgLON5-specific IgG4 predominance was observed in 38/46 (83%) serum and 11/20 (55%) CSF samples. Anti-IgLON5 IgG4 levels prior clinical improvement in CSF but not serum were significantly lower than in those prior stable/progressive disease. Compared to IgLON5 IgG4 levels in serum, CSF levels in HLA-DRB1*10:01 carriers were significantly higher than in non-carriers. Indeed, IgLON5-specific IgG4 IS was demonstrated in 4/5 HLA-DRB1*10:01 carriers but also in one non-carrier. Immunotherapy was associated with decreased anti-IgLON5 IgG serum levels. In CSF, lower anti-IgLON5 IgG was associated with immunosuppressive treatments used in combination, i.e. corticosteroids and/or azathioprine plus intravenous immunoglobulins or rituximab.

Conclusion: Our findings might indicate that CSF IgLON5-specific IgG4 is frequently produced intrathecally, especially in HLA-DRB1*10:01 carriers. Intrathecally produced IgG4 may be clinically relevant. While many immunotherapies reduce serum IgLON5 IgG levels, more intense immunotherapy induce clinical improvement and may be able to target intrathecally produced anti-IgLON5 IgG. Further studies need to confirm whether anti-IgLON5 IgG4 IS is a suitable prognostic and predictive biomarker in anti-IgLON5 disease.

W-313

Charakterisierung des End of dose Phänomens unter Natalizumab mittels radiologischer und digitaler Verlaufsmarker (SATURATE-MS)

Elaine Trautmann¹, Lars Masannek², Marc Pawlitzki², Judith von Pavel², Melanie Korsen¹, Niklas Huntemann², Karin Rehberg-Weber³, Steffen Pfeuffer⁴, Sven G. Meuth¹, Linea Schmidt⁵, Ksenija Schirduan⁵, Christin Henning⁵

¹Universitätsklinik Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland;

³Biogen, Heidelberg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Neurologie, Gießen, Deutschland;

⁵Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS), die meist zu einer bleibenden neurologischen Behinderung führt. Eine Behandlungsmöglichkeit ist Natalizumab, ein monoklonaler Antikörper, der durch die Hemmung von $\alpha 4 \beta 1$ Integrin die Einwanderung von Lymphozyten in das ZNS verhindert. Trotz der hohen klinischen Wirksamkeit berichten bis zu 20% der Patienten unter dieser Behandlung ein sogenanntes End-of-dose (EOD) Phänomen. Dieses äußert sich durch eine zunehmende Fatigue oder eine passagere Verschlechterung neurologischer Defizite gegen Ende des Behandlungsintervalls. Die zugrundeliegende Pathophysiologie ist bisher noch ungeklärt, scheint sich jedoch von den Mechanismen zu unterscheiden, welche klinische Schüben und Krankheitsaktivität maßgeblich bestimmen. Es gestaltet sich aktuell schwierig, diese passageren Symptome der Patienten mit etablierten Parametern objektiv zu erfassen.

Ziele: Ziel der Studie ist eine multimodale Analyse des EOD bei MS Patienten unter Natalizumab (SATURATE-MS, NCT05701423). Dazu werden nicht-konventionelle MRT-Analysen, Biomarker aus dem Blut (u. a. Serum Neurofilament-Leichtketten (SNFL)), sowie digitale Gesundheitsmessungen mittels Smartwatches eingesetzt, um Krankheitsverläufe zu erfassen und mit subjektiven Berichten von EOD-Phänomenen zu vergleichen.

Methoden: In dieser klinisch-prospektiven Studie wurden Patienten, die mit einer intravenösen oder subkutanen Natalizumabgabe an der Universitätsklinik in Düsseldorf behandelt werden, für einen Zeitraum von sechs Monaten beobachtet. Abhängig vom Applikationsintervall werden Visiten alle vier oder sechs Wochen geplant. Es werden der Expanded Dis-

ability Status Scale (EDSS), Fragebögen (u.a zur Schlaf- und Lebensqualität, sowie zum End-of-Dose-Phänomen und zu subjektiven Symptomen) während aller Visiten sowie MRT-Untersuchungen zu Beginn und Abschluss der Studie erhoben. Zusätzlich werden kontinuierlich Schlaf-, Aktivitäts- und kardiale Parameter mittels einer Smartwatch aufgezeichnet und Blutanalysen (u. a. Proteomics, sNFL) durchgeführt.

Ergebnisse: Seit Studienbeginn im März 2023 wurden insgesamt 34 Patienten in die Studie eingeschlossen, darunter 8 (23,5%) männliche und 26 (76,5%) weibliche Probanden, wovon 27 (79,4%) zum aktuellen Zeitpunkt (19.03.2024) den Beobachtungszeitraum bereits abgeschlossen haben. Von diesen berichteten 13 (38,2%) Patienten von einem EOD-Phänomen. Das rekrutierte Patientenkollektiv wies zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses im Mittel eine ausgeprägte Fatigue auf (Fatigue Skala für Motorik und Kognition (FSMC) Median = 64 (Interquartilbereich (IQR) 51-79) Punkte). Auch auf der Fatigue severity scale (FSS) lag der Median bei 40 (IQR 28-48). Im Median betrug der EDSS bei Einschluss einen Wert von 2 (IQR: 1.5-3). Zu den eingesetzten Smartwatches zeigte sich bei den zum Tragen eingewilligten Patienten (n=26) eine hohe Adhärenz von medianen 97%. Weiterführende Analysen der digitalen, laborchemischen, klinischen und bildgebenden Parameter stehen zum voraussichtlichen Studienende im August 2024 noch aus und werden zum Zeitpunkt des Kongresses vorgestellt werden können.

Schlussfolgerungen: Die gute Adhärenz der Patienten und die umfassende Charakterisierung des Patientenkollektivs versprechen eine gute Auswertbarkeit der Ergebnisse. Es wird beispielsweise untersucht werden, inwieweit die mittels Smartwatch erhobenen Messungen mit dem FSS und FSMC korrelieren, und ob diese das EOD-Phänomen darstellen können. Ebenso stellt sich die Frage, ob Verhaltens- und Bildgebungsmessungen in Kombination dazu beitragen, das EOD-Phänomen besser zu erklären.

W-321

Infekt unter Rituximab bei MUSK-Antikörper positiver Myasthenie – nicht nur auf die Immunglobuline achten

Marie Braun¹, Sönke Schwarting¹, Markus Naumann¹, Andreas Rank², Monika Ellßel¹, Antonios Bayas¹

¹Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland;

²Medizinische Klinik, Medizinische Fakultät, Universität Augsburg, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Der monoklonale CD20-Antikörper Rituximab (RTX) hat einen festen Stellenwert in der Behandlung (off-label) der MuSK-Antikörper (AK) positiven Myasthenia gravis. Neben häufigeren Nebenwirkungen wie Infusionsreaktionen, einem Immunglobulin-Mangel und einer erhöhten Infektneigung, sind unter Rituximab selten Neutropenien beschrieben.

In der Literatur wird die sogenannte „Late Onset Neutropenia“ (LON), definiert mit ≤ 1.500 Zellen/ μ l, zwischen 4 Wochen und einem Jahr nach der letzten Rituximab-Infusion auftretend, mit einer Häufigkeit von 3 – 27% beschrieben, über die „Early Onset Neutropenia“ (EON) mit einem Auftreten unter 4 Wochen nach Therapie gibt es nur einzelne Berichte, davon keinen bei Patienten mit einer Myasthenia gravis.

Fallvorstellung: Eine 33-jährige Patientin mit seit 10 Jahren bestehender MuSK-AK positiver Myasthenia gravis stellte sich im März 2024 mit seit Tagen vorhandenen Kopfschmerzen, subfebriler Temperatur und einer Hypästhesie der rechten Wange bei Infekt der oberen Atemwege seit 2 Wochen vor. Seit Februar 2022 erhält die Patientin RTX, zuletzt im Februar 2024 (500 mg; Prämedikation mit 0,5 g Paracetamol, 2 mg Dimetinden, 100 mg Prednisolon), die Begleittherapie umfasste 4 mg Prednisolon/Tag und 60 mg Pyridostigmin/Tag. Das C-reaktive Protein (CRP) bei Aufnahme betrug 7,5 mg/dl (Referenz: 0 – 0,5). Im Differentialblutbild zeigte sich, 29 Tage nach der letzten RTX-Gabe, eine Agranulozytose mit 0% Neutrophilen (Referenz: 50 – 70 %) bei 3,75 /nl Leukozyten (Referenz: 3 - 10) und 47% Lymphozyten (Referenz: 20 - 50%). Die Liquoranalytik, Erregerdiagnostik und Blutkulturen blieben negativ. Die kraniale MRT zeigte keinen pathologischen Befund als Korrelat für die trigeminale Hypästhesie.

Aufgrund der Agranulozytose erhielt die Patientin Granulocyte-Colony Stimulating Factor (GCS-F, 30 Millionen Internationale Einheiten einmal täglich über 4 Tage) und eine antibiotische Therapie mit Piperacillin / Tazobactam. Hierunter normalisierte sich das Blutbild nach 3 Tagen auf einen Neutrophilenanteil von 58 %, die Infektsymptomatik und -parameter waren vollständig rückläufig. Wenngleich die Agranulozytose erst am Tag 29 nach Rituximab-Gabe nachgewiesen wurde, was definitionsgemäß einer LON entspräche, gehen wir aufgrund des bereits deutlich früher aufgetretenen Infektes von einer begünstigenden früh einsetzenden Neutropenie im Sinne einer EON (< 4 Wochen) aus. Bei der LON ist in der Literatur ein Rezidivrisiko nach RTX-Reexposition von 16 % beschrieben, bei der EON ist das Rezidivrisiko nicht bekannt. Aufgrund des potenziellen Rezidivrisikos nach erneuter RTX-Exposition und dem damit verbundenen Risiko für schwerwiegende Infektionen ist, bei auch wiederholten myasthenen Krisen in der Vergangenheit (vor Rituximab), der Wechsel auf das mittlerweile für die MuSK-AK positive Myasthenie zugelassene Rozanolixizumab geplant.

Schlussfolgerung: Bei Infekten unter RTX-Therapie sollte unter anderem ein Differentialblutbild inklusive Bestimmung der Neutrophilen erfolgen, um eine EON oder LON nicht zu übersehen. Wenn Therapiealternativen existieren, sollte wegen des Rezidivrisikos für eine Neutropenie eine Umstellung der Immuntherapie zumindest diskutiert werden.

W-323

Anti-LGI1-Enzephalitis: Die Komplement-aktivierenden Anti-LGI1-IgG-Subklassen 1-3 sind mit der Entwicklung einer Hippokampussklerose assoziiert

Christian G. Bien^{1,2}, Anna Rada², Markus Mertens³, Corinna Bien¹, Jan Bauer⁴, Anne Hagemann⁵, Friedrich Wörmann^{2,3}

¹Labor Krone, Bad Salzungen, Deutschland; ²Universität Bielefeld, Klinik für Epileptologie, Krankenhaus Mara, Bielefeld, Deutschland; ³Gesellschaft für Epilepsieforschung e.V., Bielefeld, Deutschland; ⁴Medizinische Universität Wien, Zentrum für Hirnforschung, Abt. für Neuroimmunologie, Wien, Österreich; ⁵Gesellschaft für Epilepsieforschung e.V., Bielefeld, Österreich

Hintergrund: Etwa zwei Drittel der Patienten mit Anti-Leucin rich, glioma inactivated 1 (LGI1)-Enzephalitis entwickeln eine Hippocampus-Sklerose (HS). Es ist wahrscheinlich, dass dies zu bleibenden kognitiven Defiziten und zum Risiko, eine Epilepsie zu entwickeln, beiträgt. Alle Anti-LGI1-Patienten haben Anti-LGI1-Antikörper der Immunglobulin G-(IgG-) Subklasse 4, die als 'gutartig' und nicht destruktiv gilt. Allerdings sprechen neuropathologische Fallstudien dafür, dass bei Patienten mit LGI1-Antikörpern die klassische Komplementkaskade zum mediotemporalen Zelltod beiträgt. Zur Initiierung dieser Kaskade sind aber die IgG-Subklassen 1, 2 oder 3 erforderlich.

Fragestellung: Wir prüften die Hypothese, der zufolge Patienten mit Anti-LGI1-IgG1-3 zusätzlich zu IgG4 ein höheres Risiko für die Entwicklung einer HS im MRT haben als Patienten, die nur Anti-LGI1-IgG4 aufweisen. Andere Faktoren, von denen angenommen wird, dass sie mit einem (verschieden definierten) 'schlechten Outcome' einer Anti-LGI1-Enzephalitis verbunden sind, wurden ebenfalls als potenzielle Risikofaktoren für die Entstehung einer HS getestet.

Methoden: Retrospektive Analyse aller Anti-LGI1-Enzephalitis-Patienten des Krankenhauses Mara, Bethel, mit Informationen zu den Anti-LGI1-IgG-Subklassen im Serum, bestimmt im Labor Krone, sowie einer MRT-Verlaufsuntersuchung.

Ergebnisse: Zwanzig Patienten wurden identifiziert. Neun hatten eine HS entwickelt (davon zwei bilateral). Die volumetrische Freesurfer-Analyse bestätigte die visuellen HS-Diagnosen. Nur Serum-Anti-LGI1-IgG der Subklassen 1, 2 oder 3 waren gemäß den Hypothesen mit 'HS' und einem geringeren Hippocampusvolumen verbunden.

Alle sechs Patienten mit mindestens einer dieser IgG-Subklassen entwickelten eine HS. Es gab keine Korrelation mit älterem oder jüngerem Erkrankungsalter, weiblichem Geschlecht, längerer Latenz vom Krankheitsbeginn bis zum Beginn der Immuntherapie, weniger intensiver Immuntherapie, höheren Serumtitern von LGI1-Antikörpern, LGI1-Antikörpern im Liquor oder höheren LGI1-spezifischen Antikörperindizes.

Es gab keine Korrelation zwischen dem Anti-LGI1-IgG1-3-Status und der neuropsychologischen Performanz, Entwicklung einer Epilepsie oder der allgemeinen neurologischen Leistungsfähigkeit.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Serie bestätigen unsere Hypothese: Anti-LGI1-IgG1-3 im Serum stellt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer HS dar, während dies bei anderen Risikofaktoren für ein schlechtes Outcome nicht der Fall ist. Wenn diese Ergebnisse bestätigt und eine klinische Relevanz von Anti-LGI1-IgG1-3 in unabhängigen Kohorten nachgewiesen werden kann, könnten Patienten mit Anti-LGI1-Enzephalitis und Anti-LGI1-IgG-Subklassen 1-3 Kandidaten für eine Anti-Komplement-gerichtete immunologische Therapie werden.

W-326

LongTiMeS-Studie: Können motorisch evozierte Potenziale durch navigierte transkranielle Magnetstimulation den Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose vorhersagen?

André Contin Dorigan¹, Achim Berthele², Axel Schröder¹, Sandro M. Krieg³, Katrin Giglhuber²

¹Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, München,

Deutschland; ²Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Klinik und Poliklinik für Neurologie,

München, Deutschland; ³Universitätsklinikum Heidelberg, Universität Heidelberg, Neurochirurgische Klinik, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Der Krankheitsverlauf der Multiplen Sklerose (MS) kann individuell sehr variieren; Biomarker zur Vorhersage von Krankheitsaktivität fehlen. Navigierte transkranielle Magnetstimulation (nTMS) ist ein etabliertes Verfahren, um motorisch-evozierte Potenziale (MEP) präzise und hoch reproduzierbar zu messen. Veränderungen kortikaler Erregbarkeit wurden für verschiedene neurologische Erkrankungen als Verlaufs-Prädiktor berichtet.

Ziele: Die LongTiMeS-Studie soll den Zusammenhang nTMS-basierter MEP-Parameter mit dem Krankheitsverlauf bei MS untersuchen.

Fragestellung: Können MEP-Parameter Krankheitsaktivität bei MS-Patienten vorhersagen?

Methoden: 20 MS-PatientInnen werden über eine Gesamtbeobachtungszeit von zwei Jahren halbjährlich untersucht. Mittels nTMS werden MEP aller Extremitäten erhoben und dabei Amplitude, Latenz, motorische Ruheschwelle (rMT) und Interhemisphären-Quotient (rMT dominante/ rMT nicht-dominante Hemisphäre) analysiert. Durch überschwellige Stimulation (130% rMT) während Muskelkontraktion wird die kortikale Stilleperiode (CSP) bestimmt. Durch pseudo-randomisierte Stimulation (zwischen 80-180% rMT) werden Rekrutierungskurven (RC) erhoben. Klinische Parameter beinhalten den EDSS, Messungen der Hand- und Gehfunktion, kognitive Testungen und Fragebögen zu Depression, Schmerz und Fatigue. Routine-cMRT-Untersuchungen erfolgen alle 6-12 Monate. Schließlich werden die MEP-Parameter über die Zeit mit dem Krankheitsverlauf, klinisch wie bildgebend, verglichen.

Ergebnisse: Eingeschlossen wurden 20 PatientInnen (13 Frauen; Alter 24-60 Jahre, Median 33,5 Jahre) mit schubförmiger (N=19) und primär progredienter MS und einer Krankheitsdauer bei Baseline von 0,8-15,5 Jahren (Median 4,4 Jahre). Alle PatientInnen erhielten eine Immuntherapie mit Medikamenten der Wirksamkeitskategorie I-III. Der Baseline-EDSS betrug 0-6,0 Punkte (Median 1,5 Punkte). Alle PatientInnen blieben über den (bisherigen) Beobachtungszeitraum schubfrei. Im Verlauf zeigten sich bei drei PatientInnen signifikante EDSS-Veränderungen (≥ 1 Punkt bei $EDSS \leq 5,5$) anhaltend über ≥ 24 Wochen. Vier PatientInnen entwickelten 1-7 neue Läsionen in der cMRT.

Der mittlere rMT der dominanten und nicht-dominanten Hemisphäre betrug $34 \pm 6\%$ bzw. $33 \pm 6\%$ des maximalen Stimulator-Outputs und veränderte sich über die Zeit um 0-16% (Median 5%). Der mittlere Interhemisphären-Quotient betrug $1,04 \pm 0,15$ und veränderte sich über die Zeit um $0,02-0,61$ (Median 0,18).

Die mittlere CSP betrug für den M. abductor pollicis brevis der dominanten Hand 133 ± 35 ms und der nicht-dominanten Hand 122 ± 36 ms. Longitudinal veränderte sich die CSP um 7-98 ms (Median 30 ms). Die letzten Follow-up-Untersuchungen sind für 08/2024 terminiert. Statistische Analysen zur Korrelation mit den klinischen Parametern erfolgen dann mit dem vollständigen Datensatz.

Schlussfolgerungen: nTMS-MEP quantifizieren in unserer repräsentativen MS-Kohorte zuverlässig und reproduzierbar Motorfunktion und zerebrale Erregbarkeit. Ob Veränderungen einzelner MEP-Parameter konsistent einen möglichen (sub-)klinischen Progress begleiten oder diesem gar vorangehen, wird nach Abschluss der Datenerhebung statistisch geprüft, und im Weiteren ggfs. an einem größeren Kollektiv validiert werden.

W-332

Das Spektrum IgG4-assoziiierter neurologischer Krankheitsbilder

Ralph Werner¹, Benedikt Lohr², Johannes Wöhrle¹

¹Katholisches Klinikum Koblenz-Montabaur, Neurologie & Stroke Unit, Koblenz, Deutschland; ²MVZ für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie Koblenz-Mittelrhein, Koblenz, Deutschland

Hintergrund: IgG4-assoziierte Autoimmunerkrankungen können in nahezu jedem Organ auftreten. Kennzeichnend sind Infiltrate CD4-positiver T-Zellen, aktivierter B-Zellen und vor allem IgG4-positiver Plasmazellen, die eine Entzündungsreaktion auslösen, die u. a. Fibroblasten zur überschießenden Bindegewebsbildung anregt. Die Fibrosierung führt zur Vergrößerung der betroffenen Strukturen (bis hin zu tumorähnlichen Raumforderungen) und entsprechenden Organ dysfunktionen. Die genaue Häufigkeit ist nicht bekannt, die Inzidenz wird auf etwa 1/100.000, die Prävalenz auf etwa 5/100.000 geschätzt. Da die 2003 erstmals beschriebene Erkrankung vermutlich unterdiagnostiziert ist, soll anhand zweier Kasuistiken das Spektrum neurologischer IgG4-assoziiierter Erkrankungen inkl. der Schwierigkeiten bei der (oft verzögerten) Diagnosestellung dargestellt werden.

Kasuistik 1:

Das MRT eines bislang gesunden 67-Jährigen zeigte eine diffuse pachymeningeale Gadolinium-Anreicherung, ein Befund, der laut DGN-Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie (2023) für ein Liquorunterdruck-Syndrom nahezu beweisend ist (Abb. 1).

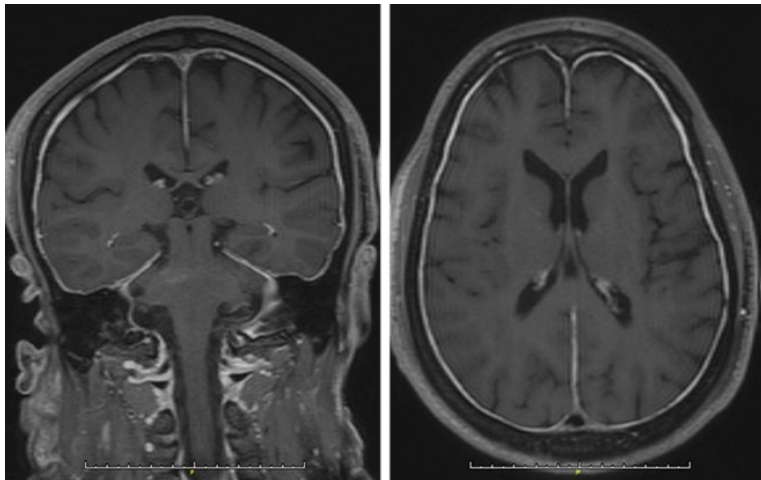


Abb. 1

Er beklagte allerdings nicht die für eine intrakranielle Hypotension typischen, lageabhängigen Kopfschmerzen, sondern kurze, stereotype Attacken mit Parästhesien des linken Mundwinkels und der linken Hand sowie eine leichte Gangunsicherheit und „Kopfdruck“. CT-myelographisch lag kein Liquorleck vor. Der Liquoröffnungsdruck war mit 15 cmH₂O normal bei meningitischem Liquorsyndrom mit geringer lymphozytärer Pleozytose von 14/μl, leichter Blut-Liquor-Schrankenstörung, intrathekaler IgG-Synthese von 24% und Nachweis liquorexklusiver oligoklonaler Banden (Typ 2). Erhöhte IgG4-Fractionen in Blut und Liquor führten zur Diagnose einer wahrscheinlichen IgG4-assoziierten Pachymeningitis. O. g. Attacken sistierten innerhalb von 8 Wochen unter kombinierter Prednisolon- und Levetiracetam-Behandlung, der MRT-Befund war deutlich regredient.

Kasuistik 2:

Eine 59-Jährige wurde aus der HNO-Klinik übernommen nach Mastoidektomie links bei V. a. Mastoiditis mit konsekutiver Durchwanderungsmeningoenzephalitis. Ein zuvor extern wegen rezidivierender Episoden mit Wortfindungsstörungen und 'Verwirrtheit' angefertigtes MRT hatte ausgeprägte Verdickungen der Dura der mittleren Schädelgrube und am Tentorium links sowie ein links temporales Parenchymödem ohne Zeichen einer Blut-Hirn-Schrankenstörung gezeigt (Abb. 2).

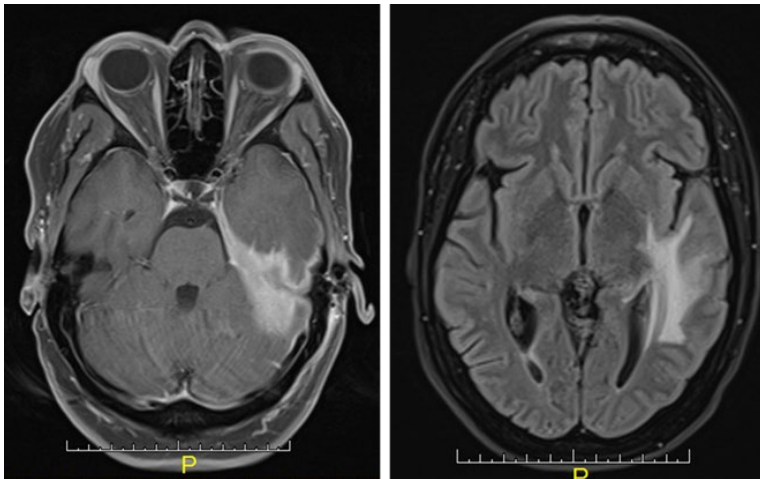


Abb. 2

Bemerkenswert war, dass in den letzten 7 Jahren bereits 3 Mastoidektomien auf derselben Seite erfolgt waren.

Im Liquor fanden sich eine diskrete lymphomonozytäre Pleozytose von 10/μl, eine leicht gestörte Blut-Liquor-Schrankenfunktion sowie eine intrathekale Synthese von IgG (42%) und IgA (9%) mit Nachweis liquorexklusiver oligoklonaler Banden (Typ 2).

Umfangreiche Erregerdiagnostik blieb negativ. Ein ANA-Titer von 1:640 wies auf eine autoimmune Pathologie hin. In Serum und Liquor ließ sich zwar keine IgG4-Erhöhung nachweisen, die immunhistochemische Färbung des OP-Präparats zeigte aber signifikant vermehrte IgG4-positive Plasmazellen (40%), sodass die Diagnose einer wahrscheinlichen IgG4-assoziierten Erkrankung mit Pachymeningitis, Enzephalitis und rezidivierender Mastoiditis gestellt wurde.

Die nachträgliche Begutachtung der Präparate der Voroperationen ergab, dass schon früher ausgedehnte Plasmazelinfiltration zu sehen gewesen waren. Es wurde eine Prednisolontherapie begonnen und unter der Annahme symptomatischer, fokaler epileptischer Anfälle eine anfallssupprimierende Medikation mit Levetiracetam.

Schlussfolgerungen: IgG4-assoziierte Erkrankungen müssen bei der Differenzialdiagnostik neurologischer Erkrankungen mit (hypertrophischer) Pachymeningitis berücksichtigt werden, offenbar sind auch rezidivierende Mastoiditiden Teil des Spektrums. Nicht nur bei einer bildgebend nachweisbaren Beteiligung des Hirnparenchyms können fokale epileptische Anfälle auftreten. Da die IgG4-Werte in Serum oder Liquor nicht immer erhöht sind, muss ggf. eine Biopsie inkl. immunhistochemischer Untersuchung erfolgen.

W-335

Longitudinal brain gray matter atrophy patterns in patients with MOG-antibody associated disease and relapsing remitting multiple sclerosis in early disease stages

David Bratek¹, Theodoros Ladopoulos¹, Carolin Schwake¹, Ann-Kathrin Kogel¹, Barbara Bellenberg², Britta Krieger², Ralf Gold¹, Carsten Lukas², Ilya Ayzenberg¹, Ruth Schneider¹

¹Uniklinik der RUB: St. Josef Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Uniklinik der RUB: St. Josef Hospital, Institut für Neuroradiologie, Bochum, Deutschland

Background: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) has been hypothesized to be a relapsing or rarely monophasic disease. Clinical and paraclinical studies do not support the presence of a progressive phase on the disease course so far. In contrast, patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) can experience silent disability progression accompanied by brain atrophy. Voxel-based morphometry (VBM) is an effective and widely used automated method for characterizing longitudinal regional gray matter (GM) volume dynamics in patient groups. To our knowledge, no VBM study has been performed so far to investigate possible disease-related atrophy over time in MOGAD.

Objectives: To analyze longitudinal GM atrophy in a single-center cohort of patients with MOGAD using VBM and compare it with RRMS in early disease stages.

Question: Is there any evidence of disease-related GM atrophy in early MOGAD stages?

Methods: 40 patients with early RRMS and 27 patients with MOGAD were recruited in our single-center longitudinal study and met the international criteria for the diagnosis of RRMS and MOGAD. Magnetic resonance imaging (MRI) and Expanded Disability Status Scale (EDSS) were acquired. 40 patients with RRMS and 15 patients with MOGAD received a follow-up examination in a mean time span of 2 years. All MR imaging sequences were performed on a single 3T MRI scanner using a standardized imaging protocol that included an isotropic 3D fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequence for lesion quantification and a structural T1-weighted 3D sequence for VBM. Lesion quantification was performed with the lesion segmentation toolbox (LST) and longitudinal VBM with computational anatomy toolbox (CAT12).

Results: Patient groups did not significantly differ in terms of sex, age, disease duration, time-to-follow-up, relapses between visits, EDSS, total intracranial volume, total white (WM) and GM volumes. Deep gray matter (DGM) volume was significantly smaller in the RRMS group ($p=0.007$) compared to MOGAD at baseline. Whole brain lesion volume in RRMS patients was higher in comparison with the MOGAD group ($p<0.001$). Mean follow-up time was 25 months for both groups. RRMS patients exhibited statistically significant clusters of longitudinal GM volume loss in DGM (bilateral caudate nuclei), cerebellar cortex, in superior and middle frontal gyrus and in frontal pole. No longitudinal GM changes were found in the MOGAD group.

Conclusions: We could reproduce longitudinal GM atrophy in early RRMS, underpinning the progressive nature of the disease. In contrast, no longitudinal GM changes could be observed in the MOGAD group, indicating no evidence of subclinical progression and supporting the relapsing character of MOGAD.

W-338

Eomesodermin-exprimierende CD4+ Th-Zellen sind mit Krankheitsprogression und verminderter infratentorieller Hirnatrophie bei Multiple Sklerose assoziiert

Marielena Bongert¹, Emelie Schönaauer¹, Paulina Trendelenburg¹, Ulaş Ceylan¹, Léon Beyer², Katja Vohl¹, David Bratek¹, Klaus Gerwert², Carsten Lukas³, Takashi Yamamura⁴, Ingo Schmitz⁵, Ruth Schneider¹, Ilya Ayzenberg¹, Ralf Gold¹, Simon Faissner¹

¹Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Ruhr-Universität Bochum, Zentrum für Proteindiagnostik, Kompetenzbereich Biospektroskopie, Bochum, Deutschland; ³Ruhr-Universität Bochum, St. Josef-Hospital, Klinik für Radiologie, Bochum, Deutschland; ⁴National Institute of Neuroscience, Department of Immunology, Tokyo, Japan; ⁵Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für molekulare Immunologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Obwohl in jüngster Zeit große Fortschritte bei der Behandlung der MS erreicht wurden, besteht für PatientInnen nach wie vor das Risiko einer sekundären Progression. Kürzlich wurden Eomesodermin+ CD4+ T-Helferzellen (Eomes+ Th Zellen) mit Zytotoxizität, Neuroinflammation und Krankheitsprogression bei progredienter MS in Verbindung gebracht.

Ziele: Untersuchung der pathogenetischen Relevanz von Eomes+ Th Zellen für Progression bei Multiple Sklerose.

Fragestellung: Sind Eomes+ Th Zellen mit Progression bei MS assoziiert und könnten diese Zellen als möglicher Biomarker für Krankheitsprogression und Neurodegeneration dienen?

Methoden: Die prospektive und longitudinale Studie mit einem Follow-up nach 12 Monaten wurde durch die Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum bewilligt (Nr. 20-6827). Die ProbandInnen wurden sowohl klinisch als auch immunologisch via Durchflusszytometrie charakterisiert. Bei einem Anteil der PatientInnen erfolgten Analysen der Globalhirnatrophie zur Baseline. Die Neurofilament-Leichtkette im Serum wurde mittels Einzelmolekül-Array (SIMOA®) gemessen.

Ergebnisse: Es wurden n=148 PatientInnen (n=33 RRMS, n=79 SPMS, n=36 PPMS) und n=45 gesunde Kontrollen in die Studie eingeschlossen. Von diesen hatten n=85 PatientInnen (n=10 RRMS, n=51 SPMS, n=24 PPMS) und n=35 gesunde Kontrollen eine Follow-Up Messung nach 12 Monaten. Der Anteil an Eomes+ Th Zellen war in SPMS PatientInnen signifikant höher ($p<0.01$) und in PPMS PatientInnen signifikant niedriger ($p<0.01$) im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Bei den Frequenzen von Eomes+ zytotoxischen T-Zellen zeigten sich keine Gruppenunterschiede, diese korrelierten jedoch mit Eomes+ Th Zellen. Höhere Frequenzen von Eomes+ Th-Zellen korrelierten ausschließlich in SPMS PatientInnen mit niedrigeren Frequenzen von regulatorischen T-Zellen (Tregs) ($p<0.01$) und höheren Frequenzen von B-Zellen ($p<0.05$). Darüber hinaus konnte eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Zellen im Liquor und Eomes+ Th Zellen in SPMS PatientInnen nachgewiesen werden ($p<0.01$). Während sich kein Zusammenhang zwischen Eomes+ Th Zellen in der Baseline-Messung und retrospektiver klinischer Verschlechterung in den letzten 12 Monaten zeigte, wiesen SPMS PatientInnen mit einer subjektiv fehlenden Krankheitsstabilität signifikant höhere Frequenzen von Eomes+ Th Zellen in der Baseline-Messung auf. SPMS-PatientInnen mit mittels EDSS gemessener prospektiver Behinderungsprogression nach einem Jahr wiesen zu Studienbeginn höhere Frequenzen von Eomes+ Th-Zellen auf. Konklusiv wiesen PatientInnen mit höheren Frequenzen von Eomes+ Th Zellen eine ausgeprägtere infratentorielle Hirnatrophie auf.

Schlussfolgerungen: Eomes+ Th Zellen begünstigen ein dysreguliertes und zytotoxisches Immun-Milieu, welches Neurodegeneration und Progression bei MS vorantreibt, und somit sowohl als ein potentieller Biomarker als auch als therapeutisches Ziel bei MS angesehen werden kann.

W-341

Design of KYSA-7, A Phase 2, Open-Label, Randomized, Multicenter Study of KYV-101, an Autologous Fully Human Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, in Treatment Refractory Primary and Secondary Progressive Multiple Sclerosis

Jeffrey Dunn¹, Manuel Alexander Friese², Bruce Cree³, Marshelle Warren Smith⁴, Kunbin Qu⁴, Dominic Borie⁴, James Chung⁴, Ralf Gold⁵

¹Stanford University School of Medicine, Palo Alto, United States; ²Institute of Neuroimmunology and Multiple Sclerosis, Department of Neurology, Hamburg, Deutschland; ³UCSF Weill Institute for Neurosciences, Department of Neurology, San Francisco, United States; ⁴Kyverna Therapeutics, Inc., Emeryville, United States; ⁵Ruhr University Bochum, Department of Neurology, Bochum, Deutschland

Background: New therapies that can minimize disease-related neurologic disability in progressive forms of multiple sclerosis (MS) are needed. Current B-cell monoclonal antibody (mAb) therapies have insufficient ability to cross the blood brain barrier and deplete B cells residing in the central nervous system (CNS) that presumably underlie progressive MS pathology. Anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is a well-established treatment for B-cell malignancies, has access to the CNS, and may be a promising approach for patients with autoimmune disease. KYV-101 is a first-in-class, fully human autologous anti-CD19 CAR T-cell therapy containing a CAR with a demonstrated favorable clinical safety profile in oncology (Brudno JN, et al. *Nat Med.* 2020;26:270-280).

Consistent with the reported experience in myasthenia gravis (Haghikia A, et al. *Lancet Neurol.* 2023;22:1104-1105), and in compassionate use in two patients with progressive MS, KYV-101 demonstrated acceptable tolerability and evidence of impact on disease biology (Fischbach F, et al. *MED.* 2024; online ahead of print). KYSA-7 is a phase 2 open-label, randomized, multicenter study of KYV-101 in patients with treatment refractory primary progressive MS (PPMS) or secondary progressive MS (SPMS).

Objectives: The primary study objective is to evaluate the efficacy of KYV-101 assessed by change from baseline in Expanded Disability Status Scale (EDSS) score for ≥ 12 weeks. Other objectives include the evaluation of safety and tolerability of KYV-101, additional efficacy measures, and disease-related biomarkers.

Methods: A total of 120 patients, 18–60 years old, diagnosed with PPMS or SPMS according to 2017 McDonald criteria, EDSS of 3.0–5.5 at screening, inadequate response to anti-CD20 mAb treatment for ≥ 6 months, with evidence of clinical disability progression within 2 years prior to inclusion, are eligible. Patients will be randomized 1:1 to either receive KYV-101 or continue anti-CD20 mAb therapy, with stratification by PPMS and SPMS across arms. Patients randomized to receive KYV-101 will undergo lymphodepletion (fludarabine 30 mg/m²/day, cyclophosphamide 300 mg/m²/day; 3 days), followed by a single infusion of KYV-101 at the target dose level of 1×10^8 CAR T cells. Patients randomized to continue anti-CD20 mAb therapy who experience confirmed disability progression can cross over to receive KYV-101. Descriptive statistics will be provided.

Results: KYV-101 received FDA fast track designation for MS. KYSA-7 is being initiated in the US and other regions.

Conclusions: KYSA-7 is the first randomized, controlled phase 2 study of anti-CD19 CAR T-cell therapy in treatment refractory PPMS or SPMS. KYV-101 is a novel therapy that may have the potential to change the immunotherapy paradigm through deep B-cell depletion and immune reset with a single infusion in patients with B-cell driven autoimmune diseases such as MS. KYV-101 is also under investigation in additional neurologic and rheumatologic autoimmune diseases.

W-342

Activity and Manufacturing of KYV-101 Anti-CD19 CAR T Cells Derived from Patients With Neurological Autoimmune Diseases

Soo Park¹, Simone Sandoval¹, Jazmin Diana Bravo¹, Hee Jin Kim¹, Joseph K. Cheng¹, Ranjita Sengupta¹, Karen Walker¹, Tom Van Blarcom¹

¹Kyverna Therapeutics, Inc., Emeryville, United States

Background: B-cell targeting therapies demonstrate potential in neurological autoimmune diseases, but unmet needs remain, including treatment-free remission. KYV-101, a first-in-class, fully human autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy, demonstrated promising early clinical results in myasthenia gravis (MG). KYV-101 has the potential to elicit B-cell depletion and immune reset with a single infusion.

Objectives: To investigate the activity and manufacturing of KYV-101 from patients with neurologic autoimmune diseases.

Methods: Autologous T cells were collected and enriched from multiple sclerosis (MS) or MG patients. KYV-101 was generated by transducing T cells with a lentiviral vector encoding a fully human anti-CD19 CAR. Preclinical KYV-101 functional potency was assayed (cytokine release; cytotoxicity) in co-cultures with patient-derived CD19⁺ B cells, CD19⁺, or CD19⁻ control cells. Manufacturing expansion and functional potency from a clinical cohort of KYV-101 treated patients were also assessed.

Results: In preclinical assays, KYV-101 from MS patients induced greater dose-dependent cytotoxicity and IFN-gamma increases against CD19⁺ cells versus untransduced T cells, and negligible responses following co-culture with CD19⁻ cells.

In the clinical cohort, KYV-101 manufactured from MS (n=2) and MG (n=6) patients displayed CD19-specific functional activity. Fold expansion ranges for KYV-101 from MS and MG patients were 32.5-61x and 15.5-50x (Day 8; pre-harvest), respectively, similar to previously observed expansion from non-neurologic autoimmune diseases.

Conclusions: KYV-101 from neurologic autoimmune diseases shows activity specific for CD19⁺ cells. Manufacturing showed successful and consistent expansion across diseases. These data support further clinical investigation of KYV-101 as a novel therapy for neurologic autoimmune diseases.

Electronic Monitoring of Disease Activity in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (EMDA CIDP) Studie

Jan Voth¹, on behalf of AG Digitale Translation, Düsseldorf, Deutschland, Lars Masannek^{1,2}, Noëmi Gmahl³, Noah Werner¹, Niklas Huntemann¹, Linea Schmidt², Menekse Öztürk¹, Christina B. Schroeter¹, Gerd Meyer zu Hörste³, Tobias Ruck¹, Sven G. Meuth, Marc Pawlitzki¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Hasso-Plattner-Institut, Potsdam, Deutschland;

³Universitätsklinikum Münster, Neurologie, Münster, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) führt bei einer Vielzahl der Betroffenen zu erheblichen Einschränkungen im alltäglichen Leben. Für die Behandlung stehen derzeit vor allem intravenöse Immunglobuline (IVIG) zur Verfügung, welche in Abständen von meist 3-12 Wochen verabreicht werden. Im Zuge der Behandlung berichten Patienten jedoch vermehrt von Wirkfluktuationen, insbesondere von End-of-dose-Phänomenen. Diese eher kleineren subjektiven Symptomveränderungen werden durch bisherige klinische Untersuchungen nur ungenügend abgebildet, was unter anderem die Therapieintervallfindung erschwert. Aus diesem Grund ist es aus medizinischer und sozioökonomischer Sicht (potenzielle Nebenwirkungen, hohe Kosten, rückläufige Verfügbarkeit) notwendig, neue Biomarker zu finden, welche den Symptomverlauf klarer widerspiegeln. Abhilfe könnten digitale Biomarker in Form von Wearables schaffen, welche Bewegungsmuster und vegetative Parameter hochfrequent abbilden. Hierdurch kann ein Monitoring durchgehend erfolgen, während klassische klinische Scores eher als Momentaufnahmen fungieren.

Ziele: Ziel der Electronic Monitoring of Disease Activity in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (EMDA CIDP) Studie ist zu evaluieren, inwiefern sich digitale Messungen zur Überwachung von Krankheitsaktivität eignen und sie dabei mit etablierten klinischen Scores und serologischen Markern zu vergleichen. Weiterhin soll herausgearbeitet werden, inwieweit die kontinuierlich von Wearables gesammelten Daten eine Phänotypisierung von Krankheitsverläufen erlauben.

Methoden: In dieser prospektiven Studie werden CIDP-Patienten, welche mit IVIG an den Universitätskliniken Düsseldorf und Münster behandelt werden, über einen Zeitraum von 6 Monaten beobachtet (NCT05723848).

Im Zuge von 3 Visiten im Abstand von je drei Monaten werden 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 beziehungsweise untersucht.

Gleichzeitig werden Aktivitäts-, Schlaf- und kardiale Parameter über den gesamten Zeitraum mithilfe einer Smartwatch (ScanWatch, Withings) aufgezeichnet. Am Ende des Studienzeitraums erfolgt weiterhin eine Evaluation der Benutzbarkeit des technischen Setups mittels des System Usability Scores.

Ergebnisse: Bis zum Rekrutierungsende konnten 46 Probanden (23,9% weiblich) eingeschlossen werden. Das mediane Alter (Interquartilsabstand) bei Studieneinschluss war 64,5 Jahre (57; 69). Bei Studieneinschluss wiesen die Probanden im Median einen MRC-Sumscore von 54,5 (50; 59), einen I-RODS von 40 (32; 45) und einen INCAT Score von 2 (1; 4) auf und wurden im Median seit 22,5 Monaten (7,5; 83,8) mit IVIG therapiert. End-of-dose-Phänomene gaben 69,5% der Probanden bisher mindestens einmal an. Die mediane 24h-Adhärenz zur Smartwatch beträgt aktuell 97,6% (94,2; 98,9). Erste Auswertungen ergeben eine moderate positive Korrelation zwischen der symptomatischen Betroffenheit von Probanden und ihrer täglich maximal zurückgelegten Gehstrecke (Spearmankoeffizienten 0,73 I-RODS, -0,59 INCAT, jeweils $p < 0,001$). Zurzeit werden weitere Analysen hinsichtlich digitaler, laborchemischer und klinischer Verläufe durchgeführt und auf dem DGN-Kongress präsentiert.

Schlussfolgerungen: Die EMDA CIDP Studie zielt darauf ab, klinische Fluktuationen bei der Therapie der CIDP mit IVIG mittels multimodaler Messungen zu objektivieren. Die insgesamt hohe Adhärenz, begleitet von initialen positiven Korrelationen und deutlich ausgeprägten End-of-dose-Phänomenen, deutet auf weitere vielversprechende Ergebnisse hin.

W-356

High-efficacy treatments for Multiple Sclerosis are associated with higher neuroplasticity biomarker levels in serum as compared to platform or no therapy

Yavor Yalachkov¹, Sarah Kaiser¹, Carolin Franz¹, David Slattery², Florian Freudenberg², Lilith Hauck¹, Kimberly Koerbel¹, Michelle Maiworm¹

¹Goethe-Universität, Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland;

²Goethe-Universität, Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Frankfurt am Main, Deutschland

Background: High-efficacy treatment (HET) for Multiple Sclerosis (MS) is able to profoundly improve the patient's prognosis when initiated timely. Assumably, an essential mechanism responsible for this effect is the reduction of inflammatory disease activity. However, it is not known whether HET would also facilitate the endogenous neuroplasticity processes in greater degree than in patients with no or mild/moderate efficacy treatments.

Objectives: To investigate the brain-derived neurotrophic factor serum levels (sBDNF), a neuroplasticity biomarker, in relapsing MS (RMS) patients treated with HET vs. those with platform or no therapy.

Methods: RMS patients were prospectively recruited and clinical, demographic as well as BDNF serum samples were collected. An enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure BDNF serum concentration using a plate reader (Infinite 200 PRO-Tecan).

In a general linear model, we employed the logarithmized sBDNF values as a dependent variable, while the treatment status (HET [cladribine, S1PR-modulators, natalizumab, anti-CD20 antibodies] vs. no/platform therapy [glatiramer acetate, interferon-beta]) was used as a fixed variable. The effects of age, sex, BMI and EDSS were controlled for by entering those variables as covariates.

Results: N=46 RMS patients (mean age $34.1 \pm \text{SD } 10.5$ years; 73.9% female; mean EDSS = $2.1 \pm \text{SD } 1.4$; mean body mass index [BMI] = $24.95 \pm \text{SD } 4.7$) were enrolled in the study. N = 16 patients had no or only platform treatment and n = 30 patients were treated with HET. The effect of treatment efficacy on sBDNF was significant ($F = 4.557$, $p = 0.041$) after controlling for age, sex, BMI and EDSS. Patients on HET had higher sBDNF levels (mean sBDNF = $57.7 \pm \text{SD } 34.5$ ng/ml) than those with no/platform therapy (mean sBDNF = $42.5 \pm \text{SD } 23.9$ ng/ml).

Conclusions: Our findings support the notion that HET may not only reduce inflammatory disease activity but also putatively facilitate neuroplasticity processes in MS patients by increasing their sBDNF levels.

Immunization status of Multiple Sclerosis and other neuroinflammatory disease patients initiating high-efficacy treatment

Robin Zeltner¹, Valentin Krüger¹, Yavor Yalachkov¹

¹Goethe University Frankfurt, University Hospital Frankfurt, Department of Neurology, Frankfurt am Main, Deutschland

Background: Patients diagnosed with chronic neuroinflammatory diseases such as Multiple Sclerosis (MS) are usually scheduled to receive high-efficacy immunosuppressive treatment. Before initiating such a treatment, the individual vaccination status should be completed and updated in accordance with the local or national recommendations for immunocompromised patients.

Aims: The aim of the present study was to assess the immunization status of patients who have received the recommendation for high-efficacy immunosuppressive treatment and how it changed between the time of receiving the recommendation and the treatment initiation.

Methods: This study included 160 patients with MS or other autoimmune inflammatory diseases of the central nervous system (CNS), who have received the recommendation for high-efficacy treatment (fingolimod, ponesimod, ozanimod, siponimod, cladribin, natalizumab, ocrelizumab, ofatumumab, alemtuzumab, rituximab, azathioprine). Immunization status was categorized as complete, incomplete or no immune protection at all specifically for each of the vaccines (tetanus, diphtheria, pertussis, poliomyelitis, measles, mumps, rubella, hepatitis A, hepatitis B, pneumococci, VZV, meningococci ACWY, meningococci B, influenza, SARS-CoV-2). Where available, serological parameters were considered to assess the immunization status.

Results: The study included 160 patients (n=90 female) with relapsing MS (n=78), progressive MS (n=65) or other autoimmune inflammatory diseases of the CNS such as NMOSD or MOGAD (n=17). At least 74% each had complete immunization against measles, mumps, rubella and varicella at the time of treatment recommendation. Until treatment, this percentage increased to at least 89% for each of those pathogens. For tetanus, diphtheria and poliomyelitis, at least 53% each had complete immunization until treatment, while for pertussis, 59,4% had incomplete vaccine protection at this point. Most of the patients did not have immunization against hepatitis A and B at the time of treatment recommendation (hepatitis A: 63,8%, hepatitis B: 46,9%). This percentage was reduced to 9,4% for hepatitis B by the treatment initiation, while it was still at 35,6% for hepatitis A. At the time of treatment recommendation, more than 83% had no immune protection against meningococci or pneumococci.

However, most patients had complete vaccine protection against meningococci ACWY before treatment (70,6%), while vaccine protection was mostly still incomplete at this point against meningococci B (38,1%) and pneumococci (>70%). For influenza, the percentage of patients without vaccine protection decreased from 88.1% to 58.8% until treatment, while in case of SARS-CoV-2 the majority of patients for whom a vaccine was already available already had complete vaccine protection at the time of recommendation and start of therapy (67%-77%).

Conclusions: Our study demonstrates that immunization recommendations for live-attenuated vaccines are successfully implemented for most of the patients before initiation of high-efficacy immunosuppressive treatment. For the inactivated vaccines, a considerable portion of our cohort did not have effective vaccine protection at the time of treatment recommendation.

While this portion decreased significantly before treatment initiation, an essential proportion of the patients remained unprotected against meningococci B, pneumococci and hepatitis A, highlighting the need for continuously monitoring the immunization status of patients on high-efficacy treatment.

W-368

The difficulty of diagnosing a myelitis

Mohammed Jaber¹

¹Department of Neurology, St. Franziskus Hospital, Ahlen, Germany, St. Franziskus Hospital, Department of Neurology, Ahlen, Deutschland

Setting: To diagnose an acute myelitis may be crucial, and patience is required in case of doubt, especially if the clinical or visual morphological signs point out to be a peripheral semiology.

1st examination findings: After the patient (female, 41 years) presented with a painless monoparesis of the left leg, we diagnosed a variant of GBS due to accompanying areflexia and neurophysiologically extinct F-waves. The MRI myelon showed no signs of myelopathy at the beginning of the disease.

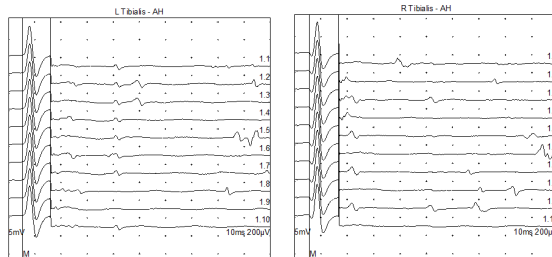


Fig. 1 Extinct F-waves, N. tibialis.



Fig. 2 MRI of anterior-lateral myelopathy without disrupted blood-brain barrier.

CSF-Analysis: A pathogen-related infection could be ruled out. The cerebrospinal fluid was without leukocytosis and without increased protein, albumin-cytological dissociation respectively.

1st intervention: A therapy with intravenous immunoglobulin (IVIg) was initiated.

2nd intervention: Only after there was no significant improvement within two days there was a change in the therapy-regime to methylprednisolon.

2nd examination findings: The MRgraphic re-evaluation, however, followed a week later. Correlating with the neurophysiological findings, the location of the damage to the myelon in the anterior-lateral horn was accentuated; without a disturbed blood-brain barrier.

Conclusion: The purpose of this case presentation is to shed light on the difficulty of correctly interpreting clinical and diagnostic signs of an acute myelitis, which may be crucial for the adequate initiation of therapy.

Untersuchung der Metallkonzentrationen im Liquor von Patienten mit Multipler Sklerose und deren Assoziation zur klinischen Symptomatik

Patricia Kirschner¹, Yann Decker², Marc Pawlitzki¹, Olivier Tillement³, Vincent Balter⁴, Sven G. Meuth¹, Klaus Fassbender²

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum des Saarlandes, Neurologie, Homburg, Deutschland; ³Institut Lumière-Matière, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France; ⁴Université de Lyon 1, Lyon, France

Hintergrund: Dysregulationen der Metallhomöostase wurden in der Vergangenheit mit diversen neurodegenerativen Erkrankungen in Verbindung gebracht. Dabei wurden neben neurotoxischen Prozessen insbesondere auch die Bedeutung von Metallen als Co-Faktoren für Enzyme oder Transkriptionsfaktoren als möglicher Zusammenhang beschrieben. Studien konnten Veränderungen der Konzentration verschiedener Metalle im Blut von Patienten mit Multiple Sklerose (MS) im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen nachweisen.¹ Die meisten bisherigen Studien untersuchten dabei die Konzentrationen im Blutserum, während Liquorproben, die einen direkten Blick in das zentrale Nervensystem ermöglichen, wegen der schwierigeren Verfügbarkeit, nur selten untersucht wurden.

Ziele: Diese Studie setzt sich zum Ziel, die Bedeutung der Konzentrationen verschiedener Metalle im Liquor im Kontext der MS zu untersuchen und somit neue Ansätze für mögliche MS-Biomarker zu bringen.

Fragestellung: Durch diese Studie soll ermittelt werden, ob und inwiefern sich die Profile der Konzentration verschiedener Metalle im Liquor von MS-Patienten von denen Gesunder unterscheiden. Zudem wird untersucht, ob eine Korrelation der Konzentration der Metalle mit der Krankheitsprogression besteht.

Methoden: Mittels Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) wurde die Konzentration von Metallen in Liquorproben von 49 MS-Patienten und 48 gesunden Kontrollen angepassten Alters quantifiziert. Um Muster unabhängig von intraindividuellen Veränderungen aufzudecken, wurden die Konzentrationen der einzelnen Metalle miteinander korreliert. Die klinische Krankheitsprogression der Patienten bei Probenentnahme wurde mittels Expanded Disability Status Scale (EDSS) gemessen und mit der Konzentration einzelner Metalle im Liquor korreliert.

Ergebnisse: Die Messung der Konzentration verschiedener Metalle im Liquor mittels ICP-MS und Korrelation dieser miteinander mittels Pearson-Korrelationskoeffizient zeigte eine deutliche Veränderung des Metallprofils im Liquor von MS-Patienten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (siehe Abbildung 1).

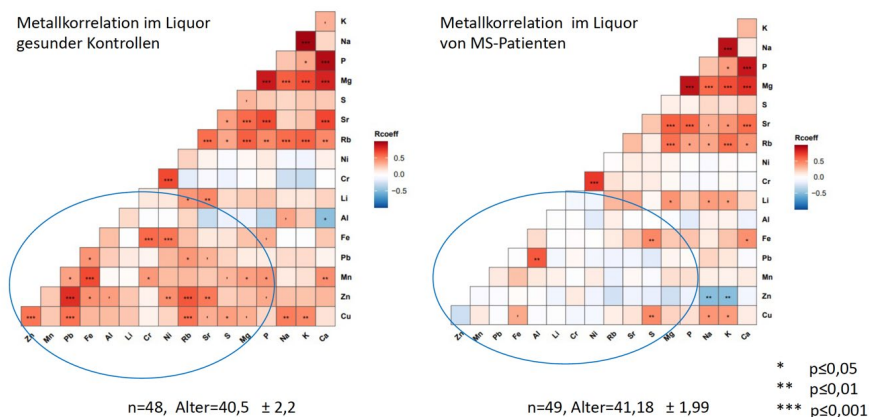


Abbildung 1: Veränderung des Metallprofils im Liquor von MS-Patienten im Vergleich zu gesunden Personen.

Bei einer Untersuchung der Konzentration der verschiedenen Metalle im Liquor mit dem Grad der Behinderung der MS-Patienten mittels EDSS zeigte sich eine negative Spearman-Korrelation der Konzentration von Chrom ($\rho = -0,3380$, $p < 0,05$), Natrium ($\rho = -0,4462$, $p < 0,01$) und Kalium ($\rho = -0,3801$, $p = 0,01$) im Liquor mit der funktionellen Einschränkung der Patienten (siehe Abbildung 2).

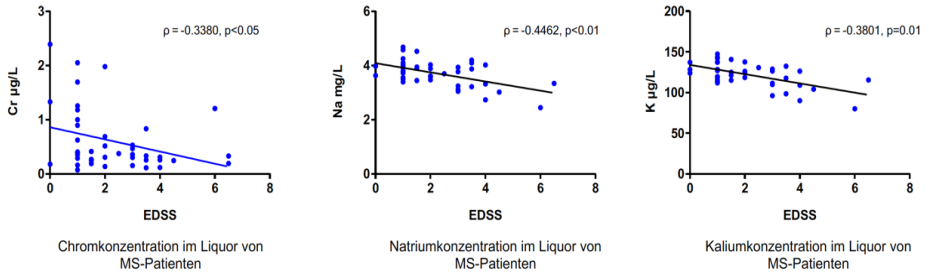


Abbildung 2: Korrelation der Konzentration von Metallen im Liquor von MS-Patienten mit Krankheitsprogression

Schlussfolgerungen: Der Nachweis eines veränderten Metallprofils im Liquor von MS-Patienten bestätigt einen Zusammenhang der Metalle im zentralen Nervensystem mit der MS-Pathologie, wobei noch unklar ist, ob diese eine Rolle in der MS-Pathogenese spielen oder als Folge der Erkrankung verändert sind. Die Assoziation der Konzentration von Chrom, Natrium und Kalium mit der klinischen Symptomatik von MS-Patienten, bringt diese als mögliche Liquor-Biomarker in den Fokus und sollte deshalb weiter untersucht werden.

Literaturverzeichnis:

1. Dales J-P, Desplat-Jégo S. Metal Imbalance in Neurodegenerative Diseases with a Specific Concern to the Brain of Multiple Sclerosis Patients. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(23):9105.

W-378

Konstruktion, Evaluation und Analyse eines neuen klinischen Scores zur Einschätzung des Erkrankungsverlaufs bei Patient:innen mit einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie – Hannover PML-Score

Kevin Karacondi¹, Lea Grote-Levi¹, Sandra Nay¹, Konstantin F. Jendretzky¹, Nora Möhn¹, Mieke Luise Saßmann¹, Agnes Bonifacius², Sabine Tischer-Zimmermann², Britta Maecker-Kolhoff³, 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

Hintergrund: Die progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das Humane Polyomavirus 2 (HPyV-2, ehemals JC-Virus) ausgelöst wird. Die Erkrankung tritt vor allem bei Patient:innen mit einem geschwächten zellulären Immunsystem auf. Folge der Infektion ist eine multifokale Zerstörung von Hirngewebe, was zu einer heterogenen klinischen Symptomatik führt. Das Fehlen eines etablierten klinischen Scores erschwert eine präzise Bewertung des Schweregrads der PML, insbesondere im Verlauf der Erkrankung.

Ziele: Das Ziel dieser Arbeit ist eine Etablierung eines krankheitsspezifischen klinischen Scores zur Objektivierung und Quantifizierung der klinischen Symptomatik bei PML-Erkrankten.

Fragestellung: Eignet sich der neue PML-Score zur Einschätzung des Schweregrads und Beurteilung des Erkrankungsverlaufs bei Patient:innen mit einer PML? Lässt sich der neue Score routinemäßig während eines Klinikaufenthaltes anwenden?

Methoden: Der Hannover PML-Score besteht aus zehn Items, deren Auswahl und Gewichtungen durch eine Voranalyse der Symptomverteilung von 72 PML-Patient:innen festgelegt wurden. Die Beeinträchtigungen von PML-Patient:innen, welche sich in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover seit August 2023 vorstellten, werden durch zwei Untersucher:innen zeitgleich mittels des neuen PML-Scores beurteilt. Die durchschnittlich benötigte Zeit der Erhebung wird gemessen. Zusätzlich erfolgt eine klinische Beurteilung anhand etablierter Skalen (modified Rankin Scale, Hughes functional grading scale, Montreal Cognitive Assessment, Karnofsky Performance Status Scale) sowie liquordiagnostische Untersuchungen zur Bestimmung der HPyV-2-Viruslast, des HPyV-2-Antikörper-Serum-Index (HPyV-2-ASI) und der Neurofilamente.

Ergebnisse: Aktuell werden weitere Daten erhoben. Eine Zwischenanalyse zeigt eine gute bis sehr gute Interrater-Reliabilität sowie eine gute Umsetzbarkeit der Untersuchung im klinischen Alltag (mediane Scoring-Zeit 06:56 Minuten). Zudem ergeben sich Hinweise für sehr starke Korrelationsniveaus zwischen dem PML-Score und den Neurofilamenten sowie den anderen erhobenen klinischen Skalen. Eine schwache bis mittelstarke positive respektive negative Korrelation konnte bezüglich der HPyV-2-Viruslast und dem HPyV-2-ASI aufgezeigt werden.

Schlussfolgerungen: Der neue Hannover PML-Score zeigt in der aktuellen Zwischenanalyse eine hohe interne Konsistenz und Interrater-Übereinstimmung. Außerdem zeigt sich eine starke Korrelation insbesondere zu den Neurofilamenten sowie zu etablierten klinischen Scores. Gleichwohl noch weitere Daten erhoben werden, scheint der Score die Schwere der klinischen Beeinträchtigung der Erkrankung und deren Verlauf zuverlässig abzubilden und kann möglicherweise im Rahmen von zukünftigen Studien ein verlässliches Untersuchungstool darstellen.

W-382

Retrospektive europäische Kohortenstudie mit 107 Patient:innen zur Effektivität der Langzeit-Immuntherapie beim IgLON5-Syndrom

Thomas Grüter^{1,2}, Carles Gaig^{3,4}, Lidia Sabater⁴, Yvette Crijnen⁵, Anna Heidebreder⁶, Justina Dargvainiene⁷, Anja Tietz⁸, Stjepana Kovac⁹, André Dik⁹, Jan Lewerenz, Andrea Kraft¹⁰, Frank Seifert¹¹, Romana Höftberger¹², Florian Schöberl¹³, Franziska Thaler^{14,15}, Nico Melzer¹⁶, Christine Strippel⁹, Jonathan Wickel¹⁷, Ha-Yeun Chung¹⁷, Marlene Tschernatsch-Gerriets¹⁸, Patrick Schramm¹⁸, Michael Nagel¹⁹, Sven Jarius²⁰, Brigitte-Theresia Wildemann²⁰, Mirjam Korporal-Kuhnke²⁰, Lucie de Azevedo²¹, Fedor Heidenreich²², Raphaela Heusgen²³, Ulrich Hofstadt-van Oy²⁴, Andreas Linsa^{25,26}, Jannis Justus Maaß²⁷, Til Menge^{16,28}, Marius Ringelstein^{16,28}, David Pedrosa²⁹, Josef Schill^{30,31}, Thomas Seifert-Held³², Caspar Seitz³³, Silke Tonner³⁴, Christian Urbanek³⁵, Simone Zittel-Dirks³⁶, Robert Markewitz⁷, Norbert Brüggemann⁸, Thomas Schmitter², Ralf Gold², Ingo Kleiter³⁷, Corinna Bien³⁸, Klaus-Peter Wandinger^{7,8}, Gregor Kühlenbäumer⁸, Maarten Titulaer³, Josep Dalmau^{3,39,40}, Frank Leypoldt^{7,8}, Francesc Graus⁴, **Ilya Aizenberg**²

¹Evangelisches Krankenhaus Lippstadt, Klinik für Neurologie und Schlaganfallzentrum, Lippstadt, Deutschland; ²St. Josef-

Hospital Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ³Hospital Clinic of Barcelona, Department of Neurology

and Sleep Disorders Center, Barcelona, Spain; ⁴August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain;

⁵Erasmus MC University Medical Center, Department of Neurology, Rotterdam, Netherlands; ⁶Johannes Kepler Universität

Linz, Kepler Universitätsklinikum, Universitätsklinik für Neurologie und Klinisches Forschungsinstitut für Neurowissenschaften,

Linz, Österreich; ⁷Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Klinische Chemie, Kiel/Lübeck, Deutschland;

⁸Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Kiel, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Münster, Klinik für

Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster, Deutschland; ¹⁰Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, Klinik

für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland;

¹²Medizinische Universität Wien, Klinik für Neurologie, Wien, Österreich; ¹³Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität

München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ¹⁴Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität

München, Institut für Klinische Neuroimmunologie, München, Deutschland; ¹⁵Ludwig-Maximilians-Universität München,

Medizinische Fakultät, Biomedical Center (BMC), München, Deutschland; ¹⁶Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie,

Düsseldorf, Deutschland; ¹⁷Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ¹⁸Universitätsklinikum

Gießen und Marburg, Neurologische Klinik, Gießen, Deutschland; ¹⁹Klinikum Osnabrück, Klinik für Neurologie, Osnabrück,

Deutschland; ²⁰Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik, Heidelberg, Deutschland; ²¹Katholisches Klinikum

Koblenz, Klinik für Neurologie und Stroke Unit, Koblenz, Deutschland; ²²DIAKOVERE Krankenhaus, Klinik für Neurologie und

Klinische Neurophysiologie, Hannover, Deutschland; ²³Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Deutschland; ²⁴Klinikum

Westfalen, Knappschafts-Krankenhaus Dortmund, Klinik für Neurologie, Dortmund, Deutschland; ²⁵Neurologische Praxis Prof.

Dr. Linsa, Cottbus, Deutschland; ²⁶Lausitzer Seenland Klinikum, Klinik für Neurologie, Hoyerswerda, Deutschland; ²⁷medius

Klinik Kirchheim, Klinik für Neurologie, Kirchheim unter Teck, Deutschland; ²⁸LVR-Klinikum Düsseldorf, Zentrum für Neurologie

und Neuropsychiatrie, Düsseldorf, Deutschland; ²⁹Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Klinik für Neurologie, Marburg,

Deutschland; ³⁰Neurologische Praxis Dr. Schill, Heidelberg, Deutschland; ³¹Klinikum Darmstadt, Klinik für Neurologie und

Neurointensivmedizin, Darmstadt, Deutschland; ³²Medizinische Universitäten Graz und Wien, LKH Murtal, Standort Knittelfeld,

Abteilung für Neurologie, Knittelfeld, Österreich; ³³Johannes Gutenberg Universität Mainz, Klinik und Poliklinik für Neurologie,

Mainz, Deutschland; ³⁴Klinikum Merzig, Saarland-Heilstätten, Klinik für Neurologie mit Stroke Unit, Früh-Reha und Schmerzambulanz,

Merzig, Deutschland; ³⁵Klinikum Ludwigshafen, Klinik für Neurologie, Ludwigshafen, Deutschland; ³⁶Universitätsklinik Hamburg-

Eppendorf, Klinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ³⁷Marianne-Strauß-Klinik, Behandlungszentrum Kempfenhausen

für Multiple Sklerose Kranke, Berg, Deutschland; ³⁸MVZ Labor Krone, Bad Salzungen, Deutschland; ³⁹Catalan Institution for

Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, Spain; ⁴⁰University of Pennsylvania, Department of Neurology, Pennsylvania,

Philadelphia, United States

Hintergrund: Das IgLON5-Syndrom ist durch charakteristische Schlafstörungen, eine progrediente Hirnstammsymptomatik, Gangstörungen sowie extrapyramidale und kognitive Störungen charakterisiert. Laborchemisch wird der Nachweis

von Autoantikörpern gegen eine extrazelluläre Domäne des Immunglobulin-ähnlichen Zelladhäsionsproteins IgLON5 verlangt. Trotz anfänglicher Zweifel konnte zuletzt eine positive Wirkung einer Immuntherapie auf den Krankheitsverlauf gezeigt werden. Klinische Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Immuntherapie, die Effektivität spezifischer Immuntherapeutika und die Langzeitprognose sind bislang unerforscht.

Ziele: Bestimmung von Prädiktoren für die Langzeitprognose, das Ansprechen auf eine Langzeit-Immuntherapie und die Effektivität spezifischer Immuntherapeutika.

Methoden: In einer großen retrospektiven Kohortenstudie wurden die Langzeitdaten von insgesamt 107 Patient:innen aus dem Deutschen Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis (GENERATE), dem Universitätsklinikum Barcelona (Spanien) und dem Erasmus University Medical Center (Niederlande) retrospektiv analysiert. Die Einschlusskriterien waren der Nachweis von Anti-IgLON5-IgG-Antikörpern im Serum und/oder Liquor mittels zellbasierter Tests in Verbindung mit einer typischen klinischen Präsentation. Der wichtigste gemessene Endpunkt war die klinische Behinderung gemessen anhand des modifizierten Rankin-Scores (mRS).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 107 Patient:innen (46 Frauen und 61 Männer mit einem mittleren Erkrankungsalter von $64,1 \pm 9,6$ Jahren) in die Studie aufgenommen und über einen Zeitraum von $34,0 \pm 26,7$ Monaten nach der Erstdiagnose sowie $74,8 \pm 56,0$ Monaten nach der Erstmanifestation nachbeobachtet. Die Mehrheit der Patient:innen (79/107) entwickelte mindestens eine mäßige Behinderung ($mRS > 2$). 16 Patient:innen verbesserten sich klinisch, 31 blieben stabil, 16 zeigten eine Progression der Symptome und 44 verstarben unabhängig ob eine Immuntherapie eingeleitet wurde. Der Nachweis des HLA-DRB1*10:01 Haplotyps (mRS positiv 4 (1-6) vs. negativ 3 (0-6), $p=0,045$, $r=0,21$) und höhere Anti-IgLON5-IgG-Serumtitere ($p=0,045$, $r_{sp}=0,303$) waren mit einem signifikant schlechteren letzten mRS-Wert assoziiert.

82 Patient:innen erhielten eine Langzeitimmuntherapie. Ein früher Beginn der Immuntherapie im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn war signifikant mit einem niedrigeren letzten mRS-Wert assoziiert (mRS für einen frühen Therapiebeginn 2,5 (0-6) vs. kein früher Therapiebeginn 5 (1-6), $p=0,002$, $r=0,295$), obwohl sich der mRS zwischen beiden Gruppen bei Einleitung der Immuntherapie nicht unterschied. Eine Immuntherapie, die zu einem späteren Zeitpunkt begonnen wurde, zeigte keinen Vorteil im Vergleich zu unbehandelten Patient:innen (mRS für eine späte Behandlung 5 (1-6) vs. keine Behandlung 6 (1-6), $p=0,885$).

Beim Vergleich der beiden häufigsten im ersten Jahr nach der Manifestation eingeleiteten Immuntherapien erwies sich die IVIG-Therapie der Rituximab-Therapie als überlegen (mRS IVIG 1 (0-3), Rituximab 3 (1-6), $p=0,012$, $r=0,612$). Vor Einleitung der Immuntherapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied im mRS.

Bei einem Durchschnittsalter von $71,2 \pm 8,2$ Jahren verstarben 44 Patient:innen nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von $63,3 \pm 48,2$ Monaten. Die parenterale Ernährung war signifikant mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert ($p=0,003$, OR 5,531), im Gegensatz zur maschinellen Beatmung oder Tracheotomie. Die Einleitung einer Immuntherapie innerhalb des ersten Jahres der Erkrankung war mit einer signifikant niedrigeren Sterblichkeitsrate verbunden ($p=0,047$, OR 0,366), wobei die IVIG-Therapie ($p=0,046$, OR 0,556) anderen Behandlungen überlegen war.

Schlussfolgerungen:

1. In unserer Kohorte wurden HLA-DRB1*10:01-Positivität und höhere Anti-IgLON5-IgG-Serumtitere als wichtigste nicht-modifizierbare Prädiktoren für einen schweren Krankheitsverlauf identifiziert.
2. Eine frühzeitige Einleitung der Immuntherapie ist entscheidend für eine gute Langzeitprognose. Eine Langzeittherapie mit IVIG scheint anderen Immuntherapien überlegen zu sein. Weitere, idealerweise prospektive, Studien sind notwendig, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

W-404

Die diagnostische und therapeutische Herausforderung eines fulminanten und therapierefraktären Verlaufs eines seltenen Falles des Susac-Syndroms

Rea Lumi¹, Tim Wüstefeld¹, Susanne Petri¹, Matthias Höllerhage¹, Thomas Skripuletz¹, Peter Raab², Karsten Hufendiek³

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Augenheilkunde, Augenheilkunde, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Das Susac-Syndrom ist eine seltene entzündliche und wahrscheinliche autoimmun vermittelte Erkrankung, die vorwiegend bei jungen Frauen auftritt und durch eine Mikroangiopathie des Zentralnervensystems, der Retina und des Innenohrs gekennzeichnet ist. Klinische Manifestationen umfassen neurologische Symptome wie Kopfschmerzen, Bewusstseinsstörungen, Wesensveränderungen, Verwirrtheit, Sprachstörungen, Lähmungen und Sensibilitätsstörungen, begleitet von visuellen und auditiven Störungen.

Ziele: Der vorliegende Fallbericht einer Patientin bietet Einblicke in die Diagnosestellung, Behandlungsoptionen und den Krankheitsverlauf dieser seltenen Autoimmunerkrankung.

Fragestellung: Welche diagnostischen Anhaltspunkte deuteten auf das Susac-Syndrom hin und welche therapeutischen Strategien wurden angewendet? Wie war der klinische Verlauf?

Methoden: Es wird der klinische Verlauf der Patientin über 16 Monate dargestellt, einschließlich der diagnostischen Maßnahmen wie cMRT-Aufnahmen, EEG, Liquordiagnostik, Hirnbiopsie, Fluoreszenzangiographie und Tonaudiogramm.

Ergebnisse: Eine 46-jährige Patientin präsentierte sich erstmals im Oktober 2022 mit Verschwommensehen im unteren Bereich ihres linken Auges. In der initialen neurologischen Untersuchung fand sich bis auf einen Gesichtsfelddefekt nasal unten am linken Auge ein Normalbefund. Aufgrund Vaskulitis-verdächtiger Veränderungen der retinalen Gefäße in der Fluoreszenzangiographie erfolgten eine MRT-Bildgebung des Kopfes, sowie eine digitale Subtraktionsangiographie, in welcher grenzwertige Kaliberschwankungen der großen hirnversorgenden Arterien nachgewiesen wurden. Die Liquordiagnostik verblieb unauffällig. Bei Annahme einer Vaskulitis wurde eine Therapie mit systemischen Glucocorticoiden eingeleitet. Zwei Monate später stellte sich die Patientin mit diffusen Cephalgien und ungerichtetem Schwankschwindel vor. Es erfolgte eine erneute MRT-Bildgebung des Kopfes, bei der punktförmige Infarzierungen supratentoriell (einschließlich links-frontal, bitemporal, in der Capsula interna links und im Splenium) unterschiedlichen Alters festgestellt wurden. Auch in der ophthalmologischen Verlaufsuntersuchung waren neue retinale Arterienastverschlüsse nachweisbar. Aufgrund der raschen klinischen und bildmorphologischen Progredienz unter Therapie sowie bildmorphologisch nicht auszuschließendem intravaskulärem Lymphom erfolgte eine Hirnbiopsie der größten Läsion. Histopathologisch zeigte sich kein Lymphom, jedoch eine erhöhte vaskuläre Permeabilität sowie vermehrte perivaskuläre Lymphozyten, jedoch ohne eindeutigen Nachweis einer Vaskulitis. Zwei Monate darauf entwickelte sich eine Hörstörung mit intermittierendem Ohrgeräusch, weshalb ein Tonaudiogramm durchgeführt wurde. Dieses zeigte eine mittelgradige, tiefenbetonte Schallempfindungsschwerhörigkeit rechts und in leichtgradiger Ausprägung auch links. Mit im kurzfristigen Verlauf hinzukommender objektivierbarer bilateraler Schallempfindungsschwerhörigkeit stellten wir bei Erfüllung der diagnostischen Kriterien nach Kleffner *et al.*, 2016, sowie fehlenden Hinweisen auf konkurrierende Ätiologien die Diagnose eines Susac-Syndroms. Bei anhaltender Progredienz der Erkrankung mit zunehmender Encephalopathie, sowie Zunahme von Gesichtsfelddefekten und Schwerhörigkeit erfolgte eine sukzessive Therapieeskalation der immunmodulierenden Therapie um Glucocorticoide, fünf Zyklen Plasmapherese, Cyclophosphamid, gefolgt von Applikationen intravenöser Immunglobuline im monatlichen Intervall. Hierunter bestand ein zwar dezelerierter, jedoch weiterhin progredienter Erkrankungsverlauf mit MR-tomographischem Nachweis neuer Infarzierungen. Die anschließende Kombinationstherapie aus Infliximab und Mycophenolat Mofetil erreichte klinisch eine Stabilität der Erkrankungsaktivität. In den darauffolgenden zwölf Monaten zeigte sich eine klinische Besserung.

Schlussfolgerungen: Der Fall zeigt die diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen eines außergewöhnlich fulminant verlaufenden und therapierefraktären Susac-Syndroms sowie die Bedeutung des interdisziplinären Fallmanagements bei seltenen Multisystemerkrankungen.

W-409

Generalisierte Myasthenia gravis unter Behandlung mit Etanercept – eine weitere Facette der TNF α -Inhibitor induzierten Autoimmunität?

Tabea Marquardt¹, Sönke Schwarting¹, Peter Ratzka¹, Philipp Zickler¹, Markus Naumann¹, Antonios Bayas¹

¹Uniklinik Augsburg, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Etanercept, ein Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) - Inhibitor, ist unter anderem zur Therapie der aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) und Psoriasis-Arthritis zugelassen. Eine der bekannten Nebenwirkungen ist die Induktion einer Autoantikörper-Bildung (u. a. ANA, Anti-ds-DNA, Antiphospholipid-Antikörper), ferner gibt es Fallberichte über die Auslösung von Autoimmunerkrankungen, wie Psoriasis, Lupus erythematodes oder demyelinisierenden Erkrankungen. In wenigen Fallberichten ist die Entstehung einer Myasthenia gravis (MG) unter einer TNF α - Inhibitor-Therapie beschrieben.

Fallvorstellung: Eine 67-jährige Patientin stellte sich im März 2024 mit seit Tagen progredienter Dyspnoe notfallmäßig vor. Seit 2002 waren eine seropositive RA mit Lungenbeteiligung und ein Asthma bronchiale bekannt, weshalb sie zuletzt mit Prednisolon 5 mg täglich, Etanercept 50 mg subkutan pro Woche (seit 12/23) und Beclometason/ Formoterol inhalativ behandelt wurde. Wegen einer Autoimmunthyreoiditis erhielt sie L-Thyroxin 150 μ g täglich. Ende 2016 war eine interstitielle Lungenfibrose diagnostiziert worden, die als Lungenbeteiligung der RA oder infolge einer Methotrexat -Therapie gewertet wurde, weswegen dies abgesetzt worden war.

Nach Ausschluss einer Lungenarterienembolie und Pneumonie erhielt die Patientin bei niedrigen SpO₂-Werten und beginnender CO₂-Retention eine nicht invasive Beatmung, unter der sie sich stabilisierte, aber weiterhin sauerstoffpflichtig blieb. Am Tag 7 nach Aufnahme entwickelte die Patientin eine Ptose links und fluktuierende, teils horizontale, teils vertikale Doppelbilder. Neurologisch fanden sich ein positives Wimpernzeichen links, ein positiver Simpson-Test, eine Kopfbeugerschwäche sowie eine belastungsabhängige Dyspnoe und Dysphagie. In der Nachanamnese gab sie an, seit Mitte 2022 intermittierend Doppelbilder zu bemerken, eine neurologische und ophthalmologische Diagnostik seien nicht wegweisend gewesen.

Bei deutlich erhöhten Acetylcholin-Rezeptor- (7,4 nmol/l, Referenz <0,5) und Titin-Antikörpern diagnostizierten wir eine seropositive Myasthenia gravis.

Unter Berücksichtigung weniger publizierter Fallberichte gehen wir davon aus, dass eine wahrscheinlich vorbestehende milde okuläre Myasthenie durch die seit 12/23 bestehende Etanercept-Therapie sekundär generalisiert bzw. dekompensiert ist. Etanercept wurde umgehend beendet.

Unter 300 mg Pyridostigmin und 20 mg Prednisolon täglich waren die Ptose und Kopfbeugerparese vollständig rückläufig, es persistierten eine wechselhafte Dyspnoe und Dysphagie. Die Patientin wurde daher ergänzend mit Efgartigimod-alpha, einem Fc-Rezeptormodulator, s.c. behandelt. Aufgrund der Komorbiditäten, RA und MG, ist im Verlauf eine Therapie mit dem CD20-Antikörper Rituximab geplant, das für die RA zugelassen ist und als off-label-Therapie bei der generalisierten MG einen wichtigen Stellenwert hat.

Schlussfolgerung: Die Induktion einer MG ist eine selten beschriebene Nebenwirkung einer TNF- α -Inhibitor-Therapie. Unser Fallbericht beschreibt die anzunehmende Generalisierung bzw. Dekompensation einer seropositiven Myasthenia gravis unter Etanercept. Daher sollte bei einer Erstmanifestation oder Verschlechterung einer MG neben bekannten Auslösern (unter anderem verschiedene Medikamente wie auch Tumortheraeutika) eine TNF α -Inhibitor-Therapie als mögliche Ursache beachtet werden.

W-410

Brachiale Variante eines Guillain-Barré-Syndroms nach Covidinfektion. Ein Fallbericht.

Teresa Bockmayr¹, Matthias Wiehle¹, Andrea Fürst¹, Christian L. Seifert¹

¹BG Unfallklinik Murnau, Neurologie, Murnau, Deutschland

Hintergrund: Das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) ist eine akute, immunvermittelte Polyneuropathie. Bei etwa zwei Drittel der Patienten ist eine Infektion der Atemwege oder eine Durchfallerkrankung dem Beginn der Symptome vorausgegangen. Klinisch zeigt sich typischerweise eine distal beginnende Parese der Beine, welche im weiteren Verlauf aufsteigt und oft auch die Arme betrifft. Eine Fazialisparese oder oropharyngeale Schwäche finden sich bei etwa der Hälfte der Patienten. Die basierend auf Anamnese und klinischer Untersuchung gestellte Verdachtsdiagnose eines GBS kann durch einen typischen Liquorbefund sowie elektrophysiologische Funktionstests gestützt werden. Therapeutisch stehen die intravenöse Gabe von Immunglobulinen beziehungsweise die Plasmapherese zur Verfügung.

Methoden: Wir berichten über eine 55-jährige Patientin, die Zustimmung zur Präsentation ihres Falles wurde schriftlich eingeholt. Die Patientin stellte sich mit einer proximal betonten, seit etwa drei Wochen progredienten Diparese beider Arme sowie Dysästhesien der Finger in unserer Notaufnahme vor. Anamnestisch auffällig war eine durchgemachte SARS-CoV-2 Infektion acht Wochen vor dem Beginn der Symptome. Relevante Komorbiditäten bestanden nicht. In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine ausgeprägte Einschränkung der Schulterabduktion (beidseits nur wenige Grad möglich) sowie eine symmetrische Schwäche bei Außen- (KG 2/5) sowie Innenrotation (KG 3/5). Bei symmetrisch eingeschränkter Ellenbogenflexion (KG 3/5) zeigte sich eine nahezu normale Kraft bei Extension. Ferner zeigte sich noch eine symmetrische Schwäche bei Pronation (KG 2/5) sowie eine ausgeprägte Schwäche beim Spreizen der Finger (2/5). Insgesamt war das Syndrom klinisch am ehesten als 'Man-in-the-barrel'-Syndrom einzuordnen. Der Bizepssehnenreflex und der Radiusperiostreflex waren beidseits ausgefallen, der Trizepssehnenreflex beidseitig nur sehr schwach auslösbar. Das Schlucken, die Atmung und die Hirnnervenfunktion waren unbeeinträchtigt. Bei der Untersuchung der unteren Extremität zeigten sich mittellebhaft auslösbare Reflexe sowie eine durchgehend volle Kraft. Unter der Verdachtsdiagnose eines GBS mit führend brachialer Symptomatik nahmen wir die Patientin stationär auf. In der Neurographie zeigten sich die F-Wellen des Nervus medianus und Nervus ulnaris beidseits ausgefallen. Ein CT des Schädels und eine CT-Angiographie der hirnversorgenden Gefäße blieben ohne wegweisende Befunde. In der Lumbalpunktion fand sich eine diskret erhöhte Eiweißkonzentration. Anti-Gangliosid-Antikörper konnten im Serum nicht nachgewiesen werden. Im Rahmen der weiteren Diagnostik zeigte sich auch im MRT von HWS und BWS ein unauffälliger Befund. Unter einem 5-tägigen kardialen Monitoring traten keine autonomen Symptome auf.

Therapie: Unter der gewichtsadaptierten Gabe (0,4 g/kg) von Immunglobulinen über fünf Tage kam es zu einer raschen Besserung der Kraft in den Armen. Die Reflexe der oberen Extremität kehrten zurück, sodass wir die Patientin in eine Einrichtung der neurologischen Rehabilitation verlegen konnten.

Schlussfolgerung: Dieser Fall beschreibt den seltenen Verlauf einer entzündlichen Neuropathie (GBS), welche lediglich auf die beiden oberen Extremitäten beschränkt war und sich auf eine Immunglobulingabe rasch besserte. Es sind zahlreiche Verlaufsformen des GBS bekannt, die vorliegende Konstellation mit führender Diparese beider Arme ist bisher jedoch sehr selten berichtet worden. Am ähnlichsten scheint die sogenannte pharyngo-cervico-brachiale Schwäche ('pharyngeal-cervical-brachial syndrome' als Variante des GBS), welche nosologisch in die Nähe des Miller-Fisher-Syndroms sowie der Bickerstaff-Enzephalitis gestellt wird. Typisch für diese Variante ist allerdings eine Beteiligung der Schlund- und Halsmuskulatur, welche wir bei unserer Patientin nicht beobachten konnten.

Ultra-sensitives Screening auf anti-paranodale Antikörper bei Immunneuropathien und SARS-CoV-2 immunisierten Individuen

Luise Appeltshauser^{1,2}, on behalf of AG Doppler, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland, Chiara Ruprecht¹, Nils Petri³, Manuel Krone⁴, Isabell Wagenhäuser⁵, Julia Reusch⁵, Juliane Mees⁴, Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Neurologie, Würzburg, Deutschland; ², Berlin, Deutschland; ³Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik I, Würzburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Würzburg, Zentrale Einrichtung Krankenhaushygiene und Antimicrobial Stewardship, Würzburg, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik I, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Die Autoimmune Nodopathie ist eine Immunneuropathie, bei der Antikörper gegen Strukturen des Ravi-Schnürrings gebildet werden, insbesondere die Proteine Contactin-1, Neurofascin-155 und Caspr-1. Die Antikörper lassen sich mittels ELISA und zellbasierten Verfahren nachweisen, jedoch gibt es bisher keine standardisierten, Zentrums-übergreifenden Verfahren. In Einzelfallberichten steht der Erkrankungsbeginn in zeitlichem Zusammenhang mit respiratorischen Infekten und auch zu einer SARS-CoV-2 Infektion oder -Immunisierung. Analog zum Guillain-Barré Syndrom könnte die Antikörperbildung somit durch Infektion und Impfung getriggert werden.

Ziele und Fragestellung: Ziel der Studie ist die Etablierung eines zeitsparenden, standardisierten und hochsensitiven Screening-Verfahrens für anti-paranodale Antikörper. Hierfür soll Ella™, ein automatisierter Next-Generation Immunoassay implementiert werden und die Qualität und Effektivität mit dem herkömmlichen ELISA verglichen werden. Als zweiter Schritt soll eine große Kohorte von SARS-CoV-2 immunisierten Individuen aus der CoVacSer-Studie mit dem neuen Screening-Verfahren auf Antikörper getestet werden, um so zu bestimmen, ob eine (niedrig-titrige) spezifische Antikörperproduktion regelhaft nach SARS-CoV-2-Impfung auftritt.

Methoden: Ella™ wurde für Antikörper gegen die paranodalen Proteine Contactin-1, Neurofascin-155 und Caspr-1 etabliert und anschließend an einer Kohorte von seropositiven Seren aus vorherigen Studien am Universitätsklinikum Würzburg validiert (n = 16 Neurofascin-155, n = 13 Contactin-1, n = 6 Caspr-1). Die Spezifität wurde durch ein Screening von n = 30 Seren gesunder Kontrollen und n = 66 seronegativen Seren bestimmt, und zusätzlich die Qualität durch Bestimmung der Inter-Assay und Intra-Assay Variationskoeffizienten überprüft. N = 300 Seren der CoVacSer-Studie am Universitätsklinikum Würzburg mit Abnahmezeitpunkt 14 - 60 Tage nach Drittimmunisierung mit mRNA Impfstoff (BNT162n2 oder mRNA-1273) wurden mit dem neu implementierten Verfahren auf Antikörper gegen Neurofascin-155 und Contactin-1 getestet.

Ergebnisse: Das automatisierte Next-Generation Screening auf anti-paranodale Antikörper konnte erfolgreich etabliert werden und wies eine hohe Sensitivität (92 - 100% je nach Autoantigen) und Spezifität (100%) im Vergleich zum herkömmlichen ELISA auf. Die Inter-Assay Variabilität war im Screening auf Contactin-1 signifikant niedriger und somit verbessert im Vergleich zum ELISA (15,6 % vs. 31,8%, p = 0,03), ansonsten zeigten sich für alle drei Antigene keine signifikanten Qualitätsunterschiede zwischen Ella™ und ELISA. Keines der getesteten Seren von SARS-CoV-2 immunisierten Individuen zeigte erhöhte Werte und somit Hinweise auf eine Antikörperproduktion gegen paranodale Strukturen.

Schlussfolgerungen: Mit Ella™ steht nun ein ubiquitär anwendbares, reproduzierbares, sensitives und zeitsparendes Screening-Instrument für paranodale Antikörper zur Verfügung, was somit die Diagnostik der autoimmunen Nodopathie zukünftig verbessern kann. Eine Antikörperproduktion gegen Schnürringproteine nach Impfung ist angesichts der negativen Ergebnisse dieser Studie nicht zu befürchten, weitere epidemiologische Studien sind jedoch notwendig, um eine mögliche Assoziation zu untersuchen.

W-422

Erfolgreiche Behandlung einer schweren bulbären Late-Onset Myasthenia Gravis mit CD19 gerichteter CAR-T-Zell-Therapie

Jeremias Motte¹, Melissa Sgodzai², Christiane Schneider-Gold³, Nadine Trampe³, Miriam Fels⁴, Dominic Borie⁵, Roland Schroers⁶, Ralf Gold⁷

¹UK RUB - St. Josef-Hospital, Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital Bochum, Neurologie, Bochum, Deutschland; ³Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital Bochum, Neurologie, Bochum; ⁴Neurologische Gemeinschaftspraxis Dr. Stienker-Fisse & Dr. Fisse, Remscheid, Deutschland; ⁵Kyverna Therapeutics, Emeryville, United States; ⁶Knappschafts Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Hämatologie und Onkologie, Bochum; ⁷St. Josef-Hospital Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: MG ist eine Autoimmunerkrankung, die durch krankheitsspezifische Antikörper charakterisiert ist und die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigt. Trotz bedeutender Therapiefortschritte bleiben die Behandlungsoptionen für bestimmte Patientengruppen, insbesondere ältere Patienten mit perakuten Verlaufsformen und der fortschreitenden Immunseneszenz, begrenzt und herausfordernd. Die aktuell zugelassenen Therapien für MG sind im Durchschnitt an deutlich jüngeren Menschen untersucht worden.

Ziele: Der Bericht verfolgt das Ziel, den Fall eines 74-jährigen Patienten mit generalisierter, bulbär betonter Late-Onset Myasthenia Gravis (MG) vorzustellen, der erfolgreich mit autologen, gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR-T-Zellen) behandelt wurde.

Fragestellung: Ist eine CD19 gerichtete CAR-T-Zell-Therapie sicher und wirksam bei late onset Myasthenia Gravis.

Methoden: Die Falldarstellung umfasst eine detaillierte klinische Beschreibung, Fotodokumentation, Bewertungen mittels quantitativem Myasthenia Gravis (QMG), Myasthenia Gravis Quality of Life (MGQoL) Score und Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) Score, sowie eine umfassende Immunphänotypisierung.

Ergebnisse: Der vorgestellte Patient litt unter einer schweren Form einer bulbären Late-Onset MG und zeigte trotz intensiver Immuntherapie, einschließlich Hochdosis intravenöser Immunglobuline (IVIg) und B-Zell-Depletion, einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, der zur Anlage einer PEG-Sonde führte. Die Behandlung mit CD19-spezifischen CAR-T-Zellen führte zu einer raschen klinischen Verbesserung, einer signifikanten Depletion der B-Zellen und einer Rückbildung der pathogenen Antikörper. Heute, 200 Tage nach der Therapie ist der Patient vollständig beschwerdefrei und benötigte keine weiteren symptomatischen oder immunmodulatorischen Behandlungen.

Schlussfolgerungen: Dieser Fallbericht unterstreicht das Potenzial der CAR-T-Zell-Therapie als eine effektive und sichere Behandlungsoption auch für ältere Patienten mit MG. Er zeigt, dass ein frühzeitiger Einsatz dieser Therapieform im Krankheitsverlauf zu einer vollständigen Remission der neurologischen Symptome führen kann. Dieser Fall erweitert das Verständnis der Wirksamkeit von CAR-T-Zellen in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen und hebt die Bedeutung einer frühzeitigen und gezielten Intervention hervor.

W-423

A protective population of CD5+ B cells in relapsing-remitting multiple sclerosis patients receiving anti-CD20 therapy

Ramona Hagler¹, Saskia Räuber¹, Alice Willison¹, Margit Weise¹, Niklas Huntemann¹, Lars Masannek¹, Melanie Korsen, Marc Pawlitzki¹, Sven G. Meuth¹

¹Department of Neurology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Background: Multiple sclerosis (MS) is driven by pathological B and T cell populations, of which B-cells can be targeted by antibody therapies such as ofatumumab and ocrelizumab. Both antibody therapies target the B cell epitope CD20; however, differences in efficacy of complement/antibody-mediated B cell depletion might be expected due to the numerous differing qualities of each medication.

Further, it is unclear how other immune cell populations are affected by these therapies and whether this as well as the extent of B cell depletion can be related to clinical parameters such as EDSS.

Objectives: This study aims to identify key differences in immune cell populations longitudinally in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with ocrelizumab or ofatumumab. In addition, to identify the clinical relevance of these changes to immune cell populations.

Question: At month 12 of B cell depletion therapy, compared to baseline, what are the differences in immune cell populations and are these differences clinically relevant? Are there differences in these populations comparing ofatumumab-treated patients with ocrelizumab-treated patients and do these differences affect treatment efficacy?

Methods: REBELLION-MS is a longitudinal analysis of patients with RRMS treated with either ocrelizumab or ofatumumab. In this primary analysis, we analyzed Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and clinical data (e.g., EDSS, SF36, FSMC, OCT, and MSFC) from 25 patients treated with ofatumumab and 34 patients treated with ocrelizumab at baseline, month 1, and month 12.

As control cohort, 20 treatment-naïve RRMS patients were included. We performed fluorescence activated cell sorting (FACS) using PBMCs, gating for B cell subsets, exhaustion markers, T cell subsets, innate lymphoid cells, natural killer cells, dendritic cells, and monocytes.

Results: We identified a longitudinal increase in CD19+CD20-CD5+ B cells in both ocrelizumab- and ofatumumab-treated patients. At baseline, CD5 expression on B cells correlated negatively with EDSS. Additionally at baseline, CD5 expression positively correlated with retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness.

At month 12, ocrelizumab-treated patients had higher RNFL thickness and more CD19+CD20-CD5+ B cells compared to ofatumumab-treated patients.

Conclusions: At baseline, CD5 expression correlates with lower EDSS and higher RNFL thickness, which may indicate that the expression of the marker on B cells has a positive influence on MS severity. Treatment with ofatumumab and ocrelizumab increases expression of CD5 on B cells, which could indicate that this cell population may have a protective function in disease progression. Ocrelizumab-treated patients having a larger population of CD19+CD20-CD5+ B cells than ofatumumab-treated patients may contribute to the ocrelizumab-treated patients having higher RNFL thickness at month 12. Further validation of these data will be carried out within the larger cohort of the REBELLION-MS study.

W-425

Comparing clinical and epidemiological characteristics of multiple sclerosis patients initiating high-efficacy treatment before vs. after full completion of immunisation status

Valentin Krüger¹, Robin Zeltner¹, Yavor Yalachkov¹

¹Goethe University Frankfurt, University Hospital Frankfurt, Department of Neurology, Frankfurt, Deutschland

Background: Modern treatment strategies for multiple sclerosis (MS) and other neuroinflammatory diseases follow a „hit hard and early“ concept with high-efficacy treatments (HET) enabling significant suppression of disease activity. Due to their immunosuppressive properties sufficient immunisation status is crucial to avoid severe infections during treatment. Since immunisation by means of vaccination is potentially leading to time delay, early identification of more aggressive disease phenotypes might help selecting patients who should receive only essential vaccines (i.e. live-attenuated vaccines) before treatment in order to minimize any delay in initiating the treatment.

Aim: To compare clinical and epidemiological parameters of patients with neuroinflammatory diseases associated with initiation of a HET before full completion of immunisation status (HETb) vs. those where all recommended vaccines were applied before treatment start (HETa).

Methods: Clinical und epidemiological data of 160 patients who received the indication for a HET (fingolimod, poniesimod, ozanimod, siponimod, cladribin, natalizumab and anti-CD-20 antibodies such as ocrelizumab, ofatumumab, rituximab) between 2015 and August 2023 due to MS or other neuroinflammatory disease were extracted from the electronic health records and vaccination forms of the University Hospital Frankfurt and retrospectively analyzed. Analysis of variance (ANOVA) and chi-square tests were applied to assess differences between the cohort with a clinically indicated recommendation for HET initiation before completion of immunisation status and patients with a conventional therapeutic approach where first all recommended vaccines were applied before initiating treatment.

Results: A total of 160 patients (HETa 129/160, HETb 31/160) with a mean age of 40.09y (95% CI 38.16-42.01y), of whom 56,25% were female, were included in the final analysis. The patient cohorts did not differ significantly in terms of age (mean 37.1y (HETb) vs. 40.81y (HETa); $p=0.133$), disease duration (mean 5.17y (HETb) vs. 5.79y (HETa); $p=0.672$) or number of relapses between treatment recommendation and treatment initiation (mean 0.26 (HETb) vs. 0.19 (HETa); $p=0.625$). Significant differences were observed regarding the disability at treatment recommendation (EDSS 2.5 (HETb) vs. 3.4 (HETa); $p=0.003$) and treatment initiation (EDSS 2.13 (HETb) vs. 3.49 (HETa); $p=0.023$) as well as the numbers of previously used disease modifying treatments (DMTs) (mean 0.71 (HETb) vs. 1.277 (HETa); $p=0.03$) and the number of relapses in the last 12 month before indication (mean 1.35 (HETb) vs. 0.71 (HETa); $p=0.001$).

While gender distribution was equally distributed among both groups, patients with a relapsing disease phenotype ($p<0.001$) or a relapse at the time of treatment indication ($p<0.001$) had a higher chance of receiving a recommendation to initiate HET before full completion of immunisation status. Furthermore, more patients with early HET initiation did not have any DMT at the time of HET recommendation. (80% (HETb) vs. 53,5% (HETa); $p=0.034$).

Conclusions: Several factors were associated with the recommendation for early initiation of a HET before full completion of immunisation status. Relapsing disease phenotype, relapse frequency and neurological status measured by EDSS might be relevant factors in the decision on early beginning of HET before full completion of the recommended immunisation status. Prospective studies are needed to validate our results.

CSF synaptic biomarkers and their associations with brain MRI and cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis

Lorenzo Barba¹, Lorenzo Gaetani², Steffen Halbgebauer³, Silvia Sperandei², Samir Abu Rumeileh¹, Nicola Salvadori⁴, Giovanni Bellomo⁴, Elena Di Sabatino⁴, Beate Hinrichsen¹, Petra Steinacker¹, Patrick Öckl⁵, Lucilla Parnetti⁴, Massimiliano Di Filippo⁴, Markus Otto¹

¹Martin-Luther-University of Halle-Wittenberg, Department of Neurology, Halle (Saale), Deutschland; ²University of Perugia, Perugia, Italy; ³University of Ulm, Ulm, Deutschland; ⁴University of Perugia, Department of Neurology, Perugia, Italy; ⁵University of Ulm, Department of Neurology, Ulm, Deutschland

Background: Patients with relapse-remitting multiple sclerosis (RRMS) experience various degrees of synaptic dysfunction, which could contribute to cognitive impairment (CI). Cerebrospinal fluid (CSF) levels of synaptic proteins such as neurogranin, synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) and β -synuclein, were reported to be increased in neurodegenerative disorders as indication of synaptic damage but are unexplored in RRMS.

Objectives: We aimed to investigate CSF levels SNAP-25, β -synuclein and neurogranin in patients with RRMS and their associations with magnetic resonance imaging (MRI) data, neuropsychological test scores and CSF neurofilament light chain protein (NfL) concentrations.

Question: Are CSF levels of synaptic biomarkers altered in untreated patients with RRMS? Are there associations between CSF synaptic biomarker levels and MRI findings? Do CSF synaptic biomarkers correlated with cognitive impairment in RRMS?

Methods: We included 50 cognitively unimpaired control subjects with non-degenerative neurological conditions, 10 patients with clinically isolated syndrome (CIS) and 38 untreated patients with RRMS. We measured CSF NfL, SNAP-25, β -synuclein and neurogranin with immunoassays and tested associations with MRI and neuropsychological data.

Results: Patients with RRMS [mean age: 36.2 (sd: ± 10.1) years, 68.4% females] had increased CSF NfL and SNAP-25 levels than control subjects [mean age: 36.2 (± 10.1) years, 68.4% females] ($p=0.012$, age-adjusted $p=0.006$ for NfL; $p=0.026$, age-adjusted $p=0.008$ for SNAP-25) but not compared to patients with CIS [mean age: 41.3 (± 8.1) years, 70.0% females]. In RRMS, CSF synaptic markers were correlated positively with each other and with CSF NfL and were negatively correlated with the disease duration (i.e., lower biomarker levels with longer disease duration).

Moreover, reduced CSF synaptic proteins were significantly correlated with reduced total brain ($\rho=0.414$, $p=0.040$ for SNAP-25; $\rho=0.447$, $p=0.025$ for β -synuclein), cortical grey matter ($\rho=0.479$, $p=0.038$ for SNAP-25) and thalamic volumes ($\rho=0.652$, $p<0.001$ for β -synuclein; $\rho=0.693$, $p<0.001$ for SNAP-25; $\rho=0.612$, $p=0.001$ for neurogranin) at MRI. Similarly, we found significant positive correlations between CSF SNAP-25 and the lesion numbers at T2- ($\rho=0.608$, $p=0.006$) and T1-weighted MRI ($\rho=0.597$, $p=0.007$). Finally, we found significantly lower CSF SNAP-25 ($p=0.044$), β -synuclein ($p=0.010$) and neurogranin ($p=0.006$) levels in RRMS patients with vs. without at least one domain-specific cognitive impairment (DSI).

Conclusions: CSF synaptic protein levels were overall normal (β -synuclein, neurogranin) or slightly increased (SNAP-25) in patients with RRMS compared to controls, whereas they were decreased with longer disease duration, reduced brain volumes at MRI and with DSI. They may thus be investigated to better assess synaptic dysfunction in RRMS.

W-431

Impfstatus, Einstellung und Barrieren gegenüber Impfungen bei an Multipler Sklerose erkrankten Personen: eine multizentrische Querschnittsstudie

Florian Rakers¹, Paula Schade¹, Hai-Anh Nguyen¹, Julia Steinle², Kerstin Hellwig², Teodor Pelea³, Philipp Franken⁴, Birte Elias-Hamp⁵, Christine Rau⁶, Christian Geis¹, Matthias Schwab¹

¹Universitätsklinikum Jena, Neurologie, Jena, Deutschland; ²Ruhr Universität Bochum, St. Josef Krankenhaus, Neurologie, Bochum, Deutschland; ³SRH Zentralklinikum Suhl, Neurologie, Suhl, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Jena, Zentrum für klinische Studien, Jena, Deutschland; ⁵Neurologische Praxis Elias-Hamp, Hamburg, Deutschland; ⁶Mind MVZ, Drs. Richter und Wagner, Neurologie, Stuttgart, Deutschland

Hintergrund: Impfungen zum Management von Infektionsrisiken sind zu einem grundlegenden Bestandteil der klinischen Routineversorgung von MS-Erkrankten geworden. In den letzten Jahren wurden umfassende nationale und internationale Empfehlungen zu Impfstrategien veröffentlicht. Obwohl jedoch ein vollständiger Impfschutz für MS-Erkrankte insbesondere unter einer hochwirksamen immunsuppressiven Therapie (DMT) empfohlen wird, fehlen belastbare Daten zur tatsächlichen Impfbedeckung in Deutschland. Unklar ist ferner, welche Faktoren den jeweiligen Impfstatus bei MS-Erkrankten beeinflussen.

Ziele: Analyse des Impfstatus, der Einstellung gegenüber Impfungen und möglicher Impfbarrieren bei deutschen MS-Erkrankten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Methoden: Multizentrische Querschnittsstudie bei MS-Erkrankten (MS-Gruppe) sowie bei gesunden Personen (Kontrollen) an sechs deutschen MS-Zentren und assoziierten Kliniken in unterschiedlichen geographischen Regionen in Deutschland. Der Impfstatus der Studienteilnehmer wurde anhand des offiziellen Impfausweises für sämtliche Standard- und Indikationsimpfungen ermittelt. Es wurde ein Impfindex für die Standardimpfungen als Maßzahl für den individuellen Impfstatus berechnet (Summe der vollständigen Impfserien gegen Mumps, Masern, Röteln, Diphtherie, Pertussis, Polio, Tetanus, Covid-19 geteilt durch acht, d. h. ein Impfindex von 1 entspricht einem vollständigen Impfstatus für Standardimpfungen). Die generelle Impfbereitschaft wurde anhand der validierten 7C-Skala gemessen (1-7 Punkte, höhere Werte = höhere Impfbereitschaft). In der MS-Gruppe wurde anhand weiterer Fragebögen (7- stufige Likert Skala) der Informationsstand bezüglich Impfungen, MS-Impfmythen sowie das Vertrauen in unterschiedliche Informationsquellen bestimmt. Der Einfluss dieser Variablen auf den Impfindex in der MS-Gruppe wurde mit Hilfe dreier Regressionsanalysen berechnet.

Ergebnisse: Die endgültige Stichprobe bestand aus 697 Studienteilnehmern, von denen 397 zur MS-Gruppe gehörten. Der Impfindex für Standardimpfungen war in der MS-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe ($0,58 \pm 0,30$ vs. $0,62 \pm 0,31$, $p = 0,057$). Die Impfrate für sämtliche Indikationsimpfungen war gering und lag in der MS-Gruppe - ähnlich wie in der Kontrollgruppe - zwischen 6,7% für Pneumokokkenimpfungen und 51,5% für Hepatitis-B-Impfungen. Für alle Impfungen fand sich kein relevanter Gruppenunterschied zwischen MS-Erkrankten mit oder ohne hocheffektiver DMT. Die Impfbereitschaft gemessen auf der 7C-Skala war insgesamt hoch und unterschied sich nicht zwischen der MS und Kontrollgruppe (7C-Gesamtscore bei $4,8 \pm 0,8$). 57% der MS-Erkrankten waren der Ansicht, dass Infektionen MS-Schübe auslösen können verglichen mit 23%, die dies nach einer Impfung befürchten. 93% der MS Erkrankten vertrauen ihrem Neurologen/ihrer Neurologin und 81% ihrem Hausarzt/ihrer Hausärztin bei MS-spezifischen Impfempfehlungen. Die Regressionsanalysen erklären nur zwischen 10 und 16% der Varianz des Impfindex; die Angst vor Impfnebenwirkungen war der stärkste (negative) Prädiktor ($\beta = -0,04$, SE 0,02, $p = 0,01$).

Schlussfolgerungen: Dies ist die erste umfassende Versorgungsstudie, die den Impfstatus für sämtliche Standard- und Indikationsimpfungen sowie beeinflussende Faktoren bei MS-Erkrankten in Deutschland untersucht. Die Impfrate bei MS-Erkrankten ist mit nur 58 % der empfohlenen Standardimpfungen alarmierend niedrig und für die meisten Impfungen sogar geringer als bei gesunden Kontrollprobanden. Dies gilt überraschenderweise auch für MS-Erkrankte, die eine hocheffektive MS-Therapie erhalten - trotz einer insgesamt hohen Impfbereitschaft. Eine in den MS-Erkrankten selbst begründete Erklärung für die niedrige Impfrate findet sich nur in geringem Umfang. Externe Faktoren, wie z. B. das Imp-

frmanagement des behandelnden Neurologen/der Neurologin und/oder Hausarzt/Hausärztin könnten daher zur niedrigen Impftrate beigetragen haben. Zur Verbesserung der Versorgung von MS-Erkrankten sollte die deutsche MS-Leitlinie um einen dedizierten Abschnitt zum Thema Impfen ergänzt werden.

W-433

Sodium (^{23}Na) MRI suggests persistent choroid plexus inflammatory activation in MS

Claudia Weber¹, Matthias Wittayer¹, Anne Adlung², Christina Rossmann¹, Lucas Schirmer¹, Lothar Schäd³, Hayrettin Tumani⁴, Michael Platten¹, Philipp Eisele¹, Achim Gass¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Neurologie, Mannheim, Deutschland; ²NYU Langone's Department of Radiology, Department of Radiology, New York, United States;

³Universitätsmedizin Mannheim, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Computerunterstützte Klinische Medizin, Mannheim, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland

Background: Choroid plexus (CP) enlargement has been suggested as an imaging marker of neuroinflammation in multiple sclerosis (MS). Sodium (^{23}Na) MRI represents a sensitive quantitative method to demonstrate both chronic tissue matrix destruction and acute inflammation.

Objectives: The aim of this study was to investigate volumes and total sodium concentrations (TSC) of the CP using conventional and ^{23}Na MRI in MS and healthy controls (HCs).

Question: Is CP inflammation, demonstrated by higher volumes and total sodium concentrations, present in MS?

Methods: In this cross-sectional and longitudinal study, conventional and ^{23}Na MRI was performed on a 3T scanner in 12 HCs and 67 patients with MS (53 relapsing MS (RMS), 14 secondary progressive MS (SPMS)). In 11 patients who demonstrated acute contrast-enhancing lesions, longitudinal MRI was performed over four weeks. CP segmentations were manually obtained from 3D T1-weighted scans. TSC and volumes of the CP, lesions, and normal-appearing brain tissue were calculated.

Results: Normalized volumes and TSC values of the CP were higher in MS patients than in HCs, even after excluding patients with acute contrast-enhancing lesions ($p \leq 0.029$ for all comparisons). SPMS patients had higher CP volumes and TSC values compared to RMS, both in the whole study cohort and in the subgroup analysis of patients without contrast-enhancing lesions ($p \leq 0.017$). In RMS, TSC and CP volumes were not different between patients with and without contrast-enhancing lesions ($p \geq 0.57$). CP volume was correlated with TSC ($p < 0.001$, $r_s = 0.61$).

Normalized volumes of the CP showed an association with EDSS scores ($p = 0.005$, $r_s = 0.34$). Both normalized volumes and TSC values of the CP did not change during short-term follow-up ($p \geq 0.42$ for all comparisons). In MS, TSC of chronic and acute contrast-enhancing lesions were higher than in the normal-appearing white matter ($p = 0.02$ and $p < 0.001$ respectively).

Conclusions: Our findings suggest that CP inflammation, as demonstrated by higher volumes and sodium concentrations, is present in MS. Higher volumes and TSC values in SPMS may point to chronic inflammation of the CP in the progressive stage of the disease.

W-435

Sensitivität des Screenings mit OCT, VEP und MRT im Vergleich zu klinischen Parametern bei MS-Patienten mit moderat- und hochaktiver MS im Behandlungsverlauf – Real-world Verlaufsbeobachtung bei 86 Patienten

Matthias Lemmer^{1,2}, Thorben Behrens¹, Alice Nietgen³, Markus Palmbach⁴, Alexander Ehrhardt⁵, Lothar Spies⁶, Hayretin Tumani⁷, Michael Lang^{8,9,10}, Herbert Schreiber^{8,10}

¹Universität Ulm, Medizinische Fakultät, Ulm, Deutschland; ²Uniklinikum Bonn, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Bonn, Deutschland; ³Augenzentrum Ulm, Ulm, Deutschland; ⁴Radiologiezentrum Ulm, Ulm, Deutschland; ⁵Radiologiezentrum Neu-Ulm, Neu-Ulm, Deutschland; ⁶jung diagnostics GmbH, Hamburg, Deutschland; ⁷Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ⁸Nervenärztliche Gemeinschaftspraxis, Ulm, Deutschland; ⁹Neurosys GmbH Ulm, Ulm, Deutschland; ¹⁰Neuropoint Akademie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Ein ungelöstes Problem der modernen MS-Therapie sind nach wie vor die begrenzten Möglichkeiten zur frühzeitigen Erfassung der degenerativen Phase der Erkrankung.

Ziel: Evaluation der Sensitivität von Optischer Kohärenztomographie (OCT), Visuell-evozierten Potentialen (VEP) und MRT als Screeninginstrumente für eine effektive Therapiekontrolle bei unterschiedlichen MS-Verlaufsformen in der Praxisroutine.

Fragestellung: 1. Wie entwickeln sich OCT-, VEP- und MRT-Parameter im Vergleich zur Klinik in MS-Kohorten mit moderat-aktivem (Teriflunomidgruppe/TER) und hochaktivem Verlauf (Alemtuzumabgruppe/ALZ) im Behandlungszeitraum von 12 Monaten?

2. Gibt es Subgruppenunterschiede dieser Parameter bzgl. Verlaufsform/Behandlungsstatus und dem ON-Status (Optikusneuritis ja/ON vs. nein/NON)?

Methoden: Design: Prospektive, monozentrische, nicht-interventionelle Verlaufsbeobachtung in einem ambulanten MS Praxiszentrum mit Datenerhebungen bei Baseline (T0) und nach 12 Monaten (T12). Stichprobe: Von n=86 Patienten (78%w, mittl. Alter 52,3 ±11,6 Jahre) zur Baseline (T0), davon n=62 mit moderat-aktivem Verlauf (TER; mittl. EDSS 2,06) und n=24 mit hochaktivem Verlauf (ALZ; mittl. EDSS 2,56), konnten bei Follow-up (T12) n=73, davon n=52 in der moderat-aktiven TER-Gruppe und n=21 in der hochaktiven ALZ-Gruppe, untersucht werden.

Datenprofil: Die Stichprobe wurde klinisch (EDSS, Schübe), mit OCT (Retinafaserschichtdicke/RNFL, totales Maculavolumen/TMV), VEP (P1-Latenz, P1-Amplitude) und MRT (Anzahl Läsionen, Läsionsanteil weiße Substanz (WM), Hirnvolumen, Läsionsvolumen, Volumen WM, Volumen graue Substanz (GM)) untersucht.

Ergebnisse: In der MS Gesamtgruppe zeigte sich im Studienverlauf (T0:T12) trotz stabilem EDSS (2.2 vs. 2.3) und minimaler jährlicher Schubrate (ARR 0,16) im MRT eine signifikante Zunahme der Läsionszahl ($p<0.00$), des Läsionsvolumens ($p<0.01$) und des Läsionsanteils an der weißen Substanz (%WM: $p<0.03$). Der jährliche Hirnvolumenverlust (aHVV) lag mit -0,41 (-4,1%) noch im grenzwertigen Normbereich. Eine signifikante Abnahme verzeichneten die RNFL (temporal-inferior; $p<0,01$) und die P1-Amplitude ($p<0,01$).

In der moderat-aktiven Subgruppe (TER) zeigte sich bei stabiler Klinik (EDSS 2.0 vs. 2.2; ARR 0,08) im MRT ebenfalls eine signifikante Zunahme der Läsionszahl ($p<0.00$), des Läsionsvolumens ($p<0.02$) und des Läsionsanteils WM (%WM: $p<0.04$). Der aHVV lag mit -0,42 (-4,2%) im normwertigen Grenzbereich. RNFL (temporal-inferior; $p<0,00$) und die VEP-P1-Amplitude ($p<0,00$) nahmen signifikant ab.

In der hochaktiven Subgruppe (ALZ) blieben die klinischen Parameter unter Alemtuzumab auch relativ stabil (EDSS 2.5 vs. 2.7; ARR 0,38), ebenso wie OCT und VEP. Bildgebend stieg allerdings die Läsionszahl signifikant an ($p<0.02$), während alle übrigen MRT-Parameter, incl. des aHVV (-0,39, -3,9%), keine Progression zeigten.

In der Subgruppe nach Optikusneuritis (ON) imponierte eine relativ hohe ARR (0,23), während der EDSS stabil blieb (2,2 vs. 2,3). Kein MRT oder OCT-Parameter war im Beobachtungsverlauf signifikant. Die P1-Amplitude der VEP, entgegen der P1-Latenz, verminderte sich allerdings signifikant ($p<0,01$).

Beim Subgruppenvergleich TER vs. ALZ diskriminierten v.a. MRT und OCT-Parameter signifikant, nicht dagegen Klinik und VEP. Auch bei ON vs. NON diskriminierten OCT- und VEP-Parameter signifikant.

Schlussfolgerungen: 1. OCT, VEP und MRT liefern als Screeninginstrumente wertvolle Surrogat-Informationen im Behandlungsverlauf der MS.

2. In Kombination sind sie den klinischen Basisdaten bzgl. Sensitivität für Progression und Aktivität sogar überlegen.

3. Nach Optikusneuritis kommt es zu einem protrahierten Axonverlust, der sich durch VEP (abnehmende P1-Amplitude) sensibler abbildet als über die P1-Latenzverzögerung oder das OCT.

4. In der Praxisroutine sollten neben dem MRT auch VEP und OCT systematisch zum Verlaufsscreening eingesetzt werden.

W-439

Bridging the clinico-radiological paradox in primary progressive multiple sclerosis by using advanced microstructural imaging

Theodoros Ladopoulos¹, Zainab Abbas¹, Britta Krieger², Barbara Bellenberg², Jeyanthan Charles James¹, Jana Bauer¹, Ralf Gold¹, Carsten Lukas², Ruth Schneider¹

¹Uniklinik der RUB: St. Josef Hospital, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Uniklinik der RUB: St. Josef Hospital, Institut für Neuroradiologie, Bochum, Deutschland

Background: Conventional magnetic resonance imaging (MRI) measures, such as number or volume of demyelinating lesions, fail to sufficiently explain clinical disability in patients with multiple sclerosis (MS), especially in those with progressive disease course. Tissue hyperintensities in fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images are histologically non-specific and cannot differentiate and sufficiently quantify pathophysiological processes in demyelinating plaques (e.g. edema, axonal injury, demyelination). This mismatch between lesion metrics and clinical disability scores is termed as the clinico-radiological paradox. Several advanced MRI sequences have shown promising results correlating quantitative lesional metrics and clinical disability. The Multidelay, Multiecho MRI sequence (MDME) provides robust and time-efficient quantification of myelin volume fraction (MVF), longitudinal (R1) and transverse (R2) relaxation rates as well as proton density.

Objectives: To investigate associations between quantitative lesional MRI parameters and clinical disability in relapsing (RRMS) and primary progressive (PPMS) MS using the MDME sequence.

Question: Can quantitative MRI metrics explain, at least partly, the clinico-radiological paradox in MS?

Methods: MRI and clinical data from 38 patients with PPMS and 121 patients with RRMS were retrospectively collected using a single 1.5T MRI scanner. Our MRI protocol included 1) sagittal 3D T1-weighted (T1w) MPRAGE, 2) sagittal 3D FLAIR images and 3) the MDME sequence.

The MDME sequence was used to create quantitative brain maps of MVF, R1 and R2. Lesion segmentation and estimation of total brain lesion volume was performed with FreeSurfer's Sequence Adaptive Multimodal SEGmentation (SAMSEG) using 3D T1w and FLAIR images. We developed an FSL image analysis pipeline to estimate median values of MVF, R1 and R2 in MS lesions. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used as a measure of clinical disability. Statistical analyses (Mann Whitney U-test, Spearman correlations) were performed with SPSS Software.

Results: The PPMS group demonstrated higher median values of lesion load (8.18ml vs. 3.21ml, $p=0.001$) and EDSS [6.5(5.0-7.0) vs. 2(1.5-3.0), $p<0.001$] compared with RRMS. MVF, R1 and R2 in MS lesions were significantly decreased in patients with PPMS compared to RRMS (MVF: 10.9% vs. 12.1%, $p=0.012$, R1: $0.867s^{-1}$ vs. $0.935s^{-1}$, $p=0.001$ and R2: $7.623s^{-1}$ vs. $8.585s^{-1}$, $p<0.001$).

All quantitative lesional MRI parameters demonstrated statistically significant associations with EDSS, especially in patients with PPMS. In contrast to patients with RRMS, lesion volume was not associated with clinical disability in our PPMS group.

Conclusions: Significant differences between PPMS and RRMS were found in all quantitative lesional MRI metrics, reflecting a more destructive lesion pathology in the progressive disease course. MRI measures of lesion pathology, but not lesion load, were strongly associated with clinical disability in PPMS patients, suggesting lack of effective remyelination and devastating lesion pathology in the primary progressive disease subtype. MDME-derived lesional MRI parameters provide more relevant information to clinical disability than lesion load and can be used to bridge the clinico-radiological paradox in PPMS.

W-446

Preclinical evaluation of chimeric autoantibody receptor (CAAR) T cell therapy for patients with anti-NMDA receptor encephalitis: Preparation for a Phase I clinical trial

Marie Homeyer¹, Niels von Wardenburg¹, Kathleen Anders¹, Annette Künkele-Langer¹, Harald Prüß², Momsen Reincke¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin, German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) Berlin, Berlin, Deutschland

Background: Anti-NMDA receptor encephalitis is a severe autoimmune inflammation of the central nervous system mediated by autoantibodies that target the N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR). Currently employed treatment strategies include removal of pathogenic autoantibodies (intravenous immunoglobulins, plasmapheresis, immunoadsorption) or depletion of all B cells (rituximab) but are frequently limited by side effects. We recently developed NMDAR-CAAR T cells that selectively eliminate NMDAR autoantibody-producing B cells, while sparing non-autoreactive B cells.

This approach represents a novel, targeted cell therapy that is potentially curative, more effective, and less harmful than current immunosuppressive treatment options. In preparation for a Phase I clinical trial, we developed a clinical-grade NMDAR-CAAR T cell production process using the CliniMACS Prodigy® System.

Objective: This preclinical study compares qualitative and functional parameters of the (pre)clinical-grade NMDAR-CAAR T cell product with the research-grade product to ensure that the transition to clinical-grade production maintains the therapeutic potential of NMDAR-CAAR T cells.

Methods: NMDAR-CAARs consist of an extracellular binding domain (multi-subunit NMDAR autoantigen) fused to intracellular activating and costimulatory domains of the T cell receptor (4-1BB/CD3ζ). For clinical-grade production, lentiviral delivery and T cell culture conditions are optimized and tailored to the CliniMACS Prodigy® System. A head-to-head comparison of the (pre)clinical-grade and research-grade CAAR T cell products from three healthy T cell donors is performed. Flow cytometric analyses assess purity (>90% CD3+ cells, ratio of CD4+ and CD8+ cells), transduction efficiency (>5%) and phenotype (expression of differentiation, activation and exhaustion markers) of the cell product on days 0 and 9 of *ex vivo* expansion.

To evaluate the specificity and mode of action of NMDAR-CAAR T cells, cytotoxicity assays with autoreactive and non-autoreactive model B cells are performed *in vitro* using the IncuCyte® platform. Cytokine secretion after coculture with these B cells is measured using Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA).

Outlook: Following the successful demonstration of comparability of our clinical-grade and research-grade NMDAR-CAAR T cells, the next step is the initiation of a Phase I clinical trial. This trial will assess the safety and feasibility of NMDAR-CAAR T cells in humans. Our study not only paves the way for the first-in-human trials of NMDAR-CAAR T cells but also sets a precedent for targeted cellular therapies in autoimmune encephalitis.

Seltenes wird häufiger - Fataler Verlauf einer Pembrolizumab induzierten Myositis, Myasthenie, Myopericarditis und Autoimmunhepatitis bei einer Patientin mit malignem Melanom: ein Fallbericht

Sven Thonke¹, Corina Eppler¹, Dilara Dabanli¹, Mario Abruscato¹

¹Klinik für Neurologie, Klinikum Hanau GmbH, Hanau, Deutschland

Hintergrund: Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) gehören zu den bedeutendsten Neuentwicklungen in der Onkologie. Der humanisierte monoklonale Antikörper Pembrolizumab (ein PD1-Inhibitor) wird mittlerweile für mehr als 30 Tumorarten eingesetzt. Pembrolizumab bindet an den programmed-cell-death-1 Rezeptor (PD-1) von T-Zellen, wodurch die Kommunikation zwischen Tumorzelle und T-Lymphozyten gezielt verändert wird und Tumorzellen besser durch das Immunsystem erkannt werden. Seltene aber oft schwerwiegende neurologische Komplikationen treten bei 3-5% der Patienten auf (meist im ersten Monat der Behandlung) und werden durch die zunehmende Anwendung der ICI häufiger. **Ziel:** Erhöhung der Wachsamkeit für neurologische Nebenwirkungen von ICI.

Fallvorstellung:

Anamnese: Eine 72-jährige mobile Patientin stellte sich aufgrund seit einer Woche bestehender Muskelschmerzen (Nacken und Schulter), Abgeschlagenheit und leichter Luftnot in der Notaufnahme vor. Sie konnte seit dem Vortag beide Augen nicht mehr öffnen. Kopfschmerzen, Dysphagie, sowie eine tageszeitliche Bindung der Beschwerden wurden verneint. Vor 10 Monaten wurde die Erstdiagnose eines metastasierten amelanotischen malignen Melanoms am rechten Unterschenkel gestellt und exzidiert. 18 Tage vor der aktuellen Vorstellung erfolgte die erste Applikation von Pembrolizumab.

Aufnahmebefund: Afebril, tachykard, wach, voll orientiert, Ptosis beidseits, eingemauerte Bulbi (Ophthalmoplegia totalis), Pupillomotorik intakt, leichte Dysarthrie, keine Extremitätenpareisen, Muskeleigenreflexe schwach auslösbar, keine Pyramidenbahnzeichen.

Der Ice-pack-Test war schwach positiv. Das CCT war ohne wegweisenden Befund, die Lumbalpunktion unauffällig. Labor-diagnostisch zeigte sich eine Rhabdomyolyse (CK 7496 U/l), erhöhte Transaminasen (AST 954 U/l, ALT 551 U/l, gammaGT 114 U/l, LDH 1737 U/l), Entzündungswerte (CRP 13,2 mg/dl, IL-6 40,9 pg/ml, Leukozyten 14,1 Tsd/µl, Harnwegsinfekt im Urin-Status) und Herzenzyme (Troponin 4,62 ng/ml). Es zeigten sich positive Anti-Titin Antikörper, die übrigen Myasthenie-Antikörper (Acetylcholin-Rezeptor-AK, Anti-Musk-AK, VGCC-AK, LRP4-AK) und der Myositis-Blot waren negativ. Die Echokardiographie zeigte einen Perikarderguss und eine diffuse mittelgradig eingeschränkte linksventrikuläre Kontraktilität. Im Röntgen-Thorax zeigten sich Belüftungsstörungen links basal, jedoch keine Pleuraergüsse. Die Abdomensonographie ergab eine Splenomegalie. Bei Pneumonie und Harnwegsinfekt begannen wir eine kalkulierte Antibiose mit Piperacillin/ Tazobactam.

Verlauf: Bei Verdacht auf eine Pembrolizumab-induzierte Myasthenie und Myositis erfolgte noch am Aufnahmetag eine Stoßtherapie mit 1g Methylprednisolon. Am Folgetag (Tag 2) zeigte sich eine deutliche klinische Verschlechterung mit ausgeprägter Dysarthrie und Dysphagie, Facies myopathica, zunehmender Ruhedyspnoe, neuer proximal betonter symmetrischer Tetraparese (proximal KG 3/5) und jetzt fehlenden Muskeleigenreflexen. Wir ergänzten die Therapie um intravenöse Immunglobuline (0,4g/kg KG/d). Elektroneurographisch zeigte die repetitive Nervenstimulation (N. facialis/ N. ulnaris) kein Dekrement bzw. Inkrement. In der Elektromyographie (M. tibialis anterior, M. vastus lateralis, M. deltoideus links) fand sich pathologische Spontanaktivität (komplexe repetitive Entladungen), die Einzelpotentialanalyse war unauffällig.

An Tag 3 wurde die Patientin katecholaminpflichtig und wurde nicht-invasiv beatmet. Nach einer Koronarangiographie erfolgte bei hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion die Implantation einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Die IVIG-Gabe wurde beendet und eine Immunadsorption (3 Zyklen), sowie bei progredientem Multiorganversagen mit Leber- und anurischem Nierenversagen eine Hämofiltration eingeleitet. Bei fehlendem Therapieansprechen und der schlechten Prognose erfolgte unter Berücksichtigung des Patientenwillens die Beendigung der Therapie, sodass die Patientin am Tag 8 verstarb.

Schlussfolgerung: Neuro- und myotoxische Nebenwirkungen von ICI können zu irreversiblen neurologischen Behinderungen führen und haben eine hohe Mortalität. Das Erkennen früher Symptome wie eine beidseitige Ptosis und Ophthalmoplegie, sowie die schnelle Einleitung einer Therapie sind essenziell.

W-450

Gehirn in Flammen – Fallbericht einer jungen Patientin mit letaler akuter hämorrhagischer Enzephalopathie (Weston-Hurst-Syndrom)

Corina Epple¹, Marcus Czabanka², Jürgen Konzalla², Fee Christiane Keil³, Adam Strzelczyk⁴, Leonille Schweizer⁵, Sven Thonke¹

¹Klinik für Neurologie, Klinikum Hanau GmbH, Hanau, Deutschland; ²Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ³Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁵Neurologisches Institut (Edinger Insitut), Universitätsklinikum der Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: Weston Hurst beschrieb 1941 erstmal ein Syndrom einer schweren, rasch progredienten Enzephalopathie durch hämorrhagische Marklager-Läsionen, die histologisch durch Nekrosen der kleinen Gefäße und Demyelinisierung gekennzeichnet waren. Die akute hämorrhagische Enzephalopathie (Acute hemorrhagic leukoencephalitis=AHLE) wird oft als adulte Verlaufsform einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM) beschrieben. Die Ätiologie dieser seltenen Erkrankung ist unklar. Oft gehen der AHLE grippe-ähnliche Symptome voraus, weshalb eine Autoimmunerkrankung durch molekulare Mimicry vermutet wird. In der Literatur wird eine sehr hohe Letalität (47-70%) beschrieben, weshalb der schnelle Beginn einer Therapie essenziell ist.

Ziel: Sensibilisierung für diese schwere entzündliche ZNS-Erkrankung.

Fallbericht:

Anamnese: Eine 44-jährige bislang gesunde Patientin stellte sich abends in der Notaufnahme vor, nachdem ihr Verlobter sie wach aber mit einer Tetraparese auf dem Boden liegend aufgefunden hatte. Am Vorabend hatte sie Gliederschmerzen, Schüttelfrost und Übelkeit beklagt. Am Morgen hatte sie nach einem Bad eine leichte 'Kraftminderung' festgestellt, war aber noch mobil. Im Tagesverlauf musste sie sich mehrfach übergeben. Eine Hypothyreose ist die einzige Vorerkrankung.

Aufnahmebefunde: Afebril, somnolent, voll orientiert, leichte Dysarthrie, Hirnnerven unauffällig, mittelgradige Tetraparese, Muskeleigenreflexe fehlend, Zeichen nach Babinski beidseits positiv. Die CT der HWS war unauffällig, die CCT zeigte Hypodensitäten rechts hochparietal, frontal und links temporal, die CT-Angiographie war unauffällig.

Verlauf: Klinisch verschlechterte sich die Patientin innerhalb weniger Stunden mit ausgeprägter Dysarthrie, hochgradiger Tetraparese und Vigilanzminderung. Bei einem GCS von 3 erfolgte die Schutzintubation und Verlegung auf die Intensivstation. Die umgehend durchgeführte MRT des Schädels und des Myelons zeigte ausgeprägte Marklagerödeme mit Hämorrhagien mit großflächiger Beteiligung des Hirnstamms (Abb.1) und der Spinoaxis. Die Lumbalpunktion ergab einen entzündlichen Liquor mit Pleozytose und deutlicher Eiweißhöhung (1108 Zellen/ μ l, Eiweiß >600mg/dl, Glucose 69mg/dl, Laktat 79,1mg/dl, 90% Granulozyten). Das Meningitis/Enzephalitis-Multiplex-PCR-Panel war negativ, ebenso die weitere Erregerdiagnostik und die oligoklonalen Banden. Wir leiteten 6h nach Aufnahme bei Verdacht auf eine AHLE eine Kortisonstoßtherapie mit 1000mg Methylprednisolon ein. Die Aquaporin 4-Antikörper, MOG-Antikörper und Gangliosid-Antikörper waren negativ. Im Blut zeigte sich eine Leukozytose (24 Tsd/ μ l) bei normalem CRP.

Am frühen Nachmittag des 2.Tages entwickelte sich eine Anisocorie. Die CCT-Kontrolle zeigte eine beginnende obere Einklemmung, woraufhin die Patientin umgehend in die Neurochirurgie verlegt wurde und unmittelbar eine Hemikraniektomie rechts mit Anlage einer externen Ventrikeldrainage und Hirndrucksonde erfolgte. An Tag 7 erfolgte bei weiterhin erhöhten Hirndruckwerten (>25mmHg) eine Hemikraniektomie links. Histopathologisch zeigten sich petechiale Einblutungen und Zeichen einer Demyelinisierung, vereinbar mit einer AHLE.

Therapeutisch erhielt die Patientin intravenös eine Hochdosis-Cortison-Stoßtherapie (Tag 1-5), Aciclovir (Tag 1-8), Ampicillin & Ceftriaxon (Tag 1-16) und eine Plasmapherese (9 Zyklen). Die Patientin zeigte keinerlei Aufwachreaktion, die Pupillenreaktion sowie der Atemantrieb waren jedoch erhalten. Eine Schädel-MRT zeigte im Verlauf eine das gesamte Marklager, den Hirnstamm und den gesamten spinalen Querschnitt betreffende, ausgedehnte Leukenzephalopathie (Abb.2). Hiernach wurden die therapeutischen Maßnahmen eingestellt und die Patientin verstarb (Tag 21).

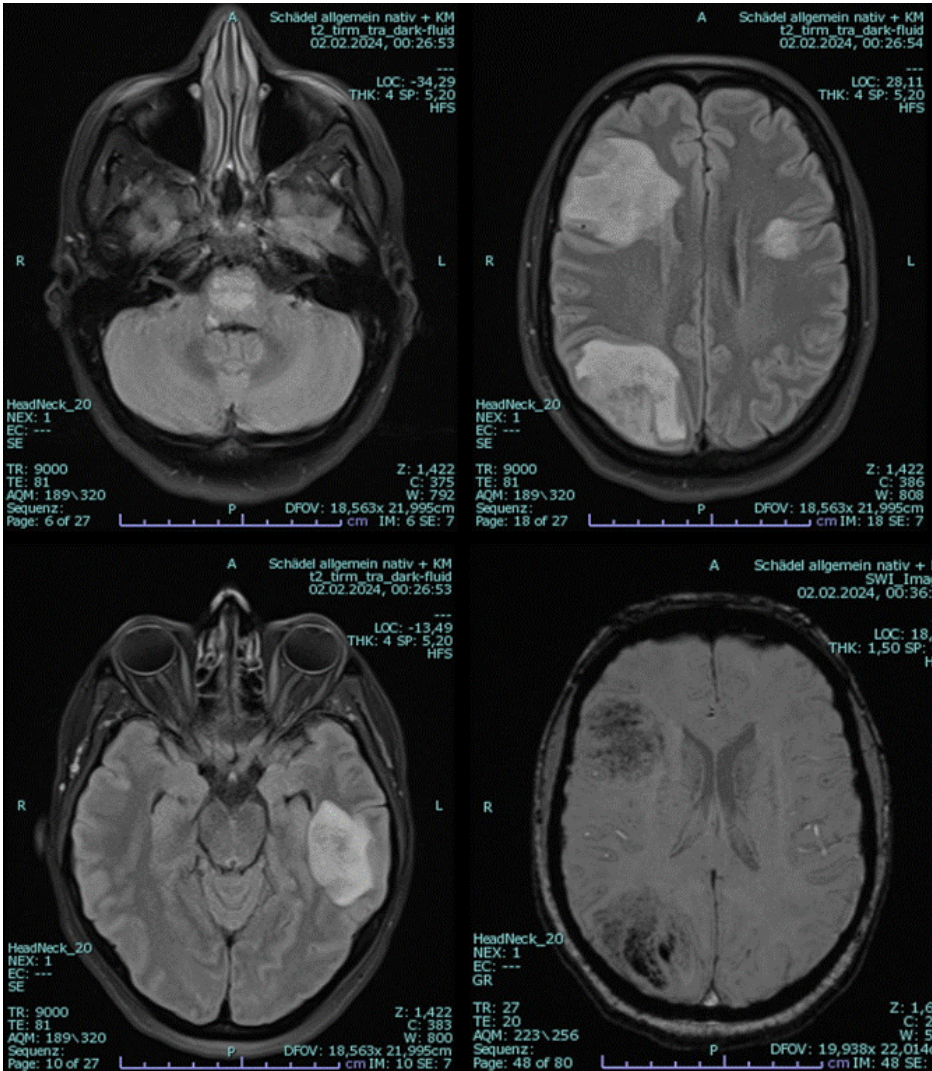


Abb.1: cMRT bei Aufnahme

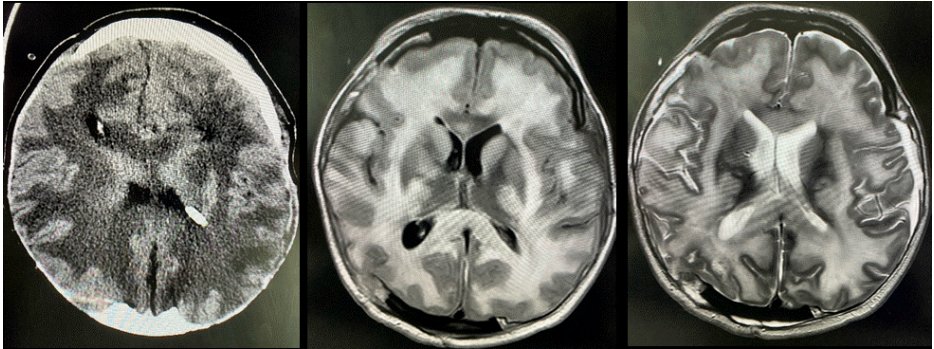


Abb.2: CCT (Tag 19) und cMRT (Tag 21)

Schlussfolgerung: Passend zu den in der Literatur beschriebenen Weston-Hurst-Fällen zeigte sich auch hier eine Pleozytose mit deutlicher Erhöhung des Liquor-Laktats und -Eiweiß, sowie histologisch und bildmorphologisch eine hämorrhagische Leukenzephalopathie bei rasch progredienter schwerster Enzephalitis nach mildem grippalem Infekt.

Klinische Charakteristika des late und early onset bei Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper-assoziierten Erkrankungen

Julian Reza Kretschmer¹, Daria Tkachenko¹, Tania Kümpfel², Joachim Havla², Daniel Engels², Vivien Häußler³, Friedemann Paul^{2,9}, Patrick Schindler⁴, Judith Bellmann-Strobl⁴, Orhan Aktas⁵, Marius Ringelstein^{5,6}, Katinka Fischer⁵, Lisa Revie⁷, Luisa Klotz⁷, Clemens Warnke⁸, Achim Berthele⁹, Annette Walter¹⁰, Florian Then Bergh¹¹, Antonios Bayas¹², Simone Tauber¹³, Uwe K. Zettl¹⁴, Steffen Pfeuffer¹⁵, Maria Seipelt¹⁶, Jasmin Naumann¹⁷, Yavor Yalachkov¹⁸, Thorleif Etgen¹⁹, Matthias Kaste²⁰, Matthias Grothe²¹, Klemens Angstwurm²², Martin S. Weber²³, Frank Hoffmann²⁴, Jan-Patrick Stellmann^{3,25}, Makbule Senel²⁶, Hayrettin Tumani²⁶, Brigitte-Theresia Wildemann²⁷, Sven Jarius²⁷, Thivya Pakeerathan²⁸, Carolin Schwake²⁸, Ilya Ayzenberg²⁸, Ingo Kleiter^{28,29}, Corinna Trebst¹, Martin Hümmert¹

¹Hannover Medical School, Hannover, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians-University Munich, LMU University Hospital, Institute of Clinical Neuroimmunology, München, Deutschland; ³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁴Charité Universitätsmedizin Berlin, Max Delbrueck Center for Molecular Medicine, Berlin, Deutschland; ⁵Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁶LVR-Hospital, Düsseldorf, Deutschland; ⁷University of Münster, Münster, Deutschland; ⁸University of Cologne, Köln, Deutschland; ⁹Technical University Munich, München, Deutschland; ¹⁰Herford Hospital, Herford, Deutschland; ¹¹University of Leipzig, Leipzig, Deutschland; ¹²University of Augsburg, Augsburg, Deutschland; ¹³University of Aachen, Aachen, Deutschland; ¹⁴University of Rostock, Rostock, Deutschland; ¹⁵University of Giessen, Giessen, Deutschland; ¹⁶University of Marburg, Marburg, Deutschland; ¹⁷Knappschaftsklinikum Saar GmbH, Sulzbach, Deutschland; ¹⁸University of Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ¹⁹Traunstein Hospital, Traunstein, Deutschland; ²⁰Nordwest-Krankenhaus Sanderbusch, Sanderbusch, Deutschland; ²¹University of Greifswald, Greifswald, Deutschland; ²²University of Regensburg, Regensburg, Deutschland; ²³University of Göttingen, Göttingen, Deutschland; ²⁴Hospital Martha-Maria, Halle, Deutschland; ²⁵Hospital de la Timone, Marseille, France; ²⁶University of Ulm, Ulm, Deutschland; ²⁷University of Heidelberg, Molecular Neuroimmunology Group, Heidelberg, Deutschland; ²⁸Ruhr University Bochum, Bochum, Deutschland; ²⁹Marianne-Strauss-Klinik, Behandlungszentrum für Multiple Sklerose Kranke, Berg, Deutschland; ²⁹Charité - Universitätsmedizin Berlin, NeuroCure Clinical Research Center, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper (MOG-IgG)-assoziierte Erkrankungen (MOGAD) sind von der NMO-SD und der MS abzugrenzende seltene autoimmunvermittelte Entzündungen des zentralen Nervensystems. Vorrangig kommt es zu Optikusneuritiden und Myelitiden. Daneben können auch Hirnstamm- und kortikale Enzephalitiden sowie akut disseminierte Enzephalomyelitiden auftreten. Eine isolierte Analyse von Patient:innen mit „Late onset“ (LO; Erkrankungsbeginn ≥ 50 Jahre) und ein Vergleich mit Patientinnen mit „Early onset“ (EO; Manifestationsalter <50 Jahre) wurde bisher nicht durchgeführt.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, klinische Symptomatik, Krankheitsschwere und das Ansprechen auf Schubtherapie bei MOGAD-Patient:innen mit LO zu charakterisieren und mit dem Verlauf bei EO-MOGAD zu vergleichen

Methoden: Diese kombiniert pro- und retrospektive multizentrische longitudinale Beobachtungsstudie umfasst 288 Patient:innen mit MOG-IgG-Nachweis aus 23 Zentren der Neuromyelitis Optica Studiengruppe (NEMOS). Die klinischen Daten wurden während jährlicher Studienvisiten erhoben, der mediane Beobachtungszeitraum betrug ein Jahr (range: 0-9 Jahre). Der Behinderungsgrad wurde anhand des *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) ermittelt.

Ergebnisse: Von 288 MOGAD-Patient:innen hatten 52 (18%) einen late onset (medianes Alter bei Manifestation: 57 Jahre, weiblich: 58%, mediane Erkrankungsdauer: 3 Jahre, Anteil erfüllter Diagnosekriterien nach Banwell et al 2023: 98%). Die klinische Symptomatik zu Erkrankungsbeginn zeigte keinen Unterschied zwischen Early onset- und Late onset-Patient:innen. Die häufigsten Erstmanifestationen waren die Optikusneuritis (jeweils EO vs. LO: 49% vs. 52%, $p=0.677$), gefolgt von der Myelitis (21% vs. 27%, $p=0.368$) und eine Kombination aus beiden (7% vs. 6%, $p=0.790$). Der EDSS bei Erstmanifestation wies ebenfalls keinen Unterschied zwischen Early und Late onset-Patient:innen auf (median: 4.0 vs. 3.0, $p=0.247$). Die annualisierte Schubrate für Optikusneuritiden war bei LO-Patient:innen höher (0.66 vs. 0.77, $p=0.006$). Die Evaluation der Remissionsrate nach Schub ergab, dass sich Late onset-Patient:innen signifikant schlechter von einem Schubereignis erholten, sowohl in

der Gesamtkohorte (vollständige Erholung: 35% vs. 23%, $p=0.019$) als auch in der Subgruppe mit isolierter Myelitis (23% vs. 8%, $p=0.019$). Die numerisch schlechtere Remissionsrate nach Optikusneuritis war statistisch nicht signifikant (41% vs. 30%, $p=0.11$). Daten zur Art und Häufigkeit der verwendeten Schubtherapie und Langzeit-Immuntherapie sowie deren Ansprechen werden aktuell ausgewertet und werden auf dem Kongress präsentiert.

Schlussfolgerungen: Late onset-MOGAD-Patient:innen zeigten keine Unterschiede hinsichtlich Symptomatik und klinischer Erkrankungsschwere bei Erstmanifestation. Hingegen war der Late onset gegenüber dem Early onset einer MOGAD durch ein vermehrtes Auftreten von Optikusneuritiden charakterisiert, und eine vollständige Schubremission wurde seltener erreicht.

W-483

Häufigkeit und Therapie der Blasenfunktionsstörung als Symptom der Multiple Sklerose im 10-Jahres-Verlauf

Niklas Frahm¹, Alexander Stahmann¹, Mathia Kirstein¹, Judith Haas², Peter Flachenecker³, Christoph Kleinschnitz⁴, Clemens Warnke⁵, Klaus Berger⁶, Friedemann Paul, Dagmar Krefting⁷, Uwe K. Zettl⁸, Melanie Peters¹⁹

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

²Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland; ³Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland;

⁵Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ⁶Universität Münster, Institut für

Epidemiologie und Sozialmedizin, Münster, Deutschland; ⁷Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Informatik, Göttingen, Deutschland; ⁸Universitätsmedizin Rostock, Sektion Neuroimmunologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; ⁹Gesellschaft für Versorgungsforschung mbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine autoimmune, chronisch-entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des Zentralnervensystems, an der in Deutschland etwa 280.000 Menschen erkrankt sind. Die Symptomatik äußert sich sehr individuell und variabel und kann schwerwiegende körperliche, kognitive und emotionale Beeinträchtigungen bei den Erkrankten hervorrufen. Harnblasenfunktionsstörungen gehören zu den Symptomen, welche von MS-Erkrankten im Alltag als besonders belastend empfunden werden. Trotz der Wichtigkeit einer adäquaten Therapie/Versorgung gelten Blasenfunktionsstörungen als tabuisiert und unterdiagnostiziert.

Ziele: Analyse der Prävalenz/Therapieabdeckung von Blasenfunktionsstörungen bei MS-Erkrankten von 2014-2023. Identifizierung von soziodemografischen/klinischen Unterschieden zwischen MS-Erkrankten mit und ohne Blasenfunktionsstörungen.

Fragestellung: Wie hat sich die Prävalenz und die Therapieabdeckung von Blasenfunktionsstörungen bei MS-Erkrankten von 2014-2023 entwickelt? In welchen soziodemografischen/klinischen Variablen unterscheiden sich MS-Erkrankte mit und ohne Blasenfunktionsstörungen?

Methoden: Daten aus dem deutschen MS-Register wurden analysiert [Datenstand: 01.02.2024]. Einschlusskriterien waren eine MS-Diagnose und das Vorliegen von ≥ 1 dokumentierten Visite zwischen Jan-2014 und Dez-2023. Die eingeschlossenen Patient:innen wurden auf das Vorhandensein von Blasenfunktionsstörungen während der ärztlichen Konsultation befragt (ja/nein/unbekannt) und die Prävalenz über die Zeit (2014-2023) anteilig dargestellt. Die Auswertung der Therapieabdeckung (medikamentös/nicht-medikamentös/medikamentös und nicht-medikamentös/unbehandelt/Therapie abgelehnt/unbekannt) über die Zeit erfolgte ausschließlich bei Patient:innen mit dokumentierten Blasenfunktionsstörungen. Dazu wurde eine Altersstandardisierung unter Verwendung der Europastandardbevölkerung (2013) durchgeführt. Patient:innen mit und ohne Blasenfunktionsstörungen zur letzten Visite wurden anhand des Geschlechts und des Alters zur letzten Visite adjustiert (1:1 multivariates Matching) und deskriptiv hinsichtlich schulischer/beruflicher Ausbildung, Berufstätigkeit, Familienstand, Behinderungsgrad, MS-Verlaufsform und Zeit bis zur MS-Diagnose verglichen.

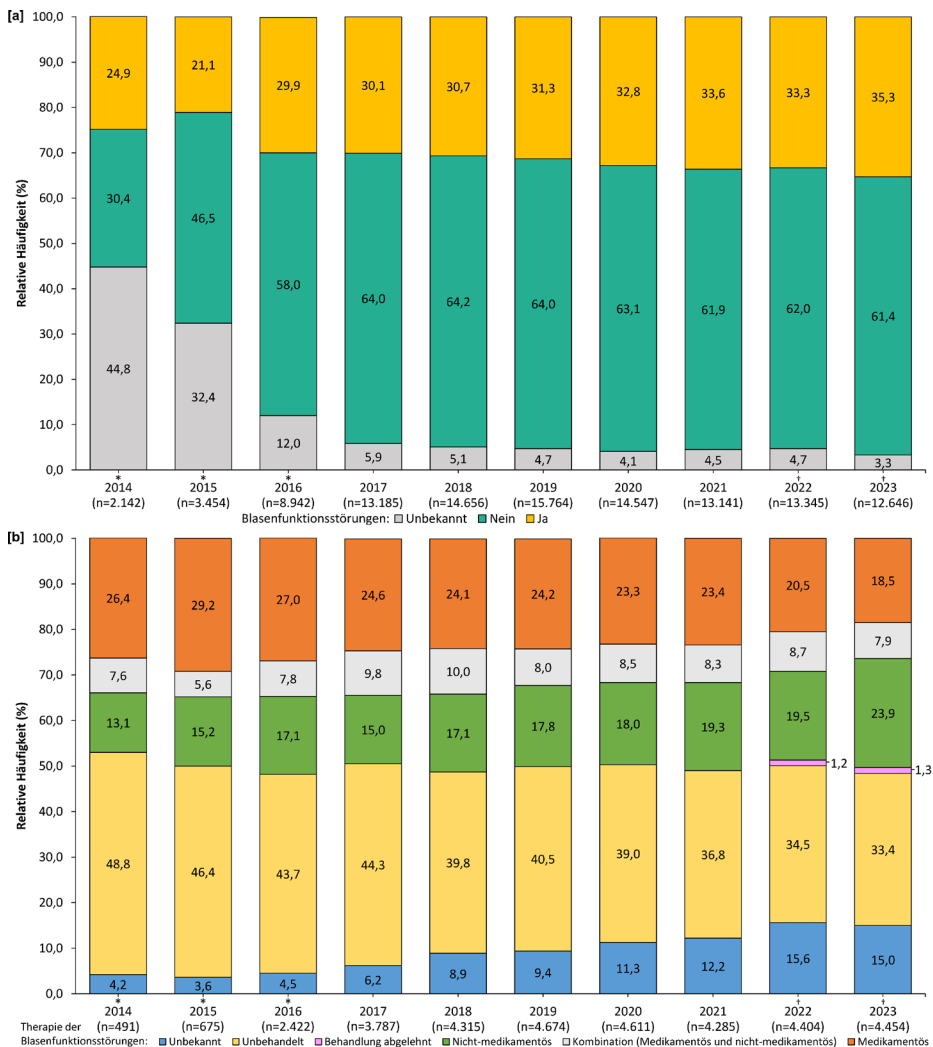


Abbildung 1. Prävalenz von Blasenfunktionsstörungen und deren Therapien von 2014 und 2023. Das obere Säulendiagramm [a] zeigt anteilig pro Jahr die Anzahl der PatientInnen im MS-Register mit und ohne Blasenfunktionsstörungen sowie mit unbekanntem Status. Im unteren Säulendiagramm [b] ist die Verteilung der Therapie unter den MS- PatientInnen mit Blasenfunktionsstörungen über die Jahre anteilig dargestellt. [a] In den vergangenen 10 Jahre stieg der Anteil von PatientInnen mit Blasenfunktionsstörungen von 24,9% auf 35,3%, wenn man die PatientInnen mit unbekanntem Status berücksichtigt. Der Anteil von PatientInnen im MS-Register mit unbekanntem Status bezüglich Blasenfunktionsstörungen sank zwischen 2014 und 2017 deutlich von 44,8% auf 5,9% und blieb die darauffolgenden Jahre konstant niedrig. [b] Innerhalb von 10 Jahren wurden anteilig weniger PatientInnen als unbehandelt registriert (2014 vs. 2023: 48,8% vs. 33,4%). Gleichzeitig wurde der Therapiestatus häufiger als unbekannt dokumentiert (4,2% vs. 15,0%). Unter den MS-Erkrankten in Behandlung erhöhte sich der Anteil nicht-medikamentöser Therapien von 13,1% auf 23,9%, wohingegen sich der Anteil an medikamentösen Behandlungen reduzierte (26,4% vs. 18,5%). Die Daten wurden unter Verwendung der Europastandardbevölkerung (2013) altersstandardisiert. MS – Multiple Sklerose; * – Einführung der neuen Registerdokumentation (2014–2016); † – Dokumentationserweiterung der Arten der Blasenfunktionsstörungen (seit 2022)

	Gesamt (n=28.076)	Blasenfunktionsstörungen		p-Wert
		Ja (n=14.038)	Nein (n=14.038)	
Alter beim Auftreten der ersten MS-Symptome [Jahre], MW (±SD)*	35,1 (±10,8)	33,5 (±10,7)	36,8 (±10,7)	<0,001 ^{ANO}
Zeit bis zur MS-Diagnosestellung [Jahre], Median (Q1; Q3)*	0,2 (0,0; 1,25)	0,3 (0,0; 2,0)	0,2 (0,0; 1,0)	<0,001 ^{Kru}
Höchster allgemeinbildender Schulabschluss, N (%)*				0,103 ^{Chi}
Kein Schulabschluss	236 (1,0)	130 (1,1)	106 (0,9)	
In schulischer Ausbildung	19 (0,1)	10 (0,1)	9 (0,1)	
Haupt-/Realschulabschluss	15.345 (63,3)	7.796 (63,8)	7.549 (62,7)	
Fachschul-/Hochschulreife	8.658 (35,7)	4.282 (35,0)	4.376 (36,3)	
Höchste berufliche Ausbildung, N (%)*				<0,001 ^{Chi}
Keine	1.498 (6,1)	853 (6,8)	645 (5,3)	
In beruflicher Ausbildung	250 (1,0)	87 (0,7)	163 (1,3)	
Berufliche Ausbildung	18.049 (72,9)	9.171 (73,5)	8.878 (72,4)	
Hochschulausbildung	4.954 (20,0)	2.370 (19,0)	2.584 (21,1)	
Beruflicher Status, N (%)*				<0,001 ^{Chi}
Berufstätig	13.258 (48,0)	5.543 (40,0)	7.715 (56,0)	
Erwerbs-/Berufsunfähigkeit	7.150 (25,9)	4.696 (33,9)	2.454 (17,8)	
Altersrente/Pension	2.129 (7,7)	1.088 (7,8)	1.041 (7,5)	
Arbeitslos	1.097 (4,0)	607 (4,4)	490 (3,6)	
Andere	4.015 (14,5)	1.926 (13,9)	2.089 (15,1)	
MS-bedingte Einschränkung der aktuellen Tätigkeit, N (%)*	12.850 (55,9)	7.609 (67,6)	5.241 (44,7)	<0,001 ^{Chi}
Familienstand, N (%)*				<0,001 ^{Chi}
Alleinlebend	6.574 (25,4)	3.512 (26,9)	3.062 (23,8)	
Partnerschaft	19.348 (74,6)	9.545 (73,1)	9.803 (76,2)	
EDSS-Score zur letzten Visite, Median (Q1; Q3)*	3,5 (2,0; 5,5)	4,0 (3,0; 6,5)	2,5 (1,5; 4,0)	<0,001 ^{Kru}
MS-Verlaufsform, N (%)*				<0,001 ^{Chi}
RRMS	19.671 (70,1)	8.733 (62,2)	10.938 (77,9)	
SPMS	5.861 (20,9)	3.911 (27,9)	1.950 (13,9)	
PPMS	2.544 (9,1)	1.394 (9,9)	1.150 (8,2)	
Matching-Variablen				
Geschlecht, N (%)				>0,999 ^{Chi}
Männlich	8.098 (28,8)	4.049 (28,8)	4.049 (28,8)	
Weiblich	19.978 (71,2)	9.989 (71,2)	9.989 (71,2)	
Alter zur letzten Visite [Jahre], MW (±SD)	51,4 (±10,9)	51,5 (±10,9)	51,4 (±11,0)	0,439 ^{ANO}

Die Daten wurden anhand eines 1:1 multivariaten Matchings basierend auf den Covariate Distances vom Alter bei der letzten Visite und Geschlecht adjustiert. ANO – Einfaktorielle Varianzanalyse; EDSS – Expanded Disability Status Scale; KIS – Klinisch isoliertes Syndrom; Kru – Kruskal-Wallis-Test; MS – Multiple Sklerose; MW – Mittelwert; n – Anzahl der PatientInnen; PPMS – Primär progrediente MS; Q1 – 25%-Quantil; Q3 – 75%-Quantil; RRMS – Schubförmig remittierende MS; SD – Standardabweichung; SPMS – Sekundär progrediente MS; * – Datensatz aufgrund fehlender Werte nicht vollständig

Tabelle 1. Vergleich von alters- und geschlechts-gemachten MS-Erkrankten mit und ohne Blasenfunktionsstörungen zur letzten Visite.

Ergebnisse: Von 2014-2023 zeigte sich ein steigender Trend der Prävalenz von Blasenfunktionsstörungen bei MS-PatientInnen (Abbildung 1). Etwa die Hälfte der PatientInnen mit Blasenfunktionsstörungen erhielt eine medikamentöse, nicht-medikamentöse oder Kombinationstherapie (Range: 47,1%-51,9%; Abbildung 1). Im Vergleich zu den gematchten

PatientInnen ohne Blasenfunktionsstörungen (n=14.038) waren diejenigen mit Blasenfunktionsstörungen (n=14.038) durchschnittlich jünger (zu MS-Krankheitsbeginn) und schwerer behindert (zur letzten Visite), hatten eine längere Zeit bis zur MS-Diagnosestellung und wiesen häufiger einen chronisch progredienten MS-Verlauf auf. PatientInnen ohne Blasenfunktionsstörungen hatten häufiger eine höhere berufliche Ausbildung, waren häufiger berufstätig und lebten häufiger in einer Partnerschaft (Tabelle 1). Blasenfunktionsstörungen als Erstsymptomatik waren bei 15,7% der untersuchten 14.038 PatientInnen mit Blasenfunktionsstörungen zur letzten Visite dokumentiert, während 65,6% initial nicht an Blasenfunktionsstörungen litten und der Initialstatus bei 18,8% unbekannt war. Mitte 2022 erfolgte die Dokumentationsweiterung der Blasenfunktionsstörungen im Register und ermöglichte bei einer Subgruppe von 5.502 Erkrankten die Spezifizierung dieser Symptomatik zur letzten Visite: Imperativer Harndrang war die häufigste Blasenfunktionsstörung (40,3%), gefolgt von Inkontinenz (30,9%), Blasenentleerungsstörungen (30,0%) und sonstigen Blasenfunktionsstörungen (19,8%).

Schlussfolgerungen: Der Anstieg von MS-Erkrankten mit bekanntem Blasenfunktionsstörungsstatus fällt zeitlich mit der verbesserten Registerdokumentation zusammen, stellt aber gleichzeitig mit der gestiegenen Prävalenz der dokumentierten Blasenfunktionsstörungen einen Indikator für eine verbesserte Diagnose und Sensibilisierung für dieses Symptom dar. Der Anteil der unbehandelten Blasenfunktionsstörungen bei MS hat sich in den letzten 10 Jahren reduziert, dennoch sollte das therapeutische Management dieses Symptoms weiterhin ausgebaut und Angebote zu entsprechenden Therapien niedrigschwelliger gestaltet werden. Weiterhin ist zu beachten, dass Blasenfunktionsstörungen auch unabhängig von der MS auftreten, weshalb bei weiteren Analysen ein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung unter Berücksichtigung von MS-unabhängigen Risikofaktoren vorgesehen ist.

W-486

Einfluss einer langfristigen Unterstützung eines sektorübergreifenden Care und Case Managements auf die psychische Belastung bei Menschen mit schwerer Multiplen Sklerose

Veronika Dunkl¹, Özlem Köktürk¹, Anne Müller¹, Martin Hellmich², Wiebke Müller², Kim Dillen¹, Yasemin Göreci³, Fabian Hebben¹, Raymond Voltz^{1,4,5}, Clemens Warnke³, Heidrun Golla¹

¹Universitätsklinikum Köln, Zentrum für Palliativmedizin, Köln, Deutschland; ²Universität zu Köln, Institut für medizinische Statistik und Bioinformatik, Köln, Deutschland; ³Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Köln, CIO ABCD, Köln, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Köln, Center for Health Services Research, Köln, Deutschland

Hintergrund: Menschen, die schwer an Multipler Sklerose (MS) erkrankt sind (*People with severe MS, PwsMS*) leiden unter hohen Belastungen mit psychiatrischen Komorbiditäten wie Depressionen oder Angststörungen. Bei bis zu 25% treten suizidale Gedanken auf, Risikofaktoren hierfür sind Depressionen, zunehmender Autonomieverlust, soziale Verarmung und das Gefühl, vom sozialen Leben ausgeschlossen zu sein. Präventive Faktoren umfassen das Gefühl, ein produktives Leben zu führen sowie gelebter Glaube und Spiritualität.

Ziele: Diese Arbeit befasst sich mit dem Einfluss einer langfristigen Unterstützung eines sektorübergreifenden Care und Case Managements (CCM) auf die psychische Belastung von PwsMS als einen Teilaspekt der Studie Kommunikation, Koordination und Sicherheit bei Menschen mit MS (KOKOS-MS, GBA (FKZ 01VSF19029)).

Fragestellung: Beeinflusst die langfristige Unterstützung eines CCMs die psychische Belastung bei PwsMS?

Methoden: In dieser randomisierten kontrollierten Phase II klinischen Studie im Sinne einer komplexen Intervention wurden PwsMS in Parallelarmen über 12 Monate (Standardversorgung vs. Standardversorgung + CCM) versorgt. Wir implementierten ein studienspezifisches CCM-Manual, welches multidimensionale Bedarfe berücksichtigt. In dieser Teilauswertung fokussierten wir uns auf die Auswirkungen der Intervention auf die psychische Gesundheit, Suizidalen

Gedanken, Autonomie, Soziale Interaktionen und Teilhabe. Das CCM erfasste in monatlichen Visiten in diesen Gebieten Probleme (Likert Skala (LS) 0-4, kein- sehr hoch), Ressourcen (LS 0-4, keine-sehr gute) und daraus resultierende Bedarfe (LS 0-4, kein Bedarf- Krisenintervention).

Ergebnisse: 80 PwsMS wurden 1:1 randomisiert, 40% der PwsMS gaben zu Beginn der Studie eine psychiatrische Komorbidität mit depressiven und/oder ängstlichen Symptomen an. In der Interventionsgruppe gaben 75% im Erstassessment ein wesentliches Problem mit hoher psychischer Belastung (LS ≥ 3) an, nach der Intervention sank der Anteil auf 62,5% (LS ≥ 3). Die Anzahl von PwsMS mit suizidalen Gedanken sank von 7 auf 3 nach Abschluss der Intervention. Des Weiteren entwickelten sich die Faktoren 1) Hobby (incl. Sport), 2) soziales und familiäres Zugehörigkeitsgefühl, 3) Ausüben einer sozialen Rolle und 4) Umgang mit Stressfaktoren zum Positiven.

Schlussfolgerung: PwsMS zeigen eine hohe psychische Belastung, welche sich durch die sektorenübergreifende, 12-monatige CCM Intervention verbesserte. Die CCM Intervention erhöht die Selbstwirksamkeit innerhalb der Lebensgestaltung schwer betroffenen MS Patient*innen in unterschiedlichen Bereichen des Lebens und führt so zu einer verbesserten Zufriedenheit und kann möglicherweise suizidpräventiv wirken.

W-488

Effekte einer MS-Schubbehandlung während der Schwangerschaft auf die neurokognitive und anthropometrische Entwicklung des Kindes im Schulalter

Michelle Dreiling¹, Valeska Kozik¹, Kerstin Hellwig², Sandra Thiel², Oliver Tiedge³, Matthias Schwab¹, Florian Rakers¹

¹Universitätsklinikum Jena, Neurologie, Jena, Deutschland; ²Ruhr Universität Bochum, St. Josef Krankenhaus, Neurologie, Bochum, Deutschland; ³Neurozentrum Erfurt, Erfurt, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose betrifft vor allem Frauen im gebärfähigen Alter. Zur Behandlung von MS-Schüben während der Schwangerschaft empfiehlt die deutsche MS-Leitlinie eine Therapie mit dem Glukokortikoid Methylprednisolon (MP). Klinische Studien und tierexperimentelle Daten weisen jedoch darauf hin, dass die pränatale Gabe von Glukokortikoiden, wie sie u. a. zur Induktion der Lungenreife bei drohender Frühgeburt eingesetzt wird, zu neurokognitiven Störungen, Verhaltensauffälligkeiten und einem verminderten postnatalen Wachstum des intrauterin exponierten Kindes im späteren Leben führen kann. Obwohl die Glukokortikoiddosis bei der MS-Schubtherapie bis zu 50-mal höher ist als bei der Lungenreifeinduktion, existieren aktuell keine Daten zu den Folgen einer MS-Schubtherapie während der Schwangerschaft für die langfristige Entwicklung des Kindes.

Fragestellung: Welche Auswirkungen hat eine MS-Schubtherapie mit MP während der Schwangerschaft auf die neurokognitive Entwicklung, das Verhalten, die funktionelle Hirnreifung und die anthropometrische Entwicklung des Kindes im Schulalter?

Methoden: In diese Querschnittsstudie wurden insgesamt 60 Kinder im Alter von 8 bis 15 Jahren von Müttern mit MS eingeschlossen. 30 Kinder waren pränatal MP ausgesetzt (mediane Gesamtdosis 5g), 30 nicht-exponierte Kinder von Müttern mit MS dienten als Kontrollgruppe. Beide Gruppen waren hinsichtlich Alter, Geschlecht und sozioökonomischem Hintergrund äquivalent. Der primäre Endpunkt war das kognitive Leistungsvermögen gemessen mit dem RIAS-Intelligenztest (IQ-Wert). Zu den sekundären Endpunkten gehörten Aufmerksamkeit, emotionale Erregbarkeit sowie fremdberichtete Verhaltensauffälligkeiten, die mit Hilfe einer standardisierten Testbatterie und/oder validierten Fragebögen erhoben wurden. Die funktionelle Hirnentwicklung wurde anhand der spektralen Eckfrequenz im Ruhe-EEG bestimmt. Die anthropometrischen Endpunkte umfassten Größe, Gewicht und Body-Mass-Index (BMI).

Ergebnisse: Der IQ-Wert unterschied sich nicht zwischen den Studiengruppen (Kontrolle: 102 [95;108] [Median, Q1;Q3]; MP=103 [96;111]). Kinder der MP-Gruppe wiesen eine erhöhte Fehlerrate im Aufmerksamkeitstest (Kontrolle: $z=0.3$ [-0.5;1.4]; MP: $z=0$ [-0.9;0]) sowie eine verringerte emotionale Erregbarkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Kontrolle: $z=0.7$ [-0.1;1.2], MP: $z=0.1$ [-0.5;0.7]). Bei Kindern der MP-Gruppe war die mittlere spektrale Eckfrequenz insbeson-

dere über den frontalen EEG-Elektroden im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert (Kontrolle: 20.2 ± 3.2 Hz [MW $\pm$ SD]; MP: 18.8 ± 2.9 Hz; $p < 0.01$). Die Kinder der MP-Gruppe waren kleiner und tendenziell leichter als die Kinder der Kontrollgruppe (Kontrolle: 147.2 ± 9.6 cm, MP: 140.7 ± 9.2 cm, $p=0.01$; Kontrolle: 40.3 ± 11.4 kg, MP: 34.6 ± 8.8 kg, $p=0.056$), wohingegen sich der BMI zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschied (Kontrolle: 17.2 ± 2.5 , MP: 18.3 ± 3.3). Die Gruppenunterschiede in der Körpergröße blieben auch nach der Berechnung der alters- und geschlechtsbereinigten Wachstumsperzentilen erhalten (Kontrollen: 0.63 ± 0.27 , MP: 0.48 ± 0.3 , $p=0.038$). Geburtsvorgang, Stillen und die elterliche Körpergröße waren zwischen den Gruppen ausgeglichen.

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Studie war eine MS-Schubtherapie mit Methylprednisolon (MP) während der Schwangerschaft nicht mit einem verminderten Intelligenzquotienten des Kindes im Schulalter assoziiert. Es fanden sich jedoch Hinweise auf eine verminderte Aufmerksamkeit sowie eine verringerte emotionale Erregbarkeit der MP-exponierten Kinder. Elektrophysiologisch deutet eine niedrigere spektrale Eckfrequenz im EEG auf eine verzögerte funktionelle Hirnreifung hin. Die geringere Körpergröße der MP-exponierten Kinder lässt auf Langzeiteffekte von MP auf die physiologische Wachstumsregulation schließen. Einschränkungen ergeben sich u. a. durch die vergleichsweise geringe Fallzahl. Dennoch sollte aufgrund dieser Sicherheitssignale bis zur Bestätigung der Daten die Indikation zur MP-Schubtherapie während der Schwangerschaft streng gestellt werden.

W-489

Einfluss von vorzeitiger Berentung auf den Krankheitsverlauf bei Multipler Sklerose über 5 Jahre

Melanie Peters^{1,2}, Maximilian Bardo¹, David Ellenberger¹, Peter Flachenecker³, Niklas Frahm¹, Tim Friede⁴, Judith Haas⁵, Kerstin Hellwig⁶, Mathia Kirstein¹, Christoph Kleinschnitz⁷, Clemens Warnke⁸, Alexander Stahmann¹

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

²Gesellschaft für Versorgungsforschung mbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland;

³Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik, Göttingen, Deutschland; ⁵Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland; ⁶St. Josef-Hospital - Katholisches Klinikum Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland;

⁸Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche degenerative Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems mit vielfältigen Symptomen, wie motorischen Beeinträchtigungen und kognitiven Problemen. Fortschreitende Symptome können die berufliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigen, was zur vorzeitigen Berentung führen kann. Durch die vorzeitige Berentung können Belastungen reduziert werden, allerdings geht mit der Arbeit ein wichtiger Lebensaspekt verloren.

Ziele: Untersuchung der Entwicklung von soziodemografischen und krankheitsspezifischen Parametern, insbesondere den „unsichtbaren“ Symptomen Fatigue und Depression, über einen Zeitraum von 5 Jahren bei MS-Erkrankten in vorzeitiger Berentung.

Fragestellung: Welchen Einfluss hat die vorzeitige Berentung auf soziodemografische und krankheitsspezifische Parameter sowie das Auftreten von Fatigue und Depression bei MS-Erkrankten innerhalb von 5 Jahren?

Methoden: Für die Analysen wurden Daten aus dem deutschen MS-Register herangezogen [Datenstand: 01.03.2024]. Einschlusskriterien waren eine MS-Diagnose, ein Wechsel der Berufstätigkeit zur vorzeitigen Berentung sowie das Vorhandensein von ≥ 2 dokumentierten Konsultationen mit einer Nachbeobachtung von etwa 5 Jahren seit 2016. Als Ausgangsvisite wurde die erste Visite mit Angabe der vorzeitigen Berentung herangezogen. Die Verlaufsanalyse von soziodemografischen und krankheitsspezifischen Variablen zwischen der ersten Visite nach Berentung über die nächsten 5

Jahre (Vorher-Nachher-Vergleich) erfolgte je nach Skalenniveau mit t-Tests für abhängige Stichproben, Cochran's Q Test und McNemar's Test. Die Entwicklung der Fatigue- und Depressionssymptomatik wurde anhand von Alluvial-Diagrammen grafisch dargestellt.

	Visite zum Zeitpunkt der vorzeitigen Berentung (n=215)	Folgevisite nach 5 Jahren (n=215)	p-Wert
Geschlecht, N (%)			
Weiblich	160 (74,4)		
Männlich	55 (25,6)		
Alter beim Auftreten der ersten MS-Symptome [Jahre], MW (±SD)	33,4 (9,4)		
Zeit bis zur MS-Diagnosestellung [Jahre], Median (Q1; Q3)*	0,2 [0,0;1,0]		
Alter zur Visite [Jahre], MW (±SD)	46,9 (9,3)	51,3 (9,4)	<0,001 ^t
Krankheitsdauer zur Visite [Jahre], MW (±SD)*	13,6 (7,8)	17,9 (7,8)	<0,001 ^t
MS-Verlaufsform, N (%)*			
KIS	1 (0,5)	0 (0,0)	0,003 ^{Co}
RRMS	172 (80,8)	163 (76,5)	
SPMS	29 (13,6)	39 (18,3)	
PPMS	11 (5,2)	11 (5,2)	
EDSS, N (%)			
Mild [0,0-2,5]	56 (26,0)	61 (28,4)	0,008 ^{Co}
Moderat [3,0-5,5]	131 (60,9)	101 (47,0)	
Schwerwiegend [6,0-9,5]	28 (13,0)	53 (24,7)	
Familienstand, N (%)*			
Alleinlebend	49 (25,3)	48 (24,7)	0,999 ^{McN}
Partnerschaft	145 (74,7)	146 (75,3)	
Häusliche Unterstützung, N (%)*			
Ja, Unterstützung durch Familie, Freunde, Partnerschaft	151 (80,3)	171 (90,9)	<0,001 ^{McN}
Nein, Patient ist auf sich allein gestellt	37 (19,7)	17 (9,0)	
Immunmodulatorische / kausale Therapie, N (%)*			
ja	175 (85,8)	169 (82,8)	0,327 ^{McN}
nein	29 (14,2)	35 (17,2)	
Wirksamkeitskategorie der Immuntherapeutika, N (%)*			
Wirksamkeitskategorie 1 ^a	45 (39,5)	40 (35,1)	0,267 ^{McN}
Wirksamkeitskategorie 2 & 3 ^b	69 (60,5)	74 (64,9)	

a – Wirksamkeitskategorie 1: Beta-Interferone, Fumarate, Glatiramerioide, Teriflunomid; b – Wirksamkeitskategorie 2 & 3: Cladribin, Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod, Alemtuzumab, Ocrelizumab, Rituximab (off-label), Ofatumumab, Ublituximab und Natalizumab; Co – Cochran's Q test; EDSS – Expanded Disability Status Scale; KIS – Klinisch isoliertes Syndrom; McN – McNemar's Tests; MS – Multiple Sklerose; MW – Mittelwert; n – Anzahl der PatientInnen; PPMS – Primär progrediente MS; Q1 – 25%-Quantil; Q3 – 75%-Quantil; RRMS – Schubförmig remittierende MS; SD – Standardabweichung; SPMS – Sekundär progrediente MS; t – t-Tests für abhängige Stichproben; * – Daten nicht für alle Erkrankten verfügbar

Tabelle 1. Vergleich von MS-Erkrankten in vorzeitiger Berentung mit einer zeitlichen Nachbeobachtung von 5 Jahren.

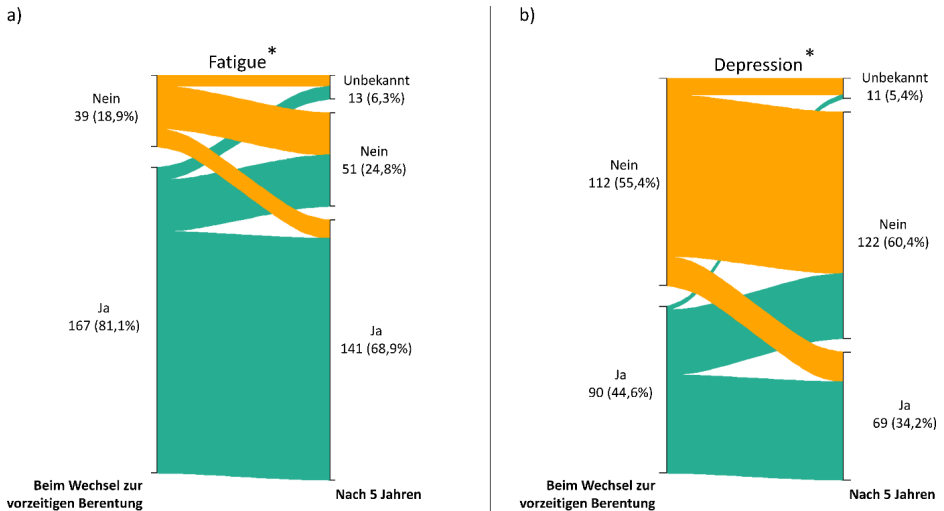


Abbildung 1. Prävalenz von a) Fatigue und b) Depression als MS-Symptomatik innerhalb von 5 Jahren Nachbeobachtungszeit bei MS-Erkrankten in vorzeitiger Berentung. Alle Symptome traten als Symptomatik beim Wechsel zur vorzeitigen Berentung häufiger auf als im Vergleich zum Zeitpunkt nach 5 Jahren (a) 81,1% vs. 68,9%; b) 44,6% vs. 34,2%). * – Cochran's Q test $p < 0,001$; MS – Multiple Sklerose

Ergebnisse: In die vorliegende Analyse wurden 215 vorzeitig berentete MS-Erkrankte (74,4% Frauen), eingeschlossen (Tabelle 1). Zum Zeitpunkt der Ausgangsvisite lag das Durchschnittsalter ($\pm$ Standardabweichung) bei 46,9 ($\pm 9,3$) Jahren, während die Erkrankungsdauer 13,6 ($\pm 7,8$) Jahre betrug. MS-Erkrankte erhielten nach etwa 5 Jahren (Median [Interquartilsabstand]: 5,3 [4,6;6,1]) der vorzeitigen Berentung vermehrt häusliche Unterstützung von FreundInnen, Familie und PartnerInnen (Folgevisite vs. Ausgangsvisite: 90,9% vs. 80,3%; $p < 0,001$). Der Anteil an schwerwiegenden Beeinträchtigungen, gemessen an der Expanded Disability Status Scale (EDSS), stieg innerhalb von 5 Jahren nach vorzeitiger Berentung signifikant an (EDSS schwerwiegend [6,0-9,5], Folgevisite vs. Ausgangsvisite: 24,7% vs. 13,0%; $p = 0,008$). Zudem ist eine Zunahme der Häufigkeit einer diagnostizierten sekundär progredienten MS (SPMS) erkennbar (Folgevisite vs. Ausgangsvisite: 18,3% vs. 13,6%; $p = 0,003$). Eine signifikante Verringerung des Auftretens von Fatigue und Depression ist in Abbildung 2 dargestellt.

Schlussfolgerungen: Die Zunahme der häuslichen Unterstützung durch FreundInnen, Familie und PartnerIn für MS-Erkrankte im zeitlichen Verlauf seit der vorzeitigen Berentung deutet darauf hin, dass die Bedeutung des sozialen Umfelds für die Krankheitsbewältigung im zeitlichen Verlauf zunimmt. Dies könnte durch das Fortschreiten der Krankheit und der damit verbundenen zunehmenden Einschränkungen im täglichen Leben zusammenhängen. Diese Vermutung wird durch den signifikanten Anstieg der körperlichen Behinderung (EDSS) sowie die Zunahme der SPMS-Diagnosen gestützt. Die Verbesserung der im EDSS unterrepräsentierten Symptomatik bei vorzeitig berenteten MS-Erkrankten in der Nachbeobachtung von 5 Jahren könnte einerseits darauf zurückzuführen sein, dass berufliche Belastungen wegfallen. Andererseits könnte sich eine verstärkte Aufmerksamkeit auf die Gesundheit und das Krankheitsmanagement positiv auf die Symptome auswirken. Der Abbau berufsbezogener Belastungen kann zu einer Verringerung von Fatigue und Depression führen, unabhängig von der MS-Progression. Weitere Analysen sollten zu einem besseren Verständnis der Bedürfnisse von MS-Betroffenen durchgeführt werden und zur Entwicklung von individuellen Unterstützungsmaßnahmen beitragen, die darauf abzielen, die Lebensqualität der MS-Erkrankten zu verbessern.

W-490

Using flow cytometry as a biomarker to improve MS diagnosis and predict future disease activity

Louisa Müller-Miny¹, Timm Kühnel¹, Andreas Schulte-Mecklenbeck¹, Catharina Groß¹, Heinz Wiendl¹, Gerd Meyer zu Hörste¹

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

Background: Diagnostic and therapeutic Biomarkers can support the diagnosis and development of diseases and are therefore integral in a personalized treatment approach in neuroinflammatory diseases such as Multiple sclerosis (MS). Currently however there is no biomarker that can confidently predict its disease development.

Objectives: We aimed to identify flow cytometric parameters in early MS patients that can predict disease progression and validate the differential diagnosis of MS.

Question: Can we predict MS disease activity and progression with flow cytometry

Methods: We analysed clinical and flow cytometry data of 166 patients with relapsing and remitting MS (RRMS) and MS precursors at initial diagnosis and compared them to age and gender matched control patients with idiopathic intracranial hypertension (n=116) and somatoform disorder (n=751). 102 patients with MS and MS precursors were followed up in an Early MS cohort over 10 years with clinical and neurocognitive scores.

Results: We validated a previously described MS specific composite score from flow cytometric parameters that can distinguish MS from healthy patients and patients with somatoform disorders. Patients that converted to RRMS from a MS precursor (eg. clinically isolated syndrome) had an increased composite compared to patients that did not progress to an RRMS. We additionally used flow cytometry to predict MS progression in the RRMS cohort over 10 years and could identify activated T cells as a key driver for disease progression.

Conclusions: Flow cytometry is a valid biomarker in predicting disease activity and progression MS and distinguishing MS from its precursors. The integration of multiple research based biomarkers enables us to improve the prediction accuracy and thus provide patients and neurologist with a helpful tool in guiding treatment decisions.

W-492

The exhaustion phenotype of T cell, B cell and NK cell populations in relapsing-remitting multiple sclerosis under B cell depletion therapy

Alice Willison¹, Saskia Räuber¹, Ramona Hagler¹, Margit Weise¹, Niklas Huntemann¹, Lars Masannek¹, Melanie Korsen, Marc Pawlitzki¹, Sven G. Meuth¹

¹*Department of Neurology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland*

Background: The role of T cell exhaustion in tolerance mechanisms in autoimmune disease generally is gaining recognition, with experimental autoimmune encephalomyelitis mouse models suggesting a correlation between exhaustion parameters and disease progression. Less well studied is B cell and natural killer (NK) cell exhaustion in autoimmune disease, although sparse studies suggest that exhaustion markers may contribute to self-tolerance mechanisms.

Objectives: This study aims to identify key differences in immune cell populations longitudinally in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with ocrelizumab or ofatumumab.

Question: At month 12 of B cell depletion therapy, compared to baseline, what are the differences in immune cell populations and are these differences clinically relevant?

Methods: REBELLION-MS is a longitudinal analysis of patients with RRMS treated with either ocrelizumab or ofatumumab. In this primary analysis, we analyzed Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) and clinical data (e.g., EDSS, SF36, FSMC, OCT, and MSFC) from 25 patients treated with ofatumumab and 34 patients treated with ocrelizumab at baseline, month 1, and month 12.

As control cohort, 20 treatment-naïve RRMS patients were included. We performed fluorescence activated cell sorting (FACS) using PBMCs, gating for B cell subsets, exhaustion markers, T cell subsets, innate lymphoid cells, natural killer cells, dendritic cells, and monocytes.

Results: We identified not only in the T cell population but also in the B cell and NK cell populations an upregulation of the classical T cell exhaustion markers following treatment with ocrelizumab and ofatumumab. Expression of Tim-3 on CD8+ T cells was increased at month one of ocrelizumab treatment. In the T cell population at month 12 of ocrelizumab treatment, expression of Tim-3, CTLA-4 and TIGIT increased on CD4+ T cells, expression of Tim-3, CTLA-4, TIGIT and PD-1 increased on CD4+CD8+ T cells, and expression of Tim-3, CTLA-4, TIGIT and PD-1 increased on CD8+ T cells. At month 12 of ocrelizumab treatment, expression of Tim-3, CTLA-4, TIGIT and PD-1 increased on NK T and NK cells. Under ofatumumab therapy at month 12, expression of Tim-3 increased on both CD4+ and CD4+CD8+ T cells.

Under both ocrelizumab and ofatumumab treatment in the B cell population, CTLA-4, PD-1 and TIGIT expression increased after one month of treatment and CTLA-4, PD-1, TIGIT and Tim-3 expression increased at month 12 of treatment. At baseline, expression of CTLA-4 and Tim-3 in the NK T cell population correlated negatively with annual relapse rate. Expression of Tim-3 on CD4+ T cells correlated positively with total number of relapses at baseline. TIGIT expression on CD8+ T cells and Tim-3 expression on NK cells at baseline positively correlated with disease duration. At month 12 under ofatumumab treatment, Tim-3 expression on NK T cells positively correlated with EDSS.

Conclusions: Exhaustion markers, particularly on B and NK cells, are sparsely researched in multiple sclerosis. This phenotype possibly contributes to mechanisms of tolerance and therefore may be protective, supporting the efficacy of B cell depletion therapies. Further validation of these data will be carried out within the larger cohort of the REBELLION-MS study.

W-497

Determinanten einer vorzeitigen Berentung – eine Analyse aus dem deutschen MS-Register

Alexander Stahmann¹, Maximilian Bardo¹, David Ellenberger¹, Peter Flachenecker², Niklas Frahm¹, Tim Friede³, Judith Haas⁴, Kerstin Hellwig⁵, Mathia Kirstein¹, Christoph Kleinschnitz², Clemens Warnke², Melanie Peters^{1,8}

¹MS Forschungs- und Projektentwicklungs-gGmbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland; ²Neurologisches Rehabilitationszentrum Quellenhof, Bad Wildbad, Deutschland; ³Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Medizinische Statistik, Göttingen, Deutschland; ⁴Deutsche Multiple Sklerose Gesellschaft, Bundesverband e.V., 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; ⁷Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ⁸Gesellschaft für Versorgungsforschung mbH, MS-Register der DMSG, Bundesverband e.V., Hannover, Deutschland

Hintergrund: Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems mit vielfältigen Symptomen, wie motorischen Beeinträchtigungen und kognitiven Problemen. Fortschreitende Symptome können die berufliche Leistungsfähigkeit beeinträchtigen, was zur vorzeitigen Berentung führen kann.

Ziele: Identifizierung von krankheitsspezifischen und soziodemografischen Unterschieden von MS-Erkrankten mit vorzeitiger Berentung und dauerhafter Berufstätigkeit.

		vorzeitigen Berentung (n=782)	Dauerhafte Berufstätigkeit (n=3128)	p-Wert
Matchingvariablen	Geschlecht, N (%)			
	weiblich	577 (73,8)	2308 (73,8)	0,999 ^{Chi}
	männlich	205 (26,2)	820 (26,2)	
	Alter zur letzten Visite [Jahre], MW (±SD)	48,4 (9,5)	48,1 (9,2)	0,424 ^t
	MS-Verlaufsform, N (%)			
	KIS	3 (0,4)	12 (0,4)	0,999 ^{Chi}
	RRMS	624 (79,8)	2496 (79,8)	
	SPMS	112 (14,3)	448 (14,3)	
	PPMS	43 (5,5)	172 (5,5)	
	MSSS, MW (±SD)	5,20 (2,4)	5,08 (2,3)	0,284 ^t
	EDSS-Score zur letzten Visite, Median (Q1; Q3)	3,5 [2,5;5,0]	3,5 [2,5;5,0]	0,289 ^{Kru}
	Alter beim Auftreten der ersten MS-Symptome [Jahre], MW (±SD)	34,1 (10,2)	33,8 (10,2)	0,524 ^t
	Zeit bis zur MS-Diagnosestellung [Jahre], Median (Q1; Q3)*	0,3 [0,0;1,5]	0,3 [0,0;1,3]	0,256 ^{Kru}
	Höchste berufliche Ausbildung, N (%)*			
	Keine	43 (5,9)	114 (3,4)	<0,001 ^{Chi}
	Berufliche Ausbildung	594 (81,7)	2129 (71,9)	
	Hochschulausbildung	90 (12,4)	720 (24,3)	
	Familienstand, N (%)*			
	Alleinlebend	171 (22,2)	851 (28,3)	0,001 ^{Chi}
	Partnerschaft	600 (77,8)	2157 (71,5)	
	Häusliche Unterstützung, N (%)*			
	Ja, Unterstützung durch Familie, Freunde, Partnerschaft	604 (80,2)	2084 (71,5)	<0,001 ^{Chi}
	Nein, Patient ist auf sich allein gestellt	149 (19,8)	836 (28,5)	

Die Daten wurde anhand eines 1:4 Matchings basierend auf den covariate distances von Alter, Geschlecht, Verlaufsform, Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) und Expanded Disability Status Scale (EDSS) adjustiert (grauer Bereich). EDSS – Expanded Disability Status Scale; Kru – Kruskal-Wallis-Test; MS – Multiple Sklerose; MW – Mittelwert; MSSS – MS Severity Score; N – Anzahl der Patienten; PPMS – Primär progrediente MS; Q1 – 25%-Quantil; Q3 – 75%-Quantil; RRMS – Schubförmig remittierende MS; SD – Standardabweichung; SPMS – Sekundär progrediente MS; t – zweiseitiger ungepaarter t-Test; * – Daten nicht für alle Erkrankten verfügbar

Tabelle 1. Vergleich von MS-Erkrankten mit und ohne vorzeitige Berentung.

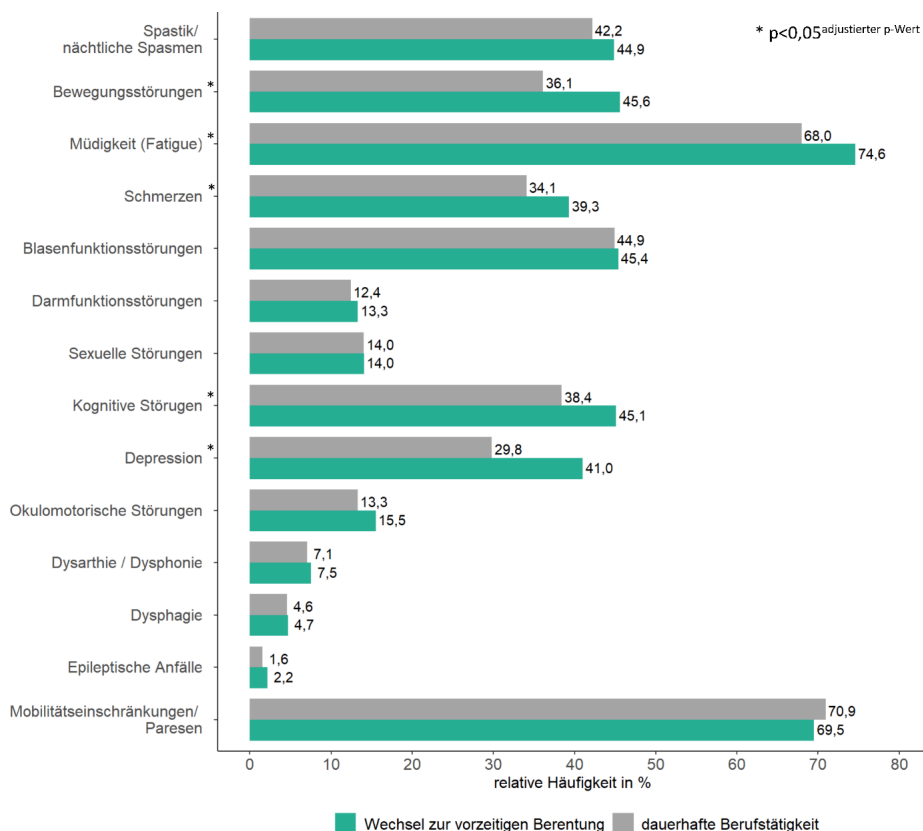


Abbildung 1. Häufigkeiten der MS-Symptome bei MS-Erkrankten mit einem Wechsel zur vorzeitigen Berentung gegenüber MS-Patienten mit einer dauerhaften Berufstätigkeit. Um die Falscherkennungsrate beim multiplen Testen zu kontrollieren, wurde die Benjamini-Hochberg Prozedur [1] bei der Untersuchung des Zusammenhangs von vorzeitiger Berentung und Symptomen angewendet.

1. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological). 1995;57(1):289–300.

Methoden: Für die Analysen wurden Daten aus dem deutschen MS-Register herangezogen [Datenstand: 01.03.2024]. Einschlusskriterien waren eine MS-Diagnose sowie eine dokumentierte Konsultation seit 2016. Die MS-Erkrankten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe bestand aus MS-Erkrankten, für die seit Registereinschluss kontinuierlich eine Berufstätigkeit dokumentiert wurde (Voll-/Teilzeitbeschäftigung), während die andere Gruppe MS-Erkrankte umfasste, die MS-bedingt vorzeitig berentet wurde. Herangezogen wurde die erste Visite mit Angabe der vorzeitigen Berentung in der Gruppe der vorzeitig Berenteten sowie die letzte dokumentierte Visite für die dauerhaft Berufstätigen. Die

Kohorte wurden anhand eines 1:4 multivariaten Matchings basierend auf den Covariate Distances von Alter, Geschlecht, Verlaufsform, Multiple Sclerosis Severity Score (MSSS) und Expanded Disability Status Scale (EDSS) zum Zeitpunkt der herangezogenen Visite adjustiert. Die Analyse von Unterschieden in Bezug auf die vorzeitige Berentung zur dauerhaften Berufstätigkeit erfolgte je nach Skalenniveau der zu vergleichenden Gruppen, mit t-Tests für unabhängige Stichproben, Kruskal-Wallis-Test und Chi-Quadrat-Tests. Um die Falscherkennungsrate beim multiplen Testen zu kontrollieren, wurde die Benjamini-Hochberg Prozedur [1] bei der Untersuchung des Zusammenhangs von vorzeitiger Berentung und Symptomen angewendet.

Ergebnisse: In der vorliegenden Analyse wurden 782 vorzeitig berentete MS-Erkrankte mit 3128 kontinuierlich Berufstätigen verglichen (Tabelle 1). Vorzeitig Berentete hatten deutlich seltener eine Hochschulausbildung absolviert (12,4% vs. 24,3%; $p < 0,001$), lebten häufiger in Partnerschaften (77,8% vs. 71,7%; $p = 0,001$) und erhielten vermehrt Unterstützung im Haushalt durch Familienmitglieder, FreundInnen oder PartnerInnen (80,2% vs. 71,5%; $p < 0,001$) als dauerhaft Berufstätige. Zudem wiesen vorzeitig Berentete eine höhere Symptommhäufigkeit bei den MS-Symptomen Bewegungsstörungen, Fatigue, Schmerzen, kognitiven Störungen und Depression auf (Abbildung 1).

Schlussfolgerungen: Vorzeitig berentete MS-Erkrankte verfügen seltener über einen Hochschulabschluss. Dies könnte darauf hindeuten, dass Personen mit höherer Bildung möglicherweise besser in der Lage sind, mit den Auswirkungen der Erkrankung umzugehen und alternative Arbeitsmöglichkeiten zu finden bzw. Tätigkeiten ausüben, die einen Verbleib in der Erwerbstätigkeit auch mit (fortschreitender) MS begünstigen. Vorzeitig Berentete sind häufiger in einer Partnerschaft und erhalten mehr Unterstützung im Haushalt, da sie vermutlich einen verstärkten Bedarf bei alltäglichen Aktivitäten durch physische und psychische Einschränkungen haben. Eine höhere Symptommhäufigkeit bei den (unsichtbaren) Symptomen sowie eine größere MS-bedingte Beeinträchtigung, die sich nicht im EDSS abbildet, kann dazu führen, dass MS-Erkrankte Schwierigkeiten haben ihren beruflichen Verpflichtungen nachzukommen oder ihre Arbeitsfähigkeit aufrechtzuerhalten. Eine bessere Sensibilisierung für die (unsichtbaren) Symptome und angemessene Unterstützung am Arbeitsplatz sind entscheidend, um Menschen mit MS dabei zu unterstützen, ihre Arbeitsfähigkeit zu erhalten und ihre Lebensqualität zu erhalten/verbessern. Weitere Analysen zu einem besseren Verständnis der Bedürfnisse von MS-Betroffenen sollten zur Entwicklung von individuellen Unterstützungsmaßnahmen beitragen, die darauf abzielen, die Lebensqualität und das Wohlbefinden der MS-Erkrankten zu verbessern. Insbesondere geschlechterspezifischen Unterschiede sollten dabei berücksichtigt werden.

Multimodale Analyse der Spastik bei Patienten mit Multipler Sklerose

Lars Masannek¹, Noah Werner¹, on behalf of AG Digitale Translation, Düsseldorf, Deutschland, Tristan Kölsche¹, Niklas Huntemann¹, Jan Voth¹, Markus Heibel², Pierpaolo De' Saraca², Admir Abdiju², Sven G. Meuth¹, Marc Pawlitzki¹
¹Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Sauerlandklinik Hachen, Sundern, Deutschland

Hintergrund: Die symptomatische Behandlung der Spastik bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) stellt Betroffene, aber auch Behandelnde vor große Herausforderungen. Neben verfügbaren oralen Medikamenten aus dem Bereich der Muskelrelaxantien und Antiepileptika haben mittlerweile auch medizinische Cannabisprodukte Einzug in die Behandlung der Spastik gefunden. Insbesondere bei therapierefraktären Verläufen und Ausschöpfung etablierter Therapien können medizinische Cannabisprodukte erhebliche Symptomlinderungen erzielen. Dennoch ist es schwierig, die Therapieerfolge oder das Therapieversagen im klinischen Alltag zu messen und zu überwachen. Vor allem mangelt es an klinischen Scores und Biomarkern, die einfach und longitudinal zu erheben sind. Bisher verwendete Scores (u. a. Fragebögen, Ashworth-Skala) werden in der Praxis nur selten eingesetzt. Auch mögliche Nebenwirkungen wie Schwindel, Übelkeit oder Müdigkeit werden in der klinischen Routine nur schwierig erfasst, sodass Therapien oft zeitnah beendet oder umgestellt werden müssen. Die Konsequenz ist eine bereits früh im Behandlungsverlauf erreichte Ausschöpfung therapeutischer Möglichkeiten. Ein kontinuierliches Monitoring mit sensiblen Untersuchungen/Kontrollen könnte hier ein besseres Verständnis in der Behandlung der Spastik liefern. Digitale Biomarker in Form von Wearables könnten ein solches kontinuierliches Monitoring mittels Bewegungsmuster, Schrittzahlen und auch Schlafrythmen des Symptommusters garantieren.

Ziele: Ziel der Studie ist es zu evaluieren, ob sich digitale Messungen zur Überwachung der Spastik bedingten Alltagseinschränkungen eignen und sie dabei mit etablierten klinischen Scores zu vergleichen.

Methoden: In dieser prospektiven Beobachtungsstudie werden Patientinnen und Patienten mit einer MS-bedingten Spastik, die an der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt werden, über einen Zeitraum von sechs Monaten überwacht. In diesem Zeitraum werden insgesamt drei Visiten (V1: Baseline, V2: nach 3 Monaten, V3: nach 6 Monaten) mit jeweiligen klinischen Untersuchungen (MAS-Score, EDSS) und Fragebögen (Lebensqualität, Symptomerfassungen, Schmerz, Stimmung, MS-Beeinträchtigung) durchgeführt. Ebenso werden mithilfe einer ScanWatch der Firma Withings Aktivitäts-, Schlaf- und kardiale Parameter über den gesamten Zeitraum von sechs Monaten aufgezeichnet. Nach einer Woche erfolgt ebenfalls eine Telefonvisite, um technische Schwierigkeiten im Umgang mit der Uhr oder gar technische Probleme auszuschließen. Ein Patientenkollektiv von n=50 wird angestrebt.

Ergebnisse: Bis Ende März 2024 wurden seit Studienstart (10/2023) 26 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, davon 30,8% männlich und 69,2% weiblich mit einer durchschnittlichen Altersverteilung von 55 Jahren und 8 Monaten. Erste Analysen zu longitudinalen Verläufen digitaler und klinischer Parameter im Verhältnis zu Therapieintervallen stehen noch aus und werden auf dem Kongress im November vorgestellt werden.

Schlussfolgerungen: Die Studie zielt darauf ab, durch multimodale klinische und digitale Messungen die Symptome der Spastik besser zu verstehen und unter anderem bei betroffenen Patientinnen und Patienten unter Medizinalcannabis-Therapie longitudinal abzubilden.

W-511

OCT-based differentiation between MOGAD and NMOSD at acute stage of optic neuritis

Thivya Pakeerathan¹, James Davis², Amanda Henderson², Elias Sotirchos³, Yana Said³, Joachim Havla⁴, Marius Ringelstein⁵, Orhan Aktas⁵, Margit Weise⁵, Jonathan A. Gernert⁴, Barbara Kornek^{7,8}, Gabriel Bsteh^{7,8}, Paulus Rommer^{7,8}, Nik Krajnc^{7,8}, Anne-Katrin Pröbstel^{9,10,11}, Athina Papadopoulou^{9,12}, Laila Kulsvehagen^{9,10,11}, Ana Beatriz Ayroza Galvão Ribeiro Gomes^{9,10,11}, Kean Schönholzer^{9,12}, Tanyatuth Padungkiatsagul¹³, Heather E Moss¹⁴, Sylvia E. Villarreal Navarro¹⁴, Marina Herwerth¹⁵, Hadas Stiebel-Kalish¹⁶, Rita Zlatkin¹⁶, Anthony Arnold¹⁷, Jan-Patrick Stellmann^{18,19}, Natacha Stolyow²⁰, Carolin Schwake¹, Christiane Schneider-Gold¹, Tania Kümpefl⁴, Philipp Albrecht^{5,21}, Natthapon Rattanathamsakul²², Sean Pittock²³, Eoin P. Flanagan²³, Ralf Gold¹, John Chen²⁴, Ilya Ayzenberg¹

¹St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Department of Neurology, Bochum, Deutschland; ²Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University, Division of Neuro-Ophthalmology, Baltimore, United States; ³John Hopkins University, Department of Neurology, Baltimore, United States; ⁴LMU Hospital, Ludwig-Maximilians Universität München, Institute of Clinical Neuroimmunology, Munich, Deutschland; ⁵Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Department of Neurology, Medical Faculty, Düsseldorf, Deutschland; ⁶LVR-Klinikum, Heinrich-Heine-University Düsseldorf, Department of Neurology, Center for Neurology and Neuropsychiatry, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Medical University of Vienna, Department of Neurology, Vienna, Österreich; ⁸Comprehensive Center for Clinical Neurosciences & Mental Health, Medical University of Vienna, Vienna, Österreich; ⁹University Hospital Basel and University of Basel, Department of Neurology, Basel, Schweiz; ¹⁰University Hospital Basel and University of Basel, Departments of Biomedicine and of Clinical Research, Basel, Schweiz; ¹¹University Hospital Basel and University of Basel, Research Center of Clinical Neuroimmunology and Neuroscience Basel (RC2NB), Basel, Schweiz; ¹²University Hospital Basel and University of Basel, Translational Imaging in Neurology (ThInK) Basel, Department of Biomedical Engineering, Basel, Schweiz; ¹³Mahidol University, Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Bangkok, Thailand; ¹⁴Stanford university, Departments of ophthalmology and neurology & neurological sciences, Stanford, United States; ¹⁵University Hospital of Zurich, Neurology Department, Zürich, Schweiz; ¹⁶Tel Aviv University, Neuro-ophthalmology Division Department of Ophthalmology, Rabin Medical Center and, Laboratory of Eye Research, Felsenstein Medical Research Center, Tel Aviv, Israel; ¹⁷UCLA Stein Eye Institute, Department of Ophthalmology, Los Angeles, California, United States; ¹⁸APHM, Hôpital de la Timone, CEMEREM, Marseille, France; ¹⁹Aix Marseille Univ, CNRS, CRMBM, Marseille, France; ²⁰Centre Hospitalier Universitaire de La Timone, Department of Ophthalmology, Marseille, France; ²¹Kliniken Maria Hilf Mönchengladbach, Department of Neurology, Mönchengladbach, Deutschland; ²²Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Division of Neurology, Department of Medicine, Bangkok, Thailand; ²³Center for Multiple Sclerosis and Autoimmune Neurology, Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Department of Neurology, Rochester, United States; ²⁴Center for Multiple Sclerosis and Autoimmune Neurology, Mayo Clinic, Department of Ophthalmology and Neurology, Rochester, United States

Background: Severe optic neuritis (ON) is a common clinical manifestation in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) and neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD). In contrast to NMOSD, optic disc edema is more characteristic for MOGAD ON, which can be quantified by optical coherence tomography (OCT). According to previous studies, OCT can help distinguish between MOGAD and MS during the acute ON, but this has not been examined in NMOSD.

Objectives: The objective of this study was to investigate the accuracy of OCT in differentiating between MOGAD and AQP4-IgG positive NMOSD in acute ON.

Methods: This retrospective international study included MOGAD and AQP4-IgG+NMOSD patients who were investigated with OCT and visual acuity during the acute stage (<2 weeks from onset) of an ON. Both Cirrus-HD-OCT and Heidelberg Engineering OCT were included in the analysis: the global peripapillary retinal fiber layer (pRNFL) thickness was re-calculated using a previously published formula. In patients with bilateral ON, the eye with the greater pRNFL swelling was incorporated in the analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to determine the optimal cut-off value for the global pRNFL segment between both entities.

Results: The analysis included 55 MOGAD patients (30 females) with 80 ON eyes and 19 NMOSD patients (17 females) with 24 ON eyes. MOGAD patients were younger at ON onset (38.3 ± 14.0 vs. 49.3 ± 12.6 , $p=0.010$). Twenty-seven (49.1%) MOGAD and four (21.1%) NMOSD patients experienced a simultaneous bilateral ON ($p=0.003$). The global pRNFL thickness was significantly higher in MOGAD ($164.4 \pm 83.3 \mu\text{m}$; IQR $105\text{--}208 \mu\text{m}$) than in NMOSD patients ($98.3 \pm 37.4 \mu\text{m}$, IQR $88.3\text{--}104 \mu\text{m}$; $p<0.001$). The ROC analysis showed an area under the curve of 0.816 for the global pRNFL with a cut-off of $110.5 \mu\text{m}$ providing a sensitivity of 69.2% and specificity of 89.9% for distinguishing between MOGAD and NMOSD patients during the acute phase (PPV 94.7%, NPV 51.5%). The high contrast visual acuity was comparable at ON onset between MOGAD and NMOSD (0.6 ± 0.4 vs. 0.7 ± 0.4 , $p=0.387$).

Conclusions: OCT allows a rapid differentiation between MOGAD and NMOSD during the acute ON with a high specificity and relatively high sensitivity, which could potentially factor into decisions of acute treatment while awaiting antibody results.

W-516

Mortalität von Patient:innen mit Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD) und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierten Erkrankungen (MOGAD)

Athanasios Tarampanis¹, Vivien Häußler², Constantine Tarabanis³, Daniel Engels⁴, Tania Kümpfel⁴, Martin Hümmert⁵, Corinna Trebst⁵, Carolin Schwake⁶, Ilya Ayzenberg⁶, Patrick Schindler⁷, Klemens Angstwurm⁸, Matthias Grothe⁹, Brigitte Wildemann¹⁰, Sven Jarius¹⁰, Paulus Rommer¹¹, Ulrike Wallwitz¹², Jonathan Wickel¹³, Stephanie Wolff¹⁴, Steffen Pfeuffer¹⁴, Orhan Aktas¹⁵, Sven G. Meuth¹⁵, Marius Ringelstein¹⁵

¹Department of Neurology, Center for Neurology and Neuropsychiatry, LVR-Klinikum, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Department of Neurology and Institute of Neuroimmunology and MS (INIMS), University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ³Leon H. Charney Division of Cardiology, NYU Langone Health, New York University Grossman School of Medicine, New York, New York, United States; ⁴Institute of Clinical Neuroimmunology, LMU Hospital, LMU Munich, Munich, Deutschland; ⁵Department of Neurology, Hannover Medical School, Hannover, Deutschland; ⁶Department of Neurology, St. Josef Hospital, Ruhr Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ⁷Department of Neurology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁸University Hospital Regensburg, Regensburg, Deutschland; ⁹University Hospital, Greifswald, Deutschland; ¹⁰Department of Neurology, University of Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹¹Medical University of Vienna, Vienna, Österreich; ¹²Martha-Maria Hospital, Halle, Deutschland; ¹³Department of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Deutschland; ¹⁴Department of Neurology, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Deutschland; ¹⁵Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen (NMOSD) und Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper assoziierte Erkrankungen (MOGAD) sind seltene, autoimmunvermittelte Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Vorrangig kommt es zu Optikusneuritiden und Myelitiden mit potentieller Beteiligung des Hirnstamms. Daten zur Mortalität von NMOSD und MOGAD sind bislang nur begrenzt vorhanden und datieren überwiegend aus der Ära vor den neueren Immuntherapien der NMOSD.

Ziele/Fragestellung: Ziel dieser Studie ist es, demographische, klinische und behandlungsbezogene Faktoren der Aquaporin 4 (AQP4)-IgG-positiven NMOSD und der MOGAD zu identifizieren, die Einfluss auf die Mortalität haben. Zudem soll die Entwicklung der Mortalität unter Berücksichtigung des Wandels der immunmodulatorischen Therapien in den letzten Jahren erfasst werden.

Methoden: Im nationalen Netzwerk der Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS; www.nemos-net.de) werden seit 2008 Daten von NMOSD und MOGAD Patient:innen u. a. zum Krankheitsverlauf, zur Therapie, zum Therapieansprechen und den Nebenwirkungen und zum Grad der Behinderung erhoben. Für diese retrospektive Studie wurden 225 AQP4-

IgG-positive NMOsD und 178 MOGAD Patient:innen identifiziert und hinsichtlich der Mortalität und potentieller Faktoren mit Einfluss auf die Mortalität analysiert. Zur Identifizierung von unabhängigen Prädiktoren der Mortalität wurde eine multivariable Cox Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse: 225 Aquaporin-4-IgG-positive NMOsD (medianes Alter bei Manifestation: 43 Jahre, Anteil weiblich: 86.5%, Mediane Erkrankungsdauer: 10.7 Jahre) und 178 MOGAD (medianes Alter bei Manifestation: 46.5 Jahre, Anteil weiblich: 62.3 %, mediane Erkrankungsdauer: 6.5 Jahre) Patient:innen wurden in die Analyse einbezogen. Bis 2024 verstarben 33 NMOsD und 5 MOGAD Patient:innen, entsprechend einer Mortalitätsrate von 14.7 % für NMOsD (medianes Todesalter 64.5 J) und 2.8 % für MOGAD (medianes Todesalter 58.2 J). Die mittlere Krankheitsdauer bis zum Todeszeitpunkt betrug 8.2 Jahre für NMOsD und 5.6 Jahre für MOGAD. Die multivariable Cox Regression Analyse ergab, dass ein höheres Alter bei Erstmanifestation ein statistisch signifikanter prädiktiver Faktor für die Mortalität sowohl von NMOsD (56.3 J bei Verstorbenen vs. 40.7 bei Lebenden, HR 1,05, $p = 0.01$), als auch von MOGAD (52.6 vs. 46.3, HR 1,16, $p = 0.02$) Patient:innen ist. Geschlecht und Zeit zwischen Erstmanifestation und Diagnose hingegen sind bzgl. der Mortalität nicht prädiktiv. Daten zur Art und Häufigkeit der verwendeten Langzeit-Immuntherapie, Schubcharakteristika und Schubrate in Bezug auf die Mortalität sowie die detaillierten Todesursachen werden aktuell ausgewertet und werden auf dem DGN-Kongress präsentiert. Die Zeit bis zum Erreichen der EDSS Score 3, 4, 6 und 7 (Meilensteine der Behinderung) war sowohl für die NMOsD, als auch die MOGAD Patient:innen für die Verstorbenen kürzer, als für die Überlebenden (exemplarisch: mediane Zeit bis EDSS 6: AQP4-IgG+ NMOsD lebend 22.2 Jahre (95% CI 16.2 -32.3) vs. 8.9 bei Verstorbenen (95% CI 2.3 – 16.5); mediane Zeit bis EDSS 6: MOGAD lebend 31.5 Jahre vs. Verstorbene 10.8).

Schlussfolgerungen: Die Mortalitätsrate in unserer Kohorte beträgt 14.7 % für NMOsD und 2.8 % für MOGAD. Ein höheres Alter bei Erstmanifestation und eine schnellere Krankheitsprogression sind mit einer erhöhten Mortalität bei NMOsD und MOGAD verbunden. Geschlecht und Zeit zur Diagnose hingegen sind keine Mortalitätsprädiktoren.

W-521

Zusammenhang des Serum IL-6-Spiegels mit dem klinischen Verlauf von Patienten mit Multipler Sklerose unter Ocrelizumab-Therapie

Bela Jesaja Kutsojannis¹, Tristan Kölsche¹, Niklas Huntemann¹, Lars Masannek¹, Friedrich Boege², Sven G. Meuth¹, Tobias Ruck¹, Marc Pawlitzki¹

¹Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinik Düsseldorf, Zentralinstitut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische entzündliche Erkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS), welche zu einer fortschreitenden klinischen Behinderung führt. Mit Ocrelizumab steht eine B-Zell depletierende Substanz zur Verfügung, welche erfolgreich bei hochaktivem Verlauf der Erkrankung erfolgreich eingesetzt wird. Dennoch zeigt ein Teil der Patienten weiterhin eine anhaltende Krankheitsaktivität unter dieser Therapie [Ingwersen, 2023], wobei ungeklärt bleibt, wie diese Patienten frühzeitig identifiziert werden könnten. Hier bedarf es einer intensivierten Suche nach geeigneten Biomarkern. Interleukin-6 (IL-6) ist eine körpereigene Substanz, die u. a. Entzündungsprozessen beteiligt ist und vor allem die B-Zell Differenzierung und Proliferation maßgeblich beeinflusst. Verschiedene Studien lassen vermuten, dass IL-6 einen Einfluss auf den Verlauf einer MS hat [Stampanoni Bassi, 2020].

Ziele: Ziel dieser Studie ist es den Zusammenhang zwischen den IL-6-Werten im peripheren Blut mit der Wirksamkeit von Ocrelizumab zu untersuchen.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden n= 69 therapienaive MS-Patienten, welche initial mit dem monoklonalen Antikörper Ocrelizumab an der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt wurden, untersucht.

IL-6-Werte wurden vor Beginn der Ocrelizumab-Therapie im Serum erhoben und mit den klinischen und radiologischen Parametern im Krankheitsverlauf korreliert. Weitere Entzündungsparameter (C-reaktives Protein, Leukozyten) sowie

klinische Daten wurden herangezogen, um eine Verzerrung des IL-6-Wertes infektiöser Genese zu vermeiden. Als Kontrollgruppe wurden 87 gesunde Probanden untersucht [Semmler, 2023]. Klinische Krankheitsaktivität wurde als Auftreten von Schüben oder eine EDSS-Zunahme im Verlauf gewertet (EDSS-Basiswert von 0: Anstieg um $\geq 1,5$ Punkte, Basiswert ≥ 1 : um ≥ 1 , Basiswert > 5 : um $\geq 0,5$ Punkte) [Masannek, 2022]. Als radiologische Krankheitsaktivität wurden neue T2 Läsionen und/oder kontrastmittelaufnehmende Läsionen in einer Verlaufsbildgebung gewertet.

Ergebnisse: Der mediane Beobachtungszeitraum betrug 44 Monate (19 - 415). Im Durchschnitt erhielten die MS-Patienten 5 Zyklen (SD: 1,5) Ocrelizumab. Vor Baseline hatten die Patienten im Mittel 2,67 Schübe pro Jahr. 51 (73,9%) der Patienten entwickelten eine Krankheitsaktivität, während 7 (10%) Patienten einen Schub im Beobachtungszeitraum erlitten. Der durchschnittliche IL-6-Spiegel betrug 4,0 pg/ml (SD: 8,4) bei MS-Patienten, während er in der Kontrollkohorte bei 3,3 pg/ml (SD: 1,1; $p = 0,8259$) lag. Korrelationsanalysen nach Spearman zeigten, dass ein erhöhter IL-6-Spiegel mit einem Anstieg des EDSS um mindestens zwei Punkte positiv assoziiert war (EDSS-Progression ≥ 2 : $r=0,315$ $p=0,009$).

Schlussfolgerungen: Erste Daten zeigen potenzielle Zusammenhänge zwischen dem klinischen Verlauf der mit Ocrelizumab behandelten MS-Patienten und den Baseline IL-6-Werten im Serum. Es bedarf jedoch noch weiteren Analysen der erhobenen Daten, um genauere Schlussfolgerungen zu treffen.

Literaturverzeichnis:

1. Ingwersen, J. et al. 2023. Real-world evidence of ocrelizumab-treated relapsing multiple sclerosis cohort shows changes in progression independent of relapse activity mirroring phase 3 trials. *Sci Rep* 13: 15003. doi: 10.1038/s41598-023-40940-w.
2. Semmler et al. 2023. Chronic Fatigue and Dysautonomia following COVID-19 Vaccination Is Distinguished from Normal Vaccination Response by Altered Blood Markers. *Vaccines (Basel)* 11: doi: 10.3390/vaccines11111642.
3. Stampanoni Bassi, M. et al. 2020. IL-6 in the Cerebrospinal Fluid Signals Disease Activity in Multiple Sclerosis. *Front Cell Neurosci* 14: 120. doi: 10.3389/fncel.2020.00120.
4. Masannek, L. et al. (2022). Detecting ongoing disease activity in mildly affected multiple sclerosis patients under first-line therapies. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 63, 103927. doi: 10.1016/j.msard.2022.103927.

W-533

Chronic Fatigue and Dysautonomia following COVID-19 Vaccination Is Distinguished from Normal Vaccination Response by Altered Blood Markers

Amelie Semmler¹, Anna Katharina Mundorf¹, Anna Sabrina Kuechler¹, Karin Schulze-Bosse¹, Harald Heidecke², Kai Schulze-Forster², Matthias Schott³, Markus Uhrberg⁴, Sandra Weinhold⁴, Karl Lackner⁵, Marc Pawlitzki⁶, Sven G. Meuth⁶, Jana Ruhrländer⁷, Friedrich Boege¹

¹Heinrich-Heine-University, Central Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Diagnostics, Düsseldorf, Deutschland; ²Cell Trend GmbH, Luckenwalde, Deutschland; ³Heinrich-Heine-University, Division for Specific Endocrinology, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Heinrich-Heine-University, Institute for Transplantation Diagnostics, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Johannes Gutenberg-University, University Medical Center, Mainz, Deutschland; ⁶Heinrich-Heine-University, Department of Neurology, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Selbsthilfegruppe Post-Vac-Syndrom Deutschland e.V., Kassel, Deutschland

Background: SARS-CoV-2 mRNA vaccination can entail chronic fatigue/dysautonomia tentatively termed post-acute COVID-19 vaccination syndrome (PACVS).

Objectives/Question: We explored receptor autoantibodies and interleukin-6 (IL-6) as somatic correlates of PACVS.

Methods: Blood markers determined before and six months after first-time SARS-CoV-2 vaccination of healthy controls (N = 89; 71 females; mean/median age: 39/49 years) were compared with corresponding values of PACVS-affected persons (N = 191; 159 females; mean/median age: 40/39 years) exhibiting chronic fatigue/dysautonomia (≥three symptoms for ≥five months after the last SARS-CoV-2 mRNA vaccination) not due to SARS-CoV-2 infection and/or confounding diseases/medications.

Results: Normal vaccination response encompassed decreases in 11 receptor antibodies (by 25-50%, $p < 0.0001$), increases in two receptor antibodies (by 15-25%, $p < 0.0001$) and normal IL-6. In PACVS, serological vaccination-response appeared significantly ($p < 0.0001$) altered, allowing discrimination from normal post-vaccination state (sensitivity = 90%, $p < 0.0001$) by increased Angiotensin II type 1 receptor antibodies (cut-off ≤ 10.7 U/mL, ROC-AUC = 0.824 ± 0.027), decreased alpha-2B adrenergic receptor antibodies (cut-off ≥ 25.2 U/mL, ROC-AUC = 0.828 ± 0.025) and increased IL-6 (cut-off ≤ 2.3 pg/mL, ROC-AUC = 0.850 ± 0.022).

Conclusions: PACVS is thus indicated as a somatic syndrome delineated/detectable by diagnostic blood markers.

W-535

Platelet alpha granule secretion promotes autoimmune neuroinflammation in an animal model of multiple sclerosis

Niklas Huntemann¹, Anna Vogelsang², Lars Masannek¹, Melanie Korsen, Marc Pawlitzki¹, Tobias Ruck¹, Sven G. Meuth¹

¹Department of Neurology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Department of Neurology with Institute for Translational Neurology, University Hospital Münster, Münster, Deutschland

Background: Patients suffering from multiple sclerosis (MS) are at increased risk for cardiovascular diseases associated with aberrant platelet function. However, the putative contribution of platelets to the pathophysiology of MS remains poorly understood. Nonetheless, there is growing evidence promoting the concept of a crosstalk between platelets and immune cells fostering irregular immune responses: During neuroinflammation platelets accumulate within the central nervous system (CNS) parenchyma, where they release a variety of soluble factors stored in alpha and dense granules thereby potentially amplifying the neuroinflammatory response.

Objectives: In this study we try to elucidate the mechanisms of how platelets contribute to the pathophysiology of autoimmune neuroinflammation.

Methods: Therefore, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), an animal model used to study MS, was applied to challenge the pathophysiological relevance of platelet alpha degranulation *in vivo*. Hence, we performed EAE using Nbeal2 (*Nbeal2*^{-/-}) mice as they show an abolished alpha granule release.

Results: We found that a lack of platelet alpha granule secretion substantially delayed the disease onset in *Nbeal2*^{-/-} compared to wild type (WT) mice (12.3 vs 15.4 days after immunization; $p = 0.002$). Moreover, mice lacking alpha granules show a significantly ameliorated disease progression in experimental neuroinflammation (cumulative EAE scores: 1.79 vs 3.28; $p = 0.0011$). Immunohistochemical as well as flow cytometric analyses confirmed that alleviated EAE severity was accompanied by a reduction in inflammatory CNS infiltration (infiltrated leucocytes per 10,000 beads: 2,789 vs 7,834; $p = 0.0087$) and demyelination compared to WT mice at the disease maximum (demyelinated area: 10.8% vs 15.4%; $p = 0.0262$). Remarkably, further characterization of inflammatory infiltrates revealed reduced diapedesis particularly of pathogenic T helper 17 cells in *Nbeal2*^{-/-} mice (34.2% vs 46.7% of infiltrated CD3⁺CD4⁺ cells; $p = 0.0041$). Moreover, *in vivo* assessment of blood-brain barrier (BBB) integrity demonstrated a reduced cerebral vascular leakage during EAE mediated by a diminished upregulation of endothelial adhesion and downregulation of tight junction molecules in *Nbeal2*^{-/-} mice. In line with these observations, *in vitro* analyses showed that cultivation of primary brain murine endothelial cells with the releasate of ADP-activated platelets induced a marked upregulation of *Icam1* and *Vcam1* transcripts as well as a profound decrease in *Pecam1* and *Cldn5* expression. Of particular importance from a translational perspective, inhibition of platelet activation and thus degranulation by acetylsalicylic acid as well as pharmacological blockade of the platelet P2Y₁₂ receptor using Elinogrel substantially improved the clinical EAE course.

Conclusions: Overall, we demonstrated that genetic depletion of platelet alpha granule secretion ameliorates the clinical symptoms and severity of the neuroinflammatory response during the effector phase of EAE. Furthermore, we provide evidence that platelet alpha granule-derived compounds modulate BBB function and promote lymphocyte diapedesis under neuroinflammatory conditions. Notably, administration of already approved antiplatelet drugs results in a milder EAE progression. Further investigations are warranted to identify the relevant molecules and pathways mediating the role of platelets as (neuro-)inflammatory amplifier. These studies may broaden the knowledge about interactions between platelets and immune cells as well as the underlying mechanisms of this crosstalk potentially contributing to novel therapeutic approaches.

W-543

Whole brain MR spectroscopic imaging bei anti-NMDA-R Enzephalitis

Dominica Hudasch¹, Nima Mahmoudi², Xenya Lisovska³, Kaweh Pars⁴, Patrick Nösel², Heinrich Lanfermann², Kurt-Wolfram Sühs¹, Xiaoqi Ding²

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover, Deutschland; ⁴Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Klinik für Neurologie, Oldenburg, Deutschland

Hintergrund: Die anti-NMDAR-Enzephalitis ist die häufigste Form der Antikörper-vermittelten Enzephalitis. Die meisten Patienten erlangen nach Abklingen der akuten Symptomatik eine ausreichende Funktionsfähigkeit zurück, um selbständig leben zu können. Gleichzeitig finden sich im Verlauf häufig anhaltende kognitive Defizite, Gedächtnisstörungen, oder Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktion. Konventionelle MRT-Bildgebungen des Neurokraniums zeigen jedoch häufig allenfalls unspezifische Auffälligkeiten, die nur unzureichende Erklärungen für die Beschwerden bieten. Mittels Magnetresonanztomographie lassen sich Konzentrationen von Hirnmetaboliten bestimmen, um neu-

ronale Integrität (NAA), Membranumsatz (Cholin), Energiestoffwechsel (Gesamtkreatin) oder Gliosegrad (Myo-Inositol) zu beurteilen. Eine systematische Analyse der Hirnmetabolite bei Patienten nach Anti-NMDA-R-Enzephalitis ist bis dato noch nicht erfolgt.

Ziele: Es sollten Veränderungen des neurometabolischen Profils von Patienten nach anti-NMDAR-Enzephalitis mittels Ganzhirn-Magnetresonananzspektroskopischer Bildgebung (wbMRSI = whole brain MR spectroscopic imaging) untersucht und mögliche Zusammenhänge mit anhaltenden kognitiven Defiziten, klinischen Anzeichen von Depression und der Bewertung der Lebensqualität evaluiert werden.

Fragestellung: Lassen sich aus der strukturierten Untersuchung der Hirnmetabolite mittels wbMRSI und gleichzeitiger klinischer Beurteilung von Patienten nach anti-NMDAR-Enzephalitis pathophysiologische Erkenntnisse bezüglich der Symptompersistenz ableiten?

Methoden: Zwanzig Patienten mit nachgewiesener anti-NMDAR-Enzephalitis ohne Hinweise auf konkurrierende neuropsychiatrische oder chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankungen wurden mittels wbMRSI untersucht. Die lobären Konzentrationen der Metabolite N-Acetyl-Aspartat (NAA), Cholin (Cho), Gesamtkreatin (tCr) und Myo-Inositol (ml) wurden in jedem Patienten (jeweils linker und rechter Frontallappen, Temporallappen, Parietallappen, Okzipitallappen sowie Kleinhirn) gemessen. Als Kontrollgruppe dienten 20 für Geschlecht und Alter gleiche Probanden. Die Ergebnisse der kognitiven Tests (DemTect), der Bewertung der Lebensqualität (SF36) und des Screenings auf depressive Störungen (BDI II) sowie die exemplarischen Tests der Feinmotorik (Nine-hole-peg test) und der Gehgeschwindigkeit (25-foot walk test) wurden mit den spektroskopischen Befunden korreliert.

Ergebnisse: Anti-NMDAR-Enzephalitis-Patienten hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höhere BDI II Punktzahlen und signifikant niedrigere DemTect-Punktzahlen. Darüber hinaus fanden wir signifikante Unterschiede in den Konzentrationen aller analysierten Metabolite in einzelnen Hirnregionen zwischen beiden Gruppen. Die Cholin-Konzentration unterschied sich signifikant von der Kontrollgruppe im linken Frontal-, Parietal- und Okzipitallappen. Die Gesamtkreatinkonzentration zeigte einen signifikanten Unterschied im linken Frontallappen, NAA unterschied sich signifikant im rechten Temporallappen.

Die Myo-Inositol-Konzentration zeigte einen signifikanten Unterschied im Bereich des linken Parietallappens und beider Okzipitallappen. Darüber hinaus korrelierte die NAA-Konzentration im linken Okzipitallappen mit den Ergebnissen des Nine-hole-peg tests der linken und rechten Hand, linksseitig ebenfalls mit der NAA-Konzentration im Kleinhirn.

Wir konnten auch Korrelationen zwischen NAA-Konzentrationen und 5 Items des SF36 in verschiedenen Hirnregionen (Kleinhirn, linker Parietallappen und Frontallappen) nachweisen. Für die Cholin-Konzentration im rechten Okzipitallappen fand sich eine Korrelation bei den Nine-hole-peg tests beidseits sowie beim 25-foot walk test. Die Gesamtkreatinkonzentration im linken Parietallappen korrelierte mit dem rechtsseitigen Nine-hole-peg test und im Kleinhirn mit einem Item des SF36. Die Myo-Inositol-Konzentration im rechten Okzipitallappen korrelierte mit dem NEOS-Score.

Schlussfolgerungen: Es fanden sich signifikante Unterschiede bei Patienten nach anti-NMDAR-Enzephalitis im Vergleich zur Kontrollgruppe sowohl in den Metabolitkonzentrationen als auch bei kognitiven Defiziten und depressiven Symptomen. In einigen Fällen ließen sich Korrelationen mit klinischen Tests festgestellt. Die Unterschiede in den Metabolitenkonzentrationen waren nicht auf das limbische System beschränkt, was darauf hindeutet, dass regionsübergreifende Prozesse im Zusammenhang mit der anti-NMDAR-Enzephalitis ablaufen, welche auch nach Abklingen der akuten Symptomatik fortbestehen.

Real-World-Einsatz von Inebilizumab bei NMOSD und MOGAD: Zwischenanalyse einer monozentrischen Kohorte

Katinka Fischer¹, Gero Lindenblatt², Sven G. Meuth¹, Marius Ringelstein^{1,3}, Orhan Aktas¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland;

²Johanna-Etienne-Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Neuss, Deutschland; ³LVR-Klinikum, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) und die Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-Antikörper Erkrankung (MOGAD) zeichnen sich durch schwere, schubweise auftretende Schädigungen des Sehnervs, des Rückenmarks und des Hirnstamms aus, die oft schwerwiegende Folgen wie Sehstörungen und Lähmungen haben. Die Prävention von Schüben ist entscheidend, um Behinderungen vorzubeugen. Inebilizumab (INE), ein monoklonaler Antikörper, der selektiv an CD19-positive B-Lymphozyten bindet und zu einer Depletion der B-Zellen führt, zeigte in der N-MOMentum-Studie eine signifikante Reduktion des Schubrisikos und wurde im April 2022 für die Behandlung der AQP4-seropositiven NMOSD zugelassen.

Ziele: Bewertung des klinischen Einsatzes von INE in einer realen NMOSD/MOGAD-Patientenkohorte.

Methoden: Die vorliegende Studie analysiert die Wirksamkeit von INE anhand des *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) und der jährlichen Schubrate (AAR) bei 13 Patienten, darunter 12 mit AQP4-IgG-seropositiver NMOSD und einem Patienten mit MOGAD, die mit INE behandelt wurden. Drei der 13 Patienten waren bereits in die N-MOMentum-Studie eingeschlossen. Weiterhin werden auch die MRT-Aktivität sowie das Nebenwirkungsprofil, einschließlich Hypogammaglobulinämie und Infektionsrisiko unter INE, analysiert.

Ergebnisse: Zwölf AQP4-positive NMOSD-Patienten (elf davon weiblich) und eine Patientin mit MOGAD erhielten alle sechs Monate im Durchschnitt 9,2 Monate (Median, IQR: [5,7 Monate; 1,31 Jahre]) bzw. 6,52 Jahre lang INE (Abbildung 1). Der *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) bei Erstgabe von INE betrug 3,5 (Median, IQR: [2;4]) für die NMOSD-Patienten. Stabile EDSS-Scores vor und während der INE-Behandlung deuten auf eine klinische Stabilisierung hin. Bei der MOGAD-Patientin sank der EDSS von 2 auf 1,5. Die mediane AAR sank von 0,25 (Median, IQR: [0;0,5]) in den zwei Jahren vor Beginn der Therapie mit INE auf 0 (Median, IQR; [0;0]) unter INE. Der AAR der MOGAD-Patientin sank von 0,5 auf 0. Während der INE-Behandlung blieben alle Patienten schubfrei. Sechs der 13 NMOSD-Patienten erhielten vor on-label INE Rituximab (RTX) als off-label Immuntherapie, unter denen ein Patient einen Schub erlitt. Die Verträglichkeit von INE unter den 13 Patienten war gut. Lediglich eine Person entwickelte eine milde Pneumonie, ansonsten wurde kein erhöhtes Infektionsrisiko beobachtet.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Studie legen eine hohe Wirksamkeit von INE zur Schubprophylaxe bei AQP4-IgG-positiven NMOSD-Patienten nahe, ähnlich den Effekten der Zulassungsstudie.

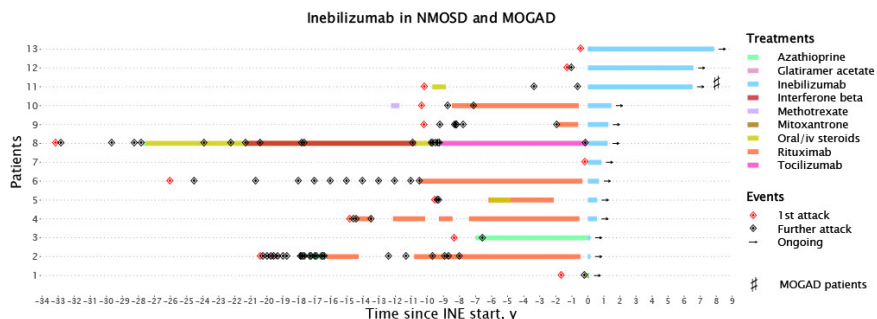


Abbildung 1: Individuelle Krankheitsverläufe und Erhaltungsimmuntherapien der 13 Patienten.

W-546

Diroximelfumarat schützt vor ferroptotischem Gliazelltod und Demyelinisierung

Katinka Fischer¹, Tim Prozorovski¹, Mary Bayer¹, Leonie Thewes¹, Michael Dietrich¹, Boris Görg², Tom Lüdde³, Philipp Albrecht³, Sven G. Meuth¹, Carsten Berndt¹, Orhan Aktas¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, Deutschland; ³Kliniken Maria Hilf GmbH, Klinik für Neurologie, Mönchengladbach, Deutschland

Hintergrund: Ferroptose, ein eisenabhängiger nicht-apoptotischer Mechanismus, der über Lipidperoxidation Zelltod induziert, wird mit dem Pathomechanismus der Multiplen Sklerose (MS) in Verbindung gebracht. Glutathionperoxidase 4 (GPX4) ist ein Schlüsselenzym in der Inhibierung der Ferroptose und wird niedriger exprimiert im Hirngewebe von MS-Patienten.

Die zur Behandlung der schubförmig remittierenden MS (RRMS) zugelassenen Fumarate Diroximelfumarat (DRF) und Dimethylfumarat (DMF) wirken auf den *Nuclear factor erythroid 2–related factor 2* (Nrf2) -Signalweg, der vor oxidativen Schäden schützt, indem er die Expression von antioxidativen und entzündungshemmenden Proteinen reguliert. Die Relevanz der Nrf2-Aktivierung beim Schutz vor Neuroinflammation und axonaler Demyelinisierung im Kontext von Ferroptose ist jedoch noch unklar.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob Fumarate Oligodendrozyten und die Myelinstruktur vor Ferroptose-induzierter Beschädigung schützen.

Methoden: Die Auswirkungen von DRF und Monomethylfumarat (MMF, als Hauptmetabolit von DMF) auf GPX4-Gen- und Proteinexpression, Zellüberleben, Lipidperoxidationsschutz und Myelinschädigung wurden in OLN93-Oligodendrozyten und organotypischen Kleinhirnschnittkulturen unter den Ferroptose-Induktoren Erastin oder Eisen (Ammonium Eisen(II)-sulfat, $(\text{NH}_4)_2\text{Fe}(\text{SO}_4)_2$) untersucht. Zudem wurde die GPX4-Genexpression in Maus-Hirngewebe (Wildtyp C57BL/6J) und in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) von 5 RRMS-Patienten nach einjähriger Dimethylfumarat-Behandlung analysiert.

Ergebnisse: OLN93-Zellen sind sensitiv gegenüber den Ferroptose-Induktoren Erastin und Eisen, können durch Vorbehandlung mit den Fumaraten MMF und DRF jedoch gegen Erastin-Exposition geschützt werden. Gegen Zelltod nach Eisenbehandlung schützen Fumarate jedoch nicht. Der Ferroptoseinhibitor Liproxstatin-1 (LIP-1) verminderte Lipidperoxidation, während eine 24-stündige Fumarat-Vorbehandlung keinen Schutz bot.

In den Schnittkulturen schädigte Erastin hauptsächlich Myelin, während Eisen zusätzlich Axone schädigte. DRF und MMF milderten Myelinschäden ab, wie LIP-1 und der Eisenchelator Salicylaldehyd-Isonicotinoyl-Hydrazone (SIH). DRF und MMF erhöhten GPX4 in Oligodendrozyten für einen Zeitraum zwischen 3 und 12 Stunden nach Gabe, was den Schutz vor ferroptotischem Zelltod und den fehlenden Effekt auf Lipidperoxidation nach 24 Stunden erklärt. DMF steigerte sowohl GPX4-mRNA-, als auch -Protein-Menge in der weißen, jedoch nicht in der grauen Substanz von Mausgehirnen. Bei RRMS-Patienten mit einem durchschnittlichen EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) von 2 (IQR: [1,2]) war die GPX4-mRNA in PBMCs im Vergleich zu gesunden Spendern herunterreguliert. Eine einjährige DMF-Behandlung erhöhte die GPX4-mRNA-Spiegel um durchschnittlich 39% (IQR: [12%,171%]).

Schlussfolgerungen: Fumarate können Oligodendrozyten vor ferroptotischem Zelltod schützen, indem sie die Expression des anti-Ferroptose-Enzyms GPX4 erhöhen. Die Senkung der Lipidperoxidation erfordert jedoch weitere Untersuchungen mit beispielsweise zweimal täglichen Fumaratbehandlungen. Die GPX4-Werte in den PBMCs von RRMS-Patienten legen nahe, dass Fumarate den GPX4-Mangel auch in Oligodendrozyten beheben könnten, was möglicherweise vor Demyelinisierung schützt. Dies könnte ein Wirkmechanismus von Fumaraten bei RRMS-Patienten sein.

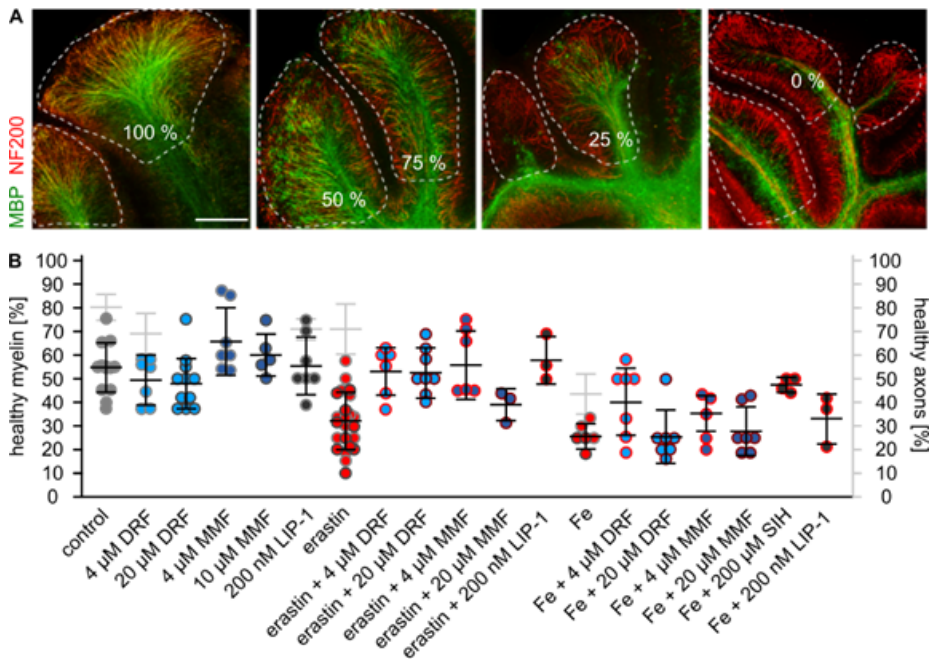


Abbildung 1 A) Myelin- (Anti-MBP) und axonale (Anti-Neurofilament 200) Schäden wurden fluoreszenzmikroskopisch analysiert. Die Bilder zeigen die Quantifizierung des gesunden Myelins. Die Klassifizierung der Myelinschäden für jeden Zweig wird in fünf Klassen eingeteilt, die von 0 % (vollständige Zerstörung) bis 100% (vollständige Gesundheit) reichen. B) Prozentualer Anteil an gesundem Myelin und axonaler Struktur in Kleinhirnschnittkulturen nach verschiedenen Behandlungen mit Ferroptose-Induktoren Erastin und Eisen sowie (potenziellen) Ferroptose-Inhibitoren MMF, DRF, LIP-1 und Eisen-Chelator SIH, n=3 mit jeweils bis zu 3 Wiederholungen. Beschädigte und schlecht gefärbte Schnitte wurden nicht analysiert.

W-548

Vergleich des neurokognitiven Profils von Post-COVID Patient:innen und gesunden Proband:innen mit COVID-19 Historie

Vanessa Wuttke¹, Meike Dirks¹, Ann-Katrin Hennemann¹, Karin Weissenborn¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Diagnose eines Post-COVID-Syndroms (PCS) kann gestellt werden, wenn während der COVID-19 Erkrankung aufgetretene Symptome länger als 3 Monate fortbestehen und andere mögliche Ursachen dafür ausgeschlossen sind. Typisch für das neurologische PCS sind Symptome wie Fatigue, kognitive Defizite und Kopfschmerzen. Die Ursachen sind unklar. Diskutiert werden neben somatischen auch psychosoziale Komponenten, zumal auch in der Allgemeinbevölkerung seit der Pandemie Symptome wie eine erhöhte Müdigkeit und Konzentrationsprobleme gehäuft aufzutreten scheinen.

Ziele: In dieser Studie soll geprüft werden, ob und inwieweit sich objektivierbare Unterschiede hinsichtlich Lebensqualität, Stimmung, Fatigue und Kognition zwischen Patient:innen mit PCS und einem vergleichbaren Kollektiv von Proband:innen ohne subjektive Beschwerden nach COVID-19 Erkrankung zeigen.

Methoden: In einer Querschnittsstudie wurden 106 Patient:innen (68,2% Frauen; Alter im Median 47 Jahre) mit der Diagnose eines PCS mit einem Kontrollkollektiv von 88 Proband:innen (70,8% Frauen; Alter im Median 47 Jahre) mit einer COVID-19 Historie ohne bleibende Symptome hinsichtlich Fatigue, Depression, Schlafqualität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und kognitiver Leistungsfähigkeit verglichen. Die Selbstbeurteilungsbögen beinhalteten den SF-36 (Maß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität), Fatigue Impact Scale (FIS), Hospital Anxiety and Depression Scale, Beck's Depression Inventory, Epworth Sleepiness Scale und Pittsburgh Sleep Quality Index. Zur Kognitionstestung wurde der Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Wort-Bild-Gedächtnis-Test, Recurring-Figures-Test, Test d2, Rey Osterrieth Complex Figure Test, PSE-Syndrom-Test, die Luria-Wörterliste und die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) durchgeführt.

Ergebnisse: Die PCS-Kohorte wurde im Median 316 Tage (25./75. Perzentile 219/527) nach der symptomauslösenden COVID-19 Infektion gesehen, die Kontrollgruppe 342 Tage (25./75. Perzentile 227/734) nach der letzten Infektion. Im SF-36 erreichte die PCS Kohorte im Median einen Score von 322 (25./75. Perzentile 216/414) und die Kontrollgruppe einen Score von 701 (25./75. Perzentile 642/747) ($p < 0,001$). In der FIS erreichte die PCS-Kohorte im Median einen Score von 98 (25./75. Perzentile 81/120), die Kontrollgruppe 9,5 (25./75. Perzentile 0,3/22) ($p < 0,001$). Im MoCA erreichte die PCS-Kohorte im Median 26 Punkte (25./75. Perzentile 25/28), die Kontrollgruppe 28 Punkte (25./75. Perzentile 27/29) ($p < 0,001$). Bei der Messung der Konzentrationsleistung per „Test d2“ (Kennwert Gesamtzahl-Fehler) erzielte die PCS-Kohorte im Median einen Score von 325 (25./75. Perzentile 260/340) und die Kontrollkohorte 410 (25./75. Perzentile 363/467) ($p < 0,001$). In den Untertests der TAP-Batterie sowie in verschiedenen Gedächtnistests erzielten jeweils zwischen 30 und 60% der PCS-Patient:innen unterdurchschnittliche Ergebnisse im Vergleich zu $< 10\%$ der Kontrollen.

Schlussfolgerungen: Die charakteristischen PCS-Symptome wie Fatigue und Konzentrationsstörungen traten in der Post-COVID-Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger auf. Die Ergebnisse der Kognitionstests spiegelten in beiden Gruppen die Angaben in den Selbstbeurteilungsbögen wider. Die PCS-Beschwerden gehen über die nach einer Virusinfektion erwartbaren Allgemeinsymptome weit hinaus.

W-550

Cell-cell Interaction networks and meningeal inflammation in progressive multiple sclerosis

Tim Trobisch¹, Michael Kutza², Natalie Ludwig², Sven Wischnewski², Celia Lerma Martin², Amel Zulji², Lucas Schirmer³

¹Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Neurologische Klinik, Sektion für Neuroimmunologie, Mannheim, Deutschland; ², Mannheim, Deutschland; ³Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Neurologische Klinik, Sektion für Neuroimmunologie, Mannheim, Deutschland

Background: Meningeal inflammation is a key feature of multiple sclerosis (MS), a prototypic inflammatory disease of the central nervous system (CNS) characterized by compartmentalized lesion pathology and progressive neurodegeneration. The meninges are an important tissue compartment consisting of both blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. Previous studies in progressive MS have highlighted that meningeal immune cell aggregates and subpial cortical pathology are often associated with each other. However, the current understanding of the homeostatic and MS meningeal tissue environment and how a disturbed microenvironment favors chronic inflammation and tissue damage in MS is still limited.

Objectives: To analyze cell type-specific meningeal gene expression signatures in tissues of healthy donors and people with MS (pwMS) with a focus on immune, stromal and vascular cell interactions.

Question: This project mainly focuses on cell-cell interaction analyses and how they change due to MS pathology.

Methods: We performed bulk and single-nucleus RNA sequencing of 14 meningeal tissue blocks obtained from 7 pwMS and 7 matched control donors. We utilized various bioinformatic tools including ligand-receptor and differential gene expression analyses and validated results with fluorescence multiplex *in situ* RNA hybridization and immunohistochemistry.

Results: We generated a comprehensive transcriptomic map of the human meninges focusing on stromal, vascular and immune cells. We identified distinct subtypes of each of these cell types including homeostatic and MS-enriched fibroblast subtypes, arterial, capillary and venous endothelial cell subtypes as well as myeloid and dendritic cells, CD4 and CD8 positive T cells, B cells and plasma cells. We verified their spatial expression with RNA and protein-based readouts. Further, with a focus on cell-cell-interaction analysis, we identified specific communication pathways between endothelial and immune cells, highlighting *ACKR1* signaling among other pathways associated with a disturbed blood-brain barrier.

Conclusions: Our findings demonstrate specific ligand-receptor interaction pairs between endothelial and immune cells, which might play important roles in immune cell infiltration of the CNS and the promotion of chronic meningeal inflammation and subpial tissue damage. Further research on these interactions is needed to highlight their clinical significance and enable the development of new targeted therapies.

W-551

Comparison of Plasma exchange and Immunoabsorption in inflammatory neurological disorders

Anne-Kathrin Mausberg¹, Fabian Szezanowski¹, Alexandra Jurgovsky¹, Frederic Soest¹, Florian Müller¹, Christoph Kleinschnitz¹, Mark Stettner¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Background: Immune-mediated neurological diseases, such as Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP), Guillain-Barre syndrome (GBS) and Multiple Sclerosis (MS) are characterized by immune mediated attack on myelin or axonal structures. Therapeutic apheresis is commonly used to remove pathogenic agents like autoantibodies, inflammatory cytokines or complement from the patient's blood to attenuate the autoimmune response. It is still not clear whether different methods of apheresis, namely plasma exchange (PE) and immunoabsorption (IA), do have distinct impact on different component of the immune system, on protective and destructive serum factors as well as on clinical outcome parameters.

Methods: Patients with immune mediated neurological conditions (CIDP, GBS, MS; n=75) and controls (n=16) were recruited for the prospective non-interventional study. Blood samples were collected before, during and after apheresis to analyze cytokines, neurotrophic factors, hormones, and vitamins. Immune cell subpopulations were quantified using flow cytometry. Clinical parameters and supplementary diagnostics were evaluated.

Results: Both therapies had distinct impact on a variety of soluble and cellular pro/anti-inflammatory and destructive/protective factors. First apheresis effectively eliminates immunogenic plasma factors, with PE being more effective than IA. Hemoglobin and fibrinogen also decrease more with PE than with IA. However, IA compared to PE preserves more vitamins and may even increase serum levels of hepatocyte growth factor and IL-10, considered to be neuroprotective and anti-inflammatory. Blood pressure drops occur with both procedures but are more severe with PE.

Conclusions: PE eliminates plasma proteins but also neuroprotective factors more unselective and pronounced than IA. Patients with IA had slightly fewer side effects and shorter durations of treatment completion. Better understanding the effects of different apheresis methods may help to improve patient's outcome regarding a specialized therapy dependent on their characteristics. Some may benefit from a more specific removal of destructive factors while others may rely on the preservation of protective and regenerative factors in an acute therapy for inflammatory conditions.

W-559

Strategies for Adaptive Follow-up and Evaluation - Guiding Use of Indicators for De-Escalation

Balazs Danajka¹, Niklas Huntemann¹, Tjalf Ziemssen², Steffen Pfeuffer³, Melanie Kersen¹, Sven G. Meuth¹, Marc Pawlitzki¹, Lars Masannek¹

¹Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Multiple Sklerose Zentrum Dresden, Dresden, Deutschland; ³Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Gießen, Deutschland

Hintergrund: Dank der zunehmenden wissenschaftlichen Bemühungen in den letzten Jahren steht heute eine Reihe hochwirksamer Therapien (HET) für Patienten/-innen mit Multipler Sklerose (MS) zur Verfügung. Neben der langfristigen klinischen Beurteilung hat sich auch die Überwachung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) zunehmend etabliert. So kann bei einigen Patienten/-innen mit MS unter Therapie mit HET anhand von klinischen und MRT-Parametern keine Krankheitsaktivität nachgewiesen werden. Demgegenüber ist jedoch das Risiko möglicher Nebenwirkungen unter einer Langzeit-Immuntherapie nicht zu unterschätzen. In der klinischen Praxis stellt sich zunehmend die Frage, inwieweit

die HET bei langfristig stabilem Krankheitsverlauf fortgesetzt oder deeskaliert werden können und wie eine adäquate Verlaufsbeobachtung darunter aussehen sollte. Hierfür könnten neben etablierten Verlaufsparametern auch serologische Marker sowie digitale Analysen von Nutzen sein, wobei Letztere das Bild um hochfrequente Daten aus der realen Welt ergänzen und so das Verständnis für individuelle Krankheitsverläufe verbessern könnten.

Ziele: Ziel der Studie ist es, Patienten/-innen mit MS nach Deeskalation oder Absetzen der Immuntherapie mithilfe digitaler und serologischer Biomarker umfassend zu überwachen, um ein mögliches Wiederauftreten von Krankheitsaktivität frühzeitig zu erkennen. Konkret soll die SAFE-GUIDE MS Studie herausarbeiten, ob Patienten/-innen nach Deeskalation/Absetzen der HET eine erhöhte Krankheitsaktivität aufweisen und mit welcher Messmethode (klinisch, digital, serologisch) die Krankheitsaktivität retrospektiv am besten erfasst werden kann. Weiterhin soll das Erkennen von Risikokonstellationen für eine Zunahme der Krankheitsaktivität nach Deeskalation/Abbruch der HET herausgearbeitet werden. Dabei handelt es sich um eine multizentrische Beobachtungsstudie, wobei die Entscheidung zur Therapieänderung unabhängig von der Studienteilnahme, z.T. sogar in anderen Praxen oder Zentren getroffen wird.

Fragestellung: Die Studie untersucht, inwiefern Patienten/-innen nach Deeskalation/Absetzen der hochwirksamen Immuntherapien eine erhöhte Krankheitsaktivität aufweisen und mit welcher Messmethode diese Krankheitsaktivität retrospektiv am besten erfasst werden kann.

Methoden: In dieser prospektiven, beobachtenden Studie werden MS Patienten/-innen nach Absetzen/Deeskalation der Immuntherapie über einen Zeitraum von 24 Monaten mithilfe von digitalen Messungen, blutbasierten Analysen sowie optionalen MRT-Untersuchungen überwacht.

Im Zuge von 5 Visiten, werden bei Baseline, nach 6, 12, 18 Monaten sowie nach 24 Monaten klinische Untersuchungen, Blutanalysen (Proteomics, neuronale Schädigungsmarker) sowie optional bei Baseline und nach 12 und 24 Monaten MRT-Untersuchungen durchgeführt und Fragebögen (Lebensqualität, Schlafqualität) erhoben. Für die klinische Untersuchung werden der Expanded disability status scale (EDSS), der Fatigue Severity Scale (FSS), der WHO Quality of life score (BREF) sowie der Multiple sclerosis functional composite score (MSFC) erhoben. Darüber hinaus wird bei einer Subkohorte der Patienten/-innen eine optische Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt.

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=150 wird angestrebt.

Ergebnisse: Der Einschluss von Patient/-innen in die Studie beginnt voraussichtlich im April 2024. Bis zum Kongress werden erste Erfahrungen zum Studiendesign sowie erste Beschreibungen der Kohorte möglich sein.

Schlussfolgerungen: Die Studie untersucht, ob digitale und serologische Biomarker die Überwachung von MS nach Deeskalation der Immuntherapie verbessern können, um individuelle Therapieentscheidungen zu optimieren.

W-563

Korrelation klinischer und paraklinischer Befunde der MS-Optikusneuritis

Lisa-Marie Lezius¹, Konstantin F. Jendretzky¹, Martin Hümmert¹, Franz Felix Konen¹, Philipp Schwenkenbecher¹, Kurt-Wolfram Sühs¹, Carsten Framme², Mike P. Wattjes³, Sven G. Meuth⁴, Stefan Gingele¹, Thomas Skripuletz¹

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

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Augenheilkunde, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ⁴Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Uniklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Optikusneuritis ist eine meist einseitige Entzündung des Sehnervs und stellt eine der häufigsten Erstmanifestationen der Multiplen Sklerose (MS) dar. Der initiale klinische Verdacht auf die Diagnose der Optikusneuritis entsteht in der Regel durch die von den Patienten geäußerten Symptomen. Als klinisch klassisch werden hierbei die Trias aus Visusminderung, Augenbewegungsschmerz, sowie einer Farbentsättigung gesehen, wobei die Visusminderung klassischerweise den führenden Vorstellungsgrund darstellt. Zur Sicherung der Diagnose werden weiterführende, paraklinische Untersuchungen notwendig. Nicht in jedem klinischen Setting jedoch sind diese vollumfänglich und unmittelbar vorhanden, zudem kann sich das klinische Auftreten der MS-Optikusneuritis sehr heterogen darstellen, sodass weiterhin frühe Parameter benötigt werden zur weiteren Einordnung der von den Patienten geschilderten Symptomen.

Ziele: Diese Arbeit hat zum Ziel, in einer Kohorte mit Optikusneuritis-Patienten, bei denen anhand der aktualisierten Diagnosekriterien der MS die Erstdiagnose einer MS gestellt werden konnte, retrospektiv zu analysieren, inwiefern die von den Patienten angegebenen Symptome, sowie der diagnostische Nachweis einer Visusminderung, mit weiteren objektivierbaren klinischen und paraklinischen Befunden in Korrelation steht.

Fragestellung: Gibt es Zusammenhänge zwischen den von den Patienten angegebenen Symptomen, sowie dem Nachweis einer Visusminderung und objektivierbaren klinischen und paraklinischen Befunden?

Methoden: Es wurden retrospektiv die Daten aller Patienten analysiert, welche zwischen 2010 und 2022 mit der Diagnose einer einseitigen Optikusneuritis erstmals in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover stationär aufgenommen wurden und bei welchen im Verlauf der diagnostischen Abklärung eine MS diagnostiziert wurde.

Ergebnisse: Es konnte eine Kohorte von 170 Patienten erhoben werden, hiervon waren 115 (68%) Frauen. Das mediane Alter betrug 34 Jahre. Bei 121 (71%) Patienten konnte eine Visusminderung nachgewiesen werden. Eine Latenzverzögerung der visuell evozierten Potentiale (VEP) bestand bei 106 (62%) Patienten und in 104 (61%) Fällen zeigte sich eine Auffälligkeit des N. opticus in der Magnetresonanztomographie (MRT, T2 Hyperintensität oder Kontrastmittelaufnahme). Bei 73 (43%) Patienten wurde ein relatives afferentes Pupillendefizit (RAPD) diagnostiziert. In einer Korrelation der Visusminderung mit den erhobenen objektivierbaren paraklinischen Befunden ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend bestand bei der Mehrzahl der Patienten mit Optikusneuritis eine nachweisbare Visusminderung. Es ergab sich jedoch keine Assoziation zwischen klinisch erhebbaren Befunden und im weiteren stationären Verlauf erhobenen paraklinischen Untersuchungen. Aus diesem Grund bleibt eine umfassende Diagnostik unerlässlich für die Diagnosestellung der Optikusneuritis.

W-578

Klinische Charakteristika und Therapieansprechen von PatientInnen mit CIDP und MMN nach Umstellung auf subcutane Immunglobuline (SCIg)

Stefan Ginge¹, Anna Christina Saporilla Pietschmann¹, Laura Geveke¹, Moritz L. Thies¹, Janna Margaretha Siemer¹, Tabea Seeliger¹, Martin Hümmert¹, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Subcutane Immunglobuline (SCIg) stellen eine vielversprechende Therapieoption bei der Behandlung von PatientInnen mit CIDP und MMN dar, welche zuvor auf intravenöse Immunglobuline angesprochen haben. Die Behandlung mit subcutanen Immunglobulinen ist mit gleichmäßigeren IgG-Serumspiegeln, einer Verminderung von Wirkungsfrequenzen sowie höherer Patientenautonomie und Zufriedenheit assoziiert. Gleichzeitig liegen nur begrenzt Daten zum längerfristigen klinischen Verlauf von PatientInnen mit CIDP und MMN nach Umstellung von IVIg auf SCIg vor.

Ziele: Das Ziel dieser Arbeit ist es, in einem großen Kollektiv von PatientInnen mit CIDP und MMN, welche auf subcutane Immunglobuline umgestellt wurden, die klinischen Charakteristika zu bestimmen und das Therapieansprechen zu untersuchen.

Fragestellung: Welche Charakteristika weisen PatientInnen mit CIDP und MMN auf, welche auf subcutane Immunglobuline umgestellt werden und hierunter einen stabilen klinischen Verlauf zeigen?

Methoden: Im Rahmen einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden Daten von PatientInnen mit CIDP und MMN zum Zeitpunkt der Umstellung von IVIg auf SCIg sowie im Verlauf mindestens jährlich erfasst.

Ergebnisse: Insgesamt 75 PatientInnen mit CIDP und MMN, für welche mindestens ein Beobachtungszeitraum von 12 Monaten nach Umstellung auf SCIg vorlag, wurden analysiert. 62 PatientInnen mit CIDP und 13 PatientInnen mit MMN wurden dosisäquivalent von IVIg auf SCIg umgestellt. Die Beobachtungszeit betrug bis zu 6 Jahren. Das mittlere Alter der Gesamtkohorte lag bei 59 Jahren. Von den CIDP-PatientInnen waren 74% Männer, während es bei den MMN PatientInnen 54% waren. Es zeigte sich ein Unterschied in der Erkrankungsdauer und der Dauer der vorangegangenen IVIg-Behandlung mit jeweils längerer vorangegangener Zeitdauer in der MMN-Gruppe. Die Mehrheit der PatientInnen sowohl mit CIDP als auch mit MMN wiesen unter der Behandlung mit SCIg einen stabilen Krankheitsverlauf auf. Ebenfalls von der Mehrheit der PatientInnen wurde SCIg als Behandlungsoption gegenüber IVIg bevorzugt.

Schlussfolgerungen: Subcutane Immunglobuline stellen mittlerweile eine etablierte und effektive Therapieoption in der Behandlung von PatientInnen mit verschiedenen immunvermittelten Polyneuropathien dar.

W-584

Progressive multifokale Leukenzephalopathie und humorale Immunreaktion: Was können uns freie Immunglobulin-Leichtketten aufzeigen?

Mieke Luise Saßmann¹, Lea Grote-Levi¹, Nora Möhn¹, Franz Felix Konen¹, Sandra Nay¹, Agnes Bonifacius², Sabine Tischer-Zimmermann², Britta Maecker-Kolhoff³, 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

Hintergrund: Das Humane Polyomavirus 2 (HPyV-2, ehemals JCV) kann bei zellulärer Immundefizienz eine progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) verursachen. Verschiedene autoimmune Grunderkrankungen mit/ohne immunmodulierende Therapien, HIV-Infektionen, lymphoproliferative Erkrankungen oder Lymphopenien anderer Ätiologie stellen prädisponierende Grunderkrankungen dar. Bei fehlender zugelassener antiviraler Therapiemöglichkeit stehen zwei innovative experimentelle Therapieverfahren, die Immuncheckpoint-Inhibition mit Pembrolizumab sowie die allogene virus-spezifische T-Zell-Therapie, als vielversprechende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung, um das kompromittierte Immunsystem zu stabilisieren. Prozesse der humoralen Immunantwort im Kontext der Entzündung lassen sich für die intrathekale Immunglobulin (Ig)-G Fraktion über die Detektion der Oligoklonalen Banden analysieren. Eine mögliche humorale Immunantwort der Ig-Subtypen IgM und IgA kann mit dieser Untersuchungsmethode jedoch nicht detektiert werden. Die Bestimmung der Immunglobulin-Freien Leichtketten (FLC) Typ Kappa (KFLC) stellt einen vielversprechenden diagnostischen Ansatz dar, um Entzündungsprozesse des zentralen Nervensystems Ig-Subklassen-übergreifend zu analysieren. Weiterhin werden KFLC als prädiktiver Biomarker bereits in der Diagnostik der Multiplen Sklerose intensiv diskutiert.

Ziele: Ziel dieses Projektes ist die Überprüfung der klinischen Eignung der FLC als neuer Biomarker der intrathekalen humoralen Immunantwort bei der PML und potentiell die Identifikation eines neuen prognostischen Biomarkers zur Vorhersage des Krankheitsverlaufs.

Fragestellung: Können FLC eine verlässliche Aussage zur intrathekalen humoralen Immunantwort bei Patient:innen mit PML aufzeigen? Ist die Bestimmung bezüglich der Sensitivität den Oligoklonalen Banden überlegen? Bestehen Unterschiede der FLC im Krankheitsverlauf?

Methoden: Die Konzentrationen von KFLC in Liquor- und Serumproben von 32 PML-Patient:innen wurden zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten im Krankheitsverlauf nephelometrisch mit dem N Latex FLC Kappa Kit (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Erlangen, Deutschland) gemäß der Herstelleranweisungen an einem Atellica Neph 630 (Siemens) bestimmt. Die Detektion der Oligoklonalen Banden mittels isoelektrischer Fokussierung und Silbernitratfärbung sowie die nephelometrische Bestimmung von IgG/IgM/IgA erfolgte im Rahmen der Routinediagnostik. Die Interpretation der KFLC erfolgte im Reiber-Diagramm für KFLC.

Ergebnisse: Im Patient:innen-Kollektiv waren lymphoproliferative (n=17) und autoimmune (n=8) Grunderkrankungen vertreten. In fünf Fällen lag der PML eine unklare Lymphopenie zugrunde, in zwei Fällen ein erworbenes Immunschwächesyndrom. Fünfzig Prozent (16/32) der Patient:innen wiesen vor Beginn einer Therapie (Pembrolizumab n=3; allogene virus-spezifische T-Zellen n=29) eine intrathekale KFLC-Synthese auf. Von 12 Patient:innen mit Therapieansprechen zeigten 69% vor Therapieeinleitung, 75% nach sechs Wochen und 75% nach sechs Monaten eine erhöhte intrathekale Synthese für KFLC. Die weitere Auswertung erfolgt aktuell.

Schlussfolgerungen: Unsere ersten Ergebnisse zeigen, dass sich bei Patient:innen mit PML im Verlauf nach einer Therapie eine intrathekale humorale Immunantwort in Form einer Synthese von intrathekalen KFLC entwickelt. Aktuell werden weitere Analysen durchgeführt, um zu beurteilen, inwiefern dieser Marker als Indikator für das Ansprechen auf die Therapie geeignet ist und ob er sich als Unterscheidungsmerkmal zwischen Patient:innen, die positiv auf die Therapie ansprechen, und solchen, die nicht ansprechen, eignet.

Real-world Vergleich des Nebenwirkungsprofils von subkutan und intravenös verabreichter anti-CD20 Therapie in Menschen mit einer Multiplen Sklerose

Muriel Schraad¹, Maria Protopapa¹, Stefan Bittner¹, Vinzenz Fleischer¹, Frauke Zipp¹

¹Unimedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Die Einführung von CD20 Antikörpern führte zu einer deutlichen Verbesserung der Schubreduktion in Patient*innen mit einer schubförmigen Multiplen Sklerose. Seit kurzem ist zusätzlich zu einem intravenös, ein subkutan zu applizierendes Präparat zugelassen. Intravenöse und subkutan applizierte CD20 Antikörper führen zu einer Depletion der CD20 positiven B Zellen mit regulatorischen Effekt auf die Multiple Sklerose. Hierdurch besteht eine Immunsuppression und dadurch ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Ein Vergleich dieser und anderer Nebenwirkungen zwischen subkutan und intravenös applizierter Anti-CD20 Therapie ist unseres Wissens noch ausstehend.

Ziele: Die Abbildung der Nebenwirkungsprofile, sowie Veränderungen des Immunstatus in Menschen mit Multipler Sklerose, welche entweder mit intravenösen oder subkutanen Applikationen von CD20 Antikörpern behandelt wurden. Gleichzeitig das Definieren von beeinflussenden Faktoren.

Fragestellung: Gibt es Unterschiede im Nebenwirkungsprofil oder der Immunzellverteilung zwischen den verschiedenen Applikationswegen von anti-CD20 Therapien?

Methoden: Im Rahmen der Studie untersuchten wir die Zusammensetzung der Immunzellen, sowie mittels eines durch die Patient*innen selbst ausgefüllten Fragebogen die Nebenwirkungen der subkutanen und intravenös verabreichten Anti-CD20 Therapien Ofatumumab und Ocrelizumab. Letztere wurden nach mindestens 3 Monaten der Therapie an die Patient*innen ausgehändigt. Laborchemische Analysen wurden in 3-monatlichen Abständen durchgeführt. Klinische Faktoren wurden den Routineuntersuchungen entnommen. Es erfolgte eine statistische Analyse mittels T- test und ANOVA.

Ergebnisse: Der Anteil an berichteten Nebenwirkungen war mit 66% unter Ofatumumab höher als die 42% unter Ocrelizumab. Hierunter war der größte Anteil der berichteten Nebenwirkungen unter Ofatumumab aus dem Formenkreis der Grippe-ähnlichen Symptome, Schüttelfrost & Fieber, sowie eine generelle Erschöpfung oder Haarausfall. Unter Ocrelizumab war eine Erschöpfung rund um den Infusionszeitpunkt die häufigste berichtete Nebenwirkung. Die Reaktion auf die subkutane Applikation bei Ofatumumab nahm zumeist mit der Anzahl der Gaben ab.

Die Verteilung zwischen CD19 B-Zellen und CD8 und CD4 T-Zellen war zwischen subkutan und intravenös behandelten Patienten vergleichbar in den ersten 6 Monaten nach Therapie mit einem tendenziell steigenden Anteil von CD4 und CD8 T-Zellen bei fallender Lymphozytenanzahl unter anti-CD20 Therapie. Zu ersten Antikörper-Ergebnissen s. Schraad et al, Vaccines 2024 Mar 12;12(3):296. Klinische und Bildgebungsdaten werden auf der DGN berichtet.

Schlussfolgerungen: Durch unsere Datenanalyse lässt sich ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil in einer Real-world Kohorte darstellen. Die berichteten häufigsten Nebenwirkungen unterschieden sich zwischen Ofatumumab und Ocrelizumab mit Grippe-ähnlichen Symptomen bei Applikation von Ofatumumab, jedoch abnehmend über die Zeit, und Fatigue/Erschöpfung rund um die Infusion von Ocrelizumab.

In unseren bisherigen Daten lassen sich bislang keine eindeutigen Unterschiede in dem Einfluss auf die Zusammensetzung der Immunzellen darstellen.

W-600

Antibiotics-Induced Intestinal Immunomodulation Attenuates Experimental Autoimmune Neuritis (EAN)

Alina Sprenger-Svacina¹, Ines Klein¹, Martin Kurt Richard Svacina¹, Felix Kohle¹, Christian Schneider², Finja Schweitzer¹, Nadin Piekarek³, Mohammed Barham⁴, Maria Vehreschild^{5,6,7}, Helmar Lehmann^{1,8}, Fedja Farowski^{5,6,7}

¹Department of Neurology, Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, University of Cologne, Köln, Deutschland; ²Department of Neurology, St. Katharinen-Hospital, Frechen, Deutschland; ³Experimental Medicine, Faculty of Medicine, University Hospital of Cologne, University of Cologne, Köln, Deutschland; ⁴Department II of Anatomy, Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, Köln, Deutschland; ⁵Department I of Internal Medicine, Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, Köln, Deutschland; ⁶Goethe University Frankfurt, University Hospital Frankfurt, Department of Internal Medicine II, Infectious Diseases, Frankfurt, Deutschland; ⁷German Centre for Infection Research (DZIF), partner site Bonn-Cologne, Braunschweig, Deutschland; ⁸Department of Neurology, Klinikum Leverkusen gGmbH, Leverkusen, Deutschland

Background: The composition of gut microbiota plays a pivotal role in priming the immune system and thus impacts autoimmune diseases. Data on the effects of gut bacteria eradication via systemic antibiotics on immune neuropathies are currently lacking. This study therefore assessed the effects of antibiotics-induced gut microbiota alterations on the severity of experimental autoimmune neuritis (EAN), a rat model of Guillain-Barré Syndrome (GBS).

Methods: Myelin P0 peptide 180-199 (P0 180-199)-induced EAN severity was compared between adult Lewis rats (12 weeks old) that received drinking water with or without antibiotics (colistin, metronidazole, vancomycin) and healthy rats, beginning antibiotics treatment immediately after immunization (day 0), and continuing treatment for 14 consecutive days.

Neuropathy severity was assessed via a modified clinical score, and then related to gut microbiota alterations observed after fecal 16S rRNA gene sequencing at baseline and after EAN induction. Effectors of gut mucosal and endoneurial immunity were assessed via immunostaining.

Results: EAN rats showed increased gut mucosal permeability alongside increased mucosal CD8⁺ T cells compared to healthy controls. Antibiotics treatment alleviated clinical EAN severity and reduced endoneurial T cell infiltration, decreased gut mucosal CD8⁺ T cells and increased gut bacteria that may be associated with anti-inflammatory mechanisms, like *Lactobacillus* or *Parasutterella*.

Conclusions: Our study demonstrates that mucosal immunity plays a role in EAN, and that an antibiotics-induced intestinal immunomodulation exerts beneficial systemic effects by alleviating EAN severity, which might offer a translational value to patients with immune-mediated neuropathies. Further studies are warranted to evaluate the clinical transferability of these findings to patients with GBS.

Prävalenz antiviraler Antikörper bei Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) und Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-associated Disease (MOGAD): Erste Ergebnisse einer viromweiten Antikörper-Charakterisierungsstudie

Poul M. Schulte-Frankenfeld^{1,2}, Carolin Schwake³, Ilya Ayzenberg³, Soumya S. Yandamuri^{4,5}, Erin E. Longbrake⁵, Kevin C. O'Connor^{4,5}, H Benjamin Larman⁶, Jakob Kreye^{7,8,9}

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Amsterdam UMC locatie University of Amsterdam, Department of Psychiatry, Amsterdam, Netherlands; ³Ruhr-Universität Bochum, St. Josef Hospital Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ⁴Yale University School of Medicine, Department of Immunobiology, New Haven, United States; ⁵Yale University School of Medicine, Department of Neurology, New Haven, United States; ⁶Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Pathology, Division of Immunology, Institute for Cell Engineering, Baltimore, United States; ⁷Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Neurologie, Berlin, Deutschland; ⁸German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE) Berlin, Berlin, Deutschland; ⁹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology and Experimental Neurology, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) und Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody-associated Disease (MOGAD) sind demyelinisierende Erkrankungen des zentralen Nervensystems, welche durch spezifische Autoantikörper gegen Aquaporin-4 bzw. MOG gekennzeichnet sind. Während die Mechanismen antikörper-vermittelter Dysfunktion zunehmend verstanden sind, ist bisher wenig über die Faktoren bekannt, die die Bildung von Autoantikörpern triggern. In diesem Kontext wurde in einigen Case Reports von infektiösen Prodromi zu Krankheitsbeginn bei NMOSD- und MOGAD-Patienten berichtet. Während in der ebenfalls Autoantikörper-vermittelten demyelinisierenden Erkrankung Multiple Sklerose (MS) kürzlich eine essenzielle Rolle der Immunität gegen das Epstein-Barr-Virus (EBV) gezeigt wurde, ist im Falle von NMOSD und MOGAD bisher ungeklärt, ob die beiden Erkrankungen ebenfalls mit einer erhöhten Antikörperprävalenz gegen spezifische Pathogene assoziiert sind.

Ziele: Systematische Untersuchung von Unterschieden in der antiviralen Antikörperprävalenz bei NMOSD- und MOGAD-Patienten gegenüber MS-Patienten und gesunden Kontrollen.

Methode: Liquor- und Serumproben von NMOSD- (n = 44 Personen), MOGAD- (n = 55) und nach Alter und Geschlecht gematchten gesunden Kontrollprobanden (n = 43) wurden multizentrisch am St. Josef Hospital Bochum (Deutschland) und Yale University Neuro-Immunology - Multiple Sclerosis Center (USA) rekrutiert. Mittels Phage ImmunoPrecipitation Sequencing (PhIP-Seq) wurde die Bindung von in den Patientenseren enthaltenen Immunglobulin G (IgG) an virale Peptide der VirScan-Library (>100.000 Peptide von >500 Virusspezies) quantifiziert. Zum Vergleich wurden PhIP-Seq-Daten einer kürzlich mit identischen Protokollen untersuchten MS-Kohorte (n = 40) integriert. Pathogen-spezifische Seroprävalenzen wurden als aggregierter Reaktivitätsscores (ARscores) bestimmt sowie statistisch mittels Chi-Squared-Test verglichen und Kriterien-basiert gefiltert.

Ergebnisse: In den NMOSD- und MOGAD-Kohorten wurden krankheitsspezifisch erhöhte Antikörperprävalenzen gegen ausgewählte Pathogene identifiziert, sowohl im Vergleich zu gesunden Kontrollen (statistische Signifikanz angegeben mit *) als auch zu MS-Patienten (statistische Signifikanz angegeben mit). Insbesondere wurden signifikante Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe für die folgenden Spezies festgestellt, wobei die jeweilige Prävalenz in der Reihenfolge NMOSD, MOGAD, MS, Kontrollkohorte angegeben ist: Herpes-simplex-Virus 1/2 (HSV-1/HSV-2: 79%*, 64%*, 70%*, 44%), Epstein-Barr Virus (EBV: 98%*, 95%, 100%*, 83%) und Humanes Adenovirus F Serotyp 40 (40%, 64%*, 30%, 44%).

Schlussfolgerungen: Wir identifizierten erhöhte Serumspiegel von IgG-Antikörpern gegen verschiedene humanpathogene Viren bei Patienten mit NMOSD und MOGAD, welche auf vorangegangene Infektionen, Immunisierungen oder Kreuzreaktivitäten zurückzuführen sein könnten. Signifikante Unterschiede zwischen den Krankheits- und Kontrollgruppen wurden vorwiegend für Viren der Orthoherpesviridae-Familie gefunden, einschließlich EBV und HSV-1/HSV-2. Während die Prävalenz von EBV-Antikörpern in den NMOSD- und MOGAD-Kohorten im Vergleich zur Kontrollkohorte erhöht war (für MOGAD unterhalb des Signifikanzniveaus), wurden im Gegensatz zur MS jedoch einzelne NMOSD- und

MOGAD-Proben identifiziert, bei denen keine EBV-Antikörperreaktivität nachgewiesen werden konnte. Die vorliegenden Ergebnisse werden in der Folge durch Analysen auf Ebene der Antikörperreaktivitäten gegen individuelle virale Proteine und Peptide ergänzt. Darüber hinaus wird die intrathekale Antikörperproduktion anhand von zugehörigen Liquorproben, die von einer Teilgruppe der Patienten verfügbar sind, analysiert.

W-606

Prävalenz und Auswirkungen komorbider Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Erstdiagnose einer Multiplen Sklerose

Konstantin F. Jendretzky¹, Lisa-Marie Lezius¹, Thea Thiele², Franz Felix Konen¹, André Huss³, Lena Heitmann¹, Yunus Emre Guezeloglu¹, Philipp Schwenkenbecher¹, Kurt-Wolfram Sühs¹, Jelena Skuljec⁴, Mike P. Wattjes⁵, Torsten Witte², Christoph Kleinschnitz⁶, Refik Pul⁶, Hayretin Tumanli³, Stefan Gingele¹, Thomas Skripuletz¹
¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Deutschland; ³Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Essen, Center for Transl. Neuro- and Behavioural Sciences (C-TNBS), Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, autoimmun vermittelte Erkrankung des zentralen Nervensystems, von der weltweit etwa 2,5 Millionen Menschen betroffen sind. Komorbid vorliegende Autoimmunerkrankungen können das Management und die Therapie der MS zusätzlich erschweren. Die häufigsten autoimmunologischen Komorbiditäten bei der MS sind Schilddrüsenerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen sowie die rheumatoide Arthritis. Die Prävalenz und die Auswirkungen dieser Komorbiditäten auf MS-Patienten sind jedoch noch wenig bekannt. Daher ist es von entscheidender Bedeutung, die Prävalenz sowie potenzielle Auswirkungen von komorbiden Autoimmunerkrankungen bei MS-Patienten weiter zu untersuchen.

Ziele: Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz und die Art von komorbiden Autoimmunerkrankungen bei MS-Patienten zu untersuchen.

Fragestellung: Welche Prävalenzen ergeben sich hinsichtlich komorbider Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit der Erstdiagnose einer MS und ergeben sich hieraus potenzielle Auswirkungen auf deren weitere klinische Behandlung.

Methoden: Es wurden retrospektiv die Daten aller Patienten ausgewertet, die zwischen 2010 und 2017 zum ersten Mal in der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) zur Abklärung einer möglichen MS stationär aufgenommen wurden.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 315 Patienten mit der Erstdiagnose einer MS eingeschlossen, 208 (66%) hiervon waren Frauen. Bei 43 (13,7%) Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnose eine zusätzliche Autoimmunerkrankung vor. Die häufigsten Erkrankungen waren hierbei Autoimmunthyreoiditiden (n= 26; 9,2%), gefolgt von chronisch entzündlichen Hauterkrankungen (n=5; 1,6%), Arthritiden (n=3; 1%), Typ-1-Diabetes (n=3; 1%), dem Sjögren-Syndrom (n=2; 0,6%) und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (n=2; 0,6%). In einer Auswertung hinsichtlich des Einflusses von komorbiden Autoimmunerkrankungen auf den Verlauf der MS zeigte sich kein signifikanter Einfluss auf das Auftreten von Schüben oder das Fortschreiten der MS bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten.

Schlussfolgerungen: Insgesamt zeigte sich eine hohe Prävalenz von komorbid vorliegenden Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit der Erstdiagnose einer MS. Während die Behandlung der am häufigsten vorliegenden Erkrankung, der Autoimmunthyreoiditis, in der Regel ohne Immunsuppression erfolgt, sollten andere komorbide Autoimmunerkrankungen bei der Behandlung einer MS in die Therapieentscheidung einbezogen werden.

W-613

Peripheral inflammatory markers and their association with fatigue and depression in NMOSD

Lilith Hauck¹, Kimberly Koerbel¹, Michelle Maiworm¹, Yavor Yalachkov¹

¹Goethe University Frankfurt, University Hospital Frankfurt, Department of Neurology, Frankfurt am Main, Deutschland

Background: Fatigue and depression are common manifestations in patients with NMOSD, significantly impacting their overall quality of life. While there is considerable evidence for the role of central inflammatory pathways in the development of fatigue and depression in autoimmune CNS diseases, less is known about the relevance of peripheral inflammation.

Objectives: To investigate the association between peripheral inflammatory markers and fatigue and depression severity in NMOSD patients.

Methods: Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC), Beck Depression Inventory-II (BDI-II) and the self-rated, 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16) were employed to assess total, cognitive, and motor fatigue as well as depression severity. Fatigue and depression scores were retrospectively analyzed and correlated with peripheral inflammatory markers (C-reactive protein, [CRP], leucocyte and lymphocyte counts, CD19+ and CD20+ cell counts) collected during clinical routine measurements in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) patients. Additionally, peripheral inflammatory parameters were compared across groups exhibiting none or mild vs. moderate or severe fatigue and depression.

Results: 40 measurements from 24 NMOSD patients (mean age 45.3 ± 13.8 years; 66.7% female; 70.8% aquaporin-4-antibody positive [AQP4+], mean EDSS 2.6 ± 1.7) were assessed. While moderate or severe depression was detected in only 20% of the measurements, moderate or severe total fatigue was reported in 50% of the cases. Moderate or severe cognitive/motor fatigue was observed in 39.5% and 55.3%. Total fatigue was positively correlated with CRP values (Spearman's $\rho = 0.370$, $p = 0.026$) and this association was mainly driven by the association with motor fatigue ($p = 0.419$, $p = 0.011$). Patients with moderate or severe total fatigue exhibited higher CRP values (Mann-Whitney $U = 244.5$, $p = 0.007$) and lower CD19+ and CD20+ cell counts (Mann-Whitney $U = 47.5$ and 53.0 , $p = 0.006$ and $p = 0.013$). Those results were reproduced when analyzing separately cognitive and motor fatigue scores. Patients with moderate/severe depression had lower lymphocyte counts as compared to patients without or with only mild depression, while no other difference was observed between those two groups. More patients with moderate/severe motor fatigue were AQP4+ as in the less fatigued group (84.21% vs. 57.89%) but AQP4+ groups did not differ with regard to peripheral inflammatory markers. No other differences with regard to clinical/demographical variables were found across the depression/fatigue groups. Remarkably, EDSS did not correlate with depression or fatigue severity.

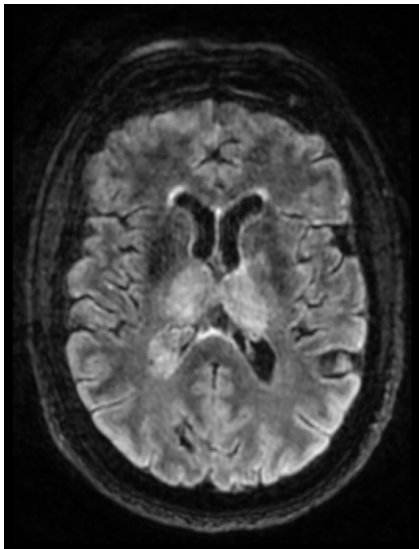
Conclusions: Our findings outline a particular relevance of peripheral inflammatory processes, as indicated by CRP levels, in the presence of higher degree of fatigue among patients with NMOSD independently from EDSS. Further research is warranted to elucidate the possible causal role of peripheral inflammation to fatigue and to explore potential therapeutic interventions targeting inflammation to improve the quality of life for individuals with NMOSD.

W-621

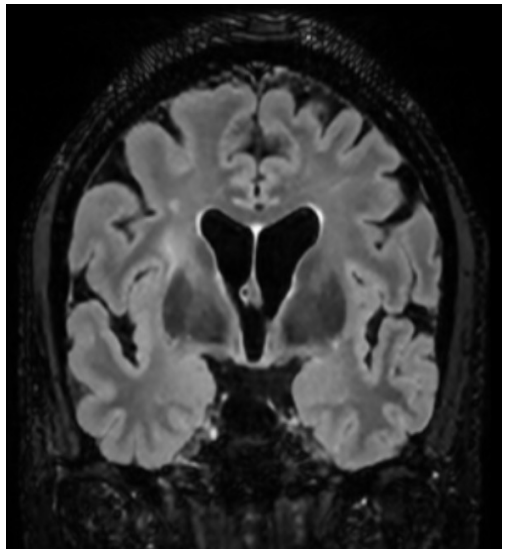
Case Report: Recurrent Encephalitis of Unknown Aetiology in a Female PatientFlavia Müller¹, Sydney Corbière¹¹KSSG, Neurologie, St. Gallen, Schweiz

We present the case of a 66-year-old female who experienced two episodes of encephalitis within a span of eight months. Despite thorough investigation, including imaging and laboratory tests the aetiology of her encephalitis remained undetermined. This case highlights the diagnostic challenges associated with recurrent encephalitis and underscores the importance of a multidisciplinary approach to its evaluation.

Introduction: Encephalitis is a broad term referring to an inflammation of the brain parenchyma with brain dysfunction characterized by altered mental status, cognitive impairment, and sometimes focal neurological symptoms.



Axial, DWI



Coronar, Flair

Case Presentation: A 66-year-old female presented to our neurology clinic twice within eight months. Each episode was characterized by progressive confusion, disorientation, and fluctuating consciousness. Seizures occurred during the second episode. Physical examination during both episodes revealed no further neurological deficits. Preceding the first episode was an infection with Sars-CoV2. Lumbar puncture was performed, with cerebrospinal fluid analysis revealing only once a slightly increased cell count and elevated proteins. A barrier malfunction was never observed. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain impressed during the first episode with affecting the thalami bilaterally, left-sided with focal extension into the basal ganglia and internal capsule during the second episode there was a circumscribed diffuse signalling disorder in the centrum semiovale frontal and frontoparietal right.

Extensive laboratory investigations, including complete blood count, comprehensive metabolic panel, thyroid function tests, autoimmune and onconeural antibodies in serum and liquor (tissue-based and cell-based), and infectious disease serologies, were all within normal limits. Given the recurrent nature of the encephalitis and the lack of definitive find-

ings on initial evaluation, the patient underwent further testing, including electroencephalography (EEG), which demonstrated moderately severe generalized EEG (6-8/s), intermittent GRDAs but no epileptiform activity. Neuroimaging with positron emission tomography (PET) was performed, revealing no evidence of neuroinflammatory, neurodegenerative or neoplastic processes.

Throughout the diagnostic workup, consultations were sought from specialists in neurology, infectious diseases and psychiatry, yet no conclusive diagnosis was reached. The patient's symptoms resolved spontaneously during the first episode and with immunosuppression therapy (prednisone) during the secondary episode. She did not yet returned to her baseline cognitive function between episodes.

Discussion: Recurrent encephalitis presents a diagnostic challenge due to its diverse underlying causes, including metabolic disturbances, autoimmune conditions, infectious diseases, and primary neurological disorders. In this case, the absence of specific laboratory findings, imaging abnormalities, and EEG patterns complicated identification of the cause. Despite exhaustive testing and consultations, a definitive diagnosis remained elusive, suggesting potential triggers such as transient metabolic derangement, subtle autoimmune processes, or undiscovered neurological conditions. The first suspected diagnosis of a Covid 19- encephalitis seems unlikely because of the recurrence of symptoms.

Conclusion: Recurrent encephalitis presents diagnostic challenges, necessitating a collaborative approach across medical specialties. Despite extensive evaluation, the cause remained unknown. Continued monitoring and further investigations are essential to uncover the underlying cause and guide management. This case emphasizes the significance of persistence, interdisciplinary collaboration, and ongoing surveillance in managing recurrent encephalitis of unknown origin.

W-623

Akute sensomotorische axonale Polyneuropathie, klinisch ähnlich einer sensiblen Ganglionopathie sowie Myositis als Erstmanifestation einer Neurosarcoidose: ein Fallbericht

Feriel Bouzouita¹, Ulrich Cleff¹, Ulrich Hofstadt-van Oy²

¹Knappschaftskrankenhaus Dortmund - Klinikum Westfalen, Klinik für Neurologie, Dortmund, Deutschland; ²Klinik für Neurologie, Knappschaftskrankenhaus Dortmund - Klinikum Westfalen, Department für Humanmedizin, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Dortmund, Deutschland

Hintergrund: Die Sarcoidose ist eine entzündliche granulomatöse Multiorganerkrankung, bis zu 1/3 der Betroffenen erkranken mit neurologischen Manifestationen wie Hirnnervenausfällen, apurulenter Meningitis, Encephalopathien, Myelopathien, Neuropathien oder Myopathien. Das Spektrum der Neuropathien reicht von Multiplexneuropathien bis zu Small-fibre-Neuropathien.

Ziele: Vorstellung eines interessanten Falls

Methoden: Ein 52-jähriger bisher gesunder Patient (Raucher) wurde unfallchirurgisch aufgenommen, nachdem er wegen Kraftlosigkeit der Beine zu Boden gestürzt sei und erst nach 24 h aufgefunden wurde. Bei der Aufnahme beklagte er starke Muskelschmerzen gluteal und der Oberschenkel sowie Parästhesien der Füße, Unterschenkel sowie Hände, die CK bei Aufnahme war mit 1300 U/l erhöht und sank innerhalb einer Woche in den Normbereich. Bei der neurologischen Übernahme zeigten sich intakte Hirnnervenfunktionen, symmetrische Paresen der Handstrecker sowie der Handbinnenmuskeln, die Beinmuskeln waren proximal höhergradig paretisch, es fand sich eine Areflexie.

Sensibel zeigte sich ein höchstgradiges Defizit für alle Qualitäten, auch am Rumpf war Zahlenerkennen nicht möglich, die Propriozeption war bis zu den großen Gelenken deutlich gestört mit hochgradiger Ataxie und unwillkürlichen Spontanbewegungen der Hände ('sensible Chorea'). Der Liquor zeigte 1 Zelle/ul, das Gesamteiweiß war 58 mg/dl erhöht, die übrigen Parameter waren unauffällig (negative oligoklonale Banden, Antikörper gegen Lues, Borrelien, GM1, antineuro-

naler Blot (multiple Antikörper, Euroimmun, Lübeck) im Serum und Liquor negativ, Angiotensin-converting-Enzym normwertig). Im ENMG zeigte sich eine subakute axonale, deutlich sensibel betonte Neuropathie mit florider Denervation im M.tibialis anterior bei normkonfigurierten Muskelaktionspotentialen. Sensible Nervenaktionspotentiale waren an allen Extremitäten nicht erhältlich, der Blinkreflex dagegen normwertig.

Eine MRT des Beckens und der Oberschenkel zeigte symmetrische ödematöse Veränderungen der Glutealmuskeln und proximaler Oberschenkelmuskeln. Eine Steroidstoßtherapie (5 Tage je 1000 mg Methylprednisolon i.v.) führte zu einer klinischen Verbesserung der Muskelschmerzen und tendentiell rückläufigen Paresen, 5malige Plasmapheresen blieben ohne Effekt, die Kortikosteroide wurden oral mit 1 mg/kg Körpergewicht fortgeführt. Im CT des Thorax fanden sich paratracheal und rechts hilär vergrößerte Lymphknoten, in der 18F-FDG-Positronenemissionstomographie (PET-CT) ein Hypermetabolismus eines Rundherdes der linken Lunge und der Lymphknoten. Im endobronchial mit Ultraschall gewonnenen Lymphknotengewebe fanden sich histologisch epitheloidzellige Granulome. Nachdem eine Steroidreduktion zur Symptomprogression führte, setzten wir Cyclophosphamid 1 x monatlich i.v. ein, beginnend mit 500 mg/qm Körperoberfläche (KOF), gesteigert bis 1000 mg/qm KOF bei guter hämatologischer Toleranz der Therapie. Darunter konnte der Patient wieder erste Schritte am Rollator gehen, die sensiblen Defizite waren mässig rückläufig, sodaß die Verlegung in die Rehabilitation erfolgte.

Ergebnisse: Der Patient präsentierte sich mit einer subakuten sensibel betonten axonalen Polyneuropathie, klinisch ähnlich einer sensiblen Ganglionopathie mit höchstgradigen sensiblen Defiziten auch des Körperstammes sowie einer proximalen Myositis der Gluteal- und Oberschenkelmuskeln, in der PET-CT zeigten sich malignomverdächtige intrathorakale Lymphknoten, die endobronchial biopsiert wurden.

Statt des erwarteten Tumorgewebes fanden sich Sarcoidgranulome. Steroide und dann eskalierend Cyclophosphamid führte zu einer Teilremission der Defizite innerhalb von 3 Monaten.

Schlussfolgerungen: Bei mutmasslich paraneoplastischen Erkrankungen ist nach unauffälliger Tumorsuche die Durchführung einer PET-CT indiziert. Hypermetabolische Herde können dann biopsiert werden, in unserem Fall zeigte sich unerwartet biopsisch eine Sarcoidose. Die Neurosarcoidose unseres Patienten präsentierte sich als akute axonale sensibel betonte Polyneuropathie klinisch ähnlich einer sensiblen Ganglionopathie sowie proximaler Myositis und konnte immuntherapeutisch in Teilremission gebracht werden.

Risiko-Nutzen-Analyse von Ocrelizumab und Natalizumab bei PatientInnen mit Multipler Sklerose und spinaler Läsionslast

Marc Alexander Müller¹, Niklas Huntemann¹, Lars Masannek¹, Steffen Pfeuffer², Bela Jesaja Kutsojannis¹, Tristan Kölsche¹, Sven G. Meuth¹, Marc Pawlitzki¹

¹Department of Neurology, Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Department of Neurology, University Hospital Giessen and Marburg, Justus-Liebig-University-Giessen, Giessen, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Da MS die häufigste Ursache für neurologische Behinderungen bei jungen Erwachsenen darstellt, hat die Erkrankung neben der individuellen Symptomlast erhebliche sozioökonomische Auswirkungen. Besonders hervorzuheben sind diesbezüglich spinale Läsionen, die oft mit einer signifikanten Beeinträchtigung einhergehen und als ein Indikator für eine ungünstige Prognose gelten.

In den vergangenen Jahren hat es bedeutende Fortschritte in den Behandlungsmöglichkeiten der MS gegeben, wobei die monoklonalen Antikörper Natalizumab und Ocrelizumab zu den wirksamsten Optionen zählen. Allerdings mangelt es bislang an Vergleichsdaten dieser hochwirksamen Therapieansätze bei PatientInnen mit spinalen Läsionen.

Ziele: Das Ziel dieser multizentrischen, retrospektiven Studie ist die Durchführung einer Risiko-Nutzen-Analyse der Behandlung mit Natalizumab und Ocrelizumab bei PatientInnen mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) und dem Nachweis spinaler Läsionen.

Fragestellung: Entsprechend der durchgeführten Risiko-Nutzen-Analyse soll in dieser Arbeit die Fragestellung untersucht werden, ob eine der beiden Therapieoptionen im Hinblick auf die Wirksamkeit sowie das Sicherheitsprofil überlegen ist.

Methoden: Zur Vergleichsanalyse erfolgt in einem Real World-Setting eine retrospektive Untersuchung von insgesamt 576 RRMS-PatientInnen mit einer spinalen Läsionslast, die in den Spezialambulanzen der Universitätskliniken Düsseldorf und Gießen mit Ocrelizumab oder Natalizumab behandelt werden. Die Endpunkte umfassen die Krankheitsaktivität im Sinne eines Progresses im Expanded Disability Status Scale (EDSS), eine Zunahme der entzündlichen Aktivität im MRT, das Auftreten von Schubereignissen sowie die schubunabhängige Krankheitsprogression. Des Weiteren wird ein systematischer Vergleich der aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) durchgeführt. Um eine bessere Vergleichbarkeit zwischen beiden Gruppen zu gewährleisten, erfolgt ein Propensity-Score-Matching, in dem das Alter, Geschlecht, die Krankheitsdauer und die Anzahl der Vorthérapien berücksichtigt werden.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 436 mit Ocrelizumab behandelte PatientInnen und 140 PatientInnen unter Therapie mit Natalizumab in die Analyse eingeschlossen. Nach Durchführung des beschriebenen Propensity-Score-Matchings konnten zwischen beiden Gruppen keine bedeutsamen Unterschiede der relevanten Baseline-Charakteristika festgestellt werden. Im Hinblick auf die Wirksamkeit der Therapien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten bezüglich der allgemeinen Behinderungsprogression (confirmed disability accumulation; CDA) ($p = 0,220$) sowie der schubabhängigen Krankheitsverschlechterung (relapse-associated worsening; RAW) ($p = 0,764$). Allerdings deuten erste vorläufige Analysen auf eine verminderte schubunabhängige Krankheitsprogression bei PatientInnen hin, die mit Natalizumab behandelt wurden und eine spinale Läsionslast aufweisen (progression independent of relapse activity; PIRA) ($p = 0,0021$). Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils zeigten sich keine neuen Sicherheitsbedenken und ein überwiegend vergleichbares Sicherheitsprofil. Weitere Wirksamkeitsanalysen in Bezug auf die Schubratenreduktion und die entzündliche Aktivität im MRT werden bis zum Zeitpunkt der Präsentation vorliegen.

Schlussfolgerungen: In dieser retrospektiven Untersuchung der Wirksamkeit sowie des Sicherheitsprofils von Ocrelizumab und Natalizumab bei PatientInnen mit Multipler Sklerose und spinaler Läsionslast konnten wir keine signifikanten Unterschiede in der allgemeinen Behinderungsprogression und schubabhängigen Krankheitsverschlechterung feststellen. Vorläufige Ergebnisse deuten darauf hin, dass Natalizumab möglicherweise im Hinblick auf die schubunabhängige

Krankheitsprogression einer Behandlung mit Ocrelizumab überlegen sein könnte. Diese Beobachtungen müssen jedoch in weiteren Analysen bestätigt werden. Deren Ergebnisse sind aktuell noch ausstehend und werden zum Kongresstermin vorliegen.

W-628

The Steroid Precursor and Neurosteroid Pregnenolone: A “Forgotten” Diagnostic Marker of Mitochondrial Dysfunction and a Potential Therapeutic Target in Chronic Fatigue Syndrome

Walter Maier-Janson¹

¹Neurologische Praxis, Ravensburg, Deutschland

Objectives: We tested the hypothesis that decreased pregnenolone levels are common in patients with various fatigue-associated syndromes/diseases.

Background: Exercise intolerance and post-exertional malaise (PEM) with low energy levels are thought to be common determinants of chronic fatigue syndrome (CFS).

Pregnenolone (PR), the first steroid synthesized in the 1930's, is the first and rate-limiting step in steroidogenesis, in which cholesterol is converted to pregnenolone, the precursor of all steroid hormones, only in the mitochondria (Figure 1). PR was successfully used to treat fatigue and cognition in the 1940's-first in military pilots, later in industrial workers (Pincus, 1945)-but lost focus when the more potent cortisone was introduced.

Thought to be an inactive precursor declared by the FDA as a dietary supplement, PR was later scientifically re-demonstrated by Baulieu to be an active neurosteroid (M. Vallee, 2016). PR shows effects in functional MRI, particularly on GABAergic mechanisms (Sripada 2013) and on the degradation of key proteins in the innate immune system signaling suppression of inflammation (Murugan, 2019). Low levels have been found in FMS with and without small fiber pathology (Maier-Janson, 2024).

Methods: Serum pregnenolone sulfate (PR-S) levels were analyzed. Normal levels range from 27 to 80 ug/L depending on age.

We studied 100 patients with fatigue symptoms in various comorbidities:

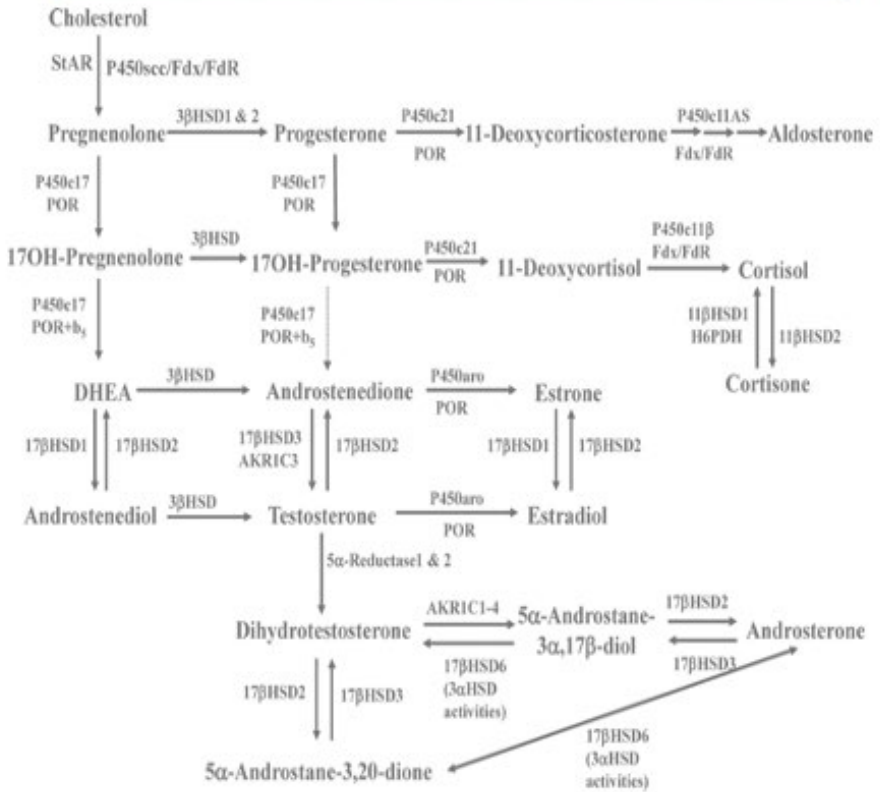
- 50 patients with FMS/widespread pain (44 women/6 men),
- 25 patients with fatigue as the main symptom (twelve long-covid patients, four post-vaccine-syndrome, four ME/CFS, five of unknown origin and
- 25 patients with MS (mean age 52.1 years, 19f/6m).

PR-S serum levels were compared to a control group with migraine/back pain.

Results: The mean PR-S level in the study group of 100 patients with fatigue symptoms was 31.2 ug/l compared with the lowest values in FMS (22.5), normal values in MS (43.2), and low values (32.8) in the rest of the group with fatigue symptoms. The mean PR-S range in the control group of 35 patients with a mean age of 52.6 years was 44.6 ug/L.

Conclusions: These results suggest a high probability of low PR-S levels/PR deficiency in patients with fatigue symptoms, especially in FMS and ME/CFS patients. As a limiting hormone for all biological steroid hormones, PR is a likely marker of mitochondrial dysfunction in fatigue screening. Long ago clinically reported effects of PR on attention, cognition and fatigue, later explained as effects as an active neurosteroid make PR to a potential therapeutic target, as we now have the ability to measure PR levels, rather than relying on clinical symptoms. Pragmatic PR treatment for fatigue patients with low PR levels is a simple, inexpensive and low-risk procedure-typically showing effects within 4-6 weeks when patients benefit for fatigue but not for pain in initial experience. Further investigation may prove the therapeutic potential of PR or novel pregnenolone-like molecules, proving the hypothesis that low PR-S levels cause a “supply chain” that explains the diversity of fatigue symptoms and is of particular interest as a therapeutic target for CFS and post-exertional malaise (PEM).

ILLUSTRATION



References

Walter L. Miller 1, Richard J Auchus

The molecular biology, biochemistry and physiology of human steroidogenesis and its disorders, Endocrine Reviews 2011

Feb;32(1):81-151.

Alexander Römmler Editor, Hormone, Georg Thieme Verlag, 2014.

Pincus G, Hoagland H. Effects of administration of delta 5-pregnenolone to factory workers. Psychosom Med. 1945 Nov;7:342-52. doi:

10.1097/00006842-194511000-00004. PMID: 21005001.

Vallée M. Neurosteroids and potential therapeutics: Focus on pregnenolone. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016 Jun;160:78-87. doi: 10.1016/j.jsmb.2015.09.030. Epub 2015.

1 Oct. PMID: 26433186.

Sripada RK et al. Allopregnanolone elevations following pregnenolone administration are associated with enhanced activation of emotion regulation neurocircuits.

Biol Psychiatry. 2013 Jun 1;73(11):1045-53. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.12.008. Epub 2013 Jan 21. PMID: 23348009; PMCID: PMC3648625.

Murugan S. et al.:The neurosteroid pregnenolone promotes degradation of key proteins in the innate immune signaling to suppress inflammation. J Biol Chem. 2019 Mar 22;294(12):4596-4607. doi: 10.1074/jbc.RA118.005543. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30647133; PMCID: PMC6433066.

Maier-Janson,Walter: Pregnenolone deficiency in patients with fibromyalgia syndrome with and without small fiber pathology -a "supply chain problem". Clinical and experimental Rheumatology 2024 p 21.epub

W-634

Altersbedingte Auswirkungen auf das Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) Model in der Maus: Eine umfassende Analyse von immunologischen, histologischen und elektrophysiologischen Aspekten

Paul Disse¹, Fiorella Gomez¹, Mustafa Sindi¹, Timur Prozorovskiy¹, Michael Dietrich¹, Letizia del Campana¹, Lisa Stürmer¹, Boris Görg², Alexander Herrmann¹, Philipp Albrecht³, Tobias Ruck¹, Rajeevan Narayanan Therapurakal¹, Sven G. Meuth¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Düsseldorf, Deutschland; ³Maria Hilf Kliniken Mönchengladbach, Klinik für Neurologie, Mönchengladbach, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine häufige Autoimmunerkrankung, welche die Myelinscheide um Neuronen im Gehirn und Rückenmark betrifft und bei diesen zur Demyelinisierung führt. In der Regel tritt sie bei jungen Erwachsenen auf, mit einem Altersgipfel um das 30. Lebensjahr. Personen mit MS können verschiedene körperliche, kognitive und psychiatrische Symptome zeigen. Darunter Sehbeeinträchtigungen, Muskelschwäche, sensorische Störungen und Koordinationsprobleme. Die Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) ist ein etabliertes und weit verbreitetes Mausmodell, um menschliche Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose zu untersuchen.

Methoden: Unter Verwendung eines standardisierten EAE-Induktionsprotokolls haben wir EAE bei jungen (6-8 Wochen) und alten (10 Monate) Mäusen induziert; altersangepasste Mäuse ohne Induktion dienten als Kontrollen.

Ergebnisse: Die Induktion von EAE führte innerhalb von 10-14 Tagen nach der Immunisierung zu klinischen Symptomen. Junge Mäuse erreichten ihren klinischen Höchstwert etwa am 16. Tag, während bei den älteren Mäusen eine leichte Verzögerung beim Erreichen des Erkrankungsmaximums (etwa am 20. Tag) festgestellt wurde. Ein deutlicher Unterschied bestand im Rückgang der EAE-Werte zwischen jungen und alten Mäusen in den späteren Stadien: Die älteren Mäuse wiesen im Gegensatz zu den jüngeren Tieren weiterhin hohe klinische Werte auf.

Histologisch wurde eine Immunfärbung für Mikroglia durchgeführt, welche in der dreidimensionalen Quantifizierung zeigte, dass die Anzahl der Mikroglia in den älteren Mäusen im Vergleich zu den Kontrollen und jungen EAE-Tieren signifikant höher war. Darüber hinaus waren die Mikrogliazellen in den älteren EAE-Gruppen morphologisch deutlich größer und ihre Ausläufer verzweigter.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen erhebliche Unterschiede zwischen jungen und älteren EAE-induzierten Mäusen hinsichtlich der Ausprägung klinischer Symptome, sowie verwandter histologischer, immunologischer und anatomischer Merkmale. Diese könnten für die Verbesserung der translationalen Wirksamkeit von Medikamentenmanipulationen bei Multipler Sklerose von hoher Relevanz sein, und werden aktuell in weiterführenden elektrophysiologischen Studien untersucht.

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

W-42

GFAP-Messung an einem Schnelltestgerät zur prähospitalen Identifizierung von intrakraniellen Blutungen bei akutem Koma.

Sabina Zyliftari¹, Christian Förch¹, Sebastian Luger¹, Stephan Barthelmes¹, Love-Preet Kalra¹, Klodiana Meci¹

¹Klinikum Ludwigsburg, Neurologie, Ludwigsburg, Deutschland

Hintergrund: Die prähospital Triage und Behandlung von Patienten mit akutem Koma ist für den Rettungsdienst eine Herausforderung, da die zugrundeliegenden Ursachen des Komats stark heterogen sind. Kürzlich wurde das Saure Gliafaserprotein GFAP als Biomarker für intrakranielle Blutungen identifiziert. Ziel dieser prospektiven Studie war es zu überprüfen, ob prähospital GFAP-Messungen mit einem Schnelltestgerät das Potenzial haben, intrakranielle Blutungen schnell von anderen Ursachen eines akuten Komats zu unterscheiden.

Methoden: Diese Studie wurde am RKH Klinikum Ludwigsburg durchgeführt. Patienten, die mit der prähospitalen Diagnose eines akuten Komats (Glasgow Coma Scale-Werte zwischen 3 und 8) in die Notaufnahme eingeliefert wurden, wurden prospektiv eingeschlossen. Blutproben wurden bereits in der prähospitalen Phase entnommen. Die GFAP-Messungen im Plasma wurden anschließend mit dem i-STAT Alinity®-Gerät von Abbott im Krankenhaus durchgeführt (Dauer der Analyse: 15 Minuten).

Ergebnisse: Es wurden 143 Patienten eingeschlossen (Durchschnittsalter 65 ± 20 Jahre, 42,7 % waren weiblich). Die GFAP-Plasmakonzentrationen waren bei Patienten mit intrakraniellen Blutungen ($n = 51$) im Vergleich zu allen anderen Koma-Ursachen stark erhöht (3352 pg/mL [IQR 613-10001] vs. 43 pg/mL [IQR 29-91,25], $p < 0,001$). Bei dem optimalen Cut-off Wert von 101 pg/mL betrug die Sensitivität zur Identifizierung von intrakraniellen Blutungen 94,1 % (Spezifität 78,9 %, positiver Vorhersagewert 71,6 %, negativer Vorhersagewert 95,9 %). Eine höhere Krankenhaussterblichkeit war mit erhöhten prähospitalen GFAP-Werten assoziiert.

Schlussfolgerung: Erhöhte GFAP-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit akutem Koma zeigen intrakranielle Blutungen mit hoher diagnostischer Genauigkeit an. Prähospital GFAP-Messungen auf einem Schnelltestgerät können somit die Ersteinschätzung bzgl. der zugrundeliegenden Koma-Ursache durch das Rettungspersonal erleichtern. Dies könnte einen erheblichen Einfluss auf die Triage und das Management dieser kritisch kranken Patienten haben.

Basierend auf diesen Studienergebnissen wurde Anfang März 2024 die HELICOPTER Studie gestartet. Dabei werden die Rettungshubschrauber Baden-Württembergs nacheinander mit einer batteriebetriebenen Minizentrifuge und einem i-STAT Alinity® Gerät ausgestattet und die prähospital Durchführbarkeit der GFAP-Messungen bei komatösen Patienten überprüft.

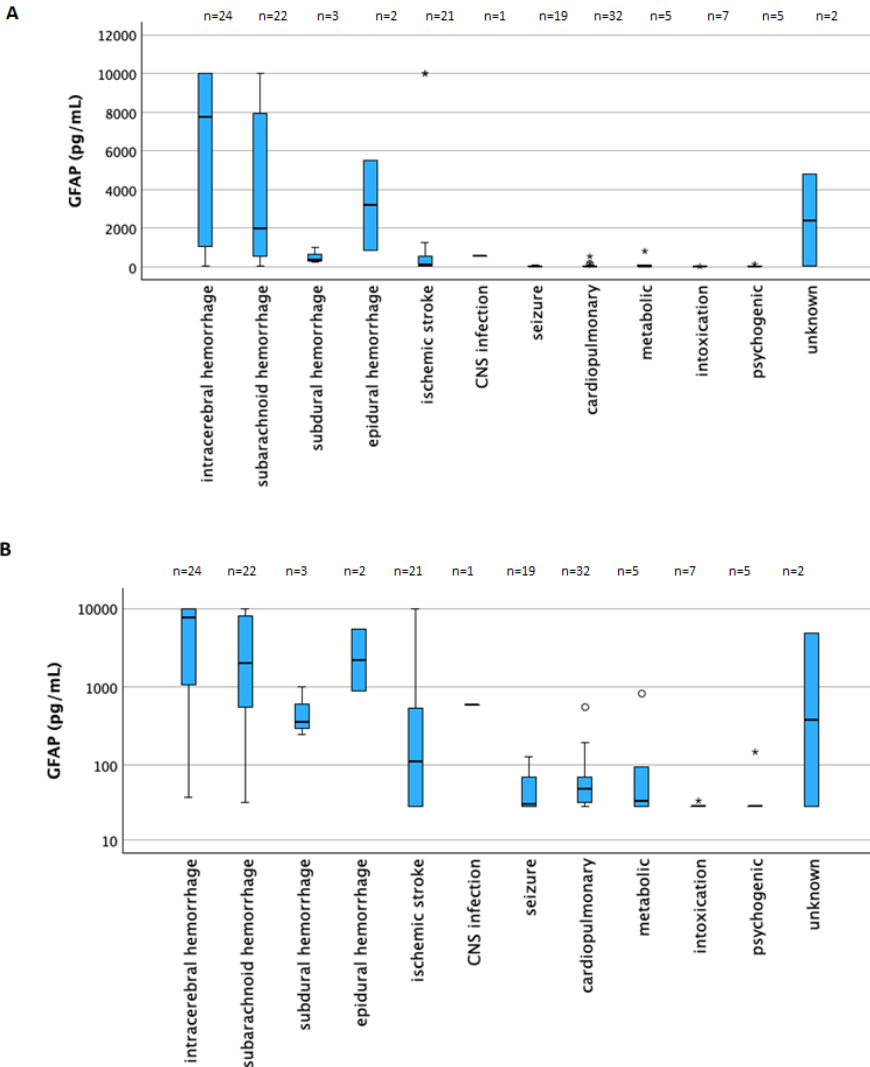


Abbildung 1. Boxplots, die die Verteilung der GFAP-Plasmakonzentrationen entsprechend der endgültigen Diagnose (d. h. der Ursache des Komas) darstellen. (A) Y-Achse im metrischen Maßstab. (B) Y-Achse im logarithmischen Maßstab zur besseren Visualisierung niedriger GFAP-Werte.

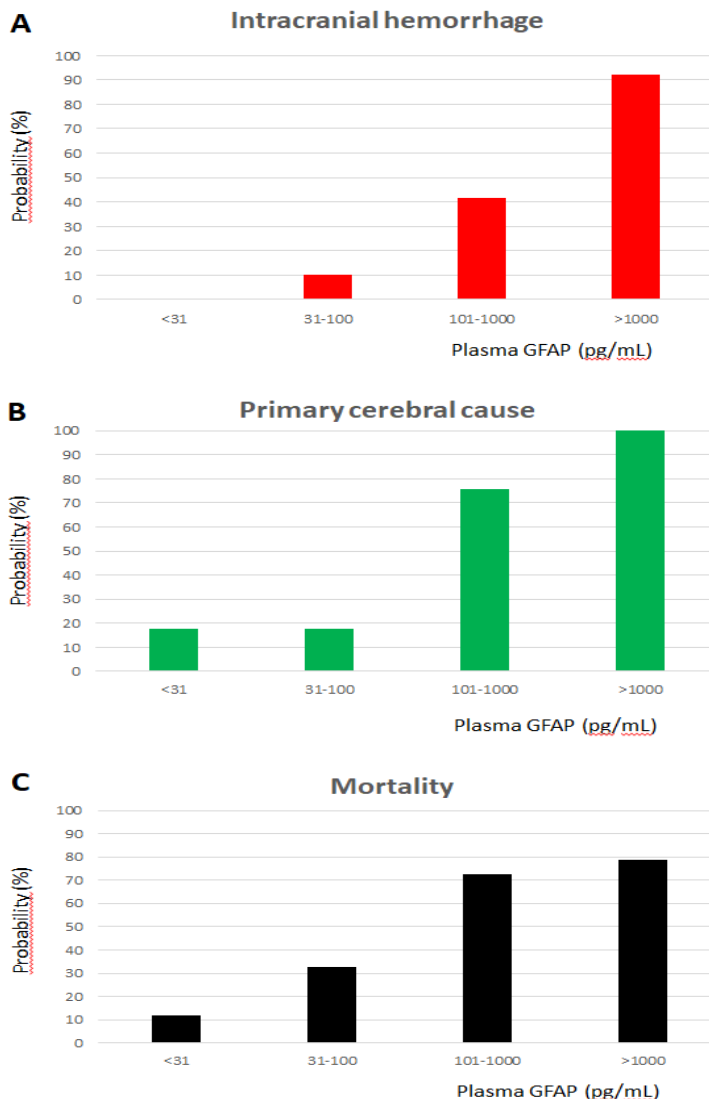


Abbildung 2. Wahrscheinlichkeitsdiagramme für den prähospitalen Einsatz bei Patienten mit akutem Koma. Die Balkendiagramme zeigen die Wahrscheinlichkeit einer intrakraniellen Blutung (A) und einer primären zerebralen Ursache des Komats (B) in Abhängigkeit der GFAP-Werte an. Die Krankenhaussterblichkeitsraten, die mit den GFAP-Werten korrelieren, werden in Diagramm C dargestellt.

W-44

Register zur Prognose akut-symptomatischer epileptischer Anfälle (PROSA-Register) - Finale Daten

Julia Herzig-Nichtweiß¹, Hannah Traben¹, Lisa Langenbruch², Felix Kohle³, Johann Pelz⁴, Piergiorgio Lochner⁵, Matthias Wittstock⁶, Albrecht Günther⁷, Angelika Alonso⁸, Marko Blickhan⁹, Silvia Schönenberger¹⁰, Sascha Berning², Michael P. Malter³, Annekatrin Müller⁴, Frauke Röhl⁵, Waldemar Gubarev⁶, Kai Michael Schubert¹¹, Marian Galovic¹¹, Martin Holtkamp¹, Farid Salih¹, Bernd Vorderwülbecke¹²

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²Klinikum Osnabrück, Osnabrück, Deutschland;

³Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg a. d. Saar, Deutschland; ⁶Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ⁸Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg i. Br., Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Zürich, Zürich, Schweiz;

¹²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Akut-symptomatische epileptische Anfälle sind Symptom einer akuten, strukturellen oder nicht-strukturellen Hirnschädigung. Sie bergen ein relatives geringes Risiko für spätere unprovizierte Rezidivanfälle im Sinne einer Epilepsie: Retrospektiven Daten zufolge liegt das 10-Jahres-Risiko unprovizierter Rezidivanfälle nach akut-symptomatischem Erstanfall bei <20% (Hesdorffer et al. 2009 Epilepsia). Daher empfehlen aktuelle Leitlinien u. a. der DGN (Holtkamp, May et al. 2023) eine allenfalls kurzfristige Therapie mit Anfallssuppressiva. Die Evidenz für diese Empfehlung ist allerdings gering; insbesondere fehlten bisher prospektive Daten unter Berücksichtigung der Einnahme von Anfallssuppressiva.

Ziele: Primäres Ziel war, die bisherigen retrospektiven Daten zur Prognose akut-symptomatischer epileptischer Anfälle prospektiv zu bestätigen. Sekundär sollten Faktoren identifiziert werden, die mit einem hohen Risiko unprovizierter Rezidivanfälle assoziiert sind.

Fragestellung: Wie hoch ist das kumulative 3-Jahres-Risiko unprovizierter Anfallsrezidive nach akut-symptomatischem epileptischen Erstanfall?

Methoden: Das PROSA-Register ist eine prospektive, einarmige, offene Beobachtungsstudie des IGNITE!-Forschungsnetzwerks der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und -Notfallmedizin (DGN!). In 10 Studienzentren wurden zwischen 2019 und 2021 volljährige Personen mit akut-symptomatischem Erstanfall (ohne Status epilepticus) eingeschlossen. Diese wurden telefonisch oder postalisch über 3 Jahre nachbefragt. Primärer Endpunkt war das Auftreten eines ersten unprovizierten epileptischen Rezidivanfalls (DRKS00017811).

Ergebnisse: 122 Personen mit strukturell bedingtem und weitere 19 mit nicht-strukturell bedingtem akut-symptomatischem Erstanfall wurden eingeschlossen. Häufigste zugrundeliegende Pathologie war der ischämische Hirninfarkt (n=37) gefolgt von der primären intrazerebralen Blutung (n=19). Insgesamt 78 Teilnehmende (55,3%) wurden über 3 Jahre nachverfolgt und/oder erreichten den primären Endpunkt. Das kumulative 3-Jahres-Risiko unprovizierter Rezidivanfälle betrug bei struktureller Ätiologie 15,5% (95%-KI: 8,2%-22,8%) und bei nicht-struktureller Ätiologie 0% (p=0,166). In der Gruppe mit struktureller Hirnschädigung waren laut bivariater Analyse männliches Geschlecht (OR=6,4; 95%-KI: 1,4-29,7; p=0,011), primäre intrazerebrale Blutung bzw. infektiös bedingte strukturelle Hirnschädigung als zugrundeliegende Pathologie (OR=3,8; 95%-KI: 1,2-11,4; p=0,026) sowie Auftreten des akut-symptomatischen Erstanfalls ≥ 48 h nach Manifestation der zugrundeliegenden Pathologie (OR=3,5; 95%-KI: 1,1-11,2; p=0,037) signifikant mit unprovizierten Rezidivanfällen assoziiert. Eine anfallssuppressive Therapie für >100 Tage hingegen hatte keinen signifikanten protektiven Einfluss (OR=0,9; 95%-KI: 0,2-4,7; p=0,632). In der multivariablen Analyse war nur männliches Geschlecht mit unprovizierten Rezidivanfällen assoziiert (OR=6,2; 95%-KI: 1,3-30,8; p=0,025).

Schlussfolgerungen: Nach akut-symptomatischem epileptischen Erstanfall ist das Risiko unprovizierter Rezidivanfälle tatsächlich meist gering. Dies unterstützt die Empfehlung aktueller Leitlinien, in der Regel nicht oder nur kurzfristig anfallssuppressiv zu behandeln. Für Therapieentscheidungen sollten potenzielle Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, das Zugrundeliegen einer primären ICB bzw. einer infektiös bedingten strukturellen Hirnschädigung sowie ein

verzögertes Auftreten des akut-symptomatischen Erstanfalls berücksichtigt werden. Eine analoge Beobachtungsstudie zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle bei neurochirurgischen Krankheitsbildern (PROSA-NC) rekrutiert seit 2023 (DRKS00032119). Um die anfallssuppressive Behandlung akut-symptomatischer Anfällen mit Evidenz zu unterfüttern, sind randomisierte Interventionsstudien nötig.

W-143

Modellierung einer mobilen Schlaganfallversorgung für Mannheim - eine retrospektive Kohortenstudie

Markus Radder¹, Kristina Szabo¹, Till Nagel², Alexander Grund¹, Alexander Kravatzky², Vesile Sandikci¹, Johann Rink³, Carolin Hoyer¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Neurologische Klinik, Mannheim, Deutschland; ²Hochschule Mannheim, Human Data Interaction Lab, Mannheim, Deutschland; ³Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Mannheim, Deutschland

Hintergrund: Während das Konzept der mobilen Schlaganfalleinheit (MSU) bereits in mehreren Millionenstädten sowie in strukturschwachen ländlichen Gebieten erfolgreich umgesetzt worden ist, steht die Umsetzung in mittelgroßen städtischen Regionen noch aus.

Zielsetzung: Diese Studie beabsichtigt, die potenziellen Auswirkungen einer MSU-gestützten Schlaganfallversorgung in Mannheim, einer mittelgroßen deutschen Stadt zu evaluieren.

Methoden: In diese retrospektive Kohortenstudie wurden die Daten aller Patienten mit vollständigen Informationen zu prähospitalen Prozesszeiten und gesicherter Diagnose eines akuten zerebrovaskulären Ereignisses (ZVE), die zwischen 06/2022 und 06/2023 in das Universitätsklinikum Mannheim eingeliefert wurden, einbezogen. Die Daten der rettungsdienstlichen Versorgung und eines hypothetischen MSU-Szenarios wurden im Hinblick auf relevante Prähospital- und Behandlungsprozessmetriken verglichen.

Ergebnisse: Trotz einer signifikant längeren Fahrzeit zum Einsatzort (13,20 vs. 9,98 min, $p < 0,001$) führt die MSU-Versorgung bei thrombolysierten Patienten zu einer relevanten Verkürzung der Zeit zwischen Alarmierung und Beginn der Thrombolyse ($n=116$; 45,48 vs. 80,18 min, $p < 0,001$) und einer damit einhergehenden mehr als fünffach höheren Rate an Thrombolyse in der 'goldenen Stunde' (37,1% vs. 6,9%, $p < 0,001$). Die Überführung von ZVE-Patienten, die nicht für eine Thrombolyse in Frage kommen, in dedizierte neurologische Behandlung auf der Stroke Unit wird ebenfalls erheblich beschleunigt ($n=436$, 59,63 vs. 84,30 Minuten, $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Das MSU-Konzept erscheint skalierbar und somit für die prähospitale Schlaganfallversorgung auf andere als die bisher etablierten Einsatzszenarien anwendbar.

W-265

Reduktion der intrakraniellen Blutung nach Schädelhirntrauma unter Andexanet alfa in antikoagulierten Mäusen

Sarah Gelhard¹, Michelle Rosenthal-Rückeis¹, Franziska Lieschke¹, Christian Grefkes-Hermann¹, Ferdinand Bohmann¹

¹Universität Frankfurt, Universitätsklinikum, Klinik für Neurologie, Frankfurt, Deutschland

Hintergrund: Mit dem zunehmenden Einsatz von oralen Antikoagulantien spielt die Antagonisierung im Falle von Blutungskomplikationen, wie z. B. einem Schädelhirntrauma mit intrakranieller Blutung, eine zunehmende Rolle. Neben der unmittelbaren Schädigung des Gehirns ist die Prävention einer Hämatomexpansion und die hiermit verbundene sekundäre Schädigung des Hirnparenchyms von großer Bedeutung. Mit dem Antidot Andexanet alfa steht eine unmittelbare Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Ob eine Antagonisierung im Rahmen eines Schädelhirntraumas mit nur geringen intrakraniellen Blutungszeichen erfolgen sollte, bleibt gemäß der aktuellen Datenlage jedoch unklar.

Ziele: Ziel dieser translationalen Studie war die Etablierung eines Modells des Schädelhirntraumas unter oraler Antikoagulation und konsekutiver Antagonisierung. Hierzu erfolgte neben der Bestimmung hämostaseologischer Parameter die Evaluation des Blutungsvolumens sowie des neurologischen Zustands.

Fragestellung: Reduziert der Einsatz von Andexanet alfa die sekundäre Hämatomexpansion nach Schädelhirntrauma in antikoagulierten Mäusen?

Methoden: In unserer Studie wurden C57BL/6 Mäuse zunächst mit 10mg/kg Körpergewicht Rivaroxaban antikoaguliert. Die Effektivität der Antikoagulation wurde mittels 'tail vein bleeding time' (TVBT) sowie Messung des Rivaroxabanspiegels quantifiziert. Mittels 'control cortical impact' (CCI) wurde bei 28 Mäusen ein definiertes Schädelhirntrauma induziert. Im Anschluss erfolgte die intravenöse Applikation von Andexanet alfa oder PBS (Kontrolle). Ein Tag nach dem Schädelhirntrauma wurde das klinische Outcome mittels 'Neurological severity score' (NSS) evaluiert. Anschließend wurde das Blutungsvolumen mittels MRT (Bruker, 7.4 Tesla) quantifiziert.

Ergebnisse: Nach oraler Applikation von 10mg/kg Körpergewicht Rivaroxaban zeigte sich im Median eine TVBT von 1042s (IQR 836-1200), bzw. 353ms (IQR 257-258) bei nicht-antikoagulierten Tieren. Nach Antagonisierung zeigte sich eine TVBT von 830 (IQR 485-886, $p=0.0556$). Messungen des Rivaroxaban-Spiegels zeigten einen Rivaroxaban-Spiegel von 176ng/ml (IQR 155-189). Nach Gabe von Andexanet alfa zeigte sich ein Spiegel von 124ng/ml (IQR 56-225, $p=0.548$). Andexanet alfa reduzierte signifikant das Blutungsvolumen 24h nach Schädelhirntrauma im Vergleich zur Placebo-Kontrollgruppe ($2.9 \pm 1.4\mu\text{l}$ vs. $5.2 \mu\text{l} \pm 3.3 \mu\text{l}$, $n=14$, $p=0.022$). Hinsichtlich des neurologischen Outcomes zeigte sich 24 Stunden nach Schädelhirntrauma unter Andexanet alfa keine Verbesserung des neurologischen Defizites im Vergleich zur Kontrollgruppe ($n=14$, $p=0.86$).

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend konnte ein Maus-Modell der Antagonisierung mit Andexanet alfa nach Schädelhirntrauma etabliert werden. Die Ergebnisse dieser translationalen Studie weisen darauf hin, dass Andexanet alfa das Risiko einer sekundären Hämatomexpansion bei antikoagulierten Mäusen 24h nach Schädelhirntrauma signifikant reduziert. Es zeigte sich allerdings keine Verbesserung des klinisch neurologischen Zustandes nach 24h.

Catch me if you can - Eine seltene Ursache der toxischen Enzephalopathie

Lara Beurer-Kellner¹, Maria Schulte¹, Wolf-Dirk Niesen¹, Urs Würtemberger², Volker Auwärter³, Annette Zschiesche³, Johannes Kutzler³

¹Universitätsklinikum Freiburg - Klinik für Neurologie und Neuropsychiatrie, Freiburg im Breisgau, Deutschland;

²Universitätsklinikum Freiburg - Klinik für Neuroradiologie, Freiburg im Breisgau, Deutschland; ³Universitätsklinikum Freiburg - Institut für Rechtsmedizin, Freiburg im Breisgau, Deutschland

Ein 23-jähriger, bislang neurologisch unauffälliger Patient, wurde in einer externen Klinik auf die Intensivstation übernommen, nachdem er zu Hause (LSN ca. 12h vorher) komatös (GCS 3) und bradypnoeisch aufgefunden und schutzintubiert worden war. Fremdanamnestic wurde ein oraler Drogenabusus berichtet. Das unmittelbar angefertigte cCT zeigte Schwellungen und Hypodensitäten der Stammganglien sowie zerebellär beidseits. Laborchemisch imponierte eine ausgeprägte Rhabdomyolyse (>66 Tsd. U/l).

Nach Übernahme wurde ein cMRT angefertigt mit Nachweis ausgedehnter supra- und infratentorieller Diffusionsstörungen mit aufgebrauchten Reserveräumen der hinteren Schädelgrube und beginnender infratentorieller Einklemmung, weswegen die Indikation zur subokzipitalen Dekompression gestellt wurde. Es wurde der Verdacht auf eine toxische Enzephalopathie geäußert.

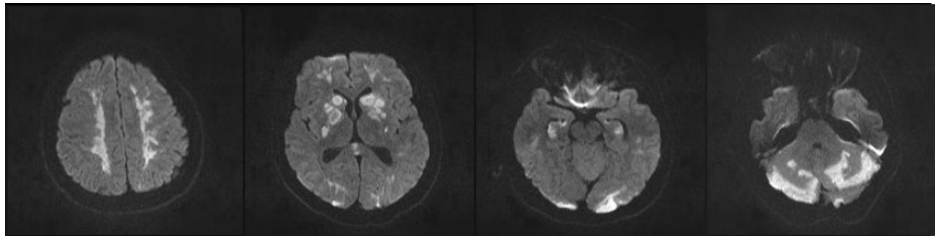


Abb. 1 - Diffusions-gewichtete Sequenzen mit symmetrischen Diffusionsstörungen im supratentoriellen Marklager, im Balken, den Basalganglien, okzipital, im Hippocampus sowie zerebellär.

Die toxikologische Untersuchung des Serums erbrachte lediglich den Nachweis von Fentanyl bzw. eines Metaboliten (Fentanyl: 2,7 ng/ml, Norfentanyl 0,47 ng/ml) nach Intubation durch den Notarzt. Andere Toxine, v.a. andere Opiode oder Opiate wurden nicht nachgewiesen. Es erfolgte eine breite differentialdiagnostische Aufarbeitung ohne wegweisende Befunde.

Der Patient zeigte nach zwei Wochen eine intermittierende Wachheit mit fehlender Kontaktierbarkeit, eine spastische Tetraparese sowie rezidivierende vegetative Krisen mit massiven Strecksynergismen.

Vorbereitend für einen Rehabilitationsversuch erfolgte die dilatative Tracheotomie. Hierbei wurde bronchoskopisch ein transparentes Plastikfolienstück geborgen, welches als mögliches Fentanylpflaster identifiziert wurde (Abb. 2). Bei der toxikologischen Untersuchung der Folie wurde im Extrakt Fentanyl nachgewiesen, als Beweis einer enoralen oder möglicherweise inhalativen Fentanylzufuhr.

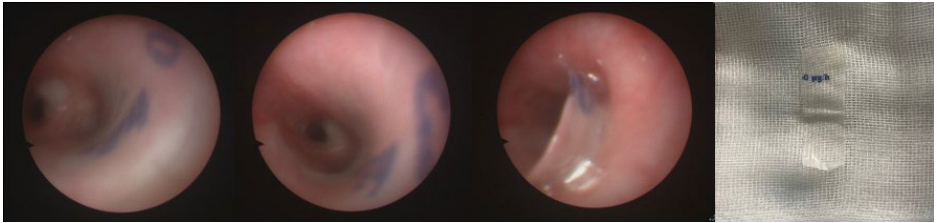


Abb. 2 Bronchoskopisch geborgenes Fragment eines Fentanylpflasters (ursprüngliche Beschriftung vermutlich „50 µg/h“).

Diskussion: Unter den toxisch bedingten Leukenzephalopathien zeigt die durch Heroininhalation verursachte ein typisches kernspintomographisches und klinisches Bild („chasing the dragon“-Syndrom). Es kommt zu progredienten neurologischen Defiziten sowie Rhabdomyolyse. Kernspintomographisch präsentieren sich charakteristische symmetrische, supra- und infratentorielle DWI- und T2/FLAIR-Hyperintensitäten (Abb. 1) unter Aussparung der grauen Substanz (1). Eine diagnostische Herausforderung stellt der aufgrund der kurzen Halbwertszeit (3-4 Min.) erschwerte Nachweis von Heroin dar (2). Eine metabolische, hypoxische und vaskulitische Ursache ist abzugrenzen.

In einschlägigen Internetforen lässt sich erfahren, dass die Kombination der mukosalen und inhalativen Aufnahme des Wirkstoffs durch das enorale Anbringen eines Fentanylpflasterstreifens und das gleichzeitige Rauchen eine missbräuchliche Konsummethode ist. Im beschriebenen Fall vermuten wir, dass es in Folge dieser Anwendung zu einer Inhalation des Streifens mit Intoxikation kam.

Als pathophysiologische Mechanismen werden in Bezug auf die Opioid-induzierte Leukenzephalopathie toxische mitochondriale Dysfunktionen in den Neuronen, sowie eine genetische Prädisposition diskutiert (1).

Im vorliegenden Fall beschreiben wir somit einen seltenen akuten Verlauf des „chasing-the-dragon-Syndroms“, ausgelöst durch einen bislang nicht beschriebenen, eher unüblichen Aufnahmeweg eines Opioids.

Fazit: Bei gleichzeitigem Auftreten von Vigilanzstörungen mit leukenzecephalopathischen Veränderungen und Rhabdomyolyse sollte an eine toxische Ätiologie, v.a. an einen Opiat- oder Opioid-Konsum gedacht werden. Dabei sollte neben Beachtung alternativer Ursachen, auch im Falle fehlender anamnestischer und laborchemischer Anhalte, die Hypothese einer drogeninduzierten Genese nicht vorschnell verworfen werden.

Literaturverzeichnis:

1. Holyoak *et al.* Toxic leukoencephalopathy in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care.* 2014 Nov;42(6):782-8.
2. Milella, M.S. *et al.* Heroin and its metabolites: relevance to heroin use disorder. *Transl Psychiatry* 13, 120 (2023).

W-361

Fünf-Jahres-Überleben, Krankheitslast und Patienten-zentriertes Outcome von Patienten mit Intracerebraler Blutung nach maximaler Therapie

Anne Mrochen¹, Maximilian Sprügel¹, Alexander Sekita¹, Stefanie Balk², David Hauptenthal², Hannes Lücking², Arnd Dörfler², Kosmas MacHa², Stefan Schwab², Joji B. Kuramatsu², Jochen Sembill²

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

Hintergrund: In den letzten Jahren entstand eine zunehmende Evidenz, dass Patienten mit Intracerebraler Blutung (ICB) durch eine aggressive Therapie ohne Therapielimitierungen ein besser als erwartetes Outcome erzielen können, und dass dieses durch den max-ICH Score valide prognostiziert werden kann. Es mangelt jedoch an real-world Langzeitdaten mit Schwerpunkt auf dem patientenzentrierten Outcome und der Krankheitslast nach maximaler Therapie.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, das 5-Jahres-Überleben von maximal behandelten Patienten mit ICB zu erheben und die prognostische Stratifizierung durch den max-ICH Score zu untersuchen. Des Weiteren sollte die Assoziation mit dem patientenzentrierten Outcome und der Krankheitslast bei Patienten nach maximal-behandelter ICB analysiert werden.

Fragestellung: Wie ist das 5-Jahres-Überleben, das patientenzentrierte Outcome und die Krankheitslast nach maximal-behandelter ICB und kann dieses durch den max-ICH Score bei Aufnahme prognostiziert werden?

Methoden: Diese prospektive monozentrische Observationsstudie (2006-2015, Longitudinal Cohort Study on ICH Care [UKER-ICH], NCT03183167) analysiert für die Gesamtkohorte von maximal behandelten Patienten; i. e. keine Therapie-limitierungen innerhalb von 24 Stunden, sowie im Inter-Gruppen-Vergleich der einzelnen max-ICH Score Kategorien die kumulativen Überlebensraten nach 5 Jahren anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen und COX-Regressionsmodellen, die behinderungsbereinigter Lebensjahre (disability-adjusted life years, DALYs) und das patientenzentrierte funktionelle Outcome (utility-weighted modified Rankin Scale, UW-mRS) nach 12 Monaten.

Ergebnisse: Nach Ausschluss von 185 Patienten aufgrund von frühzeitigen Therapielimitierungen, verblieben 1022 Patienten mit ICB und erfolgter maximaler Therapie. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag bei 53%, signifikant stratifiziert durch den max-ICH Score (0 Punkte: 85%, 1: 91%, 2: 69%, 3: 59%, 4: 47%, 5: 32%, 6: 29%, 7: 18%, ≥8: 0%, log-rank $p < 0.001$). Die mittlere Anzahl an DALYs für die gesamte Kohorte an maximal behandelten Patienten betrug 8,94 ($\pm 8,15$, standard deviation [SD]), bestehend aus 4,67 verlorenen Lebensjahren ($\pm 6,37$, SD) und 4,23 Lebensjahren mit Behinderung ($\pm 7,79$, SD). Die Krankheitslast aufgeschlüsselt nach der max-ICH Score Kategorie stieg bis zu einem Maximalwert von 12,8 ($\pm 9,43$) DALYs bei 5 Punkten an und sank dann wieder mit zunehmenden Ersterkrankungsalter der Patienten. Der mittlere UW-mRS nach 12 Monaten lag für die gesamte Kohorte nach maximaler Therapie bei 0,45 ($\pm 0,37$, SD) und sank mit ansteigendem max-ICH Score (0: 0,80 [$\pm 0,23$], 1: 0,73 [$\pm 0,29$], 2: 0,67 [$\pm 0,29$], 3: 0,50 [$\pm 0,34$], 4: 0,39 [$\pm 0,34$], 5: 0,25 [$\pm 0,30$], 6: 0,19 [$\pm 0,28$], 7: 0,16 [$\pm 0,26$], ≥8: 0,08 [$\pm 0,22$], $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Die vorliegenden Observationsdaten bieten zusammen mit der validen Stratifizierung des max-ICH Score für Patienten mit ICB und deren Behandler die Möglichkeit einer initialen prognostischen Einschätzung des zu erwartenden patientenzentrierten Langzeit-Outcome und der Krankheitslast nach maximaler Therapie.

W-400

Atypisches posterior reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) bei einer Patientin mit Endometriumkarzinom - ein Fallbericht

Rea Lumi¹, Ramona Schuppner¹, Juliana Raab², Thu Huong Vu³

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neuropsychologie, Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Gynäkologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) präsentiert sich mit motorischer und kognitiver Verlangsamung, generalisierten epileptischen Anfällen, Kopfschmerzen und kortikalen Sehstörungen. Es ist mit einer Vielzahl von Ursachen und Erkrankungen verbunden, darunter Hypertonie, Nierenversagen, immunsuppressive Behandlung, Präeklampsie/Eklampsie oder Transplantation. Die Pathophysiologie ist noch nicht vollständig verstanden, wobei eine toxische oder immunogene Endothelschädigung sowie ein hypertensiv induzierter Vasospasmus als mögliche Faktoren diskutiert werden.

Eine frühzeitige intensivmedizinische Behandlung und Identifizierung der Auslöser führen in der Regel zu einer guten Prognose, während Verzögerungen zu neurologischen Komplikationen führen können.

Ziele: Der vorliegende Fallbericht einer Patientin in unserer neurologischen Klinik dient der Vertiefung des Verständnisses für seltene Ursachen akuter neurologischer Ausfallerscheinungen. Insbesondere legt er nahe, stets die Anamnese der Patienten zu berücksichtigen und ihre vorherige Medikation zu prüfen, um potentielle Zusammenhänge zu erkennen.

Fragestellung: Welche diagnostischen Anhaltspunkte deuteten auf das PRES hin und welche therapeutischen Strategien wurden angewendet? Welche praktischen Erkenntnisse lassen sich aus diesem Fall für die klinische Praxis ableiten?

Methoden: Es wird der klinische Verlauf der Patientin über 26 Tage dargestellt, einschließlich verschiedener diagnostischer Maßnahmen wie cMRT-Aufnahmen, Liquoranalyse und EEG.

Ergebnisse: Die Patientin wurde mit linksseitiger Hemiparese und Aphasie vorgestellt, nachdem sie etwa eine Stunde bewusstlos war. In der Medikamentenliste fiel Levantinib auf, ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der zur Therapie von Endometriumkarzinomen verwendet wird. Die neurologische Untersuchung zeigte eine retrograde Amnesie, ohne Nachweis eines fokalen-neurologischen Defizites. Laborchemisch wurde eine Laktatämie ohne Azidose und eine erhöhte Kreatinkinase festgestellt, hinweisend auf einen stattgehabten epileptischen Anfall. Es bestand eine hypertensive Entgleisung, die mit systolischen Blutdrücken >200mmHg zum Zeitpunkt der Aufnahme einherging.

Zeitweise war die intravenöse Gabe von Urapidil und Dihydralazin erforderlich. Eine MRT des Kopfes wurde durchgeführt, bei der atypische Befunde auf ein PRES hinwiesen: Rundliche Signalveränderungen ohne Diffusionsrestriktion, gelegentlich auch schrankengestört, subkortikal des rechten präzentralen Gyrus, bilateral zerebellär und okzipital. Wir ergänzten die medikamentöse Therapie im Verlauf auf Ramipril, Bisoprolol, Amlodipin und Hygroton.

Erst nach Literaturrecherche und gynäkologischer Rücksprache wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Blutdruckwerten und Levantinib vermutet und das Medikament entsprechend pausiert. Im Verlauf normalisierten sich die Blutdrücke langsam. In der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie wurde von 65% der mit Levantinib behandelten Patienten über eine Hypertonie berichtet, die Häufigkeit eines PRES lag bei allen Zulassungsstudien bei 0.3%. Die Liquoranalyse erbrachte eine dezent erhöhte Zellzahl von 6.3 ZZ/ μ l bei normwertigem Laktat von 1.78 mmol/l und Protein von 0.40 g/l. Die weitere Erregerdiagnostik verlief unauffällig.

Elektroenzephalographisch zeigte sich eine intermittierende regionale Hirnfunktionsstörung links temporo-occipital, ohne Hinweise auf eine erhöhte cerebrale Erregbarkeit.

Zusammenfassung: Zusammengefasst entwickelte die Patientin eine Aphasie, Verwirrung und Hemiparese links auf- und eines PRES im Zusammenhang mit hypertensiven Entgleisung, welche als Nebenwirkung des Tyrosinkinase-Hemmers Lenvatinib einordneten. Die Symptome besserten sich nach Absetzen des auslösenden Medikamentes und einer intensivierten antihypertensiven Therapie zügig.

Schlussfolgerungen:

- In seltenen Fällen kann Lenvatinib zu einem PRES führen, vermutlich blutdruckvermittelt.
- Insbesondere in der Neurologie selten vorkommende Medikamente sollten beachtet und auf ihr Nebenwirkungsprofil hin überprüft werden.
- Eine zügige Normalisierung des Blutdrucks hilft sekundäre Komplikationen des PRES wie wiederholte Anfälle und ggf. Hämorrhagien zu verhindern.
- Die interdisziplinäre Zusammenarbeit hilft häufig bei der Lösung auch komplexer Fälle.

W-407

IVENA-Health- und CEDIS-Managementsystem bei der Auswahl eines geeigneten Zielkrankenhauses und einer geeigneten Fachabteilung für Patienten mit prähospitaler Verdachtsdiagnose „Apoplex/TIA“

Monia Höding¹, Tobias Hofmann², Michael Görtler³

¹Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsklinikum Magdeburg, Zentrale Notaufnahme, Magdeburg, Deutschland; ²Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsklinikum Magdeburg, Zentrale Notaufnahme, Magdeburg, Deutschland; ³Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Zur Primäreinweisung eines Patienten in ein geeignetes Zielkrankenhaus und zu dessen krankenhauserweiterter Zuweisung zur geeigneten Fachabteilung kommen standardisierte Management-Systeme zum Einsatz.

Ziele: Bewertung des zur Krankenhausselektion in Sachsen-Anhalt zum Einsatz kommenden 'Interdisziplinären Versorgungsnachweises eHealth' (IVENA) und des in der Zentralen Notaufnahme (ZNA) des Universitätsklinikums Magdeburg (UKMD) zur Fachabteilungszuordnung zum Einsatz kommenden 'Canadian Emergency Department Information System' (CEDIS) an Patienten mit der Prähospitaldiagnose 'Apoplex/TIA' mit höchstens 24 Std. bestehender Symptomatik.

Fragestellung: Welche Variable sind Prädiktoren für den Einsatz von IVENA durch den Rettungsdienst zur Auswahl des Zielkrankenhauses? Inwieweit bestätigt die finale ICD10-Diagnose die prähospitale Verdachtsdiagnose bzw. CEDIS-Aufnahmeklassifizierung?

Methoden: Im Viermonatszeitraum 11/2022 bis 02/2023 wurden alle primär ins UKMD eingewiesenen Patienten mit der Prähospitaldiagnose 'Apoplex/TIA' ≤ 24 Std' auf die Verwendung von IVENA zur Auswahl des Klinikums sowie die Zuverlässigkeit der CEDIS-Zuordnung in der ZNA im Hinblick auf die finale ICD10-Diagnose untersucht.

Ergebnisse: Von 213 'Apoplex/TIA'-Patienten (mittleres Alter 74 Jahre; 51,2% Männer) wurden 85,4% mittels IVENA-Selektion eingewiesen. IVENA wurde signifikant häufiger bei Einweisung abends/nachts gegenüber tagsüber verwendet (Odds Ratio 2,959; Konfidenzintervall 1,084-8,072; $P=0,034$), wohingegen der Wochentag (Wochenende/Feiertag vs. Werktag), der Rettungsdienststandort (in/außerhalb von Magdeburg) sowie Alter und Geschlecht des Patienten keine Rolle spielten. 209 Patienten (98,1%) der prähospitalen Apoplex/TIA-Patienten wurden in der ZNA mittels CEDIS als neurologisch klassifiziert, aber bei nur 86,4% dieser Patienten wurde eine Hauptdiagnose mit „neurologischer“ ICD10-Nummer gestellt.

Schlussfolgerungen: IVENA eHealth kommt bei rund 85% der Patienten mit der Prähospitaldiagnose eines akuten Apoplex/TIA zur Auswahl des UKMD als Zielkrankenhaus durch den Rettungsdienst zum Einsatz, abends/nachts erfolgt dies signifikant häufiger (93% der Fälle). Die prähospitale Einschätzung als Apoplex/TIA durch den Rettungsdienst wie auch die CEDIS-Klassifizierung dieser Patienten in der ZNA des UKMD durch nicht-ärztliches Personal als neurologisch trifft nach fachneurologischer Beurteilung nur in etwa 85% der Patienten zu, letztere ist auch unter Verwendung heutiger Klassifizierungssysteme unverzichtbar.

W-430

Zerebrale Manifestation eines Fettemboliesyndroms traumatischer Ätiologie – eine Fallpräsentation

Svenja Maschke¹, Tameem Alhammoud¹, Julia Kürten¹, Karsten Krüger², Bettina Schmitz¹

¹Vivantes Humboldt Klinikum, Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Vivantes Humboldt Klinikum, Institut für Radiologie und interventionelle Therapie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Das Fettemboliesyndrom (FES) tritt mit einer Inzidenz von 0,9-11% und einer Mortalität von 10% nach Röhrenknochen- oder Beckenfrakturen auf. Charakteristisch ist eine klinische Trias aus respiratorischer Verschlechterung, mukokutanen Petechien und Delir. Die Symptomatik tritt 12-72h nach dem Trauma auf. Die Pathophysiologie des FES ist nicht abschließend geklärt, das Auftreten zerebraler Ischämien ohne konkomitantes persistierendes Foramen ovale (PFO) wird auf eine humorale Begleitreaktion zurückgeführt. Es handelt sich um eine systemische Erkrankung. Es kann zu Blutbildveränderungen wie Anämie oder Thrombozytopenie kommen.

Fallbericht: Die Vorstellung des 19-jährigen Patienten erfolgte nach Marknagelung einer dislozierten Femurschaftfraktur (nach Motorradunfall) bei sekundär aufgetretenem deliranten Zustandsbild. Bei der initialen Präsentation in der Rettungsstelle sei der Patient wach und voll orientiert gewesen, ebenso unmittelbar postoperativ. Der Patient entwickelte zwei Tage postoperativ eine fluktuierende Vigilanz. Fremdanamnestic bestünde eine neue Harn- und Stuhlinkontinenz, zudem wurde ein transientes Absinken der rechten oberen Extremität beobachtet. Auf Grund mehrfacher hypoxischer Episoden (SpO₂-Abfälle bis 85%) am Vortag der Vorstellung erfolgte bereits ein CT Thorax, in dem Pulmonalembolien radiographisch nicht nachgewiesen werden konnten.

Klinisch-neurologischer Befund: GCS 14 (A3V5M6), orientiert zu Person/Situation, unscharf zu Ort/Zeit; Kognitiv verlangsamt, antwortet teildäquat, mehrfache Fehlhandlungen. Pronation der rechten oberen Extremität. Prüfung der rechten UE nicht möglich bei Z.n. OP. Sensibilität intakt.

Keine mukokutanen hämorrhagischen Effloreszenzen/Petechien.

Bildgebende Diagnostik: Die primäre Bildgebung mittels Polytrauma-CT zeigte keine intrakraniellen Traumafolgen oder Dissektion. In der notfallmäßig durchgeführten cMRT zeigten sich supratentoriell bilateral disseminierte Ischämien. Es fanden sich in der T2*w-Sequenz keine Blutungen, es bestand kein Anhalt für eine diffuse axonale Verletzung.

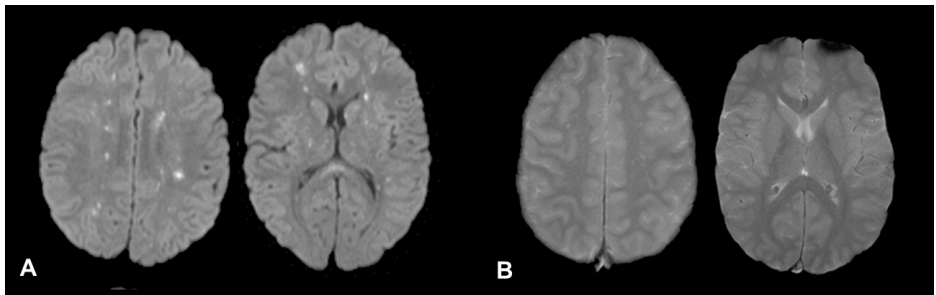


Abb. 1.: (A) ADC Diffusion - Supratentoriell disseminierte überwiegend subkortikale und periventriculäre Ischämien; (B) T2*w - Kein hämorrhagisches Korrelat.

Im Anschluss an das cMRT erfolgte die intensivmedizinische Verlegung. Der Patient erhielt auf Grund einer initial als postoperativ gewerteten Anämie (5,9 g/dl) bei zweizeitigem Hb-Abfall insgesamt 3 Erythrozytenkonzentrate mit suffizientem Ansprechen. Eine aktive femorale Blutung wurde CT-graphisch ausgeschlossen. Die Hämolyse-Parameter waren negativ.

Er konnte am Folgetag hämodynamisch stabil auf die Stroke-Unit zur telemetrischen Überwachung verlegt werden. Es zeigten sich keine weiteren Blutbildveränderungen. In einer transösophagealen Echokardiographie zeigte sich kein PFO. Innerhalb weniger Tage kam es zu einer klinischen Besserung mit Remission der Hypoxien. In der orientierenden neuropsychologischen Testung zeigten sich jedoch deutliche Defizite in der Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen (MOCA-Test 25/30, Word Fluency, Uhrentest 4 Pkt. nach Shulman), sodass eine neurologische Rehabilitation gebahnt wurde.

Schlussfolgerung: Neben der zeitnahen Diagnose ist eine engmaschige Überwachung maßgebend zur frühzeitigen Detektion sowohl eines malignen Hirnödems als auch eines akuten respiratorischen Versagens. Die primäre Therapie des FES besteht in der Einleitung supportiver Maßnahmen. Differentialdiagnostisch für das posttraumatische Delir kommen u. a. diffuse axonale Schädigungen, sekundär aufgetretene intrakranielle Blutungen, systemische (septische) Enzephalopathien sowie epileptische Anfälle in Betracht.

Gemäß Literatur ist in Bezug auf neurologische Defizite eine Restitutio ad integrum zu erwarten, es liegen jedoch nach aktuellem Stand keine longitudinalen Daten zum kognitiven Outcome vor.

W-459

Kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie nach neuroradiologischer Intervention- ein Fallbericht

María Teresa Cassiano¹, Philippe Sardag², Sascha Prothmann³, Holger Poppert¹

¹Helios Klinikum München West, Neurologie, München, Deutschland; ²München Klinik Harlaching, Neurologie, München, Deutschland; ³Helios Klinikum München West, Neuroradiologie, München, Deutschland

Hintergrund: Die kontrastmittelinduzierte Enzephalopathie (contrast-induced encephalopathy- 'CIE') ist eine seltene neurologische Komplikation, die während oder kurz nach der Verwendung eines jodhaltigen Kontrastmittels bei angiographischen Verfahren auftreten kann. Zu den klinischen Manifestationen gehören Sehstörungen, motorische und sensorische Defizite, Bewusstseinsstörungen und epileptische Anfälle.

Mit Hilfe bildgebender Verfahren, wie der Computertomographie (CT) und der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), kann die CIE von thromboembolischen Komplikationen wie Hirninfarkten und hämorrhagischen Komplikationen, wie intrazerebralen Blutungen (ICB) und Subarachnoidalblutungen (SAB), unterschieden werden.

Fallpräsentation: Die 53-jährige Patientin zeigte bei der Aufnahme donnerschlagartige Kopfschmerzen, Nackensteifigkeit und präkollaptische Symptomatik. Die neurologische Untersuchung zeigte einen Meningismus ohne fokale Defizite. Die Vitalparameter waren unauffällig. In der initialen Bildgebung durch cCT und CT-Angiographie ließ sich eine ausgedehnte Subarachnoidalblutung, verursacht durch ein rupturiertes Aneurysma der A. communicans anterior, nachweisen (Abb. 1).

Die Patientin unterzog sich einer Notfallangiographie zum stentgestützten Coiling des Aneurysmas (Abb. 2).

Aufgrund eines beginnenden Liquoraufstaus erfolgte die Anlage einer externen Ventrikeldrainage. Eine In-Stent-Thrombose machte eine Tirofiban-Therapie erforderlich.

Verlauf: Im weiteren Verlauf entwickelte die Patientin akut eine motorische Aphasie und im kurzen Verlauf rechtsseitige Hemiparese (Arm KG 2, Bein KG 3) fortschritt. Die native CT-Bildgebung ergab keinen wegweisenden Befund. In der ergänzenden CT-Angiographie wurde der Verdacht auf Vasospasmen im Bereich des M1-Astes der A. cerebri media links gestellt.

Es erfolgte eine technisch erfolgreiche intraarterielle Vasospasmyse mit 5 mg Nimodipin ohne Besserung der Beschwerden. In einem unmittelbar im Anschluss durchgeführten cMRT konnte eine ödematöse Veränderung im Anterior- und Mediastromgebiet links mit sehr ausgedehnter Diffusionsrestriktion ohne Absenkung des Diffusionskoeffizienten abgegrenzt werden (Abb. 3).

Bei Verdacht auf ein vasogenes Ödem, wurde diese als mögliche kontrastmittelassoziierte Enzephalopathie interpretiert, woraufhin eine Therapie mit Prednisolon 100 mg i.v. eingeleitet wurde. Die Patientin zeigte im kurzfristigen Verlauf eine deutliche Besserung der neurologischen Symptomatik. Nach fünf Tagen war die Hemiparese nahezu vollständig rückläufig und die Aphasie langsam regredient, sodass die Prednisolon-Therapie schrittweise reduziert werden konnte.

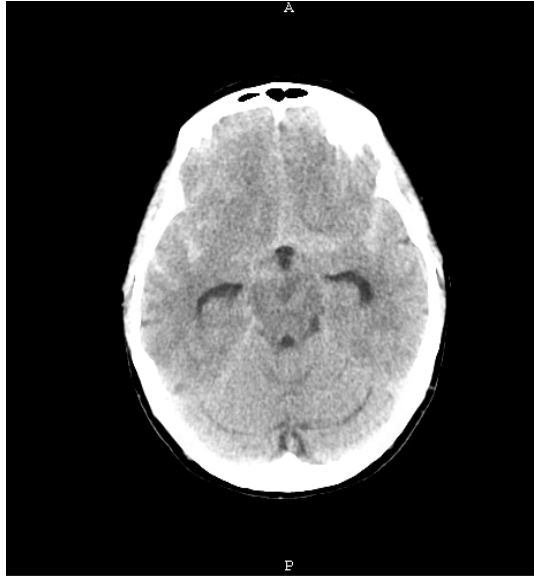


Abb. 1

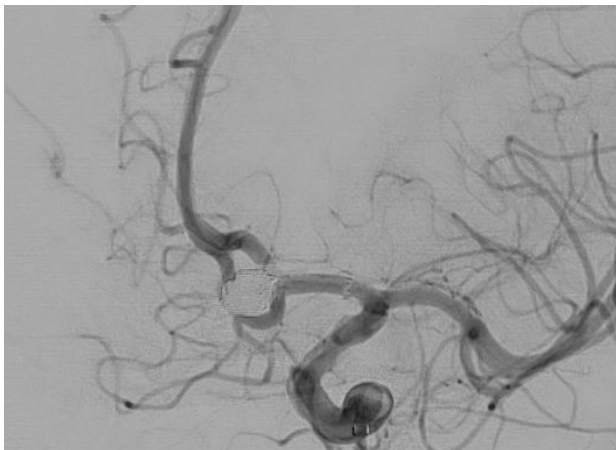


Abb2.

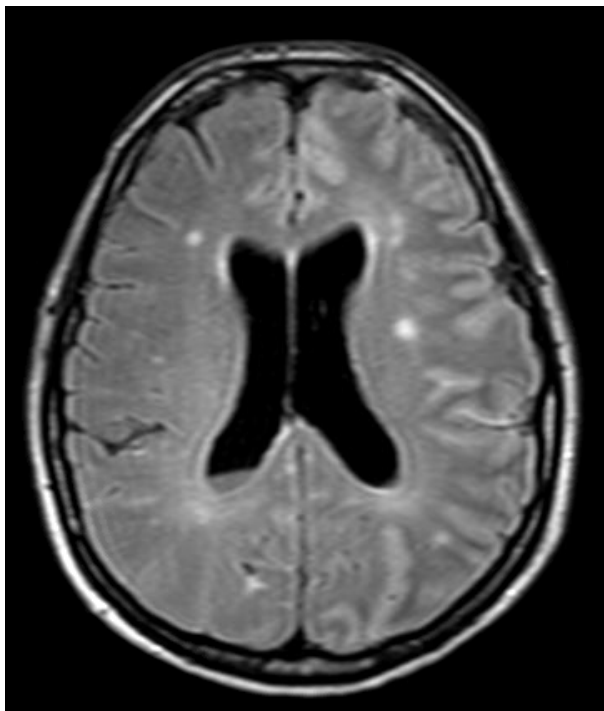


Abb. 3

Schlussfolgerungen: Die Kontrastmittel-Enzephalopathie ist eine seltene neurologische Komplikation, die nach der Anwendung von iodhaltigen Kontrastmitteln auftreten kann. Die genaue Inzidenz ist unklar, es wird jedoch vermutet, dass sie mit der ansteigenden Häufigkeit endovaskulärer Verfahren zunehmen könnte.

Ätiopathologisch werden eine Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke mit Eindringen von Kontrastmittel in das Parenchym, Hyperosmolarität und eine direkte neurotoxische Wirkung diskutiert.

Das MRT spielt eine wichtige Rolle zur Differenzialdiagnose von thromboembolischen und hämorrhagischen Komplikationen, die ebenfalls bei angiographischen Verfahren auftreten können.

Bezüglich der Behandlung gibt es derzeit keinen Konsens. In der Literatur wird der Einsatz von intravenösen Kortikosteroiden empfohlen, da Glucocorticoide die Entzündung und die Durchlässigkeit der Gefäße verringern können. In unserem Fall haben wir nach der klinischen Verschlechterung unter dem Verdacht auf „ultra early“ Vasospasmen ein erneutes CT mit Kontrastmittel durchgeführt, die sich jedoch nicht als Ursache der Symptomatik bestätigten. Diese erneute Kontrastmittelgabe im Rahmen der zweiten CT- und intraarteriellen Vasospasmodolyse dürfte zu einer weiteren Verschlechterung der Enzephalopathie beigetragen haben.

Dies beschreibt das diagnostische Dilemma, vor dem der Arzt beim Auftreten einer CIE steht. Entscheidend ist dabei die Ergänzung einer Magnetresonanztomographie zur Diagnosesicherung, ohne dabei erneut iodhaltiges Kontrastmittel einzusetzen und eine umgehende zielgerichtete Therapie einzuleiten.

W-518

Neurofilament Light-Chain zur Prognose der Hirnfunktion nach Herzstillstand und Reanimation

Constanze Czimmeck¹, Christoph Leithner¹, Christoph Ploner¹, Jens Nee², Martin Kenda¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Patient:innen nach Reanimation sind größtenteils initial komatös. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine frühe multimodale Beurteilung der neurologischen Prognose. Hierzu werden die Ergebnisse der klinischen Untersuchung, Bildgebung, Elektrophysiologie und Biomarker berücksichtigt. Als Biomarker wird in der DGN- und in der ERC/ESICM-Leitlinie die Neuronen-spezifische Enolase (NSE) im Serum empfohlen, welche bei einer sehr hohen Spezifität eine mäßige Sensitivität hat und durch Störfaktoren, wie z. B. Hämolyse im Rahmen einer ECMO-Therapie beeinflusst wird. Neuere Studien legen nahe, dass die Neurofilament light-chain (NFL)-Serumkonzentration mit einer hohen, der NSE möglicherweise überlegenen Spezifität und Sensitivität ein schlechtes neurologisches Outcome nach Reanimation vorhersagen kann und niedrige NFL-Serumkonzentrationen eine schwere hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) weitgehend ausschließen.

Ziel: Das Ziel unserer Arbeit ist es, die in den wenigen bisher publizierten Studien ermittelten Grenzwerte der Serum-NFL für eine neurologische Prognoseeinschätzung nach Reanimation in einem unabhängigen Kollektiv zu überprüfen.

Fragstellung: Kann eine Serum-NFL-Konzentration oberhalb eines Grenzwertes von 2.000 pg/ml ein schlechtes neurologisches Outcome nach Herzstillstand und Reanimation mit hoher Spezifität vorhersagen? Kann eine schwere HIE bei Serum-NFL-Konzentrationen unterhalb eines Grenzwertes von 55 pg/ml mit hoher Spezifität ausgeschlossen werden?

Methode: Retrospektive, monozentrische Analyse von Serum-NFL-Konzentrationen und neurologischen Outcomes nach Herzstillstand und Reanimation in einem prospektiv geführten Cardiac-Arrest-Register an einem Universitätsklinikum in Deutschland. Messung von Serum-NFL an Tag 3 nach Reanimation. Beurteilung des neurologischen Outcomes bei Krankenhausentlassung anhand des Cerebral Performance Category Scores (CPC): CPC 1 = keine/minimale Defizite, CPC 2 = moderate Defizite, CPC 3 = schwere Defizite, aber Kommunikation möglich, CPC 4 = Koma/Syndrom der reaktionslosen Wachheit, CPC 5 = Tod (gutes neurologisches Outcome CPC: 1-3, schlechtes neurologisches Outcome: CPC 4-5). Analyse der in Leitlinien empfohlenen statistischen Parameter der prognostischen Genauigkeit, insbesondere der Spezifität und Sensitivität für die Vorhersage eines schlechten neurologischen Outcomes mit 95%-Konfidenzintervallen.

Vorläufige Ergebnisse: Von Januar 2021 bis März 2023 wurden 114 Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation mit verfügbaren NFL-Serumkonzentrationen des dritten Tages nach Reanimation eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 61 Jahre, 21% der Patient:innen waren weiblich, 51 hatten ein gutes, 63 ein schlechtes neurologisches Outcome, von welchen 55 noch im Krankenhaus verstarben. Der mediane NFL-Wert lag bei Patient:innen mit einem guten neurologischem Outcome bei 69 pg/ml und bei Patient:innen mit einem schlechten neurologischen Outcome bei 3180 pg/ml. Bei einem NFL-Grenzwert von 2.000 pg/ml für ein schlechtes neurologisches Outcome lag die Sensitivität bei 60% (95%-KI: 48-71%) und die Spezifität bei 100% (95%-KI: 93-100).

Unterhalb eines Grenzwertes von 55 pg/ml NFL im Serum hatten alle Patient:innen ein gutes neurologisches Outcome (Sensitivität 45%, 95%-KI: 32-59 und Spezifität 100%, 95%-KI: 94-100%).

Schlussfolgerungen: Unsere Daten bestätigen an einem unabhängigen Kollektiv die wenigen bisherigen Ergebnisse zur Serum-NFL als sehr guten Biomarker nach Herzstillstand und Reanimation. Hohe NFL-Serumkonzentrationen (>2.000 pg/ml) sagen ein schlechtes neurologisches Outcome mit hoher Spezifität vorher, niedrige Konzentrationen (<55 pg/ml) schließen eine sehr schwere HIE weitgehend aus.

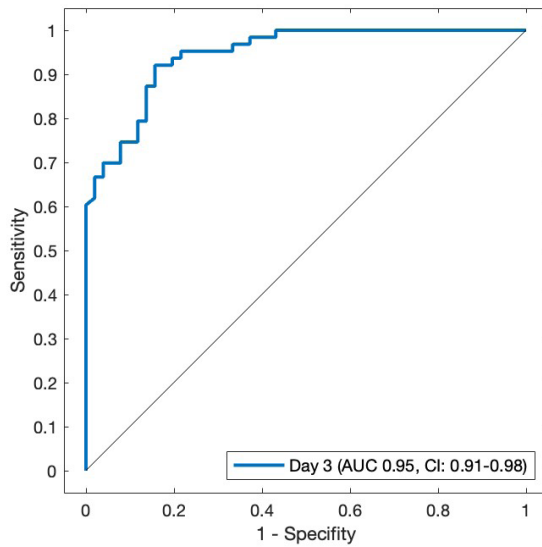


Abb. 1: ROC-Kurve für das Verhältnis zwischen Neurofilament light-chain (NFL) Serumkonzentration und einem schlechten neurologischen Outcome.

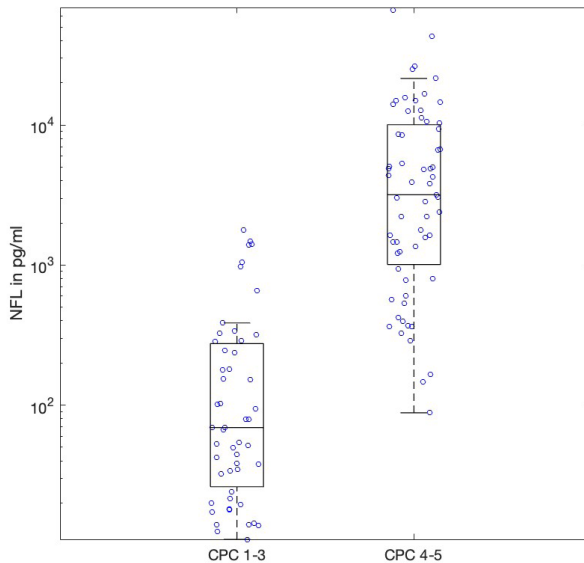


Abb. 2: Scatter- and Box-Plot der Neurofilament light-chain (NFL) Serumkonzentration drei Tage nach Reanimation und des neurologischen Outcomes (CPC-Score).

W-558

Case-Report: Autoimmunenzephalitis mit Anti-Recoverin-Antikörpern ohne Malignomnachweis

Barbora Bircak Kuchtova¹, Anne Gunkel¹, Dirk Brämer¹, Christian Geis¹, Albrecht Günther¹

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland

Hintergrund: Recoverin ist ein calciumbindendes Protein, das in den Stäbchenzellen der Netzhaut, aber auch in der Glandula pinealis, nachgewiesen wurde und an der Fototransduktion beteiligt ist. Anti-Recoverin-Antikörper finden sich typischerweise bei der Karzinom-assoziierten Retinopathie. Allerdings, wurden sie auch in anderen neurologischen Krankheiten ohne Beteiligung der Retina berichtet, wie z. B. zerebellären Syndromen, Gedächtnisstörung und bei einigen Patienten mit Autoimmunenzephalitis.

Fall: Wir berichten den Fall einer 41-jährigen Patientin, die sich in einer externen Klinik mit progredienten neurokognitiven Defiziten und einer unspezifischen Verschlechterung des Allgemeinzustands vorgestellt hat. Bei linksfazialen Myoklonien, dystonen Bewegungen des rechten Arms und wechselnder Vigilanz sowie V.a. epileptische Potenziale im EEG trotz Kombinationstherapie mit drei Antiepileptika wurde der V.a. einen nonkonvulsiven Status epilepticus gestellt. Hierfür sprach auch die MR-morphologisch nachweisbare Signalerhöhung beider Hippocampi. Es erfolgte eine Narkose und die Verlegung in unsere Klinik. Trotz tiefer Sedierung mit kontrollierter Beatmung imponierten weiterhin starke spontane - aber auch taktil auslösbare, linksseitige, faziale Myoklonien. Sowohl die toxikologische Untersuchung, als auch die PET-CT-Bildgebung erbrachten keinen wegweisenden Befund.

Liquordiagnostisch zeigte sich keine Zellzahl- oder Gesamtproteinerhöhung. Zu diesem Zeitpunkt gelang kein Nachweis von Autoimmunenzephalitis-Antikörpern und auch die umfassende Erregediagnostik hatte keine Ursache der Symptomatik ergeben. Ein kontinuierliches EEG-Monitoring wurde etabliert und die Patientin anfallssuppressiv behandelt. Pragmatisch entschieden wir uns zur Durchführung von fünf Zyklen Plasmapherese. MR-morphologisch war weiterhin eine FLAIR-Signalsteigerung sichtbar. Im Verlauf sahen wir unter Sedierungsreduktion keine Zeichen eines nonkonvulsiven Status epilepticus. Es fiel ein positives Protein 14-3-3 auf und bei Myoklonien hatten wir zwischenzeitlich den V.a. eine Creutzfeld-Jacob-Krankheit, welche sich mittels RT-QuIC nicht bestätigte.

Aufgrund der unklaren Ätiologie erfolgte durch die Kolleg*innen der Neurochirurgie eine Biopsie des rechten Hippocampus, der Befund zeigte eine reaktive Astroglie. Im EEG sahen wir weiterhin keine epilepsietypischen Potenziale. Eine a.e. beatmungsassoziierte Pneumonie komplizierte den Verlauf. Aufgrund des prolongierten Weanings mit anhaltenden fazialen Myoklonien unter Sedierungsreduktion entschieden wir uns zur perkutanen Dilatationstracheotomie und zu einer PEG-Anlage. Weiterhin kam es zu einer komplikativen medikamentösen Leberschädigung, woraufhin die anfallsuppressive Medikation reduziert wurde. In der erneuten und erweiterten Liquor- und Labordiagnostik konnten Anti-Recoverin-Antikörper nachgewiesen werden.

Aufgrund der Assoziation mit Tumorerkrankungen, insbesondere SCLC und gynäkologischen Tumoren, erfolgte ein erneutes PET-CT, weiterhin ohne auffälligen Befund. Unter der Verdachtsdiagnose einer Autoimmunenzephalitis mit Anti-Recoverin-Antikörpern entschieden uns zu einem Therapieversuch mit 1g Methylprednisolon über 5 Tage mit Ausschleichschema. In der folgenden cMRT-Verlaufskontrolle war eine regrediente Signalalteration der Hippocampi sichtbar. Wir begannen eine Therapie mit Rituximab. Im weiteren Verlauf wurde die Patientin wieder vollständig wach, zeigte aber weiterhin intermittierende Myoklonien im Bereich des N. facialis links. Hier entschieden wir uns aufgrund der Regredienz und wenigen subjektiven Beschwerden gegen eine symptomatische Therapie.

Schlussfolgerungen: Im Kleinhirn von Ratten wurden Recoverin-like-Protein-bindende-Antikörper gefunden. Eine Reaktivität von Anti-Recoverin-Antikörpern mit humanem Gehirnparenchym ist denkbar. Möglicherweise führt bei hoher Sequenzhomologie auch eine Kreuzreaktivität der Antikörper mit anderen Neuron-spezifischen Calcium-bindenden Proteinen zu einer neuronalen Pathologie. Bei V.a. einer Autoimmunenzephalitis mit unauffälligen antineuronalen Antikörpern in der Routinediagnostik lohnt sich eine erweiterte Antikörper-Diagnostik. Allerdings ist das Bindungsepitop noch nicht bekannt und die Wertigkeit und krankheitsspezifische Rolle von Anti-Recoverin Antikörpern ist derzeit noch unklar.

Das Register zur Prognose akut-symptomatischer epileptischer Anfälle (PROSA-Register): Die 3-Jahres-Daten

Julia Herzig-Nichtweiß¹, Hannah Traben², Lisa Langenbruch³, Felix Kohle⁴, Johann Pelz⁵, Piergiorgio Lochner⁶, Matthias Wittstock⁷, Albrecht Günther⁸, Angelika Alonso⁹, Marko Blickhan¹⁰, Silvia Schönenberger¹¹, Sascha Berning³, Michael P. Malter¹², Annkatrin Müller⁵, Frauke Röhl⁶, Waldemar Gubarev⁷, Kai Michael Schubert¹³, Marian Galovic¹³, Martin Holtkamp¹, Farid Salih¹, Bernd Vorderwülbecke¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland; ³Klinikum Osnabrück, Klinik für Neurologie, Osnabrück, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Neurologie, Homburg, Deutschland; ⁷Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Neurologie, Rostock, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ⁹Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Neurologie, Mannheim; ¹⁰Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neurologie, Freiburg, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Neurologie, Heidelberg, Deutschland; ¹²HJK Erkelenz, Klinik für Neurologie, Erkelenz, Deutschland; ¹³Universitätsspital Zürich, Klinik für Neurologie, Zürich, Schweiz

Hintergrund: Akut-symptomatische epileptische Erstanfälle bergen ein niedrigeres Risiko unprovoked Rezidivanfälle als unprovoked Erstanfälle und sind daher nicht mit einer Epilepsie zu verwechseln. In früheren, retrospektiven Studien liegt das Risiko unprovoked Rezidivanfälle nach akut-symptomatischem Erstanfall bei <20% (Hesdorffer et al. 2009 Epilepsia). Aktuelle Leitlinien empfehlen deshalb eine allenfalls kurzfristige anfallssuppressive Therapie nach akut-symptomatischem Anfall.

Ziele: Nach akut-symptomatischem epileptischen Erstanfall soll das Risiko unprovoked Rezidivanfälle prospektiv erfasst werden. Zudem soll die Einnahme von Anfallssuppressiva berücksichtigt werden.

Methoden: Das PROSA-Register ist eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie und wird im IGNITE!-Forschungsnetzwerk (Initiative of German Neuro-Intensive Trial Engagement) der Deutschen Gesellschaft für Neurointensiv- und -Notfallmedizin (DGN) durchgeführt. Eingeschlossen wurden volljährige Personen mit akut-symptomatischem Erstanfall, sofern kein Status epilepticus vorlag. Die Teilnehmenden werden über drei Jahre telefonisch oder postalisch nachbefragt. Primärer Endpunkt ist das Auftreten eines unprovoked Rezidivanfalls. Die Studie ist im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00017811); die Ergebnisse der ersten 12 Monate Nachbeobachtung wurden bereits publiziert (Herzig-Nichtweiß et al. 2023 Ann Intensive Care).

Ergebnisse: Bis Juli 2021 wurden 141 Personen eingeschlossen, davon 122 mit strukturell bedingtem akut-symptomatischen Erstanfall. Letztere haben nach aktuellem Stand (März 2024) ein kumulatives 3-Jahres-Risiko unprovoked Anfallsrezidive von 18% (10%-26%). 60% dieser Anfälle traten unter anfallssuppressiver Therapie auf. Erhöhte Risiken unprovoked Rezidivanfälle zeichnen sich bei strukturellem Hirnschaden durch ZNS-Infektion (n=14; kumulatives 3-Jahres-Risiko: 31,6% (5,9%-57,3%); p=0,10) sowie durch intrazerebrale Blutung (n=19; kumulatives 3-Jahres-Risiko: 38,8% (11,4%-66,2%); p=0,09) im Vergleich zu anderweitig hervorgerufener struktureller Hirnschädigung (n=89; kumulatives 3-Jahres-Risiko: 11,2% (3,8%-18,6%)) ab. Keine der 19 Personen mit nicht-strukturell bedingtem akut-symptomatischen Erstanfall hatte ein unprovoked Anfallsrezidiv (p<0,05). Bis zum DGN-Kongress wird die prospektive Nachbeobachtung über 3 Jahre abgeschlossen sein.

Schlussfolgerungen: Das Risiko eines unprovoked Rezidivanfalls nach einem erstmaligen akut-symptomatischen Anfall ist gering und wird durch anfallssuppressive Medikation scheinbar nicht relevant beeinflusst. In Übereinstimmung mit aktuellen Leitlinien ist eine langfristige medikamentöse Anfallsprophylaxe nach akut-symptomatischen Anfällen demnach in den meisten Fällen nicht indiziert. Konstellationen mit individuell hohem Risiko unprovoked Anfallsrezidive sollten aber berücksichtigt werden.

W-593

Qualitätssicherung der Diagnostik des Irreversiblen Hirnfunktionsausfalls

Dirk Brämer¹, Anne Gunkel¹, Christian Geis¹, Martin Brauer¹, Claus Doerfel¹, Albrecht Günther¹

¹Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Hintergrund: Die Diagnostik des Irreversiblen Hirnfunktionsausfalls (IHA) ist eine wichtige Aufgabe im Bereich der neurologischen Intensivmedizin. Sie ist geregelt durch die Richtlinie gemäß § 16 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 TPG für die Regeln zur Feststellung des Todes nach § 3 Abs. 1 S. 1 Nr. 2 TPG und die Verfahrensregeln zur Feststellung des endgültigen, nicht behebbaren Ausfalls der Gesamtfunktion des Großhirns, des Kleinhirns und des Hirnstamms nach § 3 Abs. 2 Nr. 2 TPG. Die Diagnostik fordert von den Untersuchern Erfahrung, sowohl mit den Krankheitsbildern, als auch mit der Diagnostik an sich. Am Universitätsklinikum Jena haben wir eine Qualitätssicherung der durchgeführten Diagnostiken etabliert.

Methodik: Anhand der Protokolle der IHA und der Patientenakte wird kontinuierlich retrospektiv jede durchgeführte Diagnostik ausgewertet. Hierfür werden die Bögen auf Vollständigkeit, Dokumentationsfehler und inhaltliche Richtigkeit geprüft.

Folgende Fragestellungen sollen während der Kontrolle beantwortet werden:

Erfüllten die Untersucher die erforderlichen Voraussetzungen?

Wurden die Diagnose und der Ereigniszeitpunkt richtig erfasst?

Stimmt die Einschätzung zur Art der Hirnschädigung?

Sind die Voraussetzungen zur Diagnostik erfüllt?

Wurde die klinische Untersuchung vollständig dokumentiert?

Wurden die CO₂-Grenzen (speziell auch die Temperaturkorrektur) eingehalten?

Wurde der Abschluss der klinischen Untersuchung richtig dokumentiert?

Wurde die Wartezeit richtig festgelegt?

Wurde die Zusatzdiagnostik richtig gewählt?

Wurde die Diagnostik richtig dokumentiert?

Wurden die Protokollbögen richtig abgeschlossen?

Stimmen die dokumentierten Zeiten?

Ergebnisse: Aus den Jahren 2015-2023 wurden 141 IHA-Diagnostik-Protokolle des Universitätsklinikums Jena ausgewertet. In 22 % der Bögen finden sich Ausfüllfehler (Fehler des Datums, Unterschrift an der falschen Stelle, Ankreuzfelder vergessen auszufüllen). In 1% wurde der untere Grenzwert des CO₂-Ausgangswertes nicht eingehalten. Bei keinem Protokoll fiel ein Fehler auf, der Zweifel am Vorliegen des IHA aufkommen lässt. Unter den neuen Protokollbögen nach der aktuellen Fortschreibung der Richtlinie von 2022 ist ein leichter Rückgang der Fehlerrate zu verzeichnen.

Die Ergebnisse werden innerhalb des Transplantationsbeauftragten-Teams des Klinikums in den regelmäßigen Treffen mit den Kollegen der Deutschen Stiftung Organspende (DSO) vorgestellt. Es werden jährliche Statistiken erstellt. Zudem werden auf der Basis der Auswertungen Schulungen der Intensivmediziner am Universitätsklinikum curricular durchgeführt.

Zusammenfassung: Wir halten das Tool der retrospektiven Kontrolle der durchgeführten IHA-Diagnostiken für einen wichtigen Kontrollmechanismus einer hoch qualitativen Diagnostik, die über jeden Zweifel erhaben sein sollte. Es steht weder im Konkurrenz, noch interagiert es mit dem Tool DSO-TransplantCheck. Die Implementierung der Auswertungen und die folgenden Schulungen erhöhen das interdisziplinäre Verständnis und die Sicherheit im Umgang mit der Diagnostik.

Ähnliche Tools wurden an einigen Kliniken in Deutschland bereits etabliert. Innerhalb der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und Notfallmedizin e.V. (DGNI) wird eine flächendeckende Qualitätssicherung auf der Basis solcher Tools diskutiert.

Post Intensive Care Syndrom (PICS) in der Neurorehabilitation: Sensibilitätsstörungen und Schmerzen im Krankheitsverlauf

Marion Egger¹, Melanie Finsterhölzl¹, Franziska Wippenbeck¹, Jeannine Bergmann¹, Klaus Jahn^{1,2}

¹Schön Klinik Bad Aibling, Neurologie, Bad Aibling, Deutschland; ²LMU München, Klinikum der Universität, Deutsches Schwindel und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland

Hintergrund: Nach einer längeren Behandlung auf Intensivstation leiden Personen häufig unter physischen, psychischen und kognitiven Einschränkungen, welche als Post-Intensive-Care-Syndrome (PICS) zusammengefasst werden. Auch Schmerzen treten häufig im Rahmen von PICS auf. (1) Zudem kann der Intensivaufenthalt zu einer Schädigung von Nerven und Muskeln führen (Critical Illness Polyneuropathie und Myopathie), welche neben ihrem Hauptsymptom der Muskelschwäche häufig mit Sensibilitätsstörungen einhergehen. (2)

Ziel: Dokumentation von Schmerzen und Sensibilitätsstörungen im prospektiven Verlauf der Neurorehabilitation bei Intensivüberlebenden.

Methoden: Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie CINAMOPS (3), in welche Patienten nach mindestens fünftägiger invasiver Beatmung eingeschlossen wurden. Neben verschiedenen anderen Assessments, wurden die subjektiven Schmerzen und Sensibilitätsstörungen der Patienten bei Aufnahme und Entlassung aus der Neurorehabilitation erfasst. Mehrfachnennungen waren dabei möglich.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 250 Patienten (62±14 Jahre, 34% Frauen, Median 55 Tage auf Intensivstation, Median 65 Tage Rehabilitation) eingeschlossen, wobei elf Personen im Studienverlauf starben. Bei Studienaufnahme gaben 57% (143/249) der Teilnehmer Schmerzen an. Diese waren am häufigsten an den Schultergelenken (25%), der Lendenwirbelsäule (14%), den Füßen (11%), dem Nacken (10%) und den Kniegelenken (9%) lokalisiert. Ebenfalls 57% (141/249) der Personen gaben Sensibilitätsstörungen an. Diese wurden am häufigsten an den Füßen / Fußsohlen / Zehen (58%), den Fingern / Fingerspitzen (27%), den Oberschenkeln (16%) und den Händen (16%) angegeben. Die Sensibilitätsstörungen wurden dabei meist als taub (54%), kribbelnd (28%) oder pelzig (16%) beschrieben. Zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Rehabilitation gaben immer noch 57% der Teilnehmer (126/221) Schmerzen an. Am häufigsten waren hierbei erneut die Schultergelenke (30%) und die Lendenwirbelsäule (23%) betroffen. Des Weiteren wurden die Kniegelenke (15%), Hüftgelenke (13%) und die Füße (9%) genannt. Der Prozentsatz an Sensibilitätsstörungen (62% (136/221)) war bei Entlassung etwas höher als bei Studienaufnahme. Am häufigsten waren diese wieder an den Füßen / Fußsohlen / Zehen (54%) lokalisiert. Des Weiteren wurden die Finger / Fingerspitzen (23%), Hände (20%) und Oberschenkel (16%) wiederholt genannt und meist als taub (62%), kribbelnd (22%) und pelzig (18%) beschrieben.

Schlussfolgerungen: Schmerzen und Sensibilitätsstörungen traten in mehr als der Hälfte der Intensivüberlebenden auf und sie verbesserten sich nicht über den Zeitverlauf der durchschnittlich zweimonatigen Rehabilitation. Besonders häufig wurden Schmerzen an den Schultergelenken und Sensibilitätsstörungen an den Füßen genannt. In zukünftigen Studien sollten negative Einflüsse der Intensivbehandlung (z. B. Medikamente und Lagerungen) sowie therapeutische Ansätze zur effektiven Symptomminderung genauer evaluiert werden.

Literatur:

1. Hiser SL, Fatima A, Ali M, Needham DM. Post-intensive care syndrome (PICS): recent updates. *Journal of intensive care.* 2023;11(1): 2.
2. Senger D, Erbguth F. Critical illness myopathy and polyneuropathy. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin.* 2017;112(7): 589-96.
3. Bergmann J, Egger M, Müller F, Jahn K. Outcome, predictors and longitudinal trajectories of subjects with critical illness polyneuropathy and myopathy (CINAMOPS): study protocol of an observational cohort study in a clinical and post-clinical setting. *BMJ open.* 2024; in press.

W-604

Prognose akut-symptomatischer epileptischer Anfälle in der Neurochirurgie (PROSA-NC): Studienprotokoll und erste Ergebnisse

Julia Herzig-Nichtweiß¹, Carmen Wennmacher², Lisa Langenbruch³, Matthias Wittstock⁴, Alexander Younsi⁵, Felix Kohle⁶, Konstantinos Dimitriadis⁷, Albrecht Günther⁸, Farid Salih⁹, Bernd Vorderwülbecke⁹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland;

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland; ³Klinikum

Osnabrück, Klinik für Neurologie, Osnabrück, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Neurologie, Rostock,

Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Heidelberg, Neurochirurgische Klinik, Heidelberg, Deutschland; ⁶Universitätsklinik

Köln, Klinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ⁷LMU Klinikum München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München,

Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland; ⁹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit

experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Akut-symptomatische epileptische Anfälle sind eine häufige Komplikation von Schädel-Hirn-Traumata, Subduralhämatomen oder intrakraniellen Operationen. Laut früheren, retrospektiven Studien liegt das Risiko unprovozierter Rezidivanfälle bei <20% (Hesdorffer et al. 2009 Epilepsia). In einer aktuellen prospektiven Studie (Register zur Prognose akut-symptomatischer Anfälle, PROSA-Register) waren neurochirurgische Konstellationen unterrepräsentiert (Herzig-Nichtweiß et al. 2023 Ann Intensive Care).

Ziele: Nach akut-symptomatischem epileptischen Erstanfall bei Schädel-Hirn-Trauma, Subduralhämatom und/oder intrakranieller Chirurgie soll das Risiko unprovozierter Rezidivanfälle über 5 Jahre prospektiv erfasst werden. Zudem sollen die Einnahme von Anfallssuppressiva berücksichtigt und Risikofaktoren für unprovozierte Rezidivanfälle erfasst werden.

Methoden: PROSA-NC ist eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie und wird im IGNITEI-Forschungsnetzwerk (Initiative of German Neuro-Intensive Trial Engagement) der Deutschen Gesellschaft für NeuroIntensiv- und -Notfallmedizin (DGN) durchgeführt. Eingeschlossen werden 120 volljährige Personen mit akut-symptomatischem Erstanfall bei Schädel-Hirn-Trauma, Subduralhämatom mit frischen Blutanteilen und/oder intrakranieller Chirurgie, sofern kein Status epilepticus vorlag. Die Teilnehmenden werden über fünf Jahre telefonisch oder postalisch nachbefragt. Primärer Endpunkt ist das Auftreten eines unprovozierten epileptischen Rezidivanfalls. Die Studie wurde prospektiv im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (DRKS00032119).

Ergebnisse: Seit September 2023 wurden bisher (Stand: 1. April 2024) 17 Personen eingeschlossen, davon hatte bislang eine Person einen unprovozierten Rezidivanfall innerhalb von 3 Monaten nach Erstanfall. Bis zum DGN-Kongress wird mit mindestens 30 weiteren Einschlüssen gerechnet. Mindestens 3 Teilnehmende werden über 12 Monate nachbeobachtet sein, und ca. 15 weitere über 6 Monate. Zum DGN-Kongress werden die aktuellen Kaplan-Meier-Schätzer zum kumulativen Risiko unprovozierter Anfallsrezidive präsentiert werden.

Schlussfolgerungen: Das kumulative Risiko unprovozierter Rezidivanfälle wird die Evidenz zu Indikation und Dauer anfallssuppressiver medikamentöser Therapien nach akut-symptomatischem Erstanfall in der Neurochirurgie stärken.

W-612

Die CT-Angiographie zur IHA-Feststellung bei VA-ECMO-Patient*innen: eine multizentrische retrospektive Analyse

Farid Salih¹, Luca Fischer¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

Background: Brain death (BD) determination is challenging in patients treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO).

Objective: Here we analyse the feasibility of CT-angiography to confirm cerebral circulatory arrest in VA-ECMO patients.

Question: Is CT-angiography feasible to complete BD determination in VA-ECMO patients?

Methods: This ongoing multicenter, retrospective study investigates the feasibility and sensitivity of CT-angiography in VA-ECMO patients who were introduced for BD determination between 2016 and 2022.

Results: To date, 21 patients were identified and included in the study. In 19 patients CT-angiography was performed according to the German guideline protocol. Furthermore, in 14 out of 19 patients CT-angiography confirmed cerebral circulatory arrest (sensitivity 73.7%).

Conclusions: The preliminary data of this study suggests that CT-angiography might be a safe tool to complete BD diagnostics in VA-ECMO patients.

Bewegungsstörungen

I-11

Concept and Baseline Characteristics of the PLUTO Study: Disease progression in Patients with Parkinson's disease uncontrolled on oral medication – a prospective, multicenter, observational study to assess health related quality of life over 24 months in Germany

Arnfin Bergmann¹, Christian Kaufmann², Carsten Holland², Nadine Brehm²

¹NeuroTransData GmbH, Neuburg, Deutschland; ²AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland

Background: Parkinson's disease (PD) management often involves prolonged oral therapy with numerous attempts of optimization, potentially delaying the introduction of device-aided therapies (DATs) which could otherwise enhance patient quality of life. Early identification of patients inadequately controlled on oral medications is crucial for improving outcomes. The MANAGE PD web-based application offers a standardized method for this identification process, identifying patients who might benefit from a regimen adjustment or DATs. MANAGE PD consists of two sections, evaluating the frequency and severity of PD-related motor, non-motor, and functional symptoms across 10 domains.

Following completion of the questionnaire, within each section, patients can be distributed into 3 categories¹, 1, 2, and 3. Patients in category 1 are well controlled on the current treatment regimen, Patients in category 2 may not be controlled on the current treatment regimen but additional benefits may be obtained from further optimization of oral treatment. Patients in category 3 may not be controlled on the current treatment regimen and may benefit from a device aided therapy.

Objectives: The PLUTO study, is a prospective, multicenter, observational study conducted over 24 months in Germany within the NeuroTransData (NTD) network of neurologists. It aims to assess the impact of timely initiation of DATs on quality of life and motor symptom progression in PD patients inadequately controlled on oral therapies as identified by MANAGE PD categories 2 and 3.

Methods: The study's primary objective is to evaluate the change in quality of life from baseline to month 24 using the PDQ-8 questionnaire. Secondary objectives include assessing demographic, social, and clinical characteristics at baseline; modifications in PD treatment; changes in quality of life at month 12; alterations in daily living activities and sleep quality; and clinical symptoms and disability progression.

Additionally, the study will document the transition rate from MANAGE PD category 2 to 3, patient satisfaction with treatment, and explore differences in quality of life and daily activities between patients undergoing DAT and those continuing with oral therapy.

Results: Parkinson Patients included in this observational study have a medium age of 73,5 years, 63% are male and 37% are female. Among the 249/258 Patients included so far, 52% are identified as MANAGE PD category 2 and 37% are identified as MANAGE PD category 3. At the moment further analysis is being conducted.

Conclusions: The PLUTO study aims to highlight the importance of early identification and timely intervention with DATs for PD patients not well-controlled on oral medication. By documenting the progression of disease symptoms and changes in quality of life, this study seeks to underscore the potential benefits of DATs and the role of digital tools in optimizing PD management.

W-30

Eine randomisierte, Wartelisten-kontrollierte, pragmatische Studie zur multidisziplinären Komplextherapie der Parkinson-Krankheit (ProACT): Studienprotokoll und aktueller Stand

Raphael Scherbaum¹, Erika Hinrichs¹, Annika Horstmann¹, Jennifer Schmidt-Fleischer¹, Julien Stein, B.Sc.², Johanna Geritz³, Julius Welzel³, Eun Hae Kwon¹, Judith Oppermann¹, Vera Tschentscher¹, Annika Mattukat, M.Sc.¹, Siegfried Muhlack¹, Simon Faissner¹, Clint Hansen³, Konstanze Winkelhofer⁴, Ralf Gold¹, Walter Maetzel³, Nina Timmesfeld⁵, Lars Tönges¹

¹Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ²Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ³Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; ⁴Ruhr-Universität Bochum, Institut für Biochemie und Pathobiochemie, Abteilung für Molekulare Zellbiologie, Bochum, Deutschland; ⁵Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Krankheitsspezifische, multidisziplinäre, stationäre Interventionen sind mit einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der Alltagsfunktionen sowie der motorischen und nicht-motorischen Symptome von Parkinson-Erkrankten assoziiert. In Deutschland führen mehr als 200 Krankenhäuser eine multidisziplinäre, stationäre Parkinson-Komplextherapie (PKT) durch. Obwohl diese weit verbreitet ist und zunehmend angewendet wird, wurde sie bisher nicht in randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) untersucht.

Ziele: Beschreibung (1) der Wirksamkeit der PKT bei Parkinson-Erkrankten im Vergleich zur regulären ambulanten Behandlung, (2) der Prädiktoren für eine positive oder fehlende Wirkung und (3) von Aspekten der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen.

Methodik: Es handelt sich um eine pragmatische, monozentrische, 1:1-randomisierte, offene, parallele, Wartelisten-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der zweiwöchigen PKT im Vergleich zur regulären ambulanten Versorgung. 114 Teilnehmer:innen mit Parkinson-Krankheit und einem Krankheitsstadium nach Hoehn und Yahr < 5 werden in die Studie aufgenommen. Die Interventionsgruppe erhält eine PKT vier Wochen nach Baseline (T0). Diese umfasst pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapien für mindestens 7,5 Stunden pro Woche (z. B. Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie). Die Kontrollgruppe erhält einen PKT-Termin nach Studienabschluss (T4) und wird während der 6-monatigen Studiendauer regulär ambulant versorgt. Die Untersuchungen werden zu Beginn der Studie (T0) und bei vier Nachuntersuchungen (T1 bis T4), 4, 6, 12 bzw. 24 Wochen nach T0 durchgeführt (s. Abb. 1). Der primäre Endpunkt ist die mittlere Veränderung der Lebensqualität (PDQ-39) bei T2 im Vergleich zu T0. Zu den sekundären Endpunkten gehören motorische und nicht-motorische Symptome, Belastung der Angehörigen, Kosten und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen. Explorative Endpunkte umfassen alltagsnahe, digitale Biomarker der Mobilität unter supervidierten und nicht supervidierten Messbedingungen sowie entzündungsassoziierte Laborparameter, Neurotrophine und Neurodegenerationsmarker. Es werden deskriptive und inferentielle Statistiken einschließlich linearer Modelle und maschinellen Lernens angewendet.

Ergebnisse: Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission (23-7828) genehmigt, ist im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS00032619) eingetragen und wird durch das InnovationsFoRUM aus dem Sonderhochschulvertrag 2022-2025 des Landes Nordrhein-Westfalen gefördert (IF-019-22). Der erste Studienteilnehmer wurde im September 2023 eingeschlossen. Gemäß dem Stand Ende August 2024 befinden sich 8 Personen im Screening, randomisiert wurden bisher 53 von 114 geplanten Personen und 23 Personen haben die sechsmonatige Studienteilnahme inzwischen abgeschlossen (s. Abb. 2). Hinsichtlich der Projektmeilensteine wird die letzte Randomisierung („Last Patient First Visit“, LPFV) voraussichtlich im Oktober 2025 durchgeführt, während die Hälfte der Stichprobenzielgröße (N/2) Anfang September 2024 randomisiert sein wird. Die letzte Studienvisite des/der letzten Teilnehmer:in (Last Patient Last Visit, LPLV) ist für April 2026 vorgesehen.

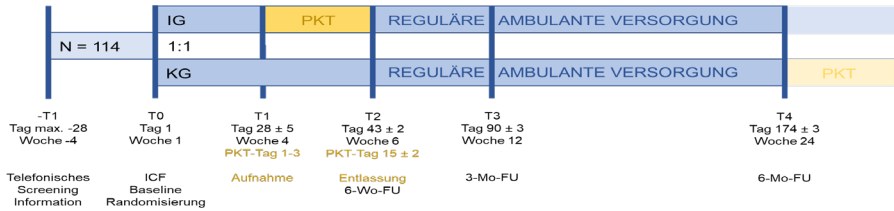


Abbildung 1: Studiendesign; IG Interventionsgruppe, KG Kontrollgruppe, PKT Parkinson-Komplextherapie

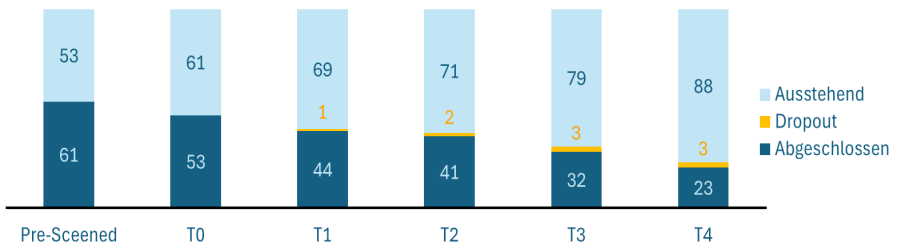


Abbildung 2: Rekrutierungsstand Ende August 2024

Schlussfolgerung: Dies ist die erste RCT zur multidisziplinären, stationären Parkinson-Komplextherapie, die in Deutschland weit verbreitet ist. Das Wissen über die kurz- und langfristigen Effekte der Intervention und eine detaillierte Beschreibung der Zielgruppe können zukünftige gesundheitsbezogene Entscheidungen auf individueller und öffentlicher Ebene beeinflussen.

Opicapone as adjunctive to levodopa-treated Parkinson's disease patients without motor complications: preliminary data from the EPSILON Study

Joaquim Ferreira¹, Olivier Rascol², Fabrizio Stocchi³, Angelo Antonini⁴, Joana Moreira⁵, Guillermo Castilla⁵, Jose Rocha⁵, Jörg Holenz⁵, Michael Kemmer⁶, Rahel Lewin⁷, Werner Poewe⁸

¹Faculty of Medicine, University of Lisbon, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Lisbon, Portugal;

²University of Toulouse, Department of Neurosciences and Clinical Pharmacology, Toulouse, France; ³IRCCS San Raffaele Pisana, Department of Neurology, Rome, Italy; ⁴University of Padova, Department of Neurosciences, Padova, Italy;

⁵BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal; ⁶Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Deutschland; ⁷Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Deutschland; ⁸Medical University of Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck, Österreich

Introduction: Opicapone (OPC) has proven to be generally well-tolerated and efficacious in reducing OFF-time in L-DOPA/DDCi treated patients with Parkinson's disease (PD) and end-of-dose motor fluctuations. This study aimed to explore the potential of OPC to enhance the clinical benefit of L-DOPA/DDCi in PD patients without motor complications.

Methods: This was a double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled study. Three-hundred and fifty-five (355) PD patients were randomly assigned (1:1) to OPC-50mg once-daily or placebo. A 4-week screening-period was followed by a 24-week maintenance phase. The primary efficacy endpoint was the change from baseline to week-24 in MDS_UPDRS-III. Secondary endpoints included tolerability, clinical global impression of improvement (CGI-I, both patient and clinician) and MDS_UPDRS-IV.

Results: At week-24, the mean(SE) change from baseline in MDS_UPDRS-III score for the OPC-50mg arm was -6.5(0.7) versus -4.3(0.7) for the placebo arm resulting in a significant difference of -2.2(0.9) favouring OPC-50mg (p-value=0.010). A significantly higher proportion of OPC-treated patients reported an improvement in their clinical condition (58% vs 46% in placebo, as assessed by patient CGI-I). A similar trend, but not significant, was observed for the CGI-I (50% vs 46% in placebo). Fewer OPC-50mg treated patients (5.5% vs 9.8% in placebo) reported motor complications in MDS_UPDRS-IV (0.3 points vs 0.4 in placebo). The frequency and types of adverse events reported were similar between OPC-treated and placebo-treated patients.

Conclusion: The addition of adjunct opicapone in levodopa-treated PD patients without motor complications significantly improved motor function.

Supported by Bial.

W-37

SARAhome zur Fernbeurteilung des Schweregrades der Ataxie - Eine multizentrische Beobachtungsstudie in SCA3 Patienten

Marcus Grobe-Einsler^{1,2}, Vivian Maas², Arian Taheri Amin^{2,3}, Jennifer Faber^{1,2}, Thomas Klockgether^{1,2}

¹Uniklinik Bonn, Neurologie, Bonn, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Klinische Forschung, Bonn, Deutschland; ³Uniklinik Düsseldorf, RAdiologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die spinocerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3) ist die weltweit häufigste autosomal dominant vererbte neurodegenerative Erkrankung mit dem Kernsymptom Ataxie. Bislang existieren keine zugelassenen Therapien, erste Gentherapien mit Antisense Oligonukleotiden wurden aber bereits initiiert. Die Ataxieschwere wird regelhaft mit der SARA-Skala (Scale for the Assessment and Rating of Ataxia) erhoben. Die klinische Progressionsrate gemessen mit SARA ist vergleichsweise gering, was für klinische Studien bei seltenen Erkrankungen eine Herausforderung darstellt. Vor diesem Hintergrund kommt tagesformabhängigen Fluktuationen eine besondere Bedeutung zu.

Die einmalige Erhebung des SARA durch den Untersucher vor Ort im Krankenhaus oder Studienzentrum eignet sich nicht für ein hochfrequentes Monitoring zur Detektion von Fluktuationen der Krankheitsschwere. SARAh^{home} ist eine validierte videobasierte klinische Skala zur Fernbeurteilung von Ataxien in Selbstanwendung durch Patienten. Die Untersuchungen umfassen Gang- und Standübungen, Diadochokinese, den Finger-Nase-Test und eine Sprachaufzeichnung.

Ziele: Durch wiederholte Anwendung von SARAh^{home} sollen Informationen zur Krankheitsschwere und deren Fluktuation bei SCA3 Patienten zu Hause erfasst werden und künftig zur Interpretation von Therapieerfolgen beitragen.

Fragestellung: (1) Nachweis der Durchführbarkeit eines hochfrequenten Monitorings mittels SARAh^{home} in einer multizentrischen Studie und (2) Untersuchung des Ausmaßes von Fluktuationen im Schweregrad der Ataxie in SCA3 Patienten.

Methoden: SCA3 Patienten der European Spinocerebellar Ataxia Type 3/Machado-Joseph Disease Initiative (ESMI) wurden während einer regulären Studienvsiste zur eigenständigen Durchführung von SARAh^{home} instruiert. Die Aufzeichnung erfolgte anschließend durch ein Modul in der ATOM5 App der Firma Aparito 2x täglich über 14 Tage. Die Beurteilung der Videoqualität und Auswertung der Aufzeichnungen erfolgte zentral durch SARA zertifizierte Untersucher.

Ergebnisse: SARAh^{home} Scores von 69 SCA3 Patienten wurden in die Analyse einbezogen. Die mittlere Compliance-Rate liegt bei 76%. 15 Patienten erreichten eine Compliance-Rate von 100%. Die vorläufige Auswertung der Krankheitsschwere basierend auf 657 SARAh^{home} Aufzeichnungen zeigt eine beträchtliche Fluktuation von im Mittel 3 Punkten (SD 3,0) innerhalb von 14 Tagen auf der gesamten SARAh^{home} Skala. Die Item-spezifische Fluktuation beträgt 1,1 Punkte (SD 1,1) für die Gang- und Stand, 1,0 Punkt (SD 0,7) für Diadochokinese, 0,7 Punkte (SD 0,7) für den Finger-Nase-Test und 1,0 Punkte (SD 0,9) für die zerebelläre Dysarthrie.

Schlussfolgerungen: SARAh^{home} ist eine validierte klinische Skala zur Fernbeurteilung des Schweregrads der Ataxie. Die Durchführbarkeit wurde in einer großen multizentrischen Studie mit wiederholter Anwendung über zwei Wochen in SCA3 Patienten nachgewiesen. Es zeigten sich beträchtliche Fluktuationen im Schweregrad der Ataxie. Der Mittelwert aus mehreren SARAh^{home} Untersuchungen kann daher ergänzend zu konventionellen Untersuchungen wertvolle Informationen liefern und hat das Potential für engmaschiges Therapiemonitoring. Durch den Einsatz zu Hause können die für Patienten mit Bewegungsstörungen belastenden Reisen bei gleichzeitiger Intensivierung der Untersuchungsfrequenz reduziert werden.

W-46

A prebiotic diet intervention can restore faecal short chain fatty acids in Parkinson's Disease yet fails to restore the gut microbiome homeostasis

Janis Bedarf^{1,2,3}, Silke Heinzmann⁴, Anthony Duncan^{2,5}, Maria Traka⁶, Stefano Romano², Duncan Ng⁶, Daniela Segovia-Lizano⁶, Marie-Christine Simon⁷, Arjan Narbad², Ullrich Wüllner^{8,9}, Falk Hildebrand^{2,5}

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Bonn, Bonn, Deutschland; ²Food, Microbiome, and Health Institute Strategic Programme, Quadram Institute Bioscience, Norwich, United Kingdom; ³Zentrum für Neurologie, Klinik für Parkinson, Schlaf- und Bewegungsstörungen, Bonn, Deutschland; ⁴Research Unit Analytical BioGeoChemistry, Helmholtz Center Munich, Neuherberg, Deutschland; ⁵Decoding Biodiversity, Earlham Institute, Norwich, United Kingdom; ⁶Food & Nutrition National Bioscience Research Infrastructure, Quadram Institute Bioscience, Norwich, United Kingdom; ⁷Institute of Nutritional and Food Sciences (IEL), Nutrition and Health, University of Bonn, Bonn, Deutschland; ⁸Dept. of Movement Disorders (PSB), Centre of Neurology, University Hospital Bonn, Bonn, Deutschland; ⁹German Centre for Neurodegenerative Diseases, DZNE Bonn, Bonn, Deutschland

Despite extensive research, current treatment of Parkinson's Disease (PD) remains symptomatic and disease modifying approaches are urgently required. A promising approach is to target the gut-brain-axis by modifying the intestinal microbiota and the herein produced metabolites.

We decided to test this approach by modifying key metabolites of bacterial intestinal fermentation: short chain fatty acids (SCFA), known to be decreased in PD patients. A prospective, controlled pilot study was conducted in 11 couples, with one PD patient and healthy spouse as control (CO) each. Participants followed a 4-week diet rich in dietary fibre in addition to the intake of a prebiotic sirup (Lactulose). Metagenomes and metabolites of the gut microbiota, urinary metabolites and clinical characteristics were assessed.

The short-term dietary intervention significantly augmented gastrointestinal SCFA production, likely associated with increased Bifidobacteria spp. PD associated gastrointestinal symptoms improved with increasing SCFA levels. The pre-existing bacterial dysbiosis associated with PD, such as depletion of genera Blautia, Dorea, and Erysipelatoclostridium in PD, persisted within the study period. Some pathobionts, i.e. Klebsiella, were reduced after the intervention. Bacterial metabolite composition (both faecal and urine metabolomes) shifted towards the composition of the healthy control in PD after the intervention. Among these brain-relevant gut metabolic functions improved in PD patients, such as S-Adenosyl methionine (SAM), 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), Glutathione (GSH), Tryptophan and inositol related changes, involved in neuroprotective and antioxidant pathways.

Despite the small cohort size and short-term study period a minor dietary intervention was sufficient to improve gastrointestinal symptoms in PD and altered metabolic parameters in a presumed neuroprotective manner, warranting further investigation in larger cohorts.

W-57

Mikrostrukturelle Charakterisierung der GBA1-assoziierten Parkinson-Krankheit mithilfe der Multiparameter Kartierung in der Magnetresonanztomographie

Annika Härtel^{1,2}, Tatiana Usnich¹, Inga Rothfeld^{1,2}, Nina Steffen^{1,2}, Jannik Prasuhn^{1,2}, Christine Klein¹, Norbert Brüggemann^{1,2}

¹Institut für Neurogenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ²Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Varianten im *Glucocerebrosidase* (*GBA1*)-Gen sind der stärkste bekannte genetische Risikofaktor für die Entwicklung der Parkinson-Krankheit (PD). Patienten mit PD, die Varianten im *GBA1*-Gen (*GBA1*-PD) tragen, haben im Vergleich zu Patienten mit idiopathischer Parkinson-Krankheit (IPD) oft ein jüngeres Erkrankungsalter, ein schnelleres Fortschreiten der Erkrankung und ausgeprägtere nicht-motorische Symptome. In früheren Berichten zeigten konventionelle Struktursequenzen der Magnetresonanztomographie (MRT) bei *GBA1*-PD im Vergleich zu IPD keine spezifischen Signaturen. Fortschrittliche MRT-Techniken wie Multiparameter-Mapping (MPM) ermöglichen jedoch eine genauere Charakterisierung der Mikrostruktur des Gehirns.

Ziele: Untersuchung der mikrostrukturellen Veränderungen mittels MPM bei *GBA1*-PD im Vergleich zu IPD und gesunden Kontrollpersonen (HC).

Fragestellung: Können mikrostrukturelle Unterschiede bei *GBA1*-PD im Vergleich zu IPD und HC, insbesondere in der Pars compacta der Substantia nigra (SNpc), mittels MPM nachgewiesen werden?

Methoden: Die Analyse der vier MPM-Maps (Magnetisierungstransfersättigung (MT), Protonendichte (PrD), longitudinale (R1) und effektive transversale Relaxationszeit (R2*)) wurde mittels eines ganzhirnbasierten voxelweisen Vergleichs sowie einer Region-of-Interest (ROI) Analyse an 29 *GBA1*-PD, 19 IPD und 21 HC durchgeführt. Um Unterschiede zwischen den Gruppen zu beurteilen, wurden ANCOVAs mit den Co-Variaten Alter, Geschlecht und bei der ganzhirnbasierten Analyse zusätzlich gesamtes Hirnvolumen durchgeführt. Der p-Wert wurde auf <0.05 (FWE-korrigiert) festgelegt. Die p-Werte bei der ROI-Analyse werden unkorrigiert berichtet.

Ergebnisse: Die *GBA1*-PD zeigten erhöhte MT-Werte im linken und rechten orbitofrontalen Kortex, im linken Cerebellum, beidseits im Gyrus frontalis (im Vergleich zu IPD und HC), sowie dem rechten Gyrus parahippocampalis (im Vergleich zu HC). In der R1-Map ergaben sich signifikant höhere Werte der *GBA1*-PD im Vergleich zu IPD im linken Lobulus parietalis inferior und niedrigere Werte im rechten Cerebellum. Zudem zeigen sich signifikant niedrigere Werte als bei HC im linken Gyrus supramarginalis. Die R2*-Map ergab signifikant höhere Werte der *GBA1*-PD im Vergleich zu IPD und HC im Gyrus temporalis rechts, sowie dem rechten occipitalen Cortex und dem linken Cuneus. Die *GBA1*-PD hatten signifikant niedrigere Werte im linken Gyrus temporalis superior und dem rechten Gyrus parahippocampalis (im Vergleich zu HC). In der PrD-Map ergaben sich signifikant niedrigere Werte der *GBA1*-PD im linken Nucleus caudatus (im Vergleich zu IPD), sowie dem linken medianen Okzipitallappen und rechtem Cerebellum (im Vergleich zu IPD und HC). In der ROI-Analyse zeigten sich signifikant höhere MT-Werte der *GBA1*-PD im Vergleich zu den IPD ($t=3.32$; $p=0,004$) in der linken SNpc und im Vergleich zu HC in der rechten SNpc ($t=2.72$; $p=0,022$) mit einer positiven Korrelation zum Montreal Cognitive Assessment, sowie höheren R2*-Werten im Vergleich zu den HC ($t=3.09$; $p=0,008$) in SNpc links mit einer positiven Korrelation mit dem MDS-UPDRSIII.

Schlussfolgerungen: *GBA1*-PD ist mit einem distinkten Profil mikrostruktureller Veränderungen in einer räumlich inhomogenen Verteilung verbunden. Die höheren Werte in R1- und R2*-Maps bei *GBA1*-PD im Vergleich zu IPD und HC, insbesondere in SNpc, können auf erhöhte Eisenablagerung hinweisen. Die niedrigeren PrD-Werte bei *GBA1*-PD können ein Ausdruck des Gewebeuntergangs sein. Bei vergleichbarer Erkrankungsdauer und klinischer Betroffenheit der *GBA1*-PD und IPD in unserer Studie könnten diese Ergebnisse Spezifität für *GBA1*-PD zeigen.

TRISTAN – a Secondary Use of Data (SUD), retrospective Real World Data acquisition for the therapy management of Wilson Disease patients with neurological symptoms in Germany

Christian Hartmann¹, Isabelle Mohr², Johannes Wiegand³, Thomas Lang⁴, Peter Buggisch⁵, Michael Praktiknjo⁶, Karl Heinz Weiss⁷, Frank Tacke⁸, Verena Aliane⁹, Annette Athari⁹, Carlot Kruse⁹

¹Medical Faculty and University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf, Department of Neurology, Düsseldorf, Deutschland; ²University Hospital Heidelberg, Internal Medicine IV, Department of Gastroenterology, Heidelberg, Deutschland; ³Leipzig University Medical Centre, Department of Medicine II, Division of Hepatology, Leipzig, Deutschland; ⁴Starnberg Hospital, Department of Pediatrics, Starnberg, Deutschland; ⁵IFI-Institute, Hamburg, Deutschland; ⁶University Hospital Münster, Department of Internal Medicine B, Münster, Deutschland; ⁷Salem Medical Center, Internal Medicine, Heidelberg, Deutschland; ⁸Campus Virchow-Klinikum (CVK) and Campus Charité Mitte (CCM), Department of Hepatology and Gastroenterology, Berlin, Deutschland; ⁹Univar Solutions B.V., Rotterdam, Netherlands

Background: Wilson Disease (WD) is an autosomal recessive inherited disease leading to pathological copper accumulation, particularly in the liver and brain. While D-penicillamine (D-Pen) is recommended as first-line chelating agent for symptomatic WD patients, administration of trientine dihydrochloride (TETA-2HCl) and trientine tetrahydrochloride (TETA-4HCl) is a valuable alternative for patients who are intolerant to D-Pen. However, only limited data are available on treatment transitions when switching from D-Pen to TETA and between trientine formulations.

Objectives: To better understand therapeutic regimen when switching between chelating agents, we retrospectively assessed files of patients who were treated in specialized WD centres in Germany with at least one of the trientine formulations.

Question: What was the timeframe for switching from D-pen to trientine? How were the doses converted between the chelating agents?

Methods: The study incorporated anonymized data from WD patients receiving TETA-2HCl or TETA-4HCl with at least one documented follow-up between 01.01.2012 and 31.12.2021. Information on clinical manifestation and treatment regimen for each suitable patient were captured via standardized questionnaires. Patients with an initial neurological affection (WDN) were compared with other types of primary manifestation (WDO). Data analysis was exploratory analyzed (descriptive analysis/graphical display).

Results: Our study encompassed data from 6 German WD centres and in total 143 patients (75 females) with a mean age of 40 (5-85) years. Of these, 39 patients initially presented with neurological symptoms. These WDN patients were older at diagnosis than WDO patients (25.0 vs. 14.5 years). Most patients (88%) underwent 2-4 therapy lines. 32% of patients switched from D-Pen to TETA within the first 2 years, 50% after 7 years of therapy (Figure 1). The conversion factors in WDN and WDO patients were 0.90 and 0.84 for D-Pen to TETA dihydrochloride (TETA-2HCl), 0.59 and 0.60 for D-Pen to TETA- tetrahydrochloride (TETA-4HCl), 0.95 and 0.76 for TETA-2HCl to TETA-4HCl and 1.07 and 1.33 for TETA-4HCl to TETA-2HCl, respectively.

Conclusions: Our results emphasize the significance of addressing late-onset complications during D-Pen therapy. Furthermore, this data provides insights into real-life dosing of chelators when switching between drugs or formulations and thus might support physicians in future therapy and dosing decisions.

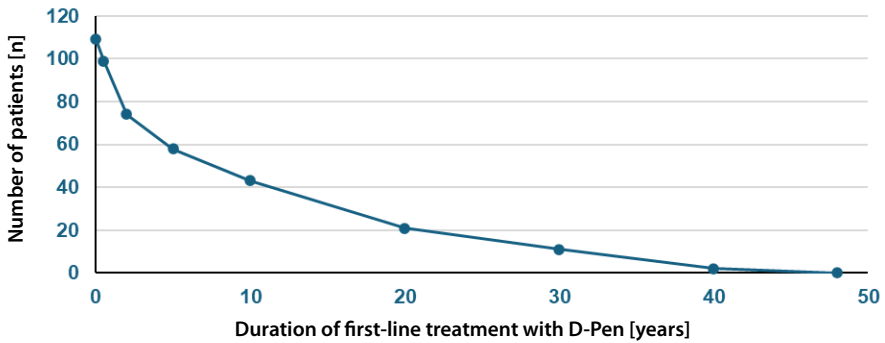


Figure 1: Time until Wilson Disease patients were switched from D-Penicillamine therapy

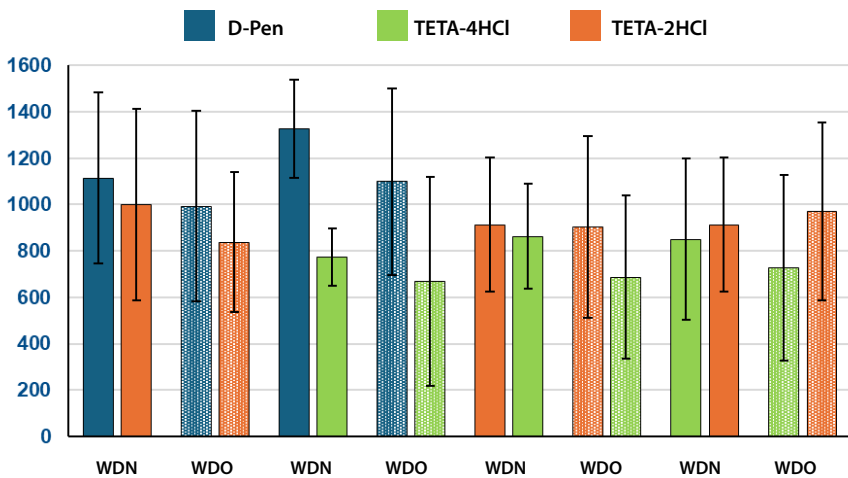


Figure 2: Switches in patients with neurological symptoms (WDN) and other symptoms (WDO) at the time of diagnosis.

Response to rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (gMG) from the Phase 3 MycarinG study

Julian Großkreutz¹, Artur Drużdż², Ali Habib³, Renato Mantegazza⁴, Kimiaki Utsugisawa⁵, John Vissing⁶, Tuan Vu⁷, Fiona Grimson⁸, Raphaëlle Beau Lejdstrom⁹, Irene Pulido-Valdeolivas¹⁰, Thaïs Tarancón¹⁰, Vera Bril¹¹

¹University of Lübeck, Precision Neurology of Neuromuscular Diseases, Department of Neurology, Lübeck, Deutschland;

²Municipal Hospital Poznań, Department of Neurology, Poznań, Poland; ³University of California, Irvine, MDA ALS & Neuromuscular Center, Department of Neurology, Orange, United States; ⁴Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta,

Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Fondazione IRCCS, Milan, Italy; ⁵Hanamaki General Hospital, Department of Neurology, Hanamaki, Japan; ⁶University of Copenhagen, Department of Neurology, Rigshospitalet,

Copenhagen, Denmark; ⁷University of South Florida Morsani College of Medicine, Department of Neurology, Tampa, United States; ⁸UCB Pharma, Slough, United Kingdom; ⁹UCB Pharma, Bulle, Schweiz; ¹⁰UCB Pharma, Madrid, Spain; ¹¹University

Health Network, Toronto, Canada

Background: In MycarinG (MG0003/NCT03971422), a Phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study, rozanolixizumab demonstrated statistically significant improvements in myasthenia gravis (MG)-specific outcomes and was generally well tolerated in adults with generalised MG (gMG).

Objectives: We assessed the proportion of Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) and Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) responders across prespecified and post hoc responder thresholds.

Methods: Patients entering MycarinG (≥ 18 years with Myasthenia Gravis Foundation of America Class II–IVa, acetylcholine receptor or muscle-specific tyrosine kinase autoantibody-positive gMG) received weekly rozanolixizumab 7 mg/kg, rozanolixizumab 10 mg/kg, or placebo for 6 weeks. Response was defined as an improvement from baseline of ≥ 2 points in MG-ADL score or ≥ 3 points in QMG score; a post hoc analysis defined response as an improvement from baseline of ≥ 3 points in MG-ADL score or ≥ 5 points in QMG score.

Results: 200 patients were randomised to rozanolixizumab 7 mg/kg (n=66) or 10 mg/kg (n=67), or placebo (n=67). MG-ADL responder rates were higher in both treatment groups compared to placebo at Day 8 (prespecified response: 7 mg/kg, 35%; 10 mg/kg, 38%; placebo, 24%; post hoc response: 7 mg/kg, 24%; 10 mg/kg, 30%; placebo, 9%) and Day 43 (prespecified response: 7 mg/kg, 72%; 10 mg/kg, 69%; placebo, 31%; post hoc response: 7 mg/kg, 56%; 10 mg/kg, 61%; placebo, 20%). QMG response was also higher in both treatment groups compared to placebo at Day 8 (prespecified response: 7 mg/kg, 36%; 10 mg/kg, 38%; placebo, 18%; post hoc response: 7 mg/kg, 20%; 10 mg/kg, 27%; placebo, 13%) and Day 43 (prespecified response: 7 mg/kg, 55%; 10 mg/kg, 73%; placebo, 39%; post hoc response: 7 mg/kg, 47%; 10 mg/kg, 52%; placebo, 16%).

Conclusions: Rozanolixizumab showed greater increases in MG-specific outcome responder rates versus placebo as early as Day 8 regardless of response threshold, showing many patients had greater benefits than shown by pre-specified cut-offs, with responder rates continuing to increase up to Day 43. Funding: UCB Pharma.

I-65

Concomitant intravenous immunoglobulin or plasma exchange has no effect on complement inhibition by zilucoplan

Jens Schmidt¹, Channa Hewamadduma^{2,3}, M. Isabel Leite⁴, Renato Mantegazza⁵, Tuan Vu⁶, Michael D. Weiss⁷, Babak Borojerd⁸, René Bouw⁹, Fiona Grimson¹⁰, Anna Nordmark⁹, Natasa Savic¹¹, James Howard¹²

¹University Hospital Brandenburg Medical School, Department of Neurology and Pain Therapy, Immanuel Clinic Rüdersdorf, Berlin, Deutschland; ²Academic Neuroscience Unit, Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust, Sheffield, United Kingdom; ³Sheffield Institute for Translational Neuroscience (SITraN), University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom; ⁴University of Oxford, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Oxford, United Kingdom; ⁵Istituto Nazionale Neurologico Carlo Besta, Department of Neuroimmunology and Neuromuscular Diseases, Fondazione IRCCS, Milan, Italy; ⁶University of South Florida Morsani College of Medicine, Department of Neurology, Tampa, United States; ⁷University of Washington Medical Center, Department of Neurology, Seattle, United States; ⁸UCB Pharma, Monheim, Deutschland; ⁹UCB Pharma, Stockholm, Sweden; ¹⁰UCB Pharma, Slough, United Kingdom; ¹¹UCB Pharma, Bulle, Schweiz; ¹²The University of North Carolina at Chapel Hill, Department of Neurology, Chapel Hill, United States

Background: Macrocyclic peptide complement component 5 inhibitor, zilucoplan, significantly improved myasthenia gravis (MG)-specific outcomes in the Phase 3 RAISE study (NCT04115293). An open-label extension, RAISE-XT (NCT04225871), is ongoing.

Objectives: Evaluate the impact of rescue therapy (intravenous immunoglobulin [IVIg] or plasma exchange [PLEX]) on zilucoplan concentration and complement inhibition in RAISE and RAISE-XT.

Methods: In RAISE, adults with acetylcholine receptor autoantibody-positive generalised MG were randomised 1:1 to daily subcutaneous zilucoplan 0.3 mg/kg or placebo for 12 weeks. Patients completing qualifying double-blind studies (NCT03315130/NCT04115293) could enter RAISE-XT to receive zilucoplan 0.3 mg/kg daily. RAISE-XT primary outcome: incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs). Zilucoplan plasma concentration was measured pre- and post-administration on the day of rescue therapy by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Complement activity was measured by sheep red blood cell lysis assay, with post-measurement taken ≤1 day after rescue.

Results: In patients with ≥1 week of zilucoplan 0.3 mg/kg exposure during RAISE and RAISE-XT (N=200), 21 (10.5%) received IVIg and 10 (5.0%) received PLEX. Where available, zilucoplan steady-state concentrations were comparable between patients with and without rescue therapy. Mean (standard deviation) complement inhibition remained complete (>95%) pre- and post-rescue: 97.1% (0.80) and 97.4% (0.63) for IVIg (10 events with data), respectively. Pre- and post-rescue complement inhibition was 96.3% and 95.9% for PLEX (1 event with data), respectively. TEAEs occurred in 188 (94.0%) patients (data cut-off: 08 September 2022).

Conclusions: Complete complement inhibition was maintained with rescue therapy during zilucoplan treatment, confirming that zilucoplan can be used concomitantly with IVIg and PLEX without the need for supplemental dosing. Funding: UCB Pharma.

Opicapone effect on sleep disorders in fluctuating Parkinson's disease patients: findings from the OASIS exploratory trial

Joaquim Ferreira¹, Miguel F. Gago², Raquel Costa³, Miguel Fonseca³, Inês Almeida³, Jose Rocha³, Jörg Holenz³, Michael Kemmer⁴, Kerstin Strauss⁵, Claudia Trenkwalder⁶

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Lisbon, Portugal;

²School of Medicine, University of Minho, Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), Braga, Portugal; ³BIAL – Portela

& Ca S.A., Coronado, Portugal; ⁴Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Deutschland; ⁵Bial Deutschland GmbH, Medizinische Abteilung, Mörfelden-Walldorf, Deutschland; ⁶Paracelsus-Elena Klinik, Kassel, Deutschland

Introduction: Non-motor symptoms (NMS) have a substantial impact on health-related quality of life and are reported in ~90% of Parkinson's Disease (PD) patients. Motor fluctuations (MF) and associated sleep disorders are commonly observed in PD patients receiving levodopa/DOPA decarboxylase inhibitors (DDCI). Opicapone (OPC) proved to be effective in reducing end-of-dose MF in patients with PD [1,2]. This clinical trial aimed to evaluate the effects of OPC treatment on sleep disorders in fluctuating PD patients.

Methods: Open-label, single-arm pilot trial that recruited 16 fluctuating PD patients. All received OPC-50mg once-daily during a 6-week evaluation period. L-dopa/DDCI daily dose, but not number of intakes, could have been adjusted during first 2 weeks. Primary endpoint was change from baseline in Parkinson's Disease Sleep Scale-2 (PDSS-2). Secondary endpoints included tolerability, functional motor and non-motor assessments [MDS-UPDRS, MDS-NMS, 8-item PD Questionnaire (PDQ-8), 16-item PD Fatigue Scale (PFS-16), ON/OFF home diary], and Global Impression of Change [Clinician (CGI-I) and Patient (PGI-I)].

Results: At week 6, there was a significant reduction from baseline of -7.9 points (95%CI: -13.6,-2.2; P=0.0099) in total PDSS-2 score. Similarly, there were also significant reductions in PFS-16 [-9.6 points (95%CI: -17.5,-1.7; P=0.0211), in MDS-NMS total score [-28.9 (95%CI: -44.7,-13.2; P=0.0052), in MDS-UPDRS III and IV [-6.3 (95%CI: -11.6,-0.9; P=0.0253) and -1.2 (95%CI: -2.0,-0.4; P=0.0044), respectively] and in PDQ-8 [-14.2 (95%CI: -23.2,-5.0; P=0.0051). Absolute OFF-time was also reduced (-142.1 mins), mirrored by an increase in ON-time without dyskinesia (+127.1 mins). Most patients (93.3%) and most clinicians (80.0%) reported an improvement as evaluated by the PGI-I and CGI-I, respectively. OPC-50mg was found to be well tolerated.

Conclusion: In this exploratory open single-arm trial, treatment with OPC-50mg as add-on to L-DOPA/DDCI improved PD-specific sleep disturbances and other relevant and troublesome non-motor symptoms. These results support the potential benefit of using opicapone for the treatment of motor fluctuations in patients with PD associated with sleep problems.

1. Ferreira et al., Lancet Neurol. 2016;15(2):154-165

2. Lees et al., JAMA Neurol. 2017;74(2):197-206

Oropharyngeal adverse events in Parkinson's patients with motor fluctuations treated with apomorphine sublingual film

Lars Wojtecki¹, Fradique Moreira², Esther Cubo³, Miguel Fonseca⁴, Glynn Jones⁴, Carmen Denecke-Muhr¹, Norbert Rückert⁵, Michael Kemmer⁵

¹Hospital Zum Heiligen Geist, Academic Teaching Hospital of the Heinrich-Heine-University Duesseldorf, Department of Neurology and Neurorehabilitation, Kempen, Deutschland; ²Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal; ³Hospital Universitario de Burgos, Department of Geriatrics, Burgos, Spain; ⁴BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal; ⁵Bial Deutschland GmbH, Mörfelden-Walldorf, Deutschland

Introduction: Study CTH-301 demonstrated that apomorphine sublingual film (SL-APO) was well-tolerated and efficacious for treating OFF-episodes in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. This *post-hoc* analysis explored the occurrence of oropharyngeal treatment-emergent adverse events (TEAEs) in patients included in this study.

Methods: Study CTH-301 was a Phase 3, multicentre, open-label trial composed of a dose-optimisation (DO) and long-term safety (LTS) phase. Incidence, severity and time to onset of oropharyngeal TEAEs and discontinuations due to oropharyngeal TEAEs were evaluated. Baseline characteristics that differed between patients who developed oropharyngeal TEAEs and those who did not and between patients who discontinued due to oropharyngeal TEAEs and those who did not were also identified.

Results: Of 496 patients, 206 (41.5%) experienced oropharyngeal TEAEs and 81 (16.3%) discontinued due to oropharyngeal TEAEs (both DO+LTS) (Table 1). The majority of oropharyngeal TEAEs overall and those leading to discontinuation were mild or moderate (Table 1), with more severe TEAEs being associated with higher discontinuation rates.

	Dose-optimisation phase n=449	Long-term safety phase n=426	Dose-optimisation and long-term safety phase N=496
All TEAEs			
Any TEAEs, n (%); number of events	232 (51.7); 657	365 (85.7); 1966	446 (89.9); 2623
Oropharyngeal TEAEs			
Any oropharyngeal TEAEs n (%); number of events	53 (11.8); 78	178 (41.8); 475	206 (41.5); 553
Drug-related TEAEs, n (%); number of events	25 (5.6); 36	145 (34.0); 394	160 (32.3); 430
Mild*	20 (4.5); 30	67 (15.7); 141	79 (15.9); 168
Moderate*	5 (1.1); 5	72 (16.9); 148	75 (15.1); 152
Severe*	0	6 (1.4); 8	6 (1.2); 8
TEAEs leading to drug reduction, n (%); number of events	1 (0.2); 1	7 (1.6); 13	8 (1.6); 14
TEAEs leading to drug interruption, n (%); number of events	0	45 (10.6); 72	45 (9.1); 72
TEAEs leading to drug discontinuation, n (%); number of events	1 (0.2); 1	80.0 (18.8); 137	81 (16.3); 138
Mild*	1 (0.2); 1	24 (5.6); 31	25 (5.0); 32
Moderate*	0	52 (12.2); 81	52 (10.5); 81
Severe*	0	4 (0.9); 5	4 (0.8); 5
TEAEs leading to death, n (%); number of events	0	0	0

*Based on the highest severity level for each subject; TEAE, treatment-emergent adverse events

Table 1. Summary of oropharyngeal TEAEs during the dose-optimisation phase and the long-term safety phase of study CTH-301.

Median time to onset for oropharyngeal TEAEs and oropharyngeal TEAEs leading to discontinuation was 89.5 and 114.5 days from study initiation, respectively (Figure 1).

Baseline characteristics significantly associated with the occurrence of oropharyngeal TEAEs were dopamine agonists use ($p<0.001$), older age ($p<0.01$) and other dopaminergic medications use ($p<0.01$). Baseline characteristics significantly associated with occurrence of oropharyngeal TEAEs leading to discontinuation were older age ($p<0.01$) and dopamine agonists use ($p=0.042$).

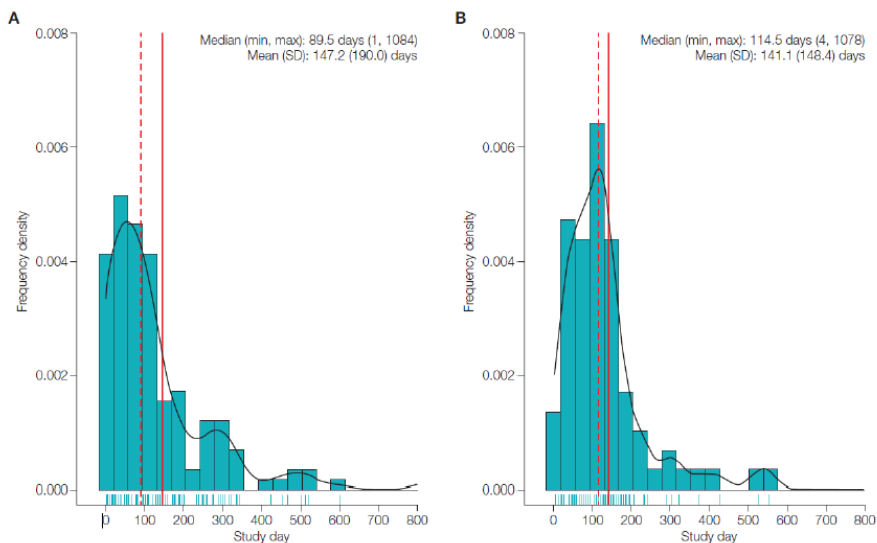


Figure 1. Distribution of days to onset of oropharyngeal TEAEs during the dose-optimisation phase and the long-term safety phase of study CTH-301: (A) any oropharyngeal TEAEs; (B) oropharyngeal TEAEs leading to discontinuation. Black lines indicate smoothed density estimate of the histograms; turquoise vertical lines on x-axes indicate days to onset of oropharyngeal TEAEs or discontinuation due to oropharyngeal TEAEs for each individual patient; dashed red lines indicate the median; continuous red lines indicate the mean. SD, standard deviation; TEAEs, treatment-emergent adverse events.

Conclusion: Oropharyngeal TEAEs, including those leading to discontinuation, were mostly mild or moderate and predominantly occurred within the first few months of SL-APO initiation.
Supported by Bial.

I-78

Safety and efficacy of sublingual apomorphine in Parkinson's patients with or without concomitant dopamine agonists use

Diego Santos García¹, Wolfgang Jost², María José Martí³, Miguel Fonseca⁴, Carmen Denecke-Muhr⁴, Isabel Pijuan⁴, Bärbel Schillinger⁵, Michael Kemmer⁵

¹Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Department of Neurology, Coruña, Spain; ²Parkinson Klinik Ortenau, Wolfach, Germany, Wolfach, Deutschland; ³Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Parkinson's Disease & Movement Disorders Unit, Neurology Service, Barcelona, Spain; ⁴BIAL – Portela & Ca S.A., Coronado, Portugal; ⁵Bial Deutschland GmbH, Mörfelden-Walldorf, Deutschland

Introduction: In Study CTH-301, apomorphine sublingual film (SL-APO) was generally well tolerated and efficacious over the long term as treatment for OFF-episodes in patients with Parkinson's disease. This *post-hoc* analysis assessed SL-APO in patients from Study CTH-301 with or without concurrent dopamine agonists (DA) use at baseline.

Methods: Study CTH-301 included a dose-optimisation (DO) and long-term safety (LTS) phase. Safety/tolerability assessments included incidence of treatment-emergent adverse events (TEAEs)/DA-related TEAEs, discontinuation rates due to adverse events (AEs), and time to discontinuation due to TEAEs. Efficacy assessments included optimised SL-APO dose, discontinuation rate due to lack of efficacy, changes in Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) Part III scores from pre- to post-dose and percentage of patients with a full-ON response within 30 minutes post-dose at weeks 24, 36 and 48.

Results: DA vs non-DA users demonstrated lower incidence of most common (>5%) TEAEs, including DA-related TEAEs, and lower discontinuation rates due to TEAEs in both the DO and LTS phases, and remained longer in the study (median 148.0 vs 114.0 days; LTS phase) (Table 1).

	Dose-optimisation phase		Long-term safety phase	
	Non-DA users n=146	DA users n=223	Non-DA users n=112	DA users n=193
Most commonly reported AEs (>5% in any group), n (%)				
Nausea	38 (26.0)	18 (8.1)	41 (36.6)	26 (13.5)
Fatigue	10 (6.8)	5 (2.2)	8 (7.1)	10 (5.2)
Dizziness	15 (10.3)	7 (3.1)	14 (12.5)	3 (1.6)
Headache	14 (9.6)	7 (3.1)	6 (5.4)	6 (3.1)
Somnolence	15 (10.3)	10 (4.5)	11 (9.8)	12 (6.2)
Yawning	22 (15.1)	13 (5.8)	11 (9.8)	9 (4.7)
Mouth ulceration	1 (0.7)	2 (0.9)	8 (7.1)	11 (5.7)
Oral mucosal erythema	5 (3.4)	10 (4.5)	8 (7.1)	13 (6.7)
Vomiting	6 (4.1)	0	8 (7.1)	5 (2.6)
Urinary tract infection	0	0	6 (5.4)	4 (2.1)
Fall	1 (0.7)	3 (1.3)	6 (5.4)	16 (8.3)
Dysgeusia	2 (1.4)	2 (0.9)	7 (6.3)	4 (2.1)
On and off phenomenon	0	1 (0.4)	6 (5.4)	8 (4.1)
Hyperhidrosis	7 (4.8)	1 (0.4)	6 (5.4)	2 (1.0)
Orthostatic hypotension	3 (2.1)	7 (3.1)	7 (6.3)	7 (3.6)
Stomatitis	0	2 (0.9)	5 (4.5)	13 (6.7)
Dyskinesia	6 (4.1)	5 (2.2)	5 (4.5)	14 (7.3)
Discontinuations due to AEs, n (%)	19 (13.0)	6 (2.7)	47 (42.0)	61 (31.6)
p-value	<0.001‡		0.08929‡	
DA-related TEAEs, n (%)	65 (44.5)	39 (17.5)	68 (58.0)	64 (33.2)
p-value	<0.0001‡		<0.0001‡	
Time to discontinuation due to TEAEs, days Median (range) p-value	-	-	114.0 (34– 560)	148.0 (21– 955)
			0.09245§	

Table 1. Safety/tolerability summary in DA users and non-DA users during the dose-optimisation and long-term safety phases*

*The analysis included de novo patients only; ‡DA-related TEAEs were defined by the authors; ‡Chi-squared test; §Wilcoxon rank sum test. p-values were not adjusted for multiplicity.

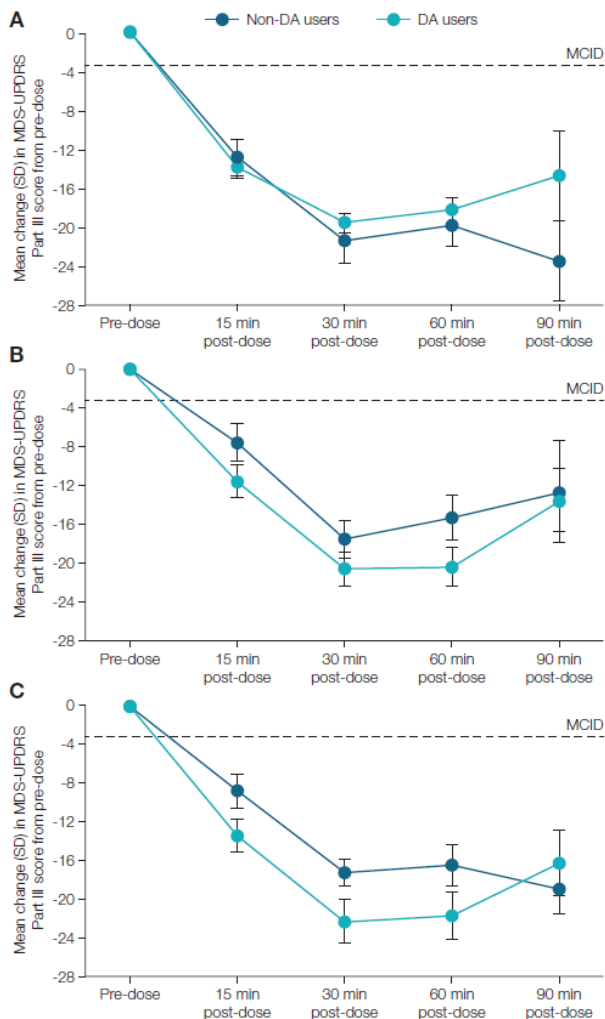


Figure 1. Mean change (SD) in MDS-UPDRS Part III score. Post-dose in DA and non-DA users at 24 weeks (A); 36 weeks (B); and 48 weeks (C)*

Non-DA users had a lower SL-APO mean dose (18.0 vs 21.2 mg) and lower discontinuation rate due to lack of efficacy (4.8 vs 7.2%). For both groups, a clinically meaningful reduction in MDS-UPDRS Part III was reached (Figure 1) and the percentage of patients reporting full-ON response was >75% at all visits (Figure 2).

Conclusion: While SL-APO was found to be better tolerated in DA users, it demonstrated efficacy in both DA and non-DA users.

I-79

Long-Term Safety and Tolerability of Foslevodopa/Foscarbidopa for Treatment of Motor Fluctuations in Parkinson's Disease

Victor Fung^{1,2}, Filip Bergquist^{3,4}, Sara Dhanani⁵, Maurizio Facheris⁶, Florin Gandor^{7,8}, Stuart Isaacson⁹, Anna Jeong⁶, Jia Jia⁶, Amy Spiegel⁶, Jason Aldred¹⁰, Jaakko Kopra¹¹

¹Sydney Medical School, Sydney, Australia; ²Westmead Hospital, Department of Neurology, Sydney, Australia; ³Institute of Neuroscience and Physiology, University of Gothenburg, Department of Pharmacology, Gothenburg, Sweden; ⁴Sahlgrenska University Hospital, Department of Neurology, Gothenburg, Sweden; ⁵Banner Sun Health Research Institute, Sun City, United States; ⁶AbbVie Inc., North Chicago, United States; ⁷Otto-von-Guericke University Magdeburg, Department of Neurology, Magdeburg, Deutschland; ⁸Movement Disorders Hospital, Beelitz-Heilstätten, Deutschland; ⁹Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, Boca Raton, United States; ¹⁰Selkirk Neurology and Inland Northwest Research, Spokane, United States; ¹¹AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Deutschland

Background: LDp/CDp is a soluble formulation of levodopa (LD)/carbidopa prodrugs delivered as a 24-hour/day CSCI for the treatment of motor fluctuations in PD. LDp/CDp demonstrated a favorable risk/benefit profile in a 52-week, open-label phase 3 study (NCT03781167); patients who completed the parent trial could enroll in the OLES (NCT04379050).

Objectives: A phase 3 open-label extension study (OLES) to evaluate long-term safety/tolerability of continuous subcutaneous infusion (CSCI) of foslevodopa/foscarbidopa (LDp/CDp) in patients with Parkinson's disease (PD).

Methods: LD-responsive PD patients with inadequately controlled (≥ 2.5 hours "Off" time/day) motor symptoms were enrolled in the parent study and continued into the ongoing OLES. LDp/CDp infusions are individually optimized (600–4250 mg LD equivalents/24 hours).

Safety/tolerability is the primary endpoint. Key secondary endpoints include change from OLES baseline for mean normalized daily "Off" and "On" times, morning akinesia ("Off" upon awakening), and quality of life (QoL) scores (PDQ-39 and EQ-5D-5L). Efficacy data are presented through Week 84 (interim data cutoff August 17, 2022).

Results: A total of 129 (94.2%) patients enrolled in the OLES and few have discontinued (16 [12.4%]). Mean (SD) and maximum exposure duration are 470.1 (386.9) and 1169 days, respectively. Overall, 83.7% of patients experienced ≥ 1 AE; most were non-serious and mild/moderate in severity. "On" and "Off" times were generally stable from entry into the OLES through Week 84 (change from OLES baseline in "On" time without troublesome dyskinesia: $-0.6[2.9]$ hours, $P=.252$; "On" time with troublesome dyskinesia: $-0.2[1.2]$ hours, $P=.364$; "Off" time: $0.9[2.7]$ hours, $P=.102$). Most patients (75%) reported awakening in the "On" state ($n/N=15/20$) at Week 84. The improvement in the parent study on PDQ-39 and EQ-5D-5L scores was maintained from OLES baseline to Week 72.

Conclusions: Long-term LDp/CDp was generally safe and well tolerated. Treatment-related improvements in motor fluctuations, morning akinesia, and QoL observed at the conclusion of the 52-week parent study were maintained throughout the OLES.

Opicapone as First Strategy for the Treatment of Wearing-off in Korean Patients with Parkinson's Disease

Jee-Young Lee¹, Joaquim Ferreira², Hyeo-Il MA³, Jose Rocha⁴, Michael Kemmer⁵, Beomseok Jeon,
on Behalf of Korean Ogt_001 Study Investigators⁶

¹SMG-SNU Boramae Medical Center, Department of Neurology, Seoul, Korea, Rep. of South; ²Faculty of Medicine, University of Lisbon, Laboratory of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Lisbon, Portugal; ³Hallym University Sacred Heart Hospital, Department of Neurology, Anyang, Korea, Rep. of South; ⁴BIAL-Portela & Ca S.A, Medical Department, Coronado, Portugal; ⁵Bial Deutschland GmbH, Mörfelden-Walldorf, Deutschland; ⁶Seoul National University Hospital, Department of Neurology, Seoul, Korea, Rep. of South

Objective: This study aimed to explore the efficacy of opicapone (OPC)-50mg or an extra dose of levodopa (L-DOPA)-100mg to treat wearing-off in patients with Parkinson's disease (PD).

Background: OPC proved to be effective for end-of-dose motor fluctuations in L-DOPA/dopa decarboxylase inhibitor (DDCi) treated patients with PD.

Methods: Prospective, multicenter, randomized, active-controlled (L-DOPA-100mg) and 4-week study. One-hundred and sixty-nine (169) PD patients were randomly assigned (1:1) to OPC-50mg once-daily (n=88) or L-DOPA-100mg (n=81) (Table 1). A 1-week screening-period was followed by a 4-week maintenance-phase. Main endpoint was change from baseline in absolute OFF-time.

Secondary endpoints include tolerability, Movement-Disorder-Society-Unified-PD-Rating-Scale (MDS-UPDRS), 8-item PD Questionnaire (PDQ-8) and clinical-global-impression of improvement/change (CGI-I, CGI-C). Subgroup analyses were performed in different levodopa daily amounts (300-400 mg/day for OPC-50mg and >300 mg/day for L-DOPA-100mg) (Table 2).

		+100 mg levodopa n=81	Opicapone 50 mg n=88
Age (years)	Mean (SD)	64.19 (8)	64.0 (7.5)
Gender (male)	n (%)	44 (54.3)	39 (44.3)
Weight (kg)	Mean (SD)	63.7 (10.7)	62.8 (10.1)
Hoehn & Yahr			
Stage 1	n (%)	10 (12.4)	10 (11.4)
Stage 2	n (%)	55 (67.9)	66 (75)
Stage 3	n (%)	16 (19.8)	12 (13.6)
Time since PD diagnosis (months)	Mean (SD)	68.2 (45.1)	59.8 (41.6)
Levodopa/DDCi intakes per day	3 intakes, n (%) 4 intakes, n (%)	74 (91.4) 7 (8.6)	81 (92.1) 7 (8)
Average total daily levodopa dose at baseline (mg)	n Mean (SD)	81 414.4 (120.3)	87 402.7 (127.7)

Table 1 - Baseline characteristics of main analysis.

Results: At week 4, mean (SE) change from baseline in absolute OFF-time of -62.1min (9.8) for OPC-50mg and -16.7min (10.0) for L-DOPA-100mg, resulted in a significant difference of -45.4min (p-value: 0.0015) (Figure 1). No significant differences were observed for MDS-UPDRS and PDQ-8 between groups. OPC-50mg treated patients tended to show higher

percentage of improvement in both CGI-I/PGI-C. OPC was generally well tolerated, but adverse-event (AE) was more frequent for OPC-50mg (37.9% vs 18.5% in L-DOPA-100mg) with dyskinesia (6.9%) as the most common AE. In a Post Hoc analyses, data from 86 patients were analysed (N=39 for OPC; N=47 for L-DOPA). Despite the lower levodopa daily amount and LEDD at baseline, after introducing both treatment arms a similar LEDD is observed. Yet, mean ($\pm$ standard error) OFF-time reduction was $\sim 3\times$ significantly greater for OPC-50mg than L-DOPA 100mg: -63.0 (14.6) versus -22.1 (9.3) min respectively (Figure 2).

Conclusions: Opicapone 50mg can be considered a potential first line therapy to treat wearing-off versus the standard L-DOPA approach. Despite the similar LEDD, opicapone still provides a significant reduction in time spent at off in relation to adding 100mg of levodopa.

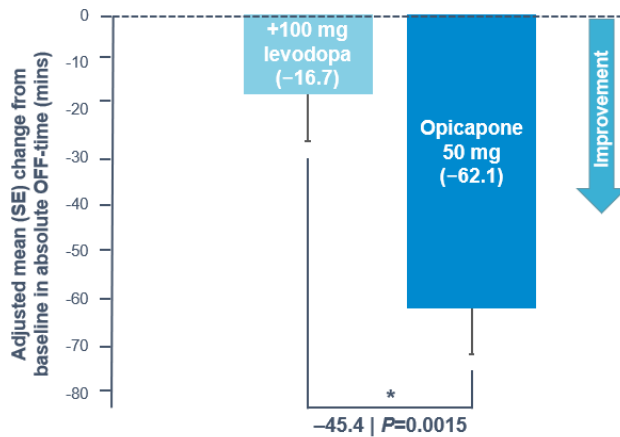


Figure 1.

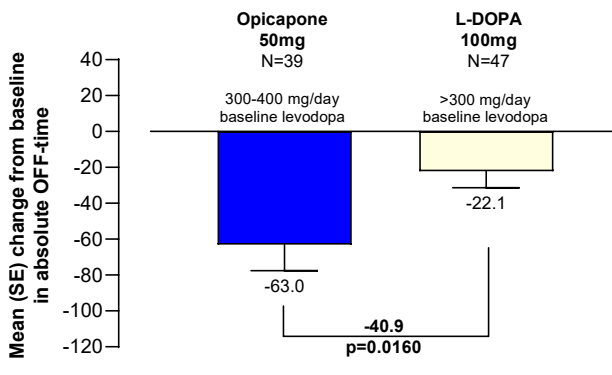


Figure 2. Change from baseline in absolute OFF-time in patients treated with different levodopa daily amounts.

The Impact of Non-Motor Symptoms on Diagnostic Delay in Parkinson's Disease

Tom Hähnel^{1,2}, Tamara Raschka^{2,3}, Jochen Klucken^{4,5,6}, Enrico Glaab⁴, Jean-Cristophe Corvol⁷, Björn Falkenburger^{1,8}, Holger Fröhlich^{2,3}

¹TUD Dresden University of Technology, Medical Faculty and University Hospital Carl Gustav Carus, Department of Neurology, Dresden, Deutschland; ²Fraunhofer Institute for Algorithms and Scientific Computing (SCAI), Bioinformatics, AI & Data Science Group, Sankt Augustin, Deutschland; ³University of Bonn, Bonn-Aachen International Center for IT, Bonn, Deutschland; ⁴University of Luxembourg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Biomedical Data Science, Esch-sur-Alzette, Luxembourg; ⁵Luxembourg Institute of Health (LIH), Strassen, Luxembourg; ⁶Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), Luxembourg, Luxembourg; ⁷Sorbonne Université, Paris Brain Institute, Paris, France; ⁸Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Dresden, Deutschland

Background: Parkinson's disease (PD) is characterized by a wide range of motor and non-motor symptoms. Broader biological definitions of PD are discussed and receive increasing attention, going beyond the current motor-centered PD definition. The heterogeneity of non-motor PD symptoms poses a challenge for early and accurate diagnosis of PD.

Objectives: The main objective of this study is to evaluate systematically whether non-motor symptoms affect the timing of PD diagnosis. This is accomplished by modeling disease progression in large-scale longitudinal data.

Question: The project aims to determine whether specific non-motor symptoms of people with PD systematically delay or hasten the diagnosis compared to the typical time point of PD diagnosis.

Methods: This study utilized data from three large PD cohorts and analyzed it through a latent time joint mixed-effects model (LTJMM). This approach allows an alignment of disease trajectories of individual people with PD on a common disease time scale, and subsequently the determination of whether diagnoses were made earlier or later than the cohort's average diagnosis time. Initial clinical symptoms at the typical diagnosis time were estimated using several mixed-effects models, depending on the scales of the outcomes. Non-motor scores were grouped into 12 distinct non-motor domains and pooled estimates were calculated across all three cohorts using three-level meta-analyses with random effects. P-values were corrected for multiple testing using Benjamini-Hochberg procedure.

Results: The analysis included 1,124 individuals diagnosed with PD. Several non-motor symptoms were found to contribute to a diagnosis later than the average: anxiety ($p=0.0043$), autonomic dysfunction ($p=0.0019$), depression ($p=0.0004$), fatigue ($p=0.012$), pain ($p=0.0085$), sleep disturbances ($p=0.0043$), and a higher overall burden of non-motor symptoms ($p=0.0006$, Fig. 1). In contrast, impulsivity ($p=0.12$), REM sleep behavior disorder ($p=0.28$), apathy ($p=0.32$), hypsomia ($p=0.79$), and hallucinations ($p=0.09$) did not impact diagnostic delay.

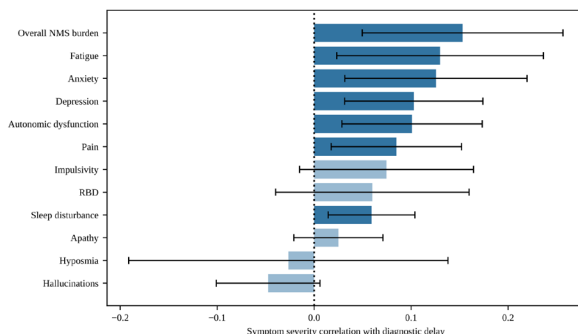


Figure 1: Association of non-motor symptoms with diagnostic delay. Pooled estimates from the three cohorts are shown. Abbreviations: RBD: REM sleep behavior disorder.

Conclusions: Through statistical modeling of initial clinical presentations of people with PD and a model-based estimation of diagnostic delay, the study successfully identified several non-motor symptoms that impact the timing of PD diagnosis without requiring direct clinical observations at the point of typical diagnosis. These findings support a biological conceptualization of PD that considers early non-motor symptoms, highlighting the need for diagnostic criteria that reflect the whole disease's heterogeneity.

W-92

Transcranial magnetic stimulation and new generation deep brain stimulation devices – a combined *ex vivo* and computational study

Fatemeh Sadeghi¹, on behalf of Neurophysiology and Neuromodulation in Movement Disorders (MOVE), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, Lisa Prilop², Malte Sengelmann³, Christian Moll³, Wolfgang Hamel⁴, Christian Gerloff¹, Simone Zittel-Dirks², on behalf of Neurophysiology and Neuromodulation in Movement Disorders (MOVE), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurologie, Hamburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Neurophysiologie und Pathophysiologie, Hamburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Hamburg, Deutschland

Background: Given the potential of applying transcranial magnetic stimulation (TMS) in patients implanted with deep brain stimulation (DBS) for studying corticospinal and intracortical excitability, there is an increased need for assessing the safety of this combination.

Objectives: We aimed to assess the electromagnetic interactions between TMS and DBS systems in various DBS lead configurations and TMS coil positions.

Question: Does applying TMS on DBS patients induce currents in the lead that might exceed the manufacturer's safety limits, thereby posing a risk to patient safety?

Methods: We applied a combined *ex vivo* and *in silico* approach to investigate the safety of combining TMS with one of the most common DBS systems, namely Boston Scientific segmented electrodes. For the *ex vivo* approach, TMS pulses were delivered over the DBS electrode and lead extension using a Magstim 200 magnetic stimulator with a 70mm figure-of-eight-coil, and an intensity of 100% maximum stimulator output (MSO). TMS-induced currents in the DBS lead were measured during alternating lead configuration (forming no loops, one loop, two loops) and different positions of the TMS coil (with the coil's center directly over the central point of the DBS lead loop, off-center to the right, and off-center to the left). The TMS-DBS scenario with the highest risk (highest induced current) was chosen for a follow-up *in silico* simulation with similar experimental parameters performed on a personalized head model of a DBS patient using the SIM4Life software.¹

Integrating electromagnetic properties of all head tissues as well as TMS/DBS, we employed a magneto-static vector potential solver to simulate the electromagnetic interactions between the TMS coil and DBS leads (focusing on loops), followed by a magneto quasi-static approach to analyse the dynamically induced current in the DBS loops within a realistic framework and a multi-tissued head model. Detailed profiles of the lead's electromagnetic exposure along with distributions of TMS-induced currents within and outside the loops were acquired and analysed.

Results: In the *ex vivo* experiments, TMS-induced currents in DBS leads exhibited a range from 16 to 165 mA, influenced by variations in TMS coil positioning and the number of lead extension loops. Notably, the maximum current was observed in the scenario where the TMS coil was placed off-center and DBS lead formed two loops. By simulating this specific setup in a personalized head model with anatomical and topographical details, the induced current peaked at 11.46 mA in the DBS loops, approaching the safety threshold of 12 mA specified by the manufacturer.

Conclusions: Our findings highlight the significant sensitivity of TMS-induced current in the brain of individuals with DBS implants to the relative positioning of the TMS coil and the DBS lead configurations. Given these findings, we strongly recommend conducting personalized, realistic, and detailed simulations prior to the design and implementation of TMS-DBS experimental protocols to guarantee both the efficacy and, crucially, the participant's safety.

1. SIM4Life by ZMT, <https://zmt.swiss/sim4life/>

W-155

Subkutanes Levodopa – erste Erfahrungen in der Parkinson-Tagesklinik

Alina Jander¹, Sarah Bomann¹, Carsten Buhmann¹, Ute Hidding¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Seit kurzem steht zur Behandlung von Wirkfluktuationen bei der fortgeschrittenen Parkinson-Krankheit (PK) eine subkutane Applikation von Levodopa zur Verfügung. Hierbei wird Foslevodopa/Foscarbidopa (FL/FC) als waserlösliche Medikamentenvorstufe appliziert und enzymatisch zu Levodopa/Carbidopa (LC) mit einem stabilen pharmakokinetischen Profil über 72 Stunden umgewandelt, so dass Wirkfluktuationen geglättet werden.

Unklar ist bislang, in welchem therapeutischen Setting (ambulant, tagesklinisch, stationär) die neue FL/FC Therapie begonnen werden sollte. Geeignet könnte das Konzept der Parkinson-Tagesklinik am UKE (PTK) sein. Hier werden Patienten üblicherweise an 5 Tagen über einen Zeitraum von 3 Wochen an einem multimodalen Programm mit ärztlichen und pflegerischen Kontakten sowie verschiedenen aktivierenden Therapien und Beratungsmöglichkeiten behandelt.

Fragestellung: Inwieweit profitieren Parkinsonpatienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium von einer subkutanen Levodopa-Therapie und lässt sich diese Therapie im tagesklinischen Setting etablieren?

Methoden: Ausgewertet wurden die klinischen Daten der ersten 10 Patienten, die in der PTK auf die subkutane Levodopa-Pumpe eingestellt wurden. Erstmalige Instrumentierung und Erläuterung der Pumpenbedienung erfolgten unter ärztlicher und pflegerischer Supervision. Die Patienten wurden vor Einstellung auf die Pumpe (W0), zum Abschluss der dreiwöchigen tagesklinischen Behandlungsphase (W3) und nach weiteren 6 Wochen (W9) untersucht.

Die objektive Erfassung der motorischen sowie nicht-motorischen Symptome erfolgte anhand der standardisierten Erhebungsbögen Unified Parkinson's Disease Rating Scale der Movement Disorders Society (MDS-UPDRS) I-IV, Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) und dem PD Non-motor-symptoms Questionnaire (PD NMS). Außerdem wurden logistische Besonderheiten, Probleme und unerwünschte Wirkungen der Medikation erfasst.

Ergebnisse: Von den 10 Patienten (6 Frauen, Alter 68 Jahre $\pm$ 8, Krankheitsdauer 12 Jahre $\pm$ 5) brachen vier die Therapie wieder ab, alle innerhalb der ersten drei Wochen (1x Pumpenaversion, 2x fehlender Effekt und Hautreaktion, 1x Verschlechterung Halluzinationen). Die übrigen Patienten hatten in der dreiwöchigen Einstellungsphase 6 $\pm$ 2 Kontakte in der Tagesklinik. Motorisch zeigte sich an W3 und W9 eine Glättung der Fluktuationen mit numerisch weniger OFF-Phasen und Dyskinesien (Abb. 1).

Schlussfolgerungen: Die medikamentöse Ersteinstellung auf subkutanes Levodopa bedarf einer intensiven medizinischen Supervision, welche im tagesklinischen Setting umgesetzt werden konnte. Subkutanes Levodopa verbessert motorische und nicht-motorische Symptome. Trotz intensiver medizinischer Betreuung der Patienten waren die Abbruch- und Komplikationsraten von 40% bzw. 50% hoch, was im Einklang mit den Studiendaten steht, so dass der Stellenwert der Therapie sich erst noch erweisen muss.

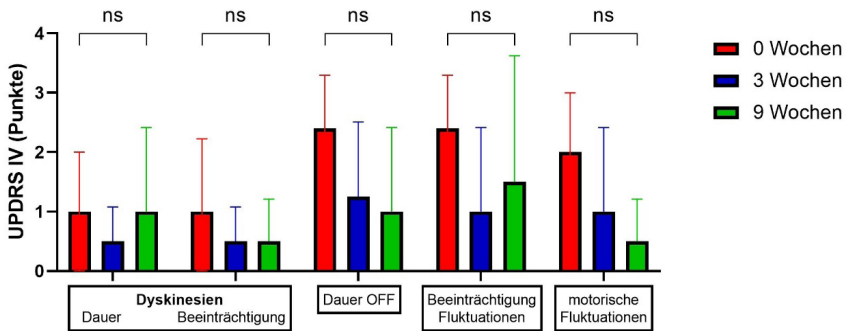


Abb. 1: Motorische Symptome unter FL/FC

MDS-UPDRS IV = Einzelfaktoren der „Motorischen Komplikationen“

$n=2-10$ Patient*innen/Zeitpunkt, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, ANOVA, $p < 0,05$

Nicht-motorische Symptome waren numerisch nach 3 (PD-NMS) und 9 Wochen (MDS-UPDRS Ia, PD-NMS) gebessert, die Lebensqualität (PDQ-39) nach 3 und 9 Wochen Therapie gegenüber dem Ausgangsbefund gebessert. (Abb. 2a-c).

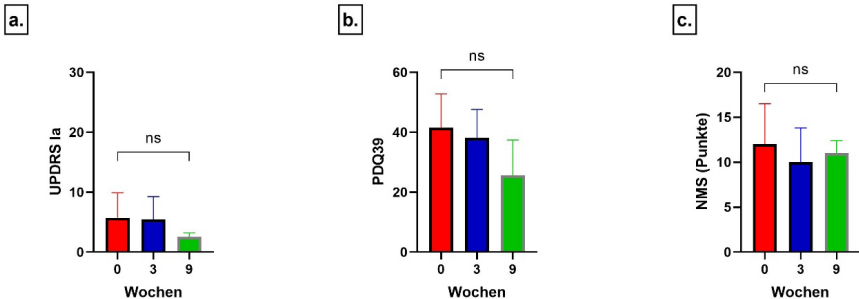


Abb. 2: Nicht-motorische Symptome unter FL/FC

a. UPDRS Ia: Erfahrungen des täglichen Lebens - nicht motorische Aspekte (Einschätzung durch den Patienten)

b. PDQ-39 = Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität

3. PD-NMS

$n=2-10$ Patient*innen/Zeitpunkt, Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, ANOVA, $p < 0,05$

Unerwünschte Wirkungen zeigten sich in Form von subkutanen Abszessen im Bereich der Einstichstellen mit Notwendigkeit einer antibiotischen Therapie oder chirurgischen Abszessspaltung ($n=4/10$) sowie von Halluzinationen und nächtlicher Desorientiertheit ($n=1/10$).

Wegen der hohen Rate an Hautreaktionen wurde der Wechsel des Pumpensystems von den empfohlenen 72 Stunden auf 24-48 Stunden verkürzt.

I-156

Device-aided recording of gait parameters and motor fluctuations in patients with advanced Parkinson's disease in home environments

Christoph Schrader¹, Ina Heitmann², Magdalena Schmitzberger³

¹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ²EVER Pharma GmbH, Gröbenzell, Deutschland; ³EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach am Attersee, Österreich

Background: Assessing motor fluctuations in advanced Parkinson's patients in outpatient settings is time-consuming and challenging. Clinicians typically rely on patient and caregiver reports and diaries, which can be biased, to evaluate motor fluctuations and their impact on mobility. This information guides decisions on therapy adequacy or the need for device-aided treatment. An objective assessment would help overcome the limitations of subjective reports and diaries.

Objectives: To objectively assess mobility and gait parameters in ON and OFF state in patients with advanced Parkinson's disease (PD) under everyday conditions using a recording device.

Methods: 147 PD patients (median age 68; 54% male, 46% female) with motor fluctuations were monitored for at least 7 days using a wearable medical device class IIa over the left hip, analysing inertial signals with real-time machine learning algorithms. Patients, selected with their neurologists' input, provided written consent and received sensor use instructions from trained experts. Data was transmitted via Bluetooth to a smartphone app for analysis, not to a central server. Detailed reports were transmitted with patient authorization.

For comparability, the ON and OFF times as well as the time with dyskinesia were set in relation to the evaluable monitoring time or, in conjunction with the number of steps, in relation to one hour of monitoring time.

Data of interest were ON time, OFF time, dyskinesia, paces per hour in off and on stage, cadence, and stride length. Each patient was under his individually optimised medication, which was not modified during this period.

Results: The recording revealed considerable motor fluctuations with an average ON without dyskinesia of 40.7% (SD 14.1), dyskinesia of 30.7% (SD 22.2), and OFF of 10.5% (6.7). Analysis of different Hoehn & Yahr (H&Y) stages showed no significant difference; see table 1. Number of paces per hour in ON was twice as high as in OFF 726.2 (SD 424.1) versus 315.7 (SD 320.5); significant differences were only found in stages H&Y 2, 2.5, and 3. Stride length and cadence did not vary within the H&Y groups.

Conclusions: The use of a wearable medical device that analyzes mobility patterns and gait parameters may provide objective information on the extent of motor fluctuations in the home environment and may facilitate the adjustment of the medication regimen or the identification of individual patients who may benefit from device-aided therapies.

1.Rodríguez-Martín D, Cabestany J, Pérez-López C, Pie M, Calvet J, Samà A, Capra C, Català A, Rodríguez-Molinero A. A new paradigm in Parkinson's disease evaluation with wearable medical devices: A review of STAT-ON™. *Front Neurol* 2022; 13: 912343; doi: 10.3389/fneur.2022.912343

W-156

Verwendung von mobilen Gesundheits-Apps in multizentrischen Beobachtungsstudien am Beispiel der PROFA Studie - Compliance-Analyse und Einflussfaktoren

Vivian Maas¹, Maresa Buchholz², Niklas Weber², Bernhard Michalowsky², Thomas Klockgether¹, Marcus Grobe-Einsler^{1,3}

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Bonn, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Greifswald, Deutschland; ³Uniklinik Bonn, Neurologie, Bonn

Hintergrund: Die Friedreich-Ataxie (FA) ist mit einer Prävalenz von 2-4 pro 100.000 Menschen die häufigste erbliche Form der Ataxie. Zu den wichtigsten klinischen Merkmalen zählen ein Sensibilitätsverlust durch periphere Neuropathie und die Ataxie mit den Kernsymptomen einer Gang-, Stand-, Sprech- und Koordinationsstörung. Durch Beteiligung weiterer Organsysteme kommt es häufig zu Herz-Erkrankungen, Diabetes, Skelettdeformitäten sowie Hör- und Sehstörungen. Der Krankheitsbeginn liegt meist im Kindesalter. Der progrediente Krankheitsverlauf führt zu einem frühen Verlust der Gefähigkeit letztlich auch verkürzter Lebenserwartung. Die körperlichen Einschränkungen stellen FA-Patienten im Alltag vor große Herausforderungen. Es gibt allerdings nur wenige Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu ökonomischen Aspekten der Erkrankung. Die PROFA-Studie (Patient-Reported, health-economic and psychosocial Outcomes in patients with Friedreich Ataxia) ist eine prospektive multizentrische Beobachtungsstudie an FA-Patienten, um die wirtschaftlichen, patienten-berichteten und psychosozialen Auswirkungen von FA zu untersuchen.

Ziele: Die Optimierung der Durchführbarkeit klinischer Studien durch Verwendung mobiler Gesundheits-Apps und die Demonstration der Akzeptanz durch Patienten.

Fragestellung: Untersuchung der Compliance Raten und deren Einflussfaktoren bei Verwendung mobiler Gesundheits-Apps in klinischen Studien am Beispiel der PROFA Studie.

Methoden: Im Verlauf der PROFA Studie sollen 200 FA-Patienten in sechs europäischen Studienzentren (Deutschland, Frankreich und Österreich) rekrutiert werden. Nach einer Baseline-Untersuchung im Studienzentrum erhalten die Patienten in sechs aufeinanderfolgenden Monaten eine Reihe von Aufgaben (PROs) der Kategorien Untersuchung/Aktivitäten und Fragebögen über eine mobile Gesundheits-App (ATOM5 von Aparito). SARA^{home} ist eine Skala zur Fernbeurteilung des Schweregrads von Ataxien anhand einer kurzen von Patienten selbst durchgeführten und auf Video aufgezeichneten Untersuchung. Alle bis Februar 2024 rekrutierten aktiven Patienten wurden in diese vorläufige Analyse einbezogen. Untersucht wurden die Compliance-Raten bei Verwendung der mobilen Gesundheits-App sowie der Einfluss von der Qualität der Instruktionen vor Ort (gut, mit Fehlern oder schlecht) auf die Compliance-Rate der Aktivität-PROs zu Hause.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der Analyse wurden 2.173 PROs an 43 Patienten verschickt (628 Fragebögen, 1.545 Aktivitäten). Die Gesamt-Compliance war bei Fragebögen höher als bei Aktivitäten (89% vs. 74%, $p < 0.001$). Der Schweregrad der Erkrankung zu Studienbeginn korrelierte während der Studiendauer weder mit der Compliance der Fragebögen, noch der Aktivität-PROs (Pearson $r = 0,14$ und $r = 0,01$). Es besteht eine schwache negative Korrelation zwischen dem Fortschritt innerhalb der Studie (Anzahl der erhaltenen PROs) und der Fragebogen-Compliance (Spearman $r = -0,24$), während sich bei den Aktivitäts-PROs ein umgekehrter Zusammenhang zeigt (Spearman $r = 0,18$). Die Qualität der Instruktionen korrelierte moderat mit der Compliance der Aktivität-PROs (Spearman $r = -0,41$).

Schlussfolgerungen: In der untersuchten Kohorte von FA Patienten hatte der Schweregrad der Erkrankung keinen Einfluss auf die Compliance bei Verwendung einer mobilen Gesundheits-App. Dieses Erkenntnis ist insbesondere angesichts des Aufwands, mit dem die Durchführung der Aktivität-PROs für schwer betroffene FA Patienten verbunden ist, bemerkenswert. Die Anzahl der PROs hatte in der bisherigen Studiendauer keinen wesentlichen Einfluss auf die Compliance-Raten der Fragebögen oder Aktivitäten. Allerdings befanden sich die meisten Patienten zum Zeitpunkt der Analyse in einer frühen Studienphase. Der Einsatz mobiler Gesundheits-Apps in longitudinalen Beobachtungsstudien ist Durchführbar und wird von Patienten gut akzeptiert. Die Qualität der Patienten-Instruktionen hat großen Einfluss auf die Compliance Raten und somit auf die Qualität der Studie.

W-191

In vivo mapping of sequential involvement of pathological patterns in progressive supranuclear palsy by diffusion tensor imaging

Lavinia-Aurelia Bârlescu¹, Günter U. Höglinger^{2,3}, Heiko Volkmann¹, Albert Christian Ludolph¹, Kelly Del Tredici-Braak⁴, Heiko Braak⁴, Hans-Peter Müller¹, Jan Kassubek¹

¹Ulm University, Department of Neurology, Ulm, Deutschland; ²LMU University Hospital, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), Department of Neurology, Munich, Deutschland; ³German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Site Munich, Germany, Munich, Deutschland; ⁴Ulm University, Clinical Neuroanatomy, Department of Neurology, Ulm, Deutschland

Background: A neuropathological cerebral staging system for progressive supranuclear palsy (PSP) has proposed that PSP pathology may progress in a sequential regional pattern. Tract of interest-based (TOI) diffusion tensor imaging (DTI) has previously identified neurodegeneration-associated patterns of brain alterations at the group level.

Objectives: The objective of the study was to develop a hypothesis-guided DTI-based approach targeted to automatically analyze *in vivo* the tracts of interest (TOI)/fiber tracts (FT) and regions of interest (ROI) that are prone to be involved at each neuropathological stage of PSP and to apply it to a large sample of DTI data sets of PSP patients in comparison to controls.

Methods: Two datasets were analyzed: a dataset consisting of 78 PSP patients (of these, 21 PSP patients obtained a follow-up scan after an average 17 months) and 63 controls (17 with a follow-up scan after an average 17 months), recorded at 3.0T at multiple sites, and a single-site data set consisting of 66 PSP patients and 44 controls, recorded at 1.5T and used for validation. Whole brain-based spatial statistics (WBSS) was used to identify the alterations in PSP vs. controls. A ROI-based and a TOI-based fiber tracking approach were applied to analyze structures that become involved during the course of PSP.

Results: WBSS demonstrated widespread alterations between PSP patients and controls predominantly in the brain-stem/midbrain, basal ganglia, and the frontal lobe. The longitudinal analysis showed more alterations in these structures in the follow-up data. Statistical analyses of the ROIs and TOIs showed differences between PSP patients and controls with increasing severity from structures identified as belonging to pattern 1 (initial PSP disease stage, neuropathology steps 1 and 2), structures identified as belonging to pattern 2 (intermediate PSP disease stage, neuropathology steps 3 and 4), and pattern 3 (late PSP disease stage, neuropathology steps 5 and 6). A classification scheme could be set up to categorize PSP patients into these three disease patterns.

Conclusions: The novel combined ROI- and TOI-based DTI approach made it possible to image the pathological disease stages of PSP *in vivo*, in agreement with the propagation concept of its disease stages. This concept might be used as a tool for *in vivo* stratification of PSP with respect to the neuropathological progression.

W-205

Reduced cortical thickness of the primary motor cortex in cervical dystonia

Kai Grimm¹, Fatemeh Sadeghi¹, Gerhard Schön², Abdullah Okar¹, Mathias Gelderblom¹, Robert Schulz¹, Simone Zittel-Dirks¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Hamburg, Deutschland

Background: Recently, a network model of cervical dystonia (CD) has been adopted that implicates nodes and pathways involving cerebellar, basal-ganglia and cortico-cortical connections. Functional changes in the cerebello-thalamo-cortical network in dystonia have been reported in several studies, but structural information of this network is sparse.

Objectives: To characterize the structure of the cerebellum and its lobules in isolated CD patients. Additionally, the structure of the dentate nucleus (DN), thalamus, and primary motor cortex (M1) that represent grey matter nodes within the cerebello-thalamo-cortical network were analyzed.

Question: Do structural differences exist between CD patients and healthy control subjects with regard to the cerebellum or the grey matter nodes of the cerebello-thalamo-cortical network?

Methods: Magnetic resonance imaging data of 18 CD patients and 18 healthy control subjects were acquired. In CD patients, the Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale was assessed to evaluate motor symptom severity. The cerebellum and its lobules, the DN, thalamus and M1 were segmented for a region of interest (ROI)-based quantitative analysis. Volumes of these ROIs were compared between groups and correlated with motor symptom severity in patients.

Results: Cortical thickness of M1 was reduced in CD patients. The volumes of the cerebellum, its lobules, the DN and thalamus did not differ between groups. No association was identified between the volume of any ROI and the severity of motor symptoms.

Conclusions: While cerebellar and thalamic volumes were normal, atrophy of M1 contributes to the complex motor network pathology in CD. Further investigations are needed to ascertain the mechanisms underlying the local volume loss.

W-256

Intraoperative späte somatosensorisch evozierte Potenziale des Globus pallidus internus

Jonas Engelhardt¹, Dafina Sylaj¹, Jan Vesper², Alfons Schnitzler¹, Christian Hartmann¹, Stefan J. Groiss¹

¹Klinik für Neurologie und Institut für Klinische Neurowissenschaften und Medizinische Psychologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; ²Klinik für Neurochirurgie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die tiefe Hirnstimulation (THS) ist eine etablierte Therapie für Bewegungsstörungen wie der Parkinsonkrankheit und Dystonien. Neben dem Nucleus subthalamicus und dem Nucleus ventralis intermedius ist ein häufig genutztes Therapieziel der Globus pallidus internus (GPI). Für ein optimales Therapieergebnis ist eine korrekte Position der implantierten Elektroden von essenzieller Bedeutung. Aus diesem Grund sind weitere objektive Messmethoden zur intraoperativen Verifikation der Elektrodenlage von hohem Interesse.

Ziele: Diese Arbeit untersucht die späten Antworten der intraoperativ abgeleiteten somatosensorisch evozierten Potenziale (SSEPs) als potenzielle zukünftige elektrophysiologische Messgröße zur Verifizierung der Elektrodenlage im GPI.

Fragestellung:

1. Können intraoperativ SSEPs aus dem GPI abgeleitet werden?
2. Werden die SSEPs mit langen Latenzen im GPI generiert?

Methoden: SSEPs wurden in 31 Hemisphären von 16 Patienten abgeleitet, bei denen eine THS des GPI durchgeführt wurde. Im Anschluss an die klinische Mikroelektrodenableitung erfolgte eine Ableitung der SSEPs von allen genutzten Trajekten mit Fz als Referenzelektrode unter kontralateraler Stimulation des Nervus medianus. Die Ableitung erfolgte dabei zunächst auf Höhe der dorsalen Grenze des GPI und wurde in 1.5 mm-Schritten bis 4.5 mm dorsal des GPI erweitert. Anschließend erfolgte eine bipolare Referenzierung der genutzten Trajekte (Anterior, Posterior, Medial, Lateral) gegen den zentralen Trajekt.

Ergebnisse: Bei der Ableitung von SSEPs im GPI konnten späte Antworten um 65-85 ms objektiviert werden. Bei der bipolaren Referenzierung zeigte sich eine Phasenumkehr zwischen dem anterioren und posterioren Trajekt innerhalb des GPI.

Schlussfolgerungen: SSEPs können intraoperativ aus dem GPI abgeleitet werden. Die Phasenumkehr der späten SSEP-Antworten auf dem zentralen Trajekt spricht für eine Entstehung der Potenziale im GPI selbst. Späte SSEP-Antworten könnten deshalb möglicherweise zur Zielpunktverifikation und Optimierung der Elektrodenlage genutzt werden.

Quantifizierung der dermalen Alpha-Synuclein-Aggregation mittels Seed-Amplification-Assays (SAA) bei Patienten mit Brain-first vs. Body-first Phänotyp

Magdalena Vieregge¹, Anastasia Kuzkina², Celine Panzer¹, Jens Volkmann¹, Claudia Sommer¹, Kathrin Doppler¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik und Poliklinik Würzburg, Deutschland; ²Ann Romney Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, United States

Hintergrund: Die Früherkennung des M. Parkinson gewinnt in Anbetracht der Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien an Bedeutung. Die Alpha-Synuclein-Aggregation ist ein potentieller Biomarker, der sowohl in peripheren Organen wie der Haut als auch im ZNS nachgewiesen werden kann. In den letzten Jahren haben insbesondere sog. Seed-Amplification-Assays, wie zum Beispiel RT-QulC, an Bedeutung gewonnen, da sie Alpha-Synuclein-Aggregate mit hoher Sensitivität nachweisen können. Von besonderem Interesse ist hierbei auch die Quantifizierung der Alpha-Synuclein-Aggregate.

Ziel: Ziel dieser Studie ist es deshalb, Möglichkeiten der Quantifizierung der Alpha-Synuclein-Aggregation im dermalen RT-QulC zu implementieren und diese zum Vergleich der beiden möglichen Unterformen der „Brain- versus Body-first“-Hypothese anzuwenden.

Fragestellungen: Lässt sich die RT-QulC anhand unterschiedlicher Parameter quantifizieren und lassen sich in diesen Parametern Unterschiede zwischen den beiden möglichen Subformen des Body- und Brain-first Parkinson ausmachen?

Methoden: Es wurden Hautlysate von 41 Patienten mit PD, die für frühere Studien rekrutiert wurden, untersucht und anhand der Kriterien kognitive Einschränkungen, Vorhandensein einer REM-Schlafverhaltensstörung (RBD), Krankheitsprogress, Alter und Symptom bei Erstmanifestation und nicht-motorische Symptome in die Gruppen Brain-first (n=19) vs. Body-first (n=22) (nach Borghammer und Horsager) eingeteilt. Von Hautlysaten aus Biopsien vom Oberschenkel und C7 wurde eine Verdünnungsreihe hergestellt und mittels RT-QulC auf das Vorliegen von Alpha-Synuclein-Aggregaten untersucht. Dabei wird die Fluoreszenzaggregationsaktivität des Alpha-Synucleins der Probe mit einem rekombinanten Protein für 48 Stunden im Mikroplatten Reader gemessen. Als Quantifizierungsparameter wurden die Latenz bis zur Aggregation, der Titer (höchste noch positive Verdünnung) und die Anzahl positiver Kurven in der Verdünnung 1:10 (APK) untersucht.

Ergebnisse: Es zeigte sich eine starke Korrelation aller Quantifizierungsparameter (zwischen Titer und APK: $r=0,712$, Titer und Latenzzeit: $r = -0,577$, APK und Latenzzeit: $r = -0,670$) (alle $p < 0,01$).

Beim Vergleich der Patienten mit Body- versus Brain-first-Phänotyp zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Latenz und der APK, jedoch ein höherer Titer in der Body-first-Gruppe ($p=0.016$).

Im Vergleich von Patienten mit und ohne anamnestischer Angabe einer RBD zeigte sich eine signifikant kürzere Latenz bei Patienten mit RBD ($p=0.049$), jedoch kein signifikanter Unterschied von Titer und APK.

Schlussfolgerungen: Der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen Latenzzeit, Titer und APK zeigt, dass sich diese zur Quantifizierung des Alpha-Synucleins in der Haut mittels RT-QulC anbieten. Der höhere Titer in der Body-first-Gruppe deutet auf eine höhere Alpha-Synuclein-Last in dieser Gruppe hin.

W-333

Polygenic risk scores validated in patient-derived cells stratify for mitochondrial subtypes of Parkinson's disease

Giuseppe Arena¹, Zied Landoulsi², Dajana Großmann³, Thomas Payne⁴, Alexandre Baron², Ibrahim Boussaad², Lukas Pavelka², Oliver Bandmann⁴, Rejko Krueger⁵, Patrick May², Anne Grünewald²

¹Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg, Esch-sur-alzette, Luxembourg; ²Luxembourg

Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg, Esch-sur-Alzette, Luxembourg; ³University of Rostock, Rostock, Deutschland; ⁴Sheffield Institute for Translational Neuroscience, University of Sheffield, Sheffield, United Kingdom;

⁵Luxembourg Institute of Health, University of Luxembourg, Strassen, Luxembourg

Background: The etiology of Parkinson's disease (PD) is complex and influenced by both environmental and genetic factors. Monogenic familial forms, ascribable to single mutations in autosomal dominant (e.g., *SNCA*, *LRRK2*, *VPS35*) or recessive (*PRKN*, *PINK1*, *PARK7*) genes, account for approximately 5-10% of all PD cases. However, the contribution of genetics in the remaining 90-95% of patients with idiopathic PD (iPD) remains poorly understood, and disease susceptibility may be influenced by the synergistic effect of multiple common low-risk genetic variants.

Objectives: The aim of our study is to better understand the genetic architecture and pathological mechanisms underlying neurodegeneration in idiopathic Parkinson's disease (iPD).

Question: We hypothesized that a fraction of iPD patients may harbor a combination of common variants in nuclear-encoded mitochondrial genes ultimately resulting in neurodegeneration.

Methods: We used mitochondria-specific polygenic risk scores (mitoPRSs) and created pathway-specific mitoPRSs using genotype data from different iPD case-control datasets worldwide, including the Luxembourg Parkinson's Study (412 iPD patients and 576 healthy controls) and COURAGE-PD cohorts (7270 iPD cases and 6819 healthy controls). Cellular models from individuals stratified according to the most significant mitoPRS were subsequently used to characterize different aspects of mitochondrial function.

Results: Common variants in genes regulating *Oxidative Phosphorylation* (*OXPHOS*-PRS) were significantly associated with a higher PD risk in independent cohorts (Luxembourg Parkinson's Study odds ratio, OR=1.31[1.14-1.50], *p*-value = 5.4e-04; COURAGE-PD OR=1.23[1.18-1.27], *p*-value = 1.5e-29). Functional analyses in fibroblasts and induced pluripotent stem cells-derived neuronal progenitors revealed significant differences in mitochondrial respiration between iPD patients with high or low *OXPHOS*-PRS (*p*-values < 0.05). Clinically, iPD patients with high *OXPHOS*-PRS have a significantly earlier age at disease onset compared to low-risk patients (FDR-adj *p*-value = 0.015), similar to prototypic monogenic forms of PD. Finally, iPD patients with high *OXPHOS*-PRS responded more effectively to treatment with mitochondrially active ursodeoxycholic acid.

Conclusions: *OXPHOS*-PRS may provide a precision medicine tool to stratify iPD patients into a pathogenic subgroup genetically defined by specific mitochondrial impairment, making these individuals eligible for future intelligent clinical trial designs.

Online-Survey „Wissen zum Thema Demenz und Demenzprävention“ bei Menschen mit Parkinson-Krankheit: A Call-to-Action

Elke Kalbe¹, Laura Hooymann², Josef Kessler¹, Ann-Kristin Folkerts¹

¹Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies, Köln, Deutschland; ²Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies, Köln, Deutschland

Hintergrund: Laut aktueller Schätzungen könnten ca. 40% der Demenzzfälle weltweit vermieden bzw. substanziiell verzögert werden, wenn die bekannten Risiko- und Schutzfaktoren optimiert würden.¹ Zu den modifizierbaren Lebensstilfaktoren gehören u. a. geistige, physische und soziale Aktivität, Ernährung und Hörminderung. Medizinische Faktoren inkludieren Herz-Kreislaufkrankungen und Diabetes Mellitus. Menschen mit der Parkinson-Krankheit (MmPK) haben ein bis zu 5-fach erhöhtes Demenzrisiko, und es gibt zunehmend Evidenz dafür, dass ähnliche Faktoren zur kognitiven Reserve bzw. zum Parkinson-Demenz-Risiko beitragen².

Befragungen der Allgemeinbevölkerung zeigen, dass diese nur ungenügend über das Thema Demenzvorbeugung informiert ist. So sind ca. 50% der Bevölkerung in unterschiedlichen Ländern überzeugt davon, dass das Demenzrisiko nicht beeinflusst werden kann³. MmPK sind standardmäßig in neurologischer Behandlung; inwieweit sie über das Thema Demenz und Demenzprävention informiert werden bzw. sind, ist allerdings unklar.

Ziel: Es soll erfasst werden, was MmPK zum Thema Demenz und Demenzprävention wissen.

Methode: Seit 1/2024 wird eine ca. 10-minütige Online-Befragung mit SoSciSurvey bei MmPK ab 18 Jahren mit ausreichenden Deutschkenntnissen durchgeführt. Ziel war eine Stichprobe von N=200. Es wird über Flyer und Mailing-Listen rekrutiert. Erhoben werden soziodemografische und krankheitsbezogene Informationen, Kenntnisse zum Thema Demenz und zu Risiko- und Schutzfaktoren für Demenz, persönliche Lebensstilfaktoren sowie genutzte Informationsquellen.

Ergebnisse: Bis 3/2024 wurden N=198 vollständige Datensätze erfasst. Etwa ein Drittel der Befragten gab an, Demenz sei ein normaler Teil des Alterungsprozesses; 39% hielten Demenzvorbeugung für nicht oder eher nicht möglich. Modifizierbare Einflussfaktoren auf das Demenzrisiko waren unterschiedlich gut bekannt: geistige, physische und soziale Aktivität und Hörvermögen wurden zu 16, 28, 27 bzw. 39% als irrelevant bzw. unbekannt angegeben. 60% bzw. 81% der Befragten gaben an, ihre Fachärzt*innen hätten das Thema geistige Beeinträchtigung/ Demenz bzw. Demenzvorbeugung noch nie angesprochen. Häufigste Antworten auf die Frage Wenn Sie gerne mehr Informationen zum Thema Demenz und Demenzvorbeugung wollen würden, welche Informationskanäle würden Sie dafür nutzen? waren Internetrecherche (80%), Fachärzt*innen (58%) und Spezialorganisationen (52%).

Schlussfolgerung: MmPK in Deutschland scheinen zwar besser informiert zu sein, als es internationale Studien für die Allgemeinbevölkerung gefunden haben. Jedoch halten auch fast 40% der befragten MmPK Demenzvorbeugung für nicht möglich. Zusätzlich weisen die Angaben, dass Demenzen und Demenzvorbeugung mehrheitlich bislang nicht fachärztlich angesprochen wurden und das Internet die bevorzugte Informationsquelle zum Thema sei, auf einen erheblichen Bedarf an professioneller Aufklärung hin. Der Psychoedukation zu den Themen Demenz und Demenzprävention, die auch das Selbstmanagement der Patient*innen stärken kann, sollte daher zukünftig mehr Gewicht in der Versorgung von MmPK gegeben werden. Hierzu ist die Entwicklung standardisierter Schulungen und Schulungsmaterialien für Fachpersonal und MmPK notwendig. Zielführend wären auch Instrumente zur Erfassung des individuellen Risikoprofils der Patient*innen im klinischen Alltag sowie eine personalisierte Reduktion von Risikofaktoren, z. B. nach dem Luxemburger Demenz-Präventions-Modell⁴.

¹Livingston et al. *The Lancet Commissions* 2020; 396:413-46

²Oprey et al. (in press). *JOON*

³Cations et al. *PLOS ONE* 2018; 13:e0196085

⁴Schröder et al. *J Alzheimers Dis.* 2024;97:791-804

W-374

Deficits in fear learning are mild in patients with cerebellar cortical degeneration

Michael H. C. Klein¹, Giorgi Batsikadze^{1,2}, Thomas Ernst^{2,3}, Andreas Gustafsson Thieme³, Seyed Ali Nicksirat³, Katharina Marie Steiner⁴, Enzo Nio^{1,2}, Christian Josef Merz⁵, Dagmar Timmann-Braun^{1,2}

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen University Hospital, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ²Erwin L. Hahn Institute for Magnetic Resonance Imaging, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ³Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen University Hospital, University of Duisburg-Essen, 45147 Essen, Germany, Essen, Deutschland; ⁴LVR-Hospital Essen, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Faculty, University of Duisburg-Essen, 45147 Essen, Germany, Essen, Deutschland; ⁵Department of Cognitive Psychology, Institute of Cognitive Neuroscience, Ruhr University Bochum, Bochum, Deutschland

Background: There is increasing interest in the role of the cerebellum in emotional processing. Functional brain imaging studies in humans have shown cerebellar activations related to fear learning. Translation of these findings to behavioural outcomes in humans has been scarce and limited by small sample sizes.

Question: Does isolated cerebellar cortical degeneration lead to significant deficits in fear learning?

Objectives: To investigate classical (Pavlovian) fear conditioning in patients with pure cerebellar cortical degeneration.

Methods: 20 cerebellar patients and 21 control subjects were studied. A two-day differential fear conditioning paradigm was employed with acquisition and extinction training tested on day 1 and recall on day 2. Self-reported ratings were assessed based on questionnaires. Electrodermal activity was recorded to assess physiological fear responses on a trial-by-trial basis. Nonparametric ANOVA-type statistics for repeated measures were calculated separately for each phase.

Results: Both cerebellar patients and control subjects learned to differentiate between the CS+ and CS-. Patients, however, required significantly more time than controls to recognize the CS/US contingencies. Furthermore, healthy controls showed higher SCR incidences in response to the CS+ compared with the CS- already during early acquisition training, but cerebellar patients only during late acquisition training. In addition, after extinction training on day 1, controls continued to report significantly more negative valence, higher arousal, and fear toward the CS+, along with higher US expectancy ratings after the CS+ compared with those after CS-.

In contrast, responses from cerebellar patients did not significantly differ in these questionnaires when comparing CS+ and CS-. Both patients and controls, however, showed spontaneous recovery of the learned fear associations in recall on day 2 suggesting that patients needed more time to achieve complete consolidation of learned fear associations.

Finally, throughout the second extinction session on day 2, SCR incidence remained significantly higher in CS+U trials compared with CS- trials in cerebellar patients, but not in controls. Because the CS+U was not extinguished on day 1, findings indicate that extinction learning was slowed in cerebellar patients.

Conclusions: Acquisition and consolidation of learned fear was slower in cerebellar patients compared to controls. Furthermore, extinction learning appeared to be delayed.

Overall, however, deficits in fear learning were mild in patients with pure cerebellar cortical degeneration. The remaining fear neural network might compensate for cerebellar deficits particularly in slowly progressive disease.

Future studies in patients with acute cerebellar disease are warranted.

Funding: DFG 316803389 – SFB 1280; Marie Skłodowska-Curie ITN 956414.

Die ECHO-PD Studie: Entwicklung sprech- und sprachbasierter digitaler Biomarker für Parkinson-Syndrome

Alexander Jäck^{1,2}, Ebru Baykara³, Mira Fischer^{1,2}, Urban Fietzek^{1,2}, Alexander Bernhardt^{1,2}, Johannes Tröger³, Günter U. Höglinger^{1,2}, Johannes Levin^{1,2}

¹Klinikum der Universität München, LMU München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, DZNE, München, Deutschland; ³k:elements GmbH, Saarbrücken, Deutschland

Hintergrund: Die Diagnose von Parkinson-Syndromen, zu denen die Parkinson-Krankheit (PD), die Multisystematrophie (MSA) und die Progressive Supranukleäre Blickparese (PSP) zählen, stützt sich maßgeblich auf die Bewertung klinischer Kriterien. Besonders zu Beginn der Erkrankung ist die Genauigkeit der Differentialdiagnose stark von der Expertise des Neurolog:innen abhängig und erreicht nicht immer die Präzision des Goldstandards der post-mortem-Analyse. Nicht-motorische Symptome, wie autonome Dysfunktion und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen, manifestieren sich häufig vor den motorischen Symptomen. Sie stellen somit vielversprechende Früh- und differentialdiagnostische Indikatoren für diese neurodegenerativen Bewegungsstörungen dar. Darüber hinaus mangelt es an zuverlässigen und kosteneffektiven Biomarkern zur Überwachung und Vorhersage des Krankheitsverlaufs. Aktuelle Studien haben Veränderungen in des Sprechen und der Sprache bei Parkinson-Syndromen, als vielversprechende digitale Biomarker identifiziert. Die automatisierte Analyse von Sprech- und Sprachmustern mit Hilfe von Künstlicher Intelligenz (KI) bietet breite Möglichkeiten für die Entwicklung zukünftiger diagnostischer Werkzeuge oder Gesundheitsanwendungen. KI-gestützte mobile Anwendungen können zudem den Zugang zur Gesundheitsversorgung für Patienten:innen in abgelegenen Regionen vereinfachen und somit rechtzeitige Patientenbetreuung ermöglichen. Die Integration von linguistischen Parameter mittels KI-basierter Fernbewertungen stellt somit einen besonders wertvollen Ansatz dar, um den gegenwärtigen Herausforderungen in der Diagnostik von Parkinson-Syndromen zu begegnen.

Ziele und Fragestellungen: In Zusammenarbeit mit k:elements zielt diese Studie darauf ab, digitale Sprachbiomarker für Parkinson-Syndrome mithilfe KI-gestützter Sprach- und Sprechanalyse zu identifizieren und zu validieren. Basierend auf der vorherigen Forschungsarbeit von k:elements, fokussiert sich dieses Projekt darauf, charakteristische Sprech- und Sprachmuster bei Parkinson-Syndromen zu erkennen, den Verlauf der Krankheit zu überwachen und die Reaktion auf dopaminerge Therapie zu bewerten. Ein spezifisches Teilprojekt wird zudem digitale Sprachbiomarker im Vergleich zu etablierten molekularen Biomarkern, einschließlich Tau, Amyloid und Lewy-Typ-Synuclein, evaluieren und validieren.

Ergebnisse: Je nach Studienbeginn werden erste Ergebnisse auf der DGN-Konferenz präsentiert; sollte dies nicht möglich sein, wird das Studienprotokoll vorgestellt.

Methoden: Wir planen, innerhalb einer Rekrutierungsphase von drei Jahren Patienten mit PD, MSA und PSP sowie gesunde Kontrollpersonen einzubeziehen, gefolgt von halbjährlichen Visiten über einen zusätzlichen Beobachtungszeitraum von weiteren drei Jahren. Die Probanden werden aus den laufenden Kohorten der etablierten Registerstudie DESCRIBE des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) rekrutiert. In der Woche nach dem Studienbesuch bei DESCRIBE werden die Patienten gebeten, ein Sprachprotokoll auf ihren eigenen Mobiltelefonen durchzuführen, unter Verwendung einer von k:elements entwickelten App. Im Rahmen der KI-gestützten Sprachanalyse werden Sprech- und Sprachmerkmale extrahiert und im Kontext eines Composite Score mit klinischen Scores und fluiden Biomarkern korreliert, um auf diese Weise einen digitalen Sprachbiomarker zu entwickeln.

Schlussfolgerungen: Die komplexe Diagnoselandschaft der Parkinson Syndrome ist voller Herausforderungen, vor allem bedingt durch die Abhängigkeit von klinischen Kriterien und unzureichenden prognostischen Bewertungen. In Anbetracht der frühen und fortschreitenden Natur von Sprech- und Sprachveränderungen halten Künstliche Intelligenz und automatische Linguistikanalyse erhebliches Potenzial bereit, um verlässliche digitale Biomarker zu etablieren. Durch die eingehende Untersuchung sowohl des Sprechens und der Sprache als auch von molekularen Biomarkern in einem explorativen Teilprojekt zielen wir darauf ab, zusätzlich Einblicke in die zugrunde liegenden Pathomechanismen von linguistischen Parametern zu gewinnen.

W-381

Metaanalyse der Kombination fortgeschrittener Therapieformen bei Parkinson-Krankheit

Dominik Pürner¹, Andreas Wolff¹, Bernhard Haller², Paul Lingor^{1,3,4}

¹Klinikum rechts der Isar der TU München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²Klinikum rechts der Isar der TU München, Institut für KI und Informatik in der Medizin, München, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Standort München, München, Deutschland; ⁴Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland

Hintergrund: Fortgeschrittene Therapieformen (Tiefe Hirnstimulation, Pumpentherapien) kommen bei Patienten mit Parkinson-Krankheit (PK) zunehmend zum Einsatz. Da auch diese bei längerer Anwendung aufgrund des Krankheitsprogresses an Wirksamkeit verlieren können beziehungsweise Therapienebenwirkungen auftreten können, kann bei ausgewählten Patienten ein Wechsel oder eine Kombination fortgeschrittener Therapien erforderlich werden. Die derzeit größte Fallsammlung kombinierter fortgeschrittener Therapieformen mit 148 Therapiewechseln (Pürner et al. 2023 Neurology) konnte Hinweise auf die erneute Effektivität einer zweiten fortgeschrittenen Therapie bei Parkinsonpatienten liefern.

Ziele: Metaanalyse aller bisher verfügbaren Fallberichte zu fortgeschrittenen Therapiekombinationen bei PK-Patienten. Ziel war die Darstellung der Art der verwendeten Therapiekombinationen, der Gründe für den Therapiewechsel und der klinischen Effektivität kombinierter fortgeschrittener Parkinsontherapien.

Methoden: Gemäß der PRISMA-Guidelines und orientiert am Cochrane-Handbuch für systematische Reviews wurden eine systematische Literatursuche mit standardisierten Schlagworten in den Datenbanken PubMed, Embase und CENTRAL durchgeführt und die identifizierten Artikel hinsichtlich definierter Zielparame-ter (u. a. Studientyp, Art und Anzahl von Kombinationen und Änderungen fortgeschrittener Therapien, deren Wirksamkeit, Gründe für den Therapiewechsel) analysiert. Als fortgeschrittene Therapiekombinationen berücksichtigt wurden der sequentielle oder simultane Einsatz von Tiefer Hirnstimulation (THS), Apomorphinpumpe (CSAI) und/ oder Levodopacarbido-
papumpe (LCIG); aufgrund der Kürze der Zulassungen wurden Levodopacarbido-
paentacaponpumpe (LECIG), Foslevodopafoscarbido-
papumpe (CSFLI) und fokussierter Ultraschall (MRgFUS) nicht eingeschlossen.

Ergebnisse: Insgesamt erfüllten n=19 großteils retrospektive Fallsammlungen die Einschlusskriterien für die Metaanalyse, in denen insgesamt n=305 Patientenfälle mit fortgeschrittenen Therapiekombinationen beschrieben wurden. In der überwiegenden Mehrheit (n=15 Fallsammlungen) wurde ein (1) Wechsel fortgeschrittener Therapien pro Patient beschrieben und nur n=4 Fallsammlungen erfassten auch Patienten mit mehr als einem Therapiewechsel. Die häufigsten Therapiekombinationen waren die Hinzunahme von LCIG zu THS (n=86 Patienten) und der Ersatz von CSAI durch THS (n=82 Patienten). Therapieinsuffizienz (insbesondere erneute Wirkfluktuationen) sowie Nebenwirkungen (jeweils n=15 von n=19 Fallsammlungen) unter der ersten fortgeschrittenen Therapie waren die wichtigsten Gründe für einen fortgeschrittenen Therapiewechsel. Therapiewechsel waren effektiv und zeigten eine signifikante Abnahme des MDS-UPDRS Teil III (Gesamtpunktzahl) und IV (Gesamtpunktzahl und Off-Zeit-Item). Zu den Limitationen zählten lückenhafte Datensätze, der nichtrandomisierte Charakter der existierenden Fallsammlungen sowie das hohe relative Gewicht einer einzelnen rezenten Fallsammlung (n=116 von n=305 analysierten Patienten).

Schlussfolgerungen: Simultane oder sequentielle Kombinationen fortgeschrittener Therapien können zu einer erneuten objektivierbaren klinischen Verbesserung bei fortgeschrittenen PK-Patienten führen. Aufgrund der oben genannten Limitationen sind systematisch und prospektiv erfasste Daten essentiell, um evidenzbasierte Empfehlungen zur Anlage und Auswahl fortgeschrittener Therapiekombinationen zu geben. Grundzüge eines geplanten deutschlandweiten prospektiven Registers fortgeschrittener PK-Patienten werden im Poster vorgestellt.

Strukturelle Veränderungen der Kleinhirnerne bei spinocerebellärer Ataxie Typ 3

Alexander Lange¹, Monica Ferreira¹, Philipp Wegner¹, Marcus Grobe-Einsler², Berkan Koyak², Demet Önder², Rüdiger Stirnberg¹, Tony Stöcker¹, Thomas Klockgether², Jennifer Faber²

¹DZNE, Bonn, Deutschland; ²DZNE, Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Neurologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Spinocerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3) ist die häufigste autosomal-dominant vererbte Ataxie weltweit. Ursächlich ist eine translatierte CAG-Repeatmutation. Klinische Merkmale sind eine progrediente Ataxie mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter. Aktuell stehen keine medikamentösen Therapieoptionen zur Verfügung, allerdings wurden erste Gentherapie-Studien mit Antisense-Oligonukleotiden initiiert. Dem klinisch manifesten Krankheitsstadium gehen bereits messbare Veränderungen wie etwa eine Volumenabnahme von Pons und Kleinhirn voraus. Neuropathologische Studien zeigen eine Affektion betont der Kleinhirnerne. Vor diesem Hintergrund ist die Identifikation von pathologischen Veränderungen für die frühe Neurodegeneration bereits vor Krankheitsbeginn zentral.

Ziele: Ziel ist anhand von eisansensitiven MRT-Sequenzen strukturelle Veränderungen des Ncl. dentatus bei SCA3 Mutationsträgern zu untersuchen. In einer Subgruppe erfolgt neben der konventionellen 3T MRT zudem eine Ultrahochfeld-MRT bei einer Feldstärke von 7T.

Fragestellung: Lassen sich Veränderungen in Volumen und Form (shape) des Nucleus dentatus bei SCA3-Mutationsträgern im Vergleich zu Gesunden abbilden, und zeigen sich diese bereits vor klinischem Krankheitsbeginn? Inwieweit verbessert die höhere MRT-Feldstärke die Genauigkeit?

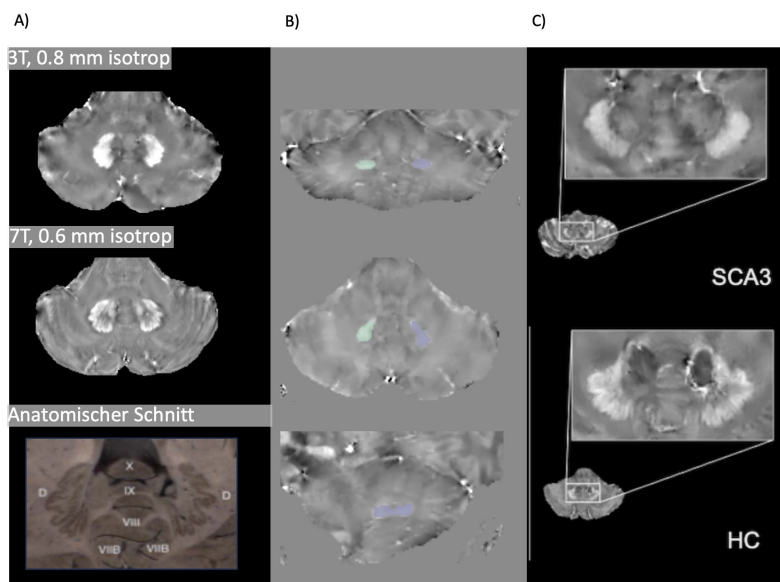


Abbildung 1: (A) Darstellung des Ncl. dentatus bei 3T mit 0,8mm isotroper Auflösung und 7T mit 0,6mm isotroper Auflösung. Zudem gegeben ein anatomischer Schnitt in vergleichbarer Höhe des Ncl. dentatus. Je gesunde Kontrolle. (B) Segment-Anything (SAM) des rechten und linken Ncl. dentatus. (C) Exemplarischer Vergleich Ncl. dentatus eines ataktischen SCA3 Mutationsträgers zu einer gesunden Kontrolle untersucht bei einer Feldstärke von 7T.

Methoden: Klinisch sowie mittels MRT wurden aktuell 31 SCA3 Mutationsträger sowie 15 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Das MRT Protokoll umfasste T1-gewichtete MPRAGE, FLAIR sowie eisensensitive QSM. Ultrahochfeld MRT erfolgte bisher in 5 Teilnehmern (davon 1 SCA3, 4 gesunde Kontrollen). Zudem erfolgten Verlaufsuntersuchungen in einer Subgruppe bei 3T nach 12 Monaten (+/- 3 Monate). Auf Basis der QSM-maps wurde der Kleinhirnkern, Ncl. dentatus, mittel Segment-anything (SAM) vorsegmentiert und manuell korrigiert zur Erstellung einer ROI. Die shape wurde anhand eines in-house Protokolls untersucht

Ergebnisse: In einer bis zum aktuellen Zeitpunkt untersuchten Subgruppe zeigt sich eine Volumenminderung bei ataktischen SCA3 im Vergleich zu gesunden Kontrollen sowie ein Trend zur Volumendifferenz bei prä-ataktischen SCA3 im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Im visuellen Vergleich der einzelnen 7T-MRT zeigt sich eine geringer differenzierte Form des Ncl. dentatus beim untersuchten SCA3 Mutationsträger.

Schlussfolgerungen: Die vorläufigen Daten lassen eine früh einsetzende Veränderung des Ncl. dentatus bei SCA3 im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermuten. Eine größere Stichprobe insbesondere an gesunden Kontrollen aus demselben Altersbereich ist notwendig um eine abschließende Aussage zu treffen. 7T MRT können helfen, die Frage zu klären, inwieweit es sich wirklich primär um Volumenänderungen oder vielmehr eine weniger differenzierte, abgeflachte Form handelt. Hierzu sind die Erweiterung der Stichprobe notwendig. In einem zweiten Schritt sollte zudem die Änderungssensitivität nach 1-jährigem Verlauf geprüft werden.

W-396

Possible improvement of social adjustment after subthalamic deep brain stimulation in people with Parkinson's disease: Evidence from a systematic review and meta-analysis

Ann-Kristin Folkerts¹, Alexandra Zapf¹, Paulina Olgemöller¹, Romina Gollan^{1,2}, Elke Kalbe¹

¹Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ²Deakin University, Institute for Physical Activity and Nutrition (IPAN), School of Exercise and Nutrition Sciences, Geelong, Victoria, Australia

Background: Interactions with others need social adjustment, i.e., the constant accommodation to changing social situations. Mixed evidence indicates positive as well as negative changes in social adjustment after subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) in people with Parkinson's Disease (PwPD). To date, however, no meta-analysis of these changes exists.

Objectives: To review and meta-analyze the evidence on social adjustment by comparing pre- and post-surgery data of PwPD undergoing STN-DBS to identify possible STN-DBS-induced changes.

Methods: For this purpose, a systematic literature search in MEDLINE was conducted. Social adjustment as operationalized by standardized scales was defined as the outcome. A meta-analysis was performed using a random effects model and standardized mean differences (SMDs) with 95% confidence intervals (CIs). The MINORS tool was used to assess the methodological quality of the studies.

Results: The initial literature search identified 13,124 articles, of which 1,550 full texts were assessed for eligibility. Eight studies were finally included; for seven articles sufficient data for a meta-analysis was available. Social adjustment (measured using standardized scales) was consistently designated as a secondary outcome (not the primary outcome); for our analyses, social adjustment was operationalized using three different questionnaires (the Social Adjustment Scale [SAS], the Work and Social Adjustment Scale [WSAS], and the Social and Occupational Functioning Assessment Scale [SOFAS]). Most studies found mild impairment in social adjustment in PwPD pre-surgery. The meta-analysis revealed no significant changes but a statistical trend towards improvement in social adjustment up to six months (SMD=0.25; 95%CI=-0.03,0.53; P=0.08) and over 12 months (SMD=0.26; 95%CI=-0.03,0.55; P=0.07) post-surgery. Methodological quality was moderate in 87.5% of the studies and good in 12.5%.

Conclusions: While mild impairment in social adjustment pre-surgery was reported in most studies, the data indicate that STN-DBS might yield beneficial effects toward this outcome. As a crucial skill for everyday functioning, social adjustment should be more often defined as an outcome in STN-DBS trials in PwPD. The involvement of imaging techniques and elaborated neuropsychological test batteries are needed to understand the underlying mechanisms and associated social adjustment factors. Furthermore, it will support analyses to predict social adjustment response post-surgery. Developing new scales specific to the STN-DBS context is also encouraged. Implementing specific psychoeducation programs alongside DBS to improve social adjustment, even before surgery, might also benefit post-surgical social adjustment outcomes.

W-413

NemuEuB: Effekt von neuromuskulärer Oberflächen- Elektrostimulation (NMS) und Botulinum-Neurotoxin (BoNT) bei Bewegungsstörungen im Gesicht

Julia Schubert¹, Stefan Brodoehl¹, Gerd Fabian Volk²

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ²Universitätsklinikum Jena, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Jena, Deutschland

Hintergrund: Botulinum-Neurotoxin (BoNT) ist Therapie der Wahl bei Bewegungsstörungen im Gesicht, wie der Defektheilung nach peripherer Fazialisparese, dem Hemispasmus facialis und dem Blepharospasmus.

Obwohl dies die aktuell beste verfügbare Therapie ist, sehen wir im klinischen Alltag Wirkfluktuationen mit Verkürzung der Dosisintervalle bis hin zum Therapieversagen. Dabei wünschen sich die Patienten meist weniger Injektionsstellen und eine Möglichkeit einer Verlängerung der Injektionsintervalle. Mit der neuromuskulären Oberflächen-Elektrostimulation (NMS) betroffener Muskeln gibt es eine potenzielle alternative bzw. unterstützende Therapie, die bereits in Einzelfallberichten als wirksam beschrieben wurde.

Ziele: Diese Studie verfolgt das Ziel einer besseren Versorgung von Patienten mit Dystonie/ Dyskinesie im Gesicht. Es wird beabsichtigt damit eine Therapiealternative bzw. -verbesserung zur etablierten BoNT-Therapie zu entwickeln und gleichzeitig Erkenntnisse über die Pathomechanismen der zugrundeliegenden Erkrankung zu gewinnen, die sich auf das große Feld der fokalen/ segmentalen Dystonien anwenden lassen. Das primäre Studienziel sind eine verbesserte Patientenzufriedenheit und eine verringerte subjektive Krankheitsschwere. Sekundäre Ziele sind der Wirksamkeitsnachweis von Oberflächen- Elektrostimulation, die Reduktion der BoNT-Dosis und die Verlängerung der beschwerdefreien Phasen.

Fragestellung: In dieser Studie wird die Effektivität der NMS bei Bewegungsstörungen im Gesicht allein und in Kombination mit BoNT untersucht.

Methoden: Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, prospektive, longitudinale randomisiert-kontrollierte Studie mit adaptivem Design. Die Patienten werden einer der 3 Gruppen randomisiert zugewiesen: MP 1 (motorisches Programm 1), MP 2 (motorisches Programm 2) oder SP (sensorisches Programm). In der MP1-Gruppe erfolgt die motorische NMS mit einer Frequenz von 30 - 99 Hz, die Amplitude wird bis zum Erreichen sichtbaren Muskelkontraktionen eingestellt. In der ersten Visite (V1; wird eine Woche vor der nächsten BoNT-Injektion durchgeführt) erfolgt zunächst nur die motorische NMS zum Wirksamkeitsnachweis NMS ohne BoNT. Ab der zweiten Visite (V2-V5) erfolgt die NMS zusätzlich zur BoNT-Therapie (Durchführung in den ersten 14 Tagen nach der BoNT-Injektion, tgl. für 20 Minuten) zum Wirksamkeitsnachweis der Kombination von NMS und BoNT. Es erhält jeder Patient von den 4 Zyklen BoNT Therapie in randomisierter Reihenfolge 2x eine motorische NMS (sichtbare Muskelkontraktionen) und 2x eine sensible Stimulation (lediglich Hautsensation, als Kontrolle).

In der MP2-Gruppe erfolgt die motorische NMS mit einer Frequenz von 1 - 10 Hz. Der Ablauf gleicht dem der MP1-Gruppe. In der SP-Gruppe erfolgt die rein sensorische Stimulation erfolgt mit einer Frequenz von 30 Hz, die Amplitude wird bis zum Spüren einer leichten Haut-Sensation, aber deutlich unter der motorischen Schwelle eingestellt. Diese Gruppe

ist die Kontrollgruppe zu den Gruppe MP1 und MP2 mit motorischer Elektrostimulation. Ab der zweiten Visite (V2-V5) wird die Gruppe einen der beiden motorischen Gruppen randomisiert zugeteilt. Der Ablauf gleicht nun dem der anderen Gruppen.

Ergebnisse: Die Rekrutierung startete im Januar 2024. Bisher konnten 15 Patienten eingeschlossen werden. Weitere Einschlüsse sind geplant. Die Rekrutierungsphase ist bis Dezember 2024 geplant.

Von den ersten 15 Patienten berichteten 3 eine subjektiv positive Wirkung der Elektrostimulation. Eine Auswertung mit den folgenden PROMs ist geplant sowie eine Experten-basierte Bewertung der Videos des Gesichts.

Schlussfolgerung: Erste Zwischenergebnisse können auf der DGN im November präsentiert werden.

W-419

Rasch progrediente zerebelläre Ataxie bei Zöliakie - ein Fallbericht

Simon Schulz¹, Monika Ellßel¹, Markus Naumann¹, Christine Schneider¹

¹Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Die Differenzialdiagnose der zerebellären Ataxie umfasst ein breites Spektrum an genetischen, immungsvermittelten, paraneoplastischen und toxischen Ursachen. Die zerebelläre Ataxie bei Zöliakie ist eine seltene Erkrankung deren pathophysiologischen Zusammenhänge noch nicht vollständig verstanden sind wenngleich sie die häufigste neurologische Manifestation der Zöliakie darstellt. Therapeutisch kommen neben einer glutenfreien Diät teilweise Immuntherapien zum Einsatz. In der Literatur beschrieben sind vorwiegend Fälle von Ataxie bei Zöliakie mit einer schleichenden Progredienz, selten wird jedoch auch ein rasch progredienter Phänotyp beschrieben. Wir beschreiben den Fall einer Patientin mit rasch progredientem zerebellären Syndrom kurz nach Erstdiagnose einer Zöliakie, welche unter glutenfreier Diät eine klinische Stabilisierung erfuhr.

Fallvorstellung: Die 53-jährige Patientin stellte sich kurz nach Erstdiagnose einer Zöliakie erstmals 11/2023 in unserer Ambulanz vor mit einem seit 8 Monaten progredienten zerebellären Syndrom und Nachweis einer Kleinhirnatrophie in der Magnetresonanztomographie. Klinisch zeigte sich ein breitbasig ataktisches Gangbild, ein Blickrichtungsnystagmus sowie ein eingeschränkter Tandemgang. Hinweise auf eine Multisystematrophie (z. B. orthostatische Dysregulation, Inkontinenz, Parkinson-Syndrom) bestanden nicht.

Die Familienanamnese war negativ für neurologische Erkrankungen, insbesondere Ataxien. Toxische Ursachen konnten ausgeschlossen werden. Zur weiteren Abklärung wurde eine genetische Testung bzgl. hereditärer Ataxien veranlasst, zusätzlich eine Liquordiagnostik durchgeführt, welche bei unauffälliger Grundanalytik (2 Leukozyten/ µl, Eiweiß normwertig) keinen Anhalt für eine entzündliche Genese lieferte. Die antineuronalen und onkoneuronalen Antikörper waren negativ, eine umfassende Tumorsuche blieb negativ. Ca. 5 Wochen nach der Erstvorstellung stellte sich die Patientin notfallmäßig aufgrund einer raschen Verschlechterung des zerebellären Syndroms mit nun deutlicher Gang- und Standa-taxie und neuer Dysarthrie und Dysphagie vor, die Patientin war nun noch rollatormobil.

Der SARA (Scale for the assessment and rating of ataxia)-Score lag nun bei 17,5 Punkten (bei Erstvorstellung 11/2023 3 Punkte). Aufgrund der raschen Progredienz der Symptome wurde bei nicht auszuschließender entzündlicher Genese trotz negativer Liquordiagnostik eine probatorische Steroidpulsstherapie mit Methylprednisolon 1000 mg/ Tag über 5 Tage verabreicht. Hierunter kam es weder subjektiv noch objektiv zu einer Besserung der Symptomatik, sodass die Steroidtherapie nicht fortgeführt wurde.

Die Patientin wurde mit weiterbestehender schwerer Ataxie entlassen und trat eine Anschlussheilbehandlung an. Die erst bei der ambulanten Verlaufskontrolle zwei Wochen später vollständig vorliegenden Befunde der umfassenden Gen-diagnostik (inkl. SCA, CANVAS, DRPLA, FRDA, FXTAS, 120 autosomal rezessive Genloci) war negativ. Auch seltene Kleinhirnantikörper konnten nicht nachgewiesen werden. Da die Patientin bereits seit einiger Zeit unter gastrointestinalen Beschwerden litt, war bereit kurz vor der erstmaligen Vorstellung eine Gastroskopie erfolgt, welche histologisch eine

Zöliakie sicherte. Passend hierzu waren die Anti-Gliadin-Antikörper im Serum positiv. Auf Nachfrage wurde berichtet, dass die angeordnete glutenfreie Diät in den ersten Wochen nach der Diagnose der Zöliakie nicht konsequent umgesetzt wurde, was die rasche Verschlechterung der zerebellären Symptomatik zwischen der Erstvorstellung und der stationären Behandlung. Nach Beginn einer strikten glutenfreien Diät blieb die Patientin in Bezug auf ihre Ataxie stabil.

Schlussfolgerungen: Die zerebelläre Ataxie bei Zöliakie ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei der Abklärung von Ataxien und kann in einem Teil der Fälle mit einer deutlichen zerebellären Atrophie einhergehen. Die rasche Progredienz der Ataxie in diesem Fall bei Nichteinhalten einer glutenfreien Diät unterstreicht die Wichtigkeit einer rechtzeitigen Diagnose und strikten Glutenkarenz.

W-424

Prospektive Beobachtungsstudie von mit Botulinumtoxin A behandelten Dystonie-Patienten mit zervikaler Dystonie

Vera Bertsch¹, Mandana Mirshakkeh¹, Vanessa Buckmayer¹, Thomas Gasser¹, Ebba Lohmann¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Neurologie, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Die zervikale Dystonie ist charakterisiert durch unwillkürliche tonische Kontraktionen oder intermittierende Spasmen der Halsmuskulatur. Die Ursache ist für gewöhnlich unbekannt, die Diagnosestellung erfolgt klinisch. Die Behandlung erfolgt häufig symptomatisch mit lokalen BotulinumtoxinA - Injektionen.

Ziele: Die Zielsetzung dieser Studie besteht darin, die längerfristigen Auswirkungen der Botulinumtoxin-Behandlung von Patienten mit zervikaler Dystonie auf die mit der Krankheit verbundenen physikalischen, sozialen und psychischen Probleme sowie die Entwicklung der applizierten Dosis im Verlauf der Behandlung zu analysieren.

Fragestellung:

- Gibt es im Verlauf der regelmäßigen Botulinumtoxin-Behandlung von Patienten mit zervikaler Dystonie eine signifikante Änderung der applizierten Dosierung und wenn ja, ist diese produktabhängig?
- Ändert sich der klinische Befund im Verlauf der Behandlung?
- Kommt es im Verlauf zu einer Änderung der krankheitsbedingten Einschränkungen sowie des Stressempfindens der Patienten?

Methoden: 63 Patienten (40 Frauen, 23 Männer) mit zervikaler Dystonie wurden in vier aufeinander folgenden Therapiesitzungen durchschnittlich alle 11-14 Wochen klinisch mit dem Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale (TWSTRS) evaluiert.

Die Behandlungsschemata der Patienten mit BotulinumtoxinA wurden erfasst und die Patienten gebeten, die Fragebögen Craniocervical Dystonia Questionnaire (CDQ-24) und den Perceived Stress Scale (PSS-10) auszufüllen. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich jeweils über 12-14 Monate.

Ergebnisse: Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei $42,2 \pm 17$ Jahren (1-75) mit einer bei Studienbeginn durchschnittlichen Erkrankungsdauer von $16,4 \pm 14,7$ Jahren (1-58).

Die Auswertung der Erfassung der Behandlungsdaten und der klinischen Untersuchung sowie der verwendeten Fragebögen finden sich in Tabelle 1.

Deutlich signifikante Veränderungen ließen sich im erfassten Zeitraum bei den Mittelwerten der applizierten BotulinumtoxinA - Dosierungen nicht feststellen. Bei den verabreichten Gesamt- und IncobotulinumtoxinA - Einheiten wurde ein Trend zur Dosisreduzierung beobachtet, während die im Mittel verabreichten Einheiten von OnabotulinumtoxinA und AbobotulinumtoxinA über den untersuchten Verlauf eher anstiegen.

Die Ergebnisse der erhobenen Scores TWSTR, CDQ-24 und PSS-10 zeigten sich im Verlauf ebenfalls konstant.

	Termin 1	Termin 2	Termin 3	Termin 4
BotulinumtoxinA				
Gesamtdosis (E)	218±94,3	218,9±98,6	215,7±110,5	214,3±110,9
IncobotulinumtoxinA (E)	n=19 188,4±61,2	n=18 182,8±60,5	n=19 164,2±70,4	n=19 161,7±62,4
OnabotulinumtoxinA (E)	n=16 175,3±71,1	n=17 186,4±90	n=16 189,4±85,8	n=15 188,7±80,8
AbobotulinumtoxinA (E)	n=28 262,1±106,5	n=28 261,8±108,5	n=28 265,7±125,6	n=28 271,3±122
TWSTR				
Total/85	31,3±14	30,6±12,5	31,6±13,4	31,3±12
Schwere/35	15,7±4,8	15,9±4,5	15,8±4,9	15±3,9
Behinderung/30	7,9±6,2	7,4±5,2	8±5,2	8,6±6
Schmerz/20	7,6±7	7,3±7,1	7,8±7,5	7,8±7,2
CDQ-24				
Total/96	31,6±18,4	31,7±18,3	32,7±19,2	31,1±18,1
Stigmatisierung/24	8,9±5,9	9,6±5,9	10,1±6,2	9,3±6
Emotionales Wohlbefinden/20	6±4,8	6,2±4,8	6,1±5	6,6±4,8
Schmerz/12	4,4±3	4,3±3,1	4,3±3,2	4,3±3,2
Aktivitäten des täglichen Lebens/24	8,6±5,2	8,7±5,2	9,1±5,3	8,7±5,2
Soziale Integration/16	2,9±3,6	2,8±3,8	3,2±3,9	2,7±3,4
PSS-10 /50	26,9±7,3	27,2±7,3	26±7,1	25,8±7,4

Tabelle 1: Übersicht der verabreichten BotulinumtoxinA-Einheiten und der erzielten Testergebnisse

Schlussfolgerungen: Im erfassten Beobachtungszeitraum konnten keine signifikanten Veränderungen der Mittelwerte der verwendeten Höhe der Einheiten von Botulinumtoxin A aufgezeigt werden. Auch zeigten sich die Auswertungen bezüglich Stressempfinden, körperlicher und sozialer Einschränkung und Krankheitsausprägung der Patienten im Verlauf stabil. Die Ergebnisse spiegeln eine stabile Versorgung einer im Alter und Krankheitsdauer doch sehr heterogenen Patientengruppe wieder. Eine wichtige Rolle bei der Auswertung der Ergebnisse spielt sicherlich die Tatsache, dass die Erhebungen jeweils zum Ende des therapeutischen Wirkzeitraums des BotulinumtoxinA erfolgten. Prospektiv ist zudem die Notwendigkeit eines längeren Evaluationszeitraums sinnvoll.

Sensor-freie Bewegungsregistrierung zur KI-basierten Ganganalyse: Sensitivität der digitaler Biomarker für subtile und longitudinale Veränderungen bei Ataxieerkrankungen

Philipp Wegner¹, Marcus Grobe-Einsler^{2,3}, Thomas Klockgether², Jennifer Faber^{2,3,4}

¹DZNE, Bonn, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland; ³Zentrum für Neurologie, Parkinson, Schlaf- und Bewegungsstörungen, Bonn, Deutschland; ⁴Neuroradiologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Gangstörungen sind das charakteristische Merkmal von Ataxie-Erkrankungen, und kennzeichnen wesentliche Meilensteine im Krankheitsverlauf, wie z. B. die Notwendigkeit, eine Gehhilfe zu benutzen oder den Verlust der Gehfähigkeit. Das erste Item der am häufigsten verwendeten Skala zur Beurteilung des Schweregrads der Ataxie, SARA, ist die abgestufte Bewertung der Gangstörungen, die von 0 (normaler Gang) bis 8 (unfähig zu gehen) reicht.

Ziele: Ziel unserer Studie war es, Sensor-freie Bewegungsregistrierung zur automatisierten Ganganalyse zu nutzen, um: i. Eine automatisierte Klassifikation des Schweregrads der Ataxie analog zur klinischen SARA-Skala zu erstellen, und; ii. Empfindliche funktionelle Biomarker zu ermitteln, indem die relevantesten Zeitreihenmerkmale jedes beobachteten Markers, wie z. B. die Varianz des Abstands zwischen beiden Knöcheln, mit Hilfe erklärbarer KI-Ansätze identifiziert werden.

Fragestellung: Ist es möglich, eine klinische Bewertung von Gangstörungen mit einer automatisierten sensorfreien Bewegungsregistrierung zu reproduzieren? Können empfindliche funktionelle Biomarker identifiziert werden, die es erlauben, frühe und subtile Gangstörungen zu erfassen, die im Gegensatz zu den groben Intervallen der klinischen Einstufung auf ein Kontinuum skalieren, und somit auch die Sensitivität für longitudinale Veränderungen erhöhen?

Methoden: Für insgesamt 159 Visiten von 91 Ataxie-Patienten und 28 gesunden Kontrollpersonen lagen Videoaufzeichnungen der Erhebung der klinischen SARA-Skala nach einem standardisierten Protokoll vor, die als Teil des klinischen Assessments laufender Beobachtungsstudien bei Ataxie-Erkrankungen am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Bonn erhoben wurden. Wir verwendeten Alpha Pose als „full-body pose estimation model“, um Bewegungsmarker aus den Gelenken des menschlichen Körpers zu extrahieren.

Es wurden zwei Ansätze implementiert, die je zur Klassifikation und Regression:

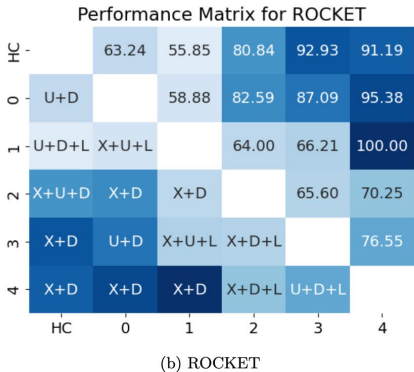
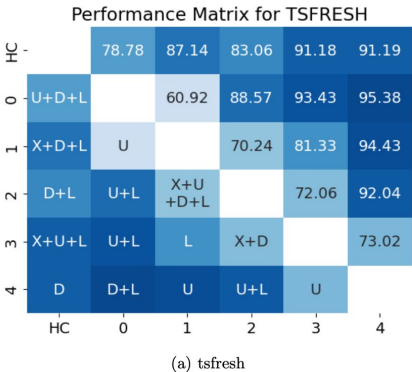
- i. tsfresh und XGBoost, und;
- ii. ROCKET.

Wir verwendeten eine Methode zur Merkmalsreduktion unter Verwendung der SHAP-Werte (explainable AI), um die relevantesten Zeitreihenmerkmale sowohl für die Klassifikation des Schweregrads der Gangstörung als auch für die Längsschnitt-Sensitivität gegenüber Veränderungen Schweregrad-abhängig zu identifizieren.

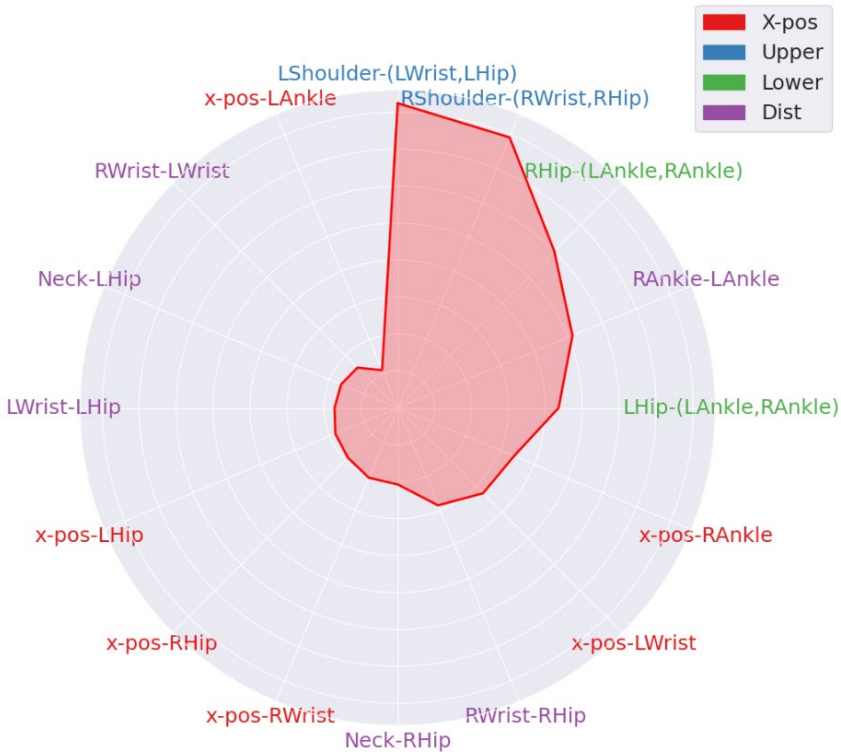
Ergebnisse: Im Klassifikationsexperiment erreichten beide automatisierten Verfahren eine hohe Genauigkeit in allen binären Klassifikationen, einschließlich der Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollen und präsymptomatischen Mutationsträgern erblicher Ataxien, deren Gangbild vom Untersucher als „normal“ gewertet wurde (F_1 -Score: tsfresh 78,78%, ROCKET 63,24%) (Abb. 1).

Insgesamt stammen die wichtigsten Merkmale aus den Zeitreihen der Schulterwinkel (Abb. 2). Während der klinische SARA-Score Item Gang im Durchschnitt keine signifikanten Veränderungen im Zeitverlauf aufwies, zeigten die Zeitreihenmerkmale signifikante Veränderungen im Zeitverlauf (Abb. 3).

Schlussfolgerungen: Die sensorfreie Bewegungsregistrierung mit automatisierter KI-basierter Analyse ist in der Lage, klinische Skalen zu reproduzieren und ist Überlegen in der Erfassung subtiler sowie longitudinaler Veränderungen, die unterhalb der Wahrnehmungs- und Beurteilungsschwelle des menschlichen Untersuchers liegen. Sie stellt damit ein vielversprechendes Instrument als digitaler Biomarker für künftige klinische Studien sowie für die Erhebung Tagesform-abhängiger Schwankungen, des Therapiemonitorings und home assessments dar.



(2)



(3)

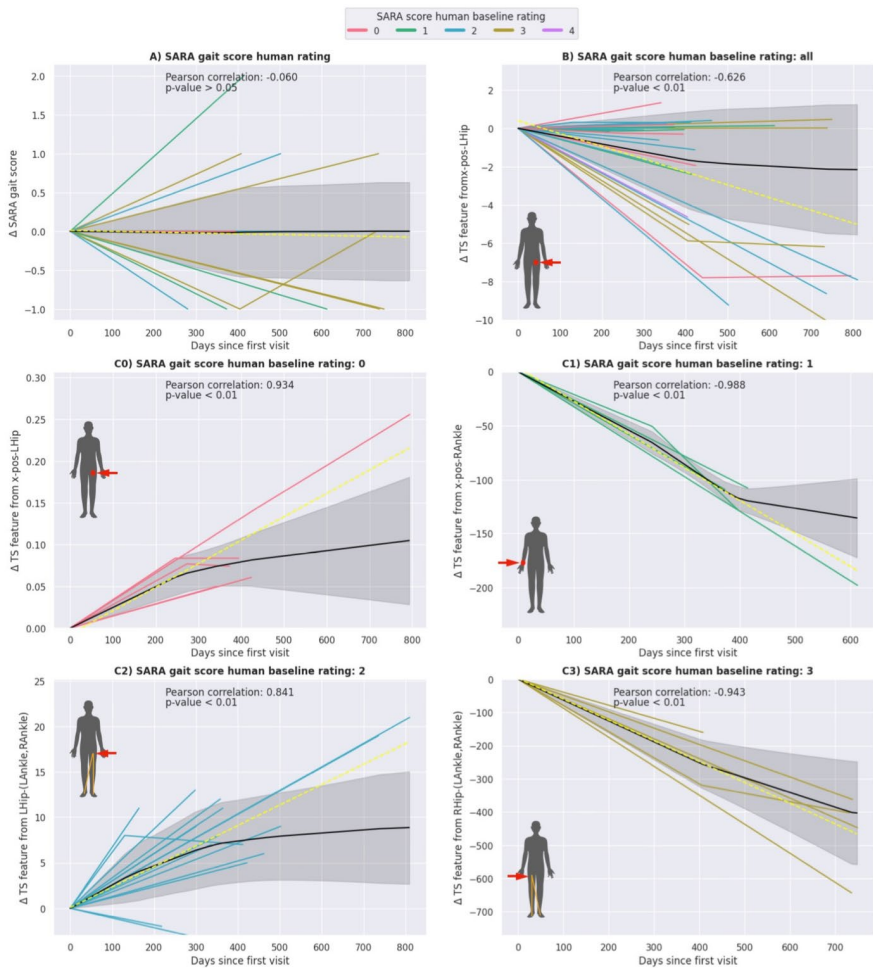


Abbildung. (1) F1-Werte der je binären Klassifikation, (2) aus SHAP-Werten abgeleitete Merkmalsbedeutung (explainable AI), (3) Längsschnittanalyse des SARA-Gang-Ratings durch den Untersucher (A) und des wichtigsten Zeitreihenmerkmals für alle (B) sowie für jeden SARA-Gangschweregrad separat (C0-C3) mit deutlicher Überlegenheit der Zeitreihenmerkmale für die sensitive Erfassung longitudinaler Veränderungen.

W-529

Charakterisierung der frequenzspezifischen und raum-zeitlichen Dynamik der β - γ -Phasen-Amplituden-Kopplung bei der Parkinson-Krankheit: Eine hochauflösende EEG-Studie

Philipp Löhner^{1,2}, Sahar Yassine¹, Immo Weber², Valentin Seeger³, Gereon R. Fink^{3,4}, Alek Pogosyan¹, David Pedrosa², Lars Timmermann², Huiling Tan¹

¹MRC Brain Network Dynamics Unit, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, Universität Oxford, Großbritannien, Oxford, United Kingdom; ²Klinik für Neurologie, Philipps-Universität Marburg, Deutschland, Marburg, Deutschland; ³Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Köln, Deutschland, Köln, Deutschland; ⁴Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Kognitive Neurowissenschaften, Forschungszentrum Jülich, Jülich, Deutschland

Hintergrund: Im Rahmen von Ableitungen mittels Elektroenzephalographie (EEG) sowie Elektrokortikographie konnte bei Patientinnen und Patienten mit Parkinson-Krankheit (engl.: Parkinson's Disease, PD) eine pathologisch gesteigerte Phasen-Amplituden-Kopplung (engl.: Phase-Amplitude Coupling, PAC) zwischen dem β -Band (13-30 Hz) und dem γ -Band (50-150 Hz) im Cortex cerebri nachgewiesen werden. Während die übersteigerte PAC im primär motorischen Areal (M1) als Biomarker für die Parkinson-Krankheit vorgeschlagen wurde, besteht Unklarheit über das Vorliegen einer gesteigerten PAC in spezifischen Frequenzbändern des β -Bands (niedriges β -Band: 13-22 Hz, hohes β -Band: 23-35 Hz). Zudem ist unklar, ob eine gesteigerte PAC in den beiden Frequenzbändern des β -Bands auch in weiteren Regionen des Cortex cerebri auftritt und ob eine Beziehung zu motorischen Beeinträchtigungen und Therapie-Effekten besteht.

Ziele:

1. Untersuchung der β - γ -PAC im niedrigen sowie hohen β -Band in den Regionen des kortikalen Motornetzwerkes
2. Assoziation der β - γ -PAC im niedrigen sowie hohen β -Band mit klinischen Symptomen der Parkinson-Krankheit und Therapie-Effekten

Fragestellung: Besteht eine übermäßige β - γ -PAC sowohl im niedrigen als auch im hohen β -Frequenzband und kann diese mit klinischen Symptomen oder Therapie-Effekten in Verbindung gebracht werden?

Methoden: Fünfzehn Patientinnen und Patienten mit PD sowie 13 gleichaltrige gesunde Kontrollen wurden mittels MRT sowie hochauflösender 128-Kanal-EEG während des Ruhezustandes untersucht. Im Rahmen einer Quellenrekonstruktionsanalyse wurden die Signale einzelner Areale des kortikalen Motornetzwerkes - bestehend aus primär-motorischem Kortex (M1), supplementär-motorischem Areal (SMA), lateralem prämotorischen Kortex (IPM) und dorsolateralem präfrontalen Kortex (DLPFC) - extrahiert und die PAC innerhalb dieser Regionen berechnet. Weiterhin erfolgte eine Korrelationsanalyse mit den motorischen Symptomen der Patientinnen und Patienten, gemessen mittels Unified Parkinson's Disease Rating Scale, sowie der klinischen Verbesserung nach Einnahme von Levodopa.

Ergebnisse: Im Vergleich zu gesunden Kontrollen war die PAC bei Patientinnen und Patienten mit PD im IPM sowie dem M1 gesteigert. Nach Einnahme von Levodopa zeigte sich eine signifikante Reduktion der β - γ -PAC in allen untersuchten Regionen. Die beschriebenen Effekte konnten frequenzspezifisch für das hohe β -Band nachgewiesen werden, wohingegen keine Unterschiede im niedrigen β -Band bestanden. Weiterhin konnten wir nachweisen, dass die erhöhte β - γ -PAC im hohen β -Band in dem M1 sowie dem IPM mit einer stärkeren klinischen Symptomatik korrelierte. Zudem bestand ein starker Zusammenhang zwischen der Reduktion der β - γ -PAC im hohen β -Band der SMA und einer Verbesserung der klinischen Symptomatik.

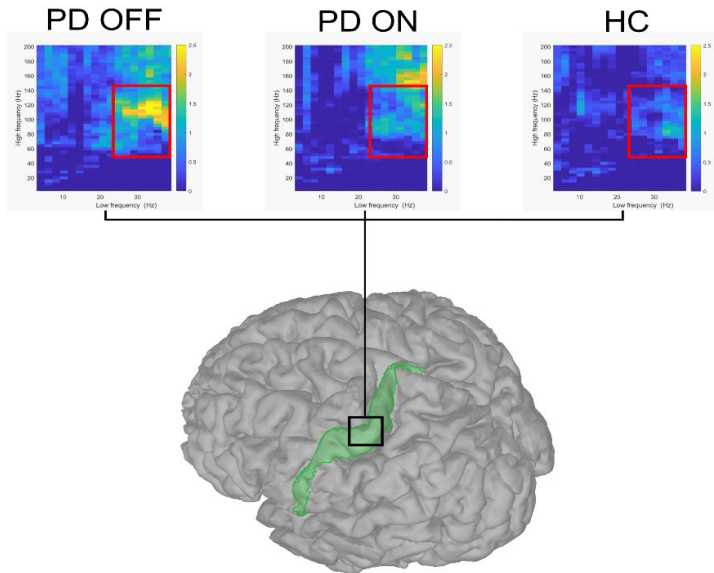


Abbildung 1: Beispielhafte Darstellung der Phasen-Amplituden-Kopplung im primär motorischen Kortex (grün schraffiert) für Patientinnen und Patienten im unmedizierten (OFF) sowie medizierten Zustand (ON) und gesunde Kontrollen. Der rote Kasten stellt das Frequenzband von 23-35 Hz sowie 50-150 Hz dar. Nach Einnahme von Levodopa kommt es zu einer signifikanten Reduktion der erhöhten β - γ -PAC im hohen β -Band. Ebenso zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Parkinson-Patientinnen und -Patienten im medikamentösen OFF und gesunden Kontrollen.

Schlussfolgerung: Die hier dargestellten Ergebnisse weisen nach, dass die erhöhte β - γ -PAC von PD-Patientinnen und -Patienten frequenzspezifisch ist. Bei der Etablierung des EEG als diagnostischer Methode sowie der β - γ -PAC als Biomarker könnte die Fokussierung auf das hohe β -Band somit zur Erhöhung der Sensitivität beitragen. Weiterhin stellt die β - γ -PAC des hohen β -Bands in der SMA einen möglichen Marker zur Therapieüberwachung der Levodopa-Therapie dar, welcher möglicherweise auch für invasive (Tiefe Hirnstimulation) und nicht-invasive (transkranielle Magnetstimulation) Stimulationsverfahren genutzt werden könnte.

W-539

Veränderungen im NAD-Stoffwechsel bei symptomatischen und asymptomatischen GCH1-Mutationsträger*innen

Jannik Prasuhn¹, Leon van Well¹, Feline Hamami¹, Christine Klein¹, Anne Weißbach¹, Norbert Brüggemann¹

¹Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Mutationen im *GCH1*-Gen sind die häufigste genetische Ursache einer Dopa-responsiven Dystonie. Neben der Beeinflussung des Tetrahydrobiopterin-Stoffwechsels sind mögliche weitere biologische Auswirkungen, bspw. auf den Nikotinamadadenin-Dinukleotid (NAD)-Stoffwechsel denkbar, jedoch noch nicht *in vivo* untersucht. NAD spielt eine wichtige Rolle bei der zellulären Energieproduktion und der neuronalen Homöostase, was potenzielle Auswirkungen auf die Krankheitsentstehung haben könnte.

Ziele: Die nicht-invasive Untersuchung des zerebralen und zerebellären NAD-Gehalts mittels ³¹Phosphor-Magnetresonananzspektroskopie-Bildgebung (³¹P-MRS) bei *GCH1*-Mutationsträger*innen und gesunden Kontrollproband*innen ohne Mutation (gKP).

Fragestellung: Weisen Träger*innen einer pathogenen Variante im *GCH1*-Gen im Vergleich zu gKP niedrigere zerebrale und zerebelläre NAD-Spiegel auf?

Methoden: Fünfundzwanzig *GCH1*-Mutationsträger*innen (19 symptomatische, d. h. Dopa-responsive Dystonie, und sechs asymptomatische *GCH1*-Mutationsträger*innen) sowie 25 alters- und geschlechtsgematchte gKP wurden klinisch untersucht und einer multimodalen Neurobildgebung (einschließlich ³¹P-MRS der Basalganglien und des Kleinhirns) unterzogen. Die Verhältnisse von Gesamt-NAD zu ATP (NAD/ATP) wurden zum Gruppenvergleich (unter Verwendung von Alter, Geschlecht und dem intrakraniellen Volumen (IKV) als Kovariaten) herangezogen. Zudem führten wir explorative Analysen durch, um zu untersuchen, ob der NAD/ATP-Spiegel sich hinsichtlich des klinischen Status (symptomatisch vs. asymptomatisch) der *GCH1*-Mutationsträger*innen unterscheidet.

Ergebnisse: *GCH1*-Mutationsträger*innen wiesen niedrigere NAD/ATP-Spiegel in den Basalganglien aber nicht im Kleinhirn (-13,7%, ANCOVA: $F(45,1)=5,99$, $p=.018$) auf. Diese Ergebnisse wurden nicht vom Geschlecht oder dem IKV, aber moderat vom Alter ($p=.048$), beeinflusst.

Die NAD/ATP-Spiegel unterschieden sich nicht in Abhängigkeit des klinischen Status der *GCH1*-Mutationsträger*innen.

Schlussfolgerungen: Unsere Studie ergab niedrigere NAD/ATP-Spiegel in den Basalganglien von *GCH1*-Mutationsträger*innen, unabhängig von der klinischen Betroffenheit. Diese Befunde könnten durch eine erhöhte NAD-abhängige Wiederverwertung von Tetrahydrobiopterin (über die Dihydropteridinreduktase) verursacht sein.

Unsere Ergebnisse könnten damit vorläufige Hinweise auf die therapeutische Beeinflussung des NAD-Stoffwechsels in der zukünftigen Patientenversorgung geben.

Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Gehen mit selbstgewählter Geschwindigkeit bei neurodegenerativen Parkinsonsyndromen

Frank Jagusch¹, Victoria Sidoroff¹, Gaele Prigent², Hamid Moradi³, Stefano Sapienza⁴, Florian Krismer¹, Jean-Pierre Ndayisaba¹, Helene Humer⁵, Klaus Seppi^{1,6}, Isabelle Teckenburg⁷, Marzieh Asalian⁸, David Benninger⁹, Bjoern Eskofier¹⁰, Jürgen Winkler¹¹, Jochen Klucken^{8,12,13,14}, Heiko Gassner¹¹, Anisoara Ionescu², Kamiar Aminian², Cecilia Raccagni^{15,16}, Gregor K. Wenning¹

¹Medizinische Universität Innsbruck, Department für Neurologie, Innsbruck, Österreich; ²École Polytechnique Fédérale de Lausanne EPFL, Lausanne, Schweiz; ³Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Department of Engineering, Department Artificial Intelligence in Biomedical Engineering, Erlangen, Deutschland; ⁴Universität Luxemburg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, Esch-sur-Alzette, Luxembourg; ⁵Medizinische Universität Innsbruck, Department für Neurologie, Innsbruck, Österreich; ⁶Bezirkskrankenhaus Kufstein, Abteilung für Neurologie, Kufstein, Österreich; ⁷Universitätsklinikum Erlangen, Abteilung für Molekulare Neurologie, Erlangen, Österreich; ⁸Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ⁹Universitätsspital Lausanne, Abteilung für Neurologie, Lausanne, Österreich; ¹⁰Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Department Artificial Intelligence in Biomedical Engineering (AIBE), Erlangen, Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Erlangen, Abteilung für Molekulare Neurologie, Erlangen, Deutschland; ¹²Universität Luxemburg, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Esch-sur-Alzette, Luxembourg; ¹³Luxembourg Institute of Health, Strassen, Luxembourg; ¹⁴Centre hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg; ¹⁵Krankenhaus Bozen, Abteilung für Neurologie, Bozen, Italy; ¹⁶Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Salzburg, Österreich

Hintergrund: Eingeschränkte Mobilität und Gehbehinderungen beeinträchtigen die Lebensqualität und erhöhen die persönliche Krankheitslast bei Parkinson-Erkrankungen. Frühere Studien konnten zeigen, dass Einschränkungen des Gangbildes und des Gleichgewichts bei atypischen Parkinsonsyndromen (APD), vor allem bei der Multisystematrophie (MSA) und bei der progressiven supranukleären Blickparese (PSP), stärker als bei der Parkinson-Erkrankung (PD) ausgeprägt sind. Zudem sind eine verringerte Ganggeschwindigkeit sowie Schrittlänge mit einem erhöhten Sturzrisiko verbunden. Das Wissen über Geschlechtsunterschiede in sensorgestützten Ganganalysen bei APD ist jedoch begrenzt.

Ziele/Fragestellung: Identifizierung von geschlechtsspezifischen Unterschieden in beobachterunabhängigen Gangparametern bei Parkinson-Erkrankungen.

Methoden: Patienten mit PD, MSA und PSP wurden in die multizentrische, internationale Mobility_APP-Studie (NCT04608604) eingeschlossen. Motorik [Movement Disorder Society - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)], Gleichgewicht [Berg-Balance Scale (BBS), MDS-UPDRS Postural Instability and Gait Difficulty (PIGD) Subscore] und Stürze in der Vergangenheit wurden für jede Patientin und jeden Patienten erfasst. Zusätzlich wurde eine zweiminütige, sensorgestützte Ganganalyse durchgeführt. Parameter wie Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge, Standzeit und maximaler Sensorhub wurden extrahiert.

Ergebnisse: Es wurden 36 weibliche (18 PD, 12 MSA, 6 PSP) und 48 männliche Patienten (23 PD, 11 MSA, 14 PSP) eingeschlossen. Lediglich 13,9% der weiblichen, jedoch 35,4% der männlichen Patienten berichteten Stürze in der Vergangenheit ($p=0.03$). Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich dem Schweregrad der Erkrankung (MDS-UPDRS III, MDS-UPDRS Total) oder des Gleichgewichts (PIGD, BBS) zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Die mittleren Gangparameter wiesen keinen Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern auf. Allerdings fiel eine erhöhte Variabilität der Schrittlänge (Frauen 5,3%, Männer 7,8%; $p=0.015$) und der Ganggeschwindigkeit (Frauen 7,5%, Männer 9,7%; $p=0.024$) in der männlichen Population auf. Dies korrelierte zudem mit der Anzahl von berichteten Stürzen in der Vergangenheit (Schrittlänge: $r=0.45$, $p<0.01$; Ganggeschwindigkeit: $r=0.44$, $p<0.01$).

Schlussfolgerungen: Während die mittleren Gangparameter keine Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Patienten zeigte, fielen Unterschiede bei der Schrittlängenvariabilität sowie der Ganggeschwindigkeit auf. So berichteten männliche Patienten nicht nur vermehrt über Stürze in der Vergangenheit, sondern hatten auch eine erhöhte Variabilität.

ität der Schrittlänge und der Ganggeschwindigkeit. Eine erhöhte Variabilität der Gangparameter ist zudem mit Stürzen vergesellschaftet und könnte ein Indikator für ein erhöhtes Sturzrisiko sein. Nichtsdestotrotz werden weitere Untersuchungen benötigt, um dies zu bestätigen.

W-560

Inanspruchnahme von Gesundheits- und Pflegeleistungen von Patient:innen mit Friedreich-Ataxie – Erste Ergebnisse der PROFA-Studie

Maresa Buchholz¹, Niklas Weber¹, Marcus Grobe-Einsler², Thomas Klockgether², Stephanie Borel³, Feng Xie⁴, Bernhard Michalowsky¹

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Greifswald, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland; ³Paris Brain Institute, Sorbonne Université, Paris, France;

⁴Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, McMaster University, Toronto, Canada

Hintergrund: Bei der selten vorkommenden neurodegenerativen Erkrankung Friedreich-Ataxie (FA) (Prävalenz ca. 2-4/100.000) kommt es zu einer fortschreitenden Verschlechterung von Bewegungs- und Sprachfähigkeiten. Dies führt zu einem vermehrten Unterstützungsbedarf und die Lebensqualität Betroffener wird erheblich beeinträchtigt. Jedoch ist bislang wenig über die pflegerische und medizinische Versorgungssituation bekannt. Im Rahmen der PROFA Studie (Patient-reported, health economic and psychosocial outcomes in patients with Friedreich ataxia) werden u. a. Daten zur Inanspruchnahme von Gesundheits- und Pflegeleistungen gesammelt, um ein umfangreiches Versorgungsbild von Menschen mit FA zu erfassen.

Ziele: Ziel des Beitrages ist es, die informelle (Versorgung durch einen pflegenden Angehörigen) sowie die formelle Pflegesituation (Versorgung durch professionelle Pflegedienste) und die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (u. a. Facharztbesuche und therapeutische Leistungen) von Menschen mit FA darzulegen.

Fragestellung: Wie werden Menschen mit FA informell durch pflegende Angehörige sowie formell durch medizinische und pflegerischen Leistungen versorgt?

Methoden: Die Analyse erfolgte auf Basis vorläufiger Daten (n=26 Proband:innen) der PROFA-Studie, welche mittels einer app-basierten Befragung erfasst wurden. Die Auswertung erfolgte deskriptiv unter Anwendung typischer statistischer Kenngrößen. Neben der Darstellung von relevanten Stichprobencharakteristika (u. a. Alter, Krankheitsbeginn, Ataxieschwere (SARA – Scale of the Assessment and Rating of Ataxia, ADL-FARS - Activities of Daily Living (ADL) als Teil der Friedreich Ataxia Rating Scale, Versicherungsstatus, Vorhandensein Pflegegrad, Beziehung zum pflegenden Angehörigen), berechneten wir den durchschnittlichen Stundenaufwand an (in)formellen Pflgetätigkeiten pro Woche sowie die durchschnittliche monatliche Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (u. a. Facharztbesuche, therapeutische Leistungen). Wir untersuchten zudem, inwieweit sich die Inanspruchnahme von gesundheitlichen Leistungen nach Ataxieschwere unterscheidet.

Ergebnisse: Die Patient:innen waren im Mittel 43 Jahre alt und überwiegend männlich (70%). Annähernd 2/3 wiesen einen typischen Krankheitsbeginn (Alter < 24 Jahren) auf, mit einem SARA Score von 15 (im Mittel). Der Großteil war gesetzlich versichert (87%) und 25% der Proband:innen verfügten über einen Pflegegrad (Pflegegrad 2-3). Unterstützungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens von einem pflegenden Angehörigen erhielten 80% der Patient:innen. Pflegende Angehörige waren größtenteils Eltern oder Partner:in und weiblich (67%). Sie gingen einer Arbeitsbeschäftigung mit einer durchschnittlichen Arbeitszeit von 31h/Woche nach. Die Angehörigenpflege nahm im Mittel 18h/Woche (11h/Woche Körperpflege und 6,8h/Woche Unterstützung in der Alltagsbewältigung) in Anspruch. Pflegerische Leistungen, die entweder durch die Pflegeversicherung oder privat finanziell getragen wurden, beschränkten sich auf den Einsatz einer bezahlten Haushaltshilfe (4,4 Stunden/Woche). Leistungen eines Pflegedienstes wurden nicht beansprucht. Insgesamt erfolgten monatlich zwei Arztbesuche, wobei der Hausarzt/Hausärztin (1,3 Besuche/Monat) am häufigsten

besucht wurde, gefolgt von Psychotherapeut:innen (0,9 Besuche/Monat). Von den therapeutischen Leistungen wurde Physiotherapie mit 9 Besuchen/Monat am häufigsten in Anspruch genommen. Im Vergleich zu Patient:innen mit einer geringeren Krankheitsschwere (SARA Score <20), wiesen Patient:innen mit einer fortgeschrittener Ataxie (SARA >20) einen signifikant niedrigeren Besuchsanteil bei Psychotherapeut:innen (0,3 vs. 1,1 Besuche/Monat) sowie eine höhere Anzahl an Hausarzt- (1,8 vs 1,1/ Woche) und Physiotherapiebesuchen (10,5 vs 8,7/ Woche) auf.

Schlussfolgerungen: Die Interimsanalyse konnte aufzeigen, dass Menschen mit FA vorwiegend durch pflegende Angehörigen und selten durch professionelle Pflegedienste versorgt werden. Zudem erfolgte die medizinische Versorgung eher über Hausärzt:innen und Psychiater:innen, als durch Neurolog:innen. Die Erkenntnisse der PROFA Studie weisen daher auf einen Bedarf an professioneller Pflege sowie fachspezifischer neurologischer Begleitung hin.

W-571

Funktionelle Bewegungsstörungen bei Risikopersonen für die Trägerschaft sowie Trägern der Huntington-typischen Genveränderung

Yury Seliverstov¹, Mayke Oosterloo², G. Bernhard Landwehrmeyer¹, Jan Lewerenz¹

¹Uniklinik Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Maastricht University Medical Center+, Mental Health and Neuroscience Research Institute (MHeNs), Neurologie, Maastricht, Netherlands

Ziele: Das Ziel unserer Arbeit war es zu analysieren, ob funktionelle Bewegungsstörungen (FBS) bei Trägern der Huntington-typischen CAG-Wiederholungsexpansion (Mutationsträger) und Personen mit dem Risiko hierfür (Risikopersonen), auftreten und, falls ja, das phänomenologische Spektrum dieser FBS zu charakterisieren.

Hintergrund: FBS stellen eine diagnostische Herausforderung dar, insbesondere, wenn sie mit einer Bewegungsstörung organischer Ätiologie koexistieren. Das gleichzeitige Auftreten von FBS mit anderen neurologischen Störungen wird zwar heutzutage gut anerkannt; es ist aber wenig über FBS bei der Huntington-Krankheit (HK) bekannt.

Methoden: Die Phänomenologie der Bewegungsstörung bei Mutationsträgern und Risikopersonen im Rahmen ambulanter Routineterminale wurde mit dem Schwerpunkt darauf, bestimmte Charakteristika zu identifizieren, die auf eine funktionelle Komponente hinweisen, untersucht. FBS wurden als wahrscheinlich vorliegend diagnostiziert, wenn bei der Untersuchung folgende Merkmale festgestellt wurden: Suggestibilität, Variabilität, Ablenkbarkeit, Entrainment, Verstärkung mit der Aufmerksamkeit, motorische Inkonsistenz, Inkongruenz.

Ergebnisse: In unserer Serie von neun Patienten (drei männlich, sechs weiblich, Alter 33-66 Jahre), davon acht Mutationsträger (sechs manifest, zwei spät-prodromal) und eine Risikoperson, wiesen acht einen hyperkinetischen Phänotyp (aggravierte Chorea, funktioneller Myoklonus, motorische und vokale Pseud-Tics, Dystonie); ein Patient hatte eine Gangstörung. Bei fünf Patienten waren die FBS gemischter Phänomenologie. Bei den Mutationsträgern traten die FBS in sieben der acht Fälle entweder im Prodromalstadium oder im Frühstadium der HK auf. Ein Patient berichtete außerdem über Ganzkörperschmerzen und subjektives bilaterales monokuläres Doppelsehen. Zu den Auslösern gehörten u. a. eine COVID-19-Impfung/Infektion und psychische Stressfaktoren (einschließlich der Erwartung der Manifestation der HK). Ein Mutationsträger verstarb mit persistierenden FBS; bei zwei weiteren Mutationsträgern wurde eine Remission der FBS erreicht. Bei den übrigen fünf Mutationsträgern konnte durch gezielte Interventionen zumindest passagere Verbesserung erzielt werden. Die prädiktive Untersuchung der Risikoperson wies diese nicht als Trägerin der Huntington-typischen Genveränderung aus. Hypnotherapie führte hier zu einer deutlichen Verbesserung.

Schlussfolgerungen: Bei Mutationsträgern und Risikopersonen wird die Häufigkeit von FBS möglicherweise erheblich unterschätzt, da sie schwer zu erkennen sind, wenn nicht gezielt danach gesucht werden. Diese stellen jedoch einen potenziell behandelbaren Teil des Phänotyps dar. Die Identifizierung von FBS kann auch eine Fehlbehandlung verhindern. Hierzu ist eine systematische Analyse der charakteristischen klinischen Merkmale und der positiven Anzeichen der FBS bei Personen aus HK-Familien erforderlich.

W-572

Erfassung patientenbezogener, gesundheitsökonomischer und psychosozialer Outcomes bei Menschen mit Friedreich Ataxie via mobile-health App: Design, Umsetzung und erste Ergebnisse der PROFA Studie

Bernhard Michalowsky¹, Maresa Buchholz², Marcus Grobe-Einsler³, Stephanie Borel⁴, Feng Xie⁵, Thomas Klockgether⁶

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Patienten-berichtete Outcomes & Gesundheitsökonomie, Greifswald, Deutschland; ²German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Rostock/Greifswald, Germany, Greifswald, Deutschland; ³University Hospital Bonn, Department of Neurology, Bonn, Germany, Bonn, Deutschland; ⁴Sarbonne University, Paris, France; ⁵McMaster University, Hamilton, Canada; ⁶University Hospital Bonn, Department of Neurology, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Die Friedreich-Ataxie (FA) ist eine seltene Erkrankung, welche in der Regel vor dem 25. Lebensjahr eintritt und durch eine fortschreitende Verschlechterung von Bewegungs- und Sprachstörungen, einer beeinträchtigten Lebensqualität und zunehmenden Pflegebedürftigkeit gekennzeichnet ist. Über die Auswirkungen der FA auf das Alltagserleben der Betroffenen sowie der Lebens- und Versorgungssituation ist bislang wenig bekannt.

Ziele: Darstellung (i) des Studiendesigns und der Hürden bei der Studienimplementierung, (ii) der Akzeptanz und Nutzbarkeit einer mobile-health App zur Erfassung von klinischen sowie lebens- und versorgungsnahen Daten unter Alltagsbedingungen, und; (iii) der vorläufigen Ergebnisse zur Lebens- und Versorgungssituation von Menschen mit FA.

Fragestellung: Wie können Studien konzipiert werden, um kontinuierliche Einblicke in die Auswirkungen einer Erkrankung auf das Alltagserleben zu erhalten und welche Hürden existieren bei der Implementierung solcher Studien? Wie hoch ist die Akzeptanz (Compliance) klinischer Performance Tests sowie patienten-bezogener Outcome-Befragungen über eine mobile-health App? Wie gestaltet sich die Lebens- und Versorgungssituation von Menschen mit FA?

Methoden: Bei der PROFA-Studie handelt es sich um eine prospektive Validierungs- und Beobachtungsstudie mit n=200 Menschen mit FA, welche an sechs europäischen Studienzentren in Deutschland, Frankreich und Österreich rekrutiert werden. Um Einblicke in den Alltag der Patient:innen zu gewinnen, wurden klinische Performance Tests (Schweregrad der Ataxie, SARAHome; Sprachtests) sowie patienten-berichtete Outcomes (Lebensqualität) und eine Abfrage zur medizinischen und pflegerischen Versorgungssituation in eine mobile-health App integriert und Daten auf täglicher bis monatlicher Basis über sechs Monate lang erhoben. Auf Basis der Erkenntnisse der Studienimplementierung sowie vorläufigen Ergebnissen (n=100 Patient:innen) werden die oben aufgeführten Fragestellungen beantwortet.

Ergebnisse: i. Die Aufsetzung der mobile-health App stellte eine erhebliche Herausforderung dar, aufgrund der technisch schwierigen Integration der Fragebögen und Performance-Tests im Einklang mit den Präferenzen der Menschen mit FA (User-Interface & User-Experience sowie zeitlichen Belastungen), dem Benachrichtigungs-Management (Erinnerungen an Befragungen und Tests) und der Einhaltung ethischer und datenschutzrechtlicher Bestimmungen.

ii. Die kontinuierliche monatliche Erhebung über die mobile-health App zeigte eine Compliance Rate von 73%, wobei es signifikante Unterschiede zwischen Performance Tests und Fragebögen gab (74% vs. 89%, $p < 0.001$). Eine bessere App-Instruktionsqualität (Spearman $r = +0.41$) wirkte sich signifikant positiv und die Dauer der Studienteilnahme (Spearman $r = -0.38$) signifikant negativ auf die Compliance-Rate aus.

iii. Die vorläufigen Ergebnisse zeigten starke Beeinträchtigung der Lebensqualität, vor allem in den Bereichen Mobilität, Selbstfürsorge und Alltagsgestaltung. 85% der Menschen mit FA berichteten über tägliche Fluktuation des Gesundheitszustandes und der Ataxie-Schwere. Die Betroffenen wurden vorrangig informell versorgt. 83% der Patienten wurden von einem nahestehenden Angehörigen gepflegt und erhielten im Durchschnitt 18 Stunden/Woche Unterstützung bei der Körperpflege (ADL) und Alltagsbewältigung (IADL). Demgegenüber zeigte sich, dass 70% keinen Pflegegrad und damit kein Zugang zur professioneller Pflege und Unterstützung hatten. Ebenfalls zeigte sich eine hohe Inanspruchnahme von Hausärzten (1,3 Besuchen/Monat) und Psychologen (0,9 Besuche/Monat) sowie eine eher geringe Inanspruchnahme von Neurologen (0,2 Besuche/ Monat).

Schlussfolgerungen: Gut aufgesetzte Befragungen über mobile-health Apps mit einer hohen Compliance-Rate bieten relevante und wertvolle Einblicke in das Alltagserleben der Betroffenen. Zusammen mit den Erkenntnissen der pflegerischen und medizinischen Inanspruchnahme könnte die aktuellen Lebens- und Versorgungssituation der Betroffenen signifikant verbessert werden.

Schlaganfall

W-38

Eine große (>5000 Patienten) randomisierte Investigator-Initiated Studie mit öffentlicher Förderung (DFG) erfolgreich durchführen - Erfahrungen aus Find-AF 2

Rolf Wachter¹, Katrin Wasser², Klaus Gröschel³

¹Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland;

³Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Die Durchführung von Investigator-initiated Trials (IITs) mit öffentlicher Förderung ist aufgrund beschränkter finanzieller Möglichkeiten eine große Herausforderung. Die größte Schwierigkeit ist die Patientenrekrutierung. So erreichen die meisten Studien das Rekrutierungsziel entweder verspätet oder nie. Find-AF 2 ist eine DFG-geförderte IITs mit über 5.200 randomisierten Patienten, die ihr Rekrutierungsziel trotz COVID nahezu im Zeitplan erreicht hat. Vor diesem Hintergrund möchten wir einige Erfahrungen aus der Organisation der Studie vorstellen, die zum Erfolg der Rekrutierung, aber auch einer möglichst optimalen Datenqualität beigetragen haben könnten.

Methoden: Find-AF 2 untersucht, ob bei Schlaganfallpatienten, die 60 Jahre und älter sind, ein verlängertes, verbessertes und intensiviertes Herzrhythmusmonitoring zu einer Reduktion von Kardioembolien, definiert als ischämischer Schlaganfall oder systemische Embolie, führt.

Wir beschreiben Charakteristika aus Studienplanung und Durchführung, die mutmaßlich den Rekrutierungserfolg und Datenqualität beeinflusst haben. Daraus lassen sich potentiell für zukünftige klinische Studien Handlungsvorschläge ableiten.

Ergebnisse: Von Juli 2020 bis Juli 2024 wurden > 5.200 Patienten in 51 Studienzentren in Deutschland randomisiert. Abbildung 1 zeigt den Rekrutierungsverlauf. Die vor und während der Studie durchgeführten Maßnahmen zur Unterstützung der Rekrutierung, Retention der Patient*innen in der Studie und Verbesserung der Datenqualität werden vorgestellt.

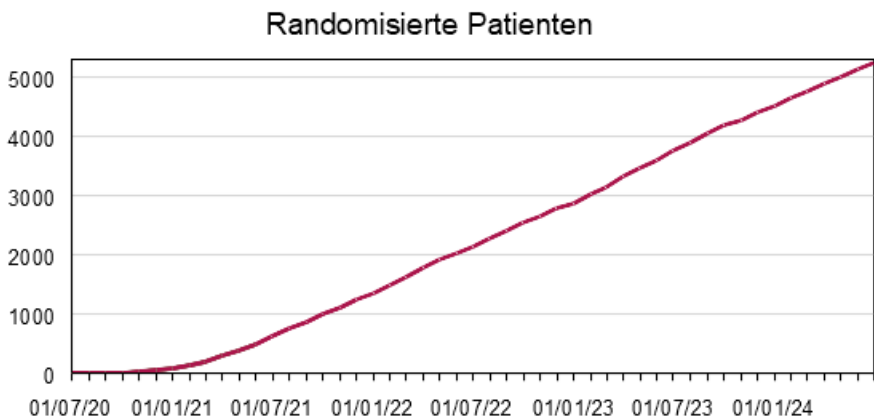


Abbildung 1: Verlauf der Rekrutierung in Find-AF 2 von Juli 2020 bis Juli 2024

Ein bemerkenswertes Charakteristikum war die breite Rekrutierung über viele Studienzentren hinweg. Abbildung 2 zeigt den Aktivitätsindex, d. h. den Prozentsatz der aktiven Studienzentren, die im jeweiligen Monat Patienten eingeschlossen haben.



Abbildung 2: Der Aktivitätsindex ist der Prozentsatz der aktiven Zentren, die im jeweiligen Monat Patienten randomisiert haben.

Mit Ergebnissen der Studie ist im 3. Quartal 2026 zu rechnen.

Zusammenfassung: Find-AF 2 ist ein Beispiel, wie ein IIT mit öffentlicher Förderung erfolgreich durchgeführt werden kann. Daraus lassen sich Schlüsse für die Durchführung zukünftiger IITs ziehen.

W-45

Schlaganfall-Lotsen in der Nachsorge des ischämischen Hirninfarkts: Interimsanalyse der Erfahrungen am LVR-Klinikum Düsseldorf

Johann von der Schulenburg^{1,2,3}, Rüdiger Seitz^{3,4}, Sabine Robbers^{3,4}, Johannes Miethe⁵, Georg Galle⁵

¹Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; ²Medical University Varna, Varna, Bulgaria; ³LVR-Klinikum

Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Heinrich-Heine-Universität, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland;

⁵Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe, Gütersloh, Deutschland

Hintergrund: Die leitlinientreue und vollumfängliche Nachsorge von Schlaganfallpatienten nach Entlassung aus einer Akutklinik oder Rehabilitationseinrichtung erfordert eine Verbindung mit der ambulanten häuslichen Nachsorge. Um die sektorenübergreifende Versorgung zu verbessern, entwickelte die Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe das Projekt STROKE OWL, welches durch den Innovationsfonds gefördert wurde.

In diesem Projekt begleiteten sogenannte Schlaganfall-Lotsen als Case-Manager Patienten nach einem Schlaganfall über 12 Monate. Seit Juni 2020 ist eine Schlaganfall-Lotsin in Kooperation mit der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe am LVR-Klinikum Düsseldorf tätig. Nach dem Vorbild der Lotsentätigkeit im Projekt STROKE OWL Patienten jeweils über die 12 Monate nach einem Schlaganfall betreut. Hier wird eine Zwischenevaluation der Lotsentätigkeit am LVR-Klinikum Düsseldorf vorgestellt.

Ziele: Ergänzend zu den Ergebnissen aus STROKE OWL wird im Rahmen einer Zwischenevaluation untersucht, wie die Lotsentätigkeit von den Patienten angenommen wird, welche Probleme bei der Lotsentätigkeit festgestellt wurden, und ob die Lotsentätigkeit einen positiven Effekt auf den weiteren Krankheitsverlauf nach dem Schlaganfall hatte.

Fragestellung: Zielpunkte der Untersuchung waren, ob bei den in das Lotsenprojekt eingeschlossenen Patienten ein positiver Effekt bezüglich Therapieverlauf, Patientenzufriedenheit und Risikoprävention erkennbar war.

Methoden: Die Daten von 42 Patienten aus den ersten drei Jahren wurden zu definierten Zeitpunkten (1, 3, 6, 12 Monate) in standardisierten Fragebögen erhoben. Dabei wurden das Outcome, die Schlaganfall-Rezidivquote, die Risikofaktoren, die Versorgungssituation und die Patientenzufriedenheit beleuchtet.

Weiterhin erfolgte ein Vergleich mit den Daten aus dem Evaluationsbericht des STROKE OWL Projekts.

Ergebnisse:

1. In der Interventionsgruppe trat kein Todesfall auf.
2. Bei einem Patienten trat ein Schlaganfall-Rezidiv auf, welches jedoch nicht im häuslichen Umfeld, sondern bereits im Rahmen der Akutversorgung auf der Stroke Unit aufgetreten war.
3. Es zeichnete sich ein positiver Einfluss der 12-monatigen Begleitung auf die Compliance bei den modifizierbaren Risikofaktoren ab.
4. Die standardisierte Messung der Patientenzufriedenheit nach Abschluss der Begleitung ergab positive Ergebnisse.
5. Die hohe Patientenzufriedenheit sowie der positive Einfluss der Lotsin auf die modifizierbaren Risikofaktoren bestätigen und ergänzen die Ergebnisse aus STROKE OWL.

Schlussfolgerungen:

Die Zwischenevaluation dieser prospektiven Studie deutet daraufhin, dass die Lotsenintervention positive Effekte auf die Versorgung von Patienten mit einem ischämischen Schlaganfall hat. Im Zusammenhang mit den Ergebnissen der zahlenmäßig großen STROKE OWL-Studie impliziert diese Untersuchung, dass eine auf der Methode des Case Managements basierende Lotsentätigkeit einen vielversprechenden Ansatz für eine flächendeckende Regelversorgung darstellen dürfte.

Evaluation von NFL und GFAP als Biomarker bei Patienten mit asymptomatischen Stenosen der Aa. carotides internae

Cleopatra Papisimos¹, on behalf of Neuroinflammation und Schlaganfallforschung, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, Malin Josefine Staßen¹, on behalf of Neuroinflammation und Schlaganfallforschung und Schlaganfallforschung, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, Robin Jansen¹, on behalf of Neuroinflammation und Schlaganfallforschung, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland, Markus Wagenhäuser², Sven G. Meuth¹, John-Ih Lee¹, on behalf of Neuroinflammation und Schlaganfallforschung, Neurologie Düsseldorf Deutschland, Michael Gliem¹, on behalf of Neuroinflammation und Schlaganfallforschung, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland
¹Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Gefäß- und Endovaskularchirurgie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: In Deutschland werden ca. 15% aller Hirninfarkte durch hochgradige Verengungen der hirnversorgenden Gefäße verursacht. In der Schlaganfallprophylaxe ist die frühzeitige dopplersonographisch gestützte Diagnose einer vorliegenden Carotisstenose von großer Bedeutung. Auch die Frage, ob und wann eine asymptomatische Stenose operiert werden soll, stellt Neurologen, Gefäßchirurgen und Neuroradiologen vor die Aufgabe, ein individuelles Risikoprofil der betroffenen Patienten zu erstellen und die beste Behandlungsoption zu empfehlen. Neben dem Ausfall einer Hirnfunktion sind auch asymptomatische vorangegangene oder rezidivierende Hirninfarkte ein starkes Kriterium für eine Revascularisation. Zum jetzigen Zeitpunkt erfordert die Diagnose eines solchen Infarktes den Einsatz von Großgeräten (CT oder MRT). Ein etablierter Biomarker für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko durch eine solche asymptomatische Gefäßverengung existiert zum jetzigen Zeitpunkt nicht.

Ziele: In diesem Zusammenhang ist es von großem Interesse, Biomarker zu identifizieren, die eine Risikoeinschätzung für das Auftreten von Schlaganfällen ermöglichen könnten. Potenzielle Kandidaten hierfür sind die leichte Kette des Neurofilaments (NFL) und das saure Gliafaserprotein (GFAP), die bei zerebralen Schädigungen freigesetzt werden.

Fragestellung: Die vorliegende Studie befasst sich mit der Frage, ob es eine Korrelation zwischen den Serumspiegeln von NFL und GFAP bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose und dem Grad der Stenose gibt.

Methoden: Durch den Vergleich der Serumspiegel von NFL und GFAP bei n=100 Patienten mit und ohne extrakranielle Gefäßstenose beabsichtigen wir, die Korrelation dieser Biomarker mit dem Stenosegrad zu untersuchen. In den Ambulanzen der Fachbereiche Neurologie und Gefäßchirurgie wurden Patienten im Alter von 60 bis 80 Jahren rekrutiert, bei denen eine 0 – 100%ige A. carotis interna Stenose diagnostiziert wurde. Diese Rekrutierung erfolgte im Rahmen von dopplersonographischen Erstuntersuchungen oder Verlaufskontrollen. Die Auswahlkriterien schlossen Patienten mit vorangegangenen transienten ischämischen Attacken, Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma innerhalb der letzten 12 Monate, neurodegenerativen Erkrankungen, Vorhofflimmern, hochgradiger Spinalkanalstenose, hochgradiger intrakranieller Stenosen, schwerer Polyneuropathie oder Multipler Sklerose aus. Im Anschluss wurden Serumproben der Probanden gesammelt. Zusätzlich wurde, um die Gedächtnisleistung der Probanden zu objektivieren, ein Montreal Cognitive Assessment (MOCA) durchgeführt.

Schlussfolgerungen: Die Identifizierung geeigneter Biomarker zur Risikoeinschätzung für das Auftreten von Schlaganfällen bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose ist von großem Interesse, da dies möglicherweise die Früherkennung und Behandlung dieser Patienten verbessern kann. In einem weiteren Schritt würden die Progredienz der Stenose und die Transformation in eine symptomatische Stenose in Abhängigkeit von NFL und GFAP untersucht werden, so dass Neurologen, Gefäßchirurgen oder Neuroradiologen ein potenziell weiteres Entscheidungskriterium für oder gegen eine Carotisrevascularisation an die Hand gegeben werden kann.

W-74

A Comprehensive Meta-Analysis Comparing Clipping and Coiling for Unruptured Intracranial Aneurysms

Ali Hammed¹, Christian Tanislav¹, Omar Alomari², Zina Otmani³, Rawan Hamamreh⁴, Khalid Sarhan⁵, Mahmoud Masoud⁶, Asmaa Zakaria Alnajjar⁷, Mohamed Derhab⁸, Abdelrahman Hamouda⁹

¹Diakonie Klinikum, Neurologie, Siegen, Deutschland; ²Hamidiye International School of Medicine, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey; ³Faculty of Medicine University Mouloud Mammeri, Tizi Ouzou; ⁴Faculty of medicine, Hashemite University, Zarqa; ⁵Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt; ⁶Faculty of Medicine, Al-Azhar University, damietta, Egypt; ⁷MRGE, Cairo; ⁸Mayo Clinic, Rochester; ⁹Mayo Clinic, Rochester, United States

Background: Unruptured intracranial aneurysms (UIAs) are prevalent in the general population, with an average prevalence ranging from 2% to 3%. While surgical or endovascular interventions can proactively eliminate the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, the decision between these two modalities is a subject of controversy, resulting in notable treatment disparities across different medical centers.

Objectives: This meta-analysis aims to evaluate the efficacy, safety, and potential adverse effects linked to both clipping and coiling methods, aiming to offer valuable insights to facilitate well-informed decision-making.

Question: Exploring Efficacy and Safety: Comparing Clipping and Coiling for Unruptured Intracranial Aneurysms

Methods: Two independent reviewers actively conducted a systematic review by thoroughly searching Scopus, PubMed, Web of Science, and the Cochrane Library for pertinent two-arm clinical trials up to September 2023. They rigorously screened and extracted data, evaluating the quality of the studies using the Robin 1 2 tool. The identification of variations in the dataset involved actively utilizing standard mean differences, odds ratios, and risk ratios.

Results: Complete occlusion was significantly better in the clipping technique (RR = 0.83, 95% CI [0.77, 0.90], p = 0.0001), while coiling was associated with higher risk of retreatment (RR = 3.46, 95% CI [1.21, 9.86], p = 0.13). There were no differences in the risk of mortality between the two techniques (RR = 0.78, 95% CI [0.51, 0.92], p = 0.13).

Similarly, there were no statistical differences between the two techniques in rates of procedural bleeding (RR = 0.82, 95% CI [0.45, 1.48], p = 0.5), and reported modified Rankin scale was the same (RR 0.97, 95% CI [0.60 to 1.52], p = 0.89).

Conclusions: Despite the absence of standard criteria guiding the choice between surgical clipping and endovascular coiling, our analysis concluded that clipping is associated with higher occlusion and lower recurrence rates. Yet, coiling is still preferred in certain settings due to its less invasive nature, reduced rate of procedural complication, and shorter hospital periods. Therefore, the choice of treatment should be individually tailored, considering factors of each patient factors and the feasibility of procedure.

Veränderungen der cortico-spinalen Konnektivität bei chronischen Schlaganfall-Patienten - Bestimmung mittels cortico-spinalem fMRT

Hanna Braaß^{1,2}, Silke Wolf², Ying Chu¹, Alexandra Tinnermann¹, Jürgen Finsterbusch¹, Christian Büchel¹, Christian Gerloff², Robert Schulz²

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Systemische Neurowissenschaften, Hamburg, Deutschland;

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Anhaltende motorische Defizite der oberen Gliedmaßen, insbesondere Einschränkungen der Handfunktion, sind häufige Folgeerscheinungen nach einem ischämischen Schlaganfall und beeinträchtigen die Unabhängigkeit im täglichen Leben erheblich. Während bisherige Studien sich hauptsächlich mit Veränderungen in den funktionellen und strukturellen Gehirnetzwerken in Bezug auf die Arm- und Handfunktion beschäftigt haben, fehlen bisher Untersuchungen zu Reorganisationsprozessen im spinalen motorischen Netzwerk oder Veränderungen in der funktionellen cortico-spinalen Konnektivität beim Menschen. In jüngster Zeit wurden jedoch neue MRT-Sequenzen entwickelt, die es ermöglichen, kombinierte zerebrale und spinale fMRT-Messungen durchzuführen und verschiedene cortico-spinale Netzwerke zu untersuchen ^{1,2}.

Fragestellung: Die hier vorgestellte Studie dient dazu bei chronischen Schlaganfallpatient:innen Veränderungen des motorischen Netzwerk auf spinaler Ebene und in der cortico-spinalen Konnektivität im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe zu untersuchen.

Methoden: In einer Gruppe von chronischen Schlaganfallpatient:innen (N=13) und einer gesunden Kontrollgruppe (N=13) wurde unter Verwendung einer kombinierten cortico-spinalen fMRT Sequenz die corticale und spinale BOLD (Blood-oxygen-level-dependent) Aktivierung während einer einfachen isometrischen Griffkraftaufgabe bestimmt ¹. Die Aufgabe bestand aus Bewegungen der durch den Schlaganfall mehr betroffenen Hand, wobei repetitive Greifbewegungen durchgeführt wurden und drei verschiedene Kraftgrade (30%-50%-70%) erreicht werden mussten. Dabei erfolgte die Messung der cerebralen fMRT Bilder unter Abdeckung der primär und sekundär motorischen Areale, die spinalen fMRT Bilder deckten die Segmente C5 - C7 der Halswirbelsäule ab.

Das Preprocessing und die Auswertung der cerebralen und spinalen fMRT Bilder erfolgte zunächst getrennt für beide Regionen, jeweils für beide Gruppen und im Gruppenvergleich. Für die cortico-spinale Konnektivitätsanalysen wurden PPI (Psycho-physiological interaction) Analysen durchgeführt mit dem Ziel die cortico-spinale Konnektivität zwischen den IL (ipsiläsionalen) sekundär motorischen ROIs (Regions of interest) SMA (Supplementär motorischer Cortex) und PMV (ventraler premotor Cortex) und dem Rückenmark zu untersuchen.

Ergebnisse: Im Vergleich zur Kontrollgruppe wies die Schlaganfallgruppe eine niedrigere (negative) Kopplung zwischen SMA und spinalen Regionen sowie eine höhere (positive) Kopplung zwischen PMV und spinalen Regionen auf. Diese Unterschiede korrelierten auch mit dem Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung, wobei eine stärkere motorische Beeinträchtigung mit einer zunehmend negativen Kopplung für SMA spinal und einer zunehmend positiven Kopplung für PMV-spinal einherging.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie präsentiert eine neue nicht-invasive Methode zur Untersuchung von schlaganfallbedingten Veränderungen in cortico-spinalen Netzwerken. Damit kann das Verständnis für Reorganisationsprozesse nach einem Schlaganfall um Prozesse auf spinaler Ebene erweitert werden. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass nach einem Schlaganfall die sekundären motorischen Areale unterschiedlichen Einfluss auf spinale Prozesse haben könnten, welche möglicherweise verschiedene hemmende und aktivierende Reorganisationsprozesse beinhalten. Diese Veränderungen scheinen mit der Schwere der anhaltenden motorischen Beeinträchtigungen zusammenzuhängen.

Referenzen:

1. Braaß H, Feldheim J, Chu Y, et al. Association between activity in the ventral premotor cortex and spinal cord activation during force generation — A combined cortico-spinal fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2023;44(18):6471-6483. doi:<https://doi.org/10.1002/hbm.26523>

2. Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C, Finsterbusch J, Büchel C. Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in nocebo hyperalgesia. *Science* (80-). 2017;358(6359):105-108. doi:10.1126/science.aan1221

W-112

Vorhersage des neurologischen Outcomes bei Schlaganfallpatient:innen mit proximalem Arterienverschluss in Abhängigkeit vom Rekanalisationsstatus

Alexander Groos¹, Lia Talozzi², Florian Welle¹, Kristin Starke¹, Marie-Sophie von Braun³, Julian Klingbeil¹, Anika Stockert¹, Daniel Kaiser⁴, Elias Kelnner⁵, Marco Reisert⁵, Karl-Titus Hoffmann⁶, Michel Thiebaut de Schotten⁷, Dorothee Saur¹, Max Wawrzyniak¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Stanford University, Department of Neurology and Neurological Sciences, Stanford, United States; ³Universität Leipzig, Center for Scalable Data Analytics and Artificial Intelligence (ScaDS.AI), Leipzig, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Dresden, Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Dresden, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Radiologie, Freiburg, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland; ⁷University of Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, Bordeaux, France

Hintergrund: Die Prognose von Schlaganfall-Patient:innen mit proximalem intrakraniellen Arterienverschluss konnte durch die endovaskuläre Thrombektomie (EVT) signifikant verbessert werden. Im erweiterten Zeitfenster von über 6 Stunden nach Symptombeginn wird die Selektion geeigneter Patient:innen durch CT-Perfusionsbildgebung unterstützt. Das Vorgehen beruht auf der Identifikation von potentiell durch die Intervention rettbarer Penumbra basierend auf Perfusionsparameterkarten. So kann die Infarktlokalisierung und -größe in Abhängigkeit vom Rekanalisationsstatus (persistierender Arterienverschluss vs. erfolgreiche Rekanalisation) recht genau (beispielsweise mittels logistischer Regression) vorhergesagt werden. Bisher nicht etabliert ist jedoch die Vorhersage des neurologischen Outcomes für diese beiden Szenarien.

Ziele: Ziel dieser Arbeit ist die Entwicklung und Validierung eines Modells zur Vorhersage des NIH Stroke Scale (NIHSS) Scores (bei Krankenhausentlassung) in Abhängigkeit vom Rekanalisationsstatus und damit indirekt die durch mechanische Thrombektomie zu erwartende Outcomeverbesserung.

Methoden: Insgesamt wurden 304 Schlaganfallpatient:innen (172 weiblich, 74±12 Jahre alt) mit akutem proximalem Arterienverschluss der vorderen Zirkulation und EVT in unsere retrospektive Studie eingeschlossen. In einem ersten Schritt wurde voxelbasiert der Infarkt für den Fall eines persistierenden Gefäßverschlusses und für den Fall einer erfolgreichen Rekanalisation mithilfe einer massen-univariaten logistischen Regression basierend auf multimodaler CT-Aktutbildgebung sowie Kenntnis des Rekanalisationsstatus (mTici) und der tatsächlichen Infarktdemarkation („Ground Truth“) vorhergesagt.

Die weitere Methodik lehnt sich an die 2023 publizierte „latent disconnectome prediction“ an. Zunächst wurden mittels voxelbasierten Diskonnektionsmappings individuelle Diskonnektionsprofile für beide vorhergesagte Szenarien berechnet. Dabei wird voxelbasiert die Wahrscheinlichkeit ermittelt, mit der Fasertrakte durch das Infarktgebiet verlaufen. Anschließend wurden die Diskonnektionsprofile mittels Uniform Manifold Approximation and Projection for Dimension Reduction in einen zwei-dimensionalen Raum („Disconnectome morphospace“) projiziert. Dieser wurde pixelweise mit dem NIHSS Score bei Entlassung korreliert (Pearson-Korrelationsanalyse). In einem weiteren Schritt wurden Pixel mit mindestens mittlerer Effektstärke ($|r| > 0.2$) einer Hauptkomponentenanalyse unterzogen.

Die Prädiktion des NIHSS Scores bei Krankenhausentlassung mittels multipler linearer Regression basierte auf den ersten drei Hauptkomponenten aus dem „disconnectome morphospace“ sowie den NIHSS Scores vor EVT. Die Performance der Vorhersage wurde mittels Pearson-Korrelation zwischen vorhergesagtem und tatsächlichem NIHSS bei Krankenhausentlassung quantifiziert.

Als methodische Baseline diene ein lineares Regressionsmodell mit den Prädiktoren NIHSS vor EVT und vorhergesagter Infarktgröße. Zur Vermeidung von Überanpassung der Modelle wurden in allen Analysen eine 5-fache Kreuzvalidierung durchgeführt.

Ergebnisse: Vorläufige Daten zeigen, dass das an „latent disconnectome prediction“ angelehnte Modell eine individuelle Vorhersage des neurologischen Defizits in Abhängigkeit des Rekanalisationsstatus ermöglicht, jedoch der methodischen Baseline (lineares Modell basierend auf NIHSS Score vor EVT und vorhergesagter Infarktgröße) unterlegen ist ($r = 0.109$, $p = 0.086$ vs. $r = 0.425$, $p < 0.0001$).

Schlussfolgerungen: Unser methodischer Ansatz ist in der Lage, den NIHSS Score bei Krankenhausentlassung in Abhängigkeit des Rekanalisationsstatus vorherzusagen. Damit wäre das Modell zum Zeitpunkt der Indikationsstellung einer potentiellen EVT in der Lage den zu erwartenden Nutzen hinsichtlich des neurologischen Outcomes zu quantifizieren. In weiteren Analysen wollen wir prüfen, ob eine Hinzunahme der vorhergesagten Läsionsgröße als Prädiktor in das „latent disconnectome prediction“ Modell die Vorhersage verbessert.

W-115

Chronischer Basilarisverschluss- eine retrospektive monozentrische Studie

Rosa Yavuz^{1,2}, Carolin Maschita^{1,2}, Christian Roth, Johannes Matthaei¹

¹Klinikum Kassel, Klinik für Neurologie, Kassel, Deutschland; ²University of Southampton, Southampton, United Kingdom

Hintergrund: Der akute Verschluss der A. basilaris ist ein medizinischer Notfall mit einer sehr hohen Mortalitätsrate von bis zu 90 %, wenn unbehandelt. Über die Symptome und den klinischen Verlauf von chronischen Verschlüssen der A. basilaris ist jedoch wenig bekannt.

Ziel: Ziel dieser Studie war es, die klinische Präsentation von Patienten mit chronischem Basilarisverschluss systemisch zu analysieren.

Methoden: Bei dieser Studie handelte es sich um eine monozentrische retrospektive Analyse von erwachsenen Patienten, die zwischen 2015 und 2023 in der Neurologie des Klinikums Kassel behandelt wurden. Einschlusskriterien:

- Asymptomatischer Basilarisverschluss mit keinen oder nur leichten klinischen Symptomen ohne nachweisbaren Infarkt.
- Patienten mit einem Verschluss der A. basilaris ohne Revaskularisation mit angiographischen Verlauf von mindestens 3 Monaten.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 15 Patienten identifiziert, von denen 5 als „Zufallsbefund“ diagnostiziert wurden. 4 Patienten hatten neurologische Symptome ohne nachweisbaren Infarkt und die übrigen 6 Patienten zeigten einen akuten Basilarisverschluss, der über mindestens 3 Monate bestand. Die häufigsten vaskulären Risikofaktoren waren arterielle Hypertonie (100%) und Hypercholesterinämie (67%). Der Mittelwert des NIHSS bei der Aufnahme betrug $3,8 (\pm 3,3)$. Die häufigste Verschlussstelle war die mittlere A. basilaris (80%), davon 7 Fälle isoliert und in 5 Fällen in Kombination einer weiteren Verschlusslokalisation. 2 asymptomatische Patienten zeigten einen Verschluss der gesamten A. basilaris.

Schlussfolgerungen: Dies ist eine der bisher größten Fallserien von chronischen Basilarisverschlüssen. Die Patienten wiesen nur leichte Symptome auf oder waren asymptomatisch. Bewusstseinsveränderungen scheinen weniger häufig zu sein. Der hohe Prozentsatz an vaskulären Risikofaktoren und weiteren zerebralen Gefäßverschlüssen deutet auf Atherosklerose als Hauptursache für chronische Verschlüsse hin. Wir vermuten, dass dieser sehr langsam fortschreitende Prozess zu einer Kollateralkreislaufbildung führt, die nur milde Symptome hervorruft.

W-127

Klinische Verläufe geriatrischer Patienten mit akutem ischämischem Schlaganfall nach mechanischer Thrombektomie

Hakan Ates¹, Michael Schwarze¹, Christoph Moenninghoff², Jan Borggrete², Peter Schellinger¹, Jörg Philipps¹

¹Universitätsklinik für Neurologie und Neurogeriatrie, Johannes Wesling Klinikum Minden, Ruhr-Universität Bochum, Minden;

²Universitätsklinik für Radiologie und interventionelle Neuroradiologie, Johannes Wesling Klinikum Minden, Ruhr-Universität Bochum, Minden, Deutschland

Hintergrund: Die Inzidenz akuter ischämischer Hirninfarkte steigt mit zunehmendem Alter. Die MR CLEAN Studie zeigte keine verminderte Sicherheit der mechanischen Thrombektomie bei Patienten über 80 Jahren. Bei flächendeckender Verfügbarkeit dieser Therapie (Stent-Retriever und Thrombusaspiration) stellt sich die Frage der Indikationsstellung bei hochbetagten und multimorbiden Patienten und deren klinischem Verlauf außerhalb einer selektiven Studienpopulation.

Ziele: Der klinische Verlauf und das Patientenschicksal ein Jahr nach Thrombektomie innerhalb einer geriatrischen Bevölkerungsgruppe, insbesondere in der Kohorte der hochbetagten Patienten über 85 Jahre, soll untersucht werden.

Fragestellung: Wie entwickeln sich Behinderung und Mortalität in Abhängigkeit von Alter, Schweregrad des Schlaganfalls und Rekanalisationsergebnis bei geriatrischen Schlaganfallpatienten mit mechanischer Thrombektomie?

Methoden: Alle über 65-Jährigen Schlaganfallpatienten, die von 2020 bis 2022 am Johannes Wesling Klinikum Minden eine mechanische Thrombektomie bei akutem proximalem Gefäßverschluss erhalten haben, wurden anhand von Dokumentationsbögen, Arztberichten und einer telefonischen Nachbefragung auf Behinderung [anhand Modified Rankin Scale (mRS), Barthelindex (BI)] und Überleben untersucht. Drei Altersgruppen (65 - 74; 75 - 84 und > 85 Jahre) wurden mittels Kruskal-Wallis Test verglichen.

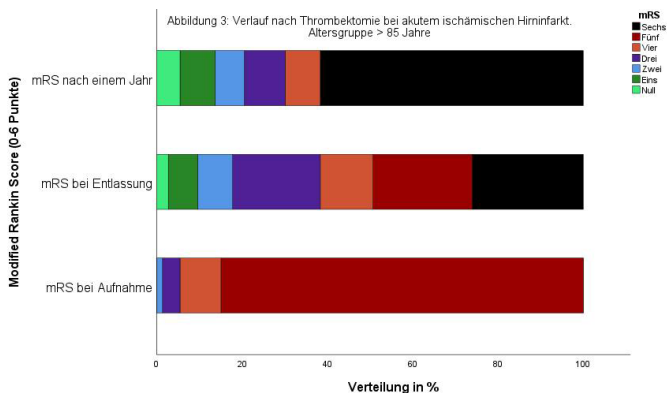
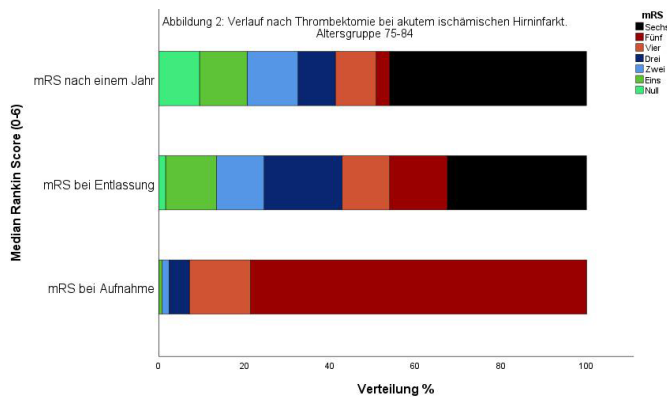
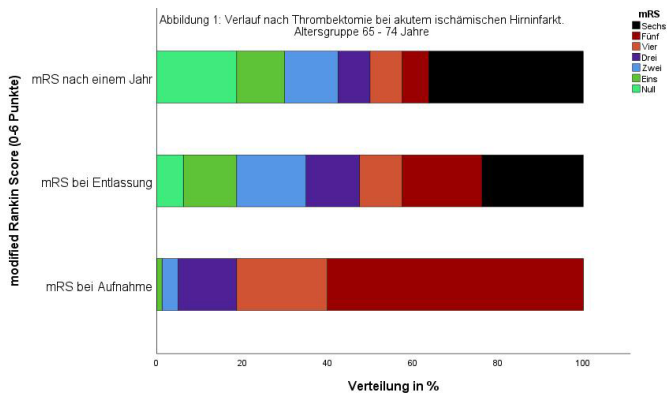
Ergebnisse: Es wurden 279 Patienten über 65 Jahren mit einer mechanischen Thrombektomie (93% vorderes Stromgebiet) behandelt, davon 144 Frauen (52 %). Die Altersgruppen sind in Tabelle 1 charakterisiert. Der Verlauf des mRS ist in Abbildung 1-3 verdeutlicht.

Schlussfolgerungen: Die Altersgruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des initialen Schlaganfallschweregrades, der Rekanalisationsrate und medianen mRS bei Entlassung. Die Hochbetagten zeigten jedoch einen signifikant niedrigeren BI und höheren mRS nach einem Jahr. Allerdings waren 60 % dieser Alterskohorte verstorben, von den Überlebenden wiesen nur ¼ einen mRS größer als 3 auf. Eine höhere Sterblichkeit der Patienten mit mRS 4 und 5 war auch in den anderen Alterskohorten feststellbar. Zusammenfassend zeigt sich nach Thrombektomie keine wesentliche Zunahme von dauerhaft pflegeabhängigen Patienten. Bei 85-100-jährigen Schlaganfallüberlebenden weisen 3/4 nach einem Jahr einen geringen Behinderungsgrad auf.

	Altersgruppe 1 (65 - 74 Jahre)	Altersgruppe 2 (75 - 84 Jahre)	Altersgruppe 3 (85 - 100 Jahre)
Alter	70 (5, p<0,001)	80 (5, p<0,001)	87 (4, p<0,001)
NIHSS bei Aufnahme	14 (8, p=0,014)	16 (7, p=0,191)	17 (7, p=0,579)
NIHSS bei Entlassung	8,5 (18, p=1,0)	10,5 (17,25, p=846)	12 (18, p=1,0)
Rekanalisation (TICI 2B,2C,3) [%]	90 (p = 0,83)	86 (p = 0,61)	89 (p = 0,61)
mRS bei Aufnahme	5 (1, p=1.0)	5 (0, P=1.0)	5 (0, p=1.0)
mRS bei Entlassung	4 (3, p=0,5)	4 (3,25, p=0,458)	4 (5, p=1,0)
mRS nach einem Jahr	3,5 (5, p=0,276)	4 (6, p=0,141)	6 (6, p=0,003)
BI nach einem Jahr	80 (70, p= 0,285)	60 (95, p=0,200)	30 (80, p=0.005)

Tabelle 1:

Median (IQR, p-Wert für Unterschiede zwischen Altersgruppen, Bonferroni korrigiert), wenn nicht anders angegeben.



Abbildungen 1-3

W-128

Assoziation von Blutdruckdeviationen während der Thrombektomie bei ischämischen Schlaganfällen der vorderen Zirkulation mit klinischem OutcomeMika Herwig¹¹Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologie, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Das optimale Blutdruckmanagement während einer interventionellen, endovaskulären Schlaganfalltherapie (EVT) ist aktuell noch nicht gut erforscht. Leitlinien empfehlen während einer EVT allgemein systolische Blutdruck-Werte (SBP-Werte) zwischen 140-180 mmHG anzustreben. Dabei sind Blutdruckabfälle mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert. Diese Empfehlungen sind allerdings generalistisch. Unklar ist, ob verschiedene Deviationen von einem Baselineblutdruck, während der EVT negative Konsequenzen für das klinische Outcome haben. Wenn dies so wäre, könnten Patienten während einer EVT z. B. von einer individuellen Blutdruckanpassung profitieren, welche sich an der vor EVT gemessenen SBP-Werten (=Baseline) orientieren würde.

Ziele: Es soll untersucht werden, ob Patienten, die während der EVT Blutdruckabweichungen erleiden, schlechtere Outcomes haben. Es wurden Blutdruckabweichungen von $\pm 10, 20, 30\%$ von der bei Aufnahme ins Krankenhaus gemessenen SBP-Werte als drei verschiedene Zielbereiche definiert. Es soll untersucht werden, ob eine Assoziation zwischen SBP-Abweichungen von der Baseline und dem neurologischen Langzeitoutcome nach 3 Monaten vorliegt.

Fragestellung: Sind Abweichungen des SBP-Wertes vom Baseline-Wert (= bei Aufnahme ermittelte SBP-Werte) mit einem negativem Outcome assoziiert?

Besteht eine Assoziation von SBP-Abweichungen $\pm 10, 20, 30\%$ und dem neurologischen Outcome nach 3 Monaten?

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit 591 Patienten. Diese waren Schlaganfallpatienten, welche aufgrund eines Verschlusses der vorderen Zirkulation eine EVT am Universitätsklinikum (UKHD) Heidelberg erhielten. Das Screening erfolgte von August 2018 bis September 2020. Für den statistischen Test auf Assoziation wurden insgesamt 8155 SBP-Werte mit dem modified Ranking Scale (mRS) nach 3 Monaten mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test untersucht. Anschließend erfolgte zusätzlich eine Risikoschätzung für die unterschiedlich starken SBP-Abweichungen von $\pm 10, 20, 30\%$.

Ergebnisse: Für alle drei Blutdruck-Abweichungen zeigte sich im Chi²-Test eine signifikante ($p < 0,001$) Assoziation zum mRS nach 3 Monaten, siehe dazu Tabelle 1:

	Baselineabweichungen		
	mehr als 10%	mehr als 20%	mehr als 30%
Anzahl SBP-Werte (gesamt n= 8155)	n=5107	n=2867	n=1287
Chi²-Testwert^a	110,54	153,54	111,61
p-Wert^b	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Effektstärke^c	-0,12	-0,14	-0,12
OR mit 95%-KI^d	0,58 [0,52-0,64]	0,48 [0,52-0,64]	0,40 [0,33-0,47]

Tabelle 1: Assoziationsanalyse einer Baseline-SBP-Abweichung während der interventionellen Phase einer EVT und dem mRS nach 3 Monaten

Anmerkungen: ^aPearson-Chi-Square-Testwert, ^bzweiseitige asymptotische Signifikanz, ^cOdds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall.

SBP-Baselineabweichungen um mehr als 10, 20 und 30% wiesen eine negative Assoziation ($OR < 1$) zu einem guten neurologischen Outcome (mRS 0-2 nach 3 Monaten) auf. Die verschiedenen OR mit den jeweiligen Konfidenzintervallen sind in Tabelle 2 dargestellt.

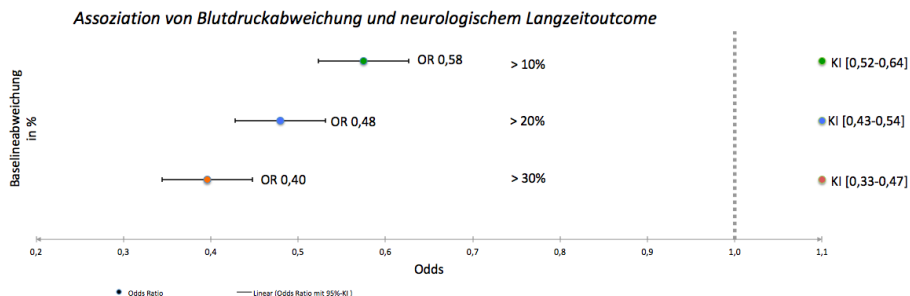


Tabelle 2: Übersicht der verschiedenen Odds zur Assoziation von Blutdruckabweichungen und neurologischem Outcome.

Schlussfolgerungen: Es besteht eine signifikante Assoziation zwischen SBP-Abweichungen von der Baseline während der EVT und dem neurologischen Langzeit-Outcome.

Je höher die SBP-Abweichung von der Baseline abwichen, desto geringer waren die Odds für ein gutes Outcome.

W-145

Kosten der Schlaganfalldysphagie während des akuten Krankenhausaufenthalts aus Sicht der Krankenversicherung

Bendix Labeit¹, Almut Kremer², Paul Muhle², Inga Claus², Tobias Warnecke³, Rainer Dziewas³, Sonja Suntrup-Krueger²

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

Hintergrund: Oropharyngeale Dysphagie ist ein häufiges und mit Komplikationen verbundenes Symptom nach einem Schlaganfall, von dem angenommen wird, dass es die medizinischen Kosten erhöht.

Ziele: Das Ziel dieser Studie war eine Kostenanalyse der Dysphagie nach Schlaganfall durchzuführen.

Fragestellung: Ermittlung der Kosten für akute Krankenhausaufenthalte im Zusammenhang mit Dysphagie nach einem Schlaganfall aus Sicht der Krankenversicherung.

Methoden: In diese retrospektive Studie wurden Patient_innen mit akutem Schlaganfall eingeschlossen, die mittels der Flexiblen Endoskopischen Evaluation des Schluckens (FEES) untersucht worden waren. Die Krankenkassenausgaben für die Patient_innen wurden anhand der Erlöskriterien für das Jahr 2021 ermittelt. Mithilfe einer multiplen linearen Regression wurden Prädiktoren für die Krankenkassenausgaben untersucht, darunter Alter, Geschlecht, Schweregrad des Schlaganfalls, Schlaganfallmerkmale, Komorbidität, therapeutische Interventionen, Dauer der künstlichen Beatmung, Dauer des Krankenhausaufenthalts und der Schweregrad der Dysphagie. Letzterer wurden mit der Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale (FEDSS) klassifiziert.

Ergebnisse: In die Analyse wurden 674 Patient_innen (Männer/Frauen: 367/307; mittleres Alter: $71,1 \pm 12,8$ Jahre; mittlere National Institute of Health Stroke Scale: $11,2 \pm 6,2$; FEDSS 1/2/3/4/5/6: 113/73/144/119/124/101; mittlere Krankenkassenkosten $11.521,5 \pm 12.950,5$ €) einbezogen. Hohes Alter ($p = 0,007$; $B = 57,6$), Kathetereingriffe ($p < 0,001$; $B =$

4105,6), Tracheotomie ($p = 0,006$; $B = 5195,2$), Dauer der künstlichen Beatmung ($p < 0,001$; $B = 388,6$), Dauer des Krankenhausaufenthalts ($p < 0,001$; $B = 441,9$) und schwere Dysphagie mit einem FEDSS von 6 ($p = 0,004$, $B = 2554,3$) waren unabhängige Prädiktoren für erhöhte Krankenversicherungsausgaben ($p < 0,001$, R-Quadrat = bereinigtes R-Quadrat = 0,83).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen Zusammenhang zwischen schwerer Dysphagie und den Gesundheitskosten für akute Krankenhausaufenthalte aus Sicht der Krankenversicherungen. Daher könnten Therapien, die auf schwere Dysphagie mit gestörtem Sekretionsmanagement abzielen, das Potenzial haben, die Kosten zu senken.

W-150

Der Einfluss des Thyroidhormon-Transporters Mct8 auf die Pathophysiologie des ischämischen Schlaganfalls

Daniel Ullrich^{1,2}, Heike Heuer^{2,3}, Steffen Mayer^{1,2,3}, Dagmar Führer-Sakel^{2,3}, 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; ³Universitätsklinikum Essen (AöR), Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Essen, Deutschland

Hintergrund: Schilddrüsenhormone (Thyroidhormone, TH) regulieren nicht nur den zellulären Energiestoffwechsel, sondern beeinflussen auch die Reaktionen des zentralen Nervensystems (ZNS) auf unterschiedliche Reize wie beispielsweise eine zerebrale Ischämie. Einige Studien liefern Hinweise, dass der individuelle TH-Status das funktionelle Outcome von Schlaganfallpatienten signifikant beeinflusst. Die genaue Rolle der TH-Wirkung und insbesondere ihres Transports über die Blut-Hirn-Schranke hinweg ist dabei weiterhin nicht eindeutig geklärt. Der TH-Transport wird durch verschiedene Transmembranproteine ermöglicht, wobei der Monocarboxylat-Transporter 8 (Mct8) als der derzeit am besten untersuchte TH-Transporter in unterschiedlichen Zelltypen des ZNS zu finden ist. Dabei ist insbesondere die Frage, inwiefern eine Mct8-Defizienz die Schlaganfallpathologie beeinflusst, von großem Interesse.

Fragestellung: Wie wirkt sich eine Mct8-Defizienz auf die Schlaganfallpathologie auf zellulärer Ebene aus?

Methoden: In globalen und zellspezifischen Mct8-defizienten Mäusen wurde durch 60-minütige Okklusion der Arteria cerebri media (tMCAO) ein Schlaganfall ausgelöst. Die Tiere wurden 24 Stunden nach der tMCAO funktionell getestet und die Gehirne für weitere Analysen entnommen und hinsichtlich der Infarktgrößen, Ödem-Bildung, Entzündungsreaktionen und Apoptose untersucht.

Ergebnisse: Die globalen und endothelzellspezifischen Mct8 Knockout Mäuse zeigten nach 24 Stunden einen Schutz vor ischämischen Schlaganfällen durch reduzierte Infarkt volumina, weniger Ödem und eine verbesserte neurologische Funktion, während die neuronalen Mct8 Knockouts den Wildtyp-Kontrollen entsprachen. Zudem konnte in globalen Mct8 Knockouts eine verminderte neuronale Apoptose in TUNEL-Färbungen sowie eine erhöhte mikrovaskuläre Durchlässigkeit mit weniger Mikrothromben beobachtet werden. Es wurde zudem eine schwächere Entzündungsreaktion in globalen Knockouts durch weniger eingewanderte Cd11b⁺ Makrophagen und Ly6G⁺ neutrophile Granulozyten nachgewiesen.

Schlussfolgerungen: Die Mct8-Defizienz bewirkt einen reduzierten TH-Transport in das ZNS und führt zu einer Protektion vor einem ischämischen Schlaganfall. Diese kann auf eine Wirkung im Endothel zurückgeführt werden, was auf eine Beteiligung und Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke hinweist. Dies bewirkte schließlich auch eine Reduktion von Entzündungsreaktionen, Thrombosen-Bildung und apoptotischer Prozesse.

The role of non-cell autonomous ferroptotic cell death in acute brain ischemia

Svenja Rohde¹, Rebecca Dorothee Szezanowski¹, Lucas Schröfl¹, Sebastian E Vonhof¹, Christoph Kleinschnitz¹, Ana I Casas^{1,2}

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Clinic for Neurology, Essen, Deutschland; ²Department of Pharmacology and Personalised Medicine, Faculty of Health, Medicine, and Life Sciences, Maastricht University, Maastricht, Netherlands

Background/Aim: Upon brain ischemia, ferroptosis, a regulated form of non-cell autonomous cell death mediated by iron-dependent lipid peroxidation (LPO), remains a key player in early stages of stroke pathophysiology. Indeed, ferroptosis strongly promotes ischemia-reperfusion injury (IRI) suggesting its modulation as a powerful therapeutic target for treatment and prevention of IRI post-stroke. To date, no ferroptosis-specific signatures have been identified leaving the specific mechanistic extent of this type of cell death partially unclear.

Furthermore, ferroptosis modulation has only been assessed in extremely acute scenarios overlooking its role in the sub-acute phase post-ischemia. We here aim to pharmacologically inhibit ferroptosis following a network pharmacology approach, therefore tackling the molecular mechanism from two different angles aiming for a potent synergistic effect. Furthermore, through a novel mass-spectrometry approach, we ultimately aim to identify potential lipidomic ferroptosis-specific signatures after an acute ischemic event.

Methods: For this purpose, mice were subjected to a transient occlusion of the middle cerebral artery (tMCAO) for 40min. At reperfusion, a combination of two ferroptosis inhibitors was administered to assess the impact of early ferroptosis modulation on IRI. The transcriptomic profile upon ferroptosis modulation was identified using bulk RNA sequencing within the sub-acute phase post-stroke. Through gene set enrichment analysis, most significantly affected pathways were identified upon ferroptosis modulation.

Then, to validate these findings, infarct volume, neuromotor functioning, neuroinflammation, and neuroprotection were assessed 1-, 3- and 7- days post-stroke. Towards the identification of ferroptosis-dependent signatures, we additionally aim to determine oxylipidomic changes occurring after treatment using currently state-of-the-art MS-LC/LC lipidomic analysis. Importantly, both male and female mice were included in the experimental design to identify any potential sex-specific differences upon ferroptosis modulation.

Results: After bulk RNA sequencing, gene set enrichment analysis identified the upregulation of several pathways including synaptic plasticity, locomotor activity, and cognition after treatment whilst lipid metabolism, inflammation, apoptosis, oxidation, and vascularization processes are downregulated when inhibiting ferroptosis. Accordingly, a network pharmacology based ferroptosis inhibition shows a direct neuroprotective effect in line with a significant reduction of infarct volume, improved neuromotor activity, and decreased astrogliosis.

Further investigating the impact of ferroptosis modulation in processes resulting from the gene set enrichment analysis, including oxidation, lipid metabolism and synaptic plasticity will provide more insights regarding the molecular mechanism underlying the neuroprotective effect of ferroptosis modulation.

Conclusion: Under the scope of this project, we expect to validate a combination of two ferroptosis inhibitors based on a network pharmacology approach within the acute and subacute ischemic phase towards the identification of ferroptosis-specific molecular and oxylipidomic signatures. Thus, serving as the first step towards future patient characterization. This project aims to offer a valuable multi-level mechanistic insight for deeply understanding the role of ferroptosis in stroke and IRI.

W-178

Einsatz neuronaler Netze zur Vorhersage des klinischen Therapieansprechens auf eine endovaskuläre Thrombektomie beim akuten Schlaganfall

Kristin Starke¹, Marie-Sophie von Braun², Daniel Kürsten², Florian Welle¹, Max Wawrzyniak¹, Alexander Groos¹, Julian Klingbeil¹, Anika Stockert¹, Daniel Kaiser³, Elias Kelnner⁴, Marco Reiser⁴, Karl-Titus Hoffmann⁵, Geric Scheuermann⁶, Christina Gillmann², Dorothee Saur¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Arbeitsgruppe Neuroimaging, Leipzig, Deutschland;

²Universität Leipzig, Center for Scalable Data Analytics and Artificial Intelligence (ScaDS.AI), Leipzig, Deutschland;

³Universitätsklinikum Dresden, Institut und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie,

Dresden, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Radiologie, Medizinphysik, Freiburg, Deutschland;

⁵Universitätsklinikum Leipzig, Institut für Neuroradiologie, Leipzig, Deutschland; ⁶Universität Leipzig, Abteilung für Bild- und Signalverarbeitung, Leipzig, Deutschland

Hintergrund: Die Einführung der endovaskuläre Thrombektomie (EVT) hat die Prognose von Schlaganfallpatient:innen mit proximalem Gefäßverschluss signifikant verbessert. Hierbei basiert die Indikationsstellung im erweiterten Zeitfenster überwiegend auf der Abschätzung der Vitalität des Hirngewebes. Dies geschieht anhand von Perfusionsdaten unter dem Einsatz von festen Schwellenwerten. Komplexe Beziehungen zwischen multiparametrischen Daten können jedoch durch neue Methoden aus dem Bereich des maschinellen Lernens besser abgebildet werden. Dies ermöglicht nicht nur Vorhersagen der Infarktlokalisierung und des Infarktvolumens, sondern auch der funktionellen Defizite durch den Schlaganfall.

Ziel: Ziel unserer Arbeit ist die Entwicklung und Validierung eines neuronalen Netzes zur individuellen Vorhersage des klinischen Therapieansprechens auf eine EVT in Abhängigkeit des Thrombektomieerfolgs.

Methoden: Die Basis bildet ein multizentrischer, retrospektiver Datensatz von 405 Schlaganfallpatient:innen mit akutem proximalen Gefäßverschluss in der vorderen Zirkulation und EVT. Die Prädiktion erfolgt in zwei Schritten: Zuerst wurde ein Convolutional Neural Network mit multimodaler CT-Bildgebung der Akutphase sowie klinischen und demographischen Daten trainiert (n = 304), um die finale Infarktdemarkation im Falle einer erfolgreichen und einer frustrierten EVT vorherzusagen.

Im Folgenden wurde ein zweites neuronales Netz anhand des im ersten Schritt prädiagnostizierten Infarkts und berechneter high-level Feature Maps in Kombination mit patientenspezifischen Faktoren trainiert, um den *National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) Score bei Entlassung vorherzusagen. Die Performance der neuronalen Netze wurde anhand eines unabhängigen Datensatzes (n = 101) evaluiert.

Ergebnisse: Unsere neuronalen Netze können anhand der multiparametrischen CT-Bildgebungsdaten sowie klinischen und demographischen Informationen das individuelle funktionelle Defizit bei Entlassung in Abhängigkeit des Thrombektomieerfolgs vorhersagen. Der erreichte mittlere absolute Fehler der Vorhersage liegt hierbei in ersten Analysen bei 3,4 NIHSS-Punkten.

Schlussfolgerungen: Unser Deep-Learning-Modell ermöglicht eine Vorhersage der klinischen Schlaganfallschwere als Funktion des Thrombektomieerfolgs. Die Prädiktion des Therapieansprechens anhand dieses neuen Ansatzes könnte möglicherweise als Biomarker zur Beurteilung des individuellen Nutzens einer EVT in der akuten Schlaganfallversorgung dienen und so die Entscheidungsfindung im erweiterten oder unbekannten Zeitfenster unterstützen.

W-182

Anatomical variation: origin of the occipital artery from the internal carotid artery, a case report

Patrick Dorin¹

¹Kantonsspital St. Gallen, Neurologie, St. Gallen, Schweiz

Background: 53- year-old male presents at emergency ward with acute onset of vertigo and diplopia for about ten minutes after stretching his arms over his head. The clinical examination showed no neurological abnormalities except for an anisocoria (left > right).

CT-Angiography: The CT-angiography of the extra- and intracranial arteries with iodine containing contrast media showed a short ectasia of the proximal internal carotid artery about 1 cm after the bifurcation.

Duplexsonography: The supplementary focused duplexsonography of the extracranial arteries showed a vessel arising from the internal carotid artery with an external blood flow and oscillations when tapping at the temporal artery. This vessel runs superficially and goes subcutaneously to the occipital part of the head.

Conclusions: There are very rare findings of anatomical variations with branches of the internal carotid artery. In this case, it was an incidental finding without pathological value. But e.g. in vascular surgery the identification of the carotid arteries is made on the basis of branches. Therefore, it is important to know this rare variation of the carotid arteries.

W-204

Ein Fallbericht zur Bewertung der Bewegungsqualität nach Schlaganfall: Vergleich von Endeffektor-Trajektorie und Gelenkwinkel

Silke Wolf¹, Naveen Elangovan², Jürgen Konczak², Fanny Quandt¹, Robert Schulz¹, Viola Winter², Christian Gerloff¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Experimental Electrophysiology and Neuroimaging (xENi), Hamburg, Deutschland; ²School of Kinesiology, University of Minnesota, Human Sensorimotor Control Laboratory, Minneapolis, United States

Hintergrund: Nach einem Schlaganfall sind Sensomotorik-Einschränkungen der oberen Extremität häufig und beeinflussen den Alltag der Betroffenen. Traditionelle Bewertungsmethoden wie das Fugl-Meyer-Assessment (FMA) haben ihre Grenzen, daher wird die Integration kinematischer Bewegungsanalysen empfohlen. Sie ermöglichen eine sensitivere Erfassung der Bewegungsqualität¹. Die Herausforderung besteht nun jedoch darin, geeignete kinematische Metriken auszuwählen². Die Frage nach den effektivsten Methoden bleibt offen, insbesondere unter Berücksichtigung von Aufgabenanforderungen, neurophysiologischen Referenzen und dem Schweregrad der Beeinträchtigung³.

Ziel: Die Komplexität der Gehirnreorganisation nach einem Schlaganfall, die sich in veränderten Bewegungsmustern widerspiegelt, optimal mittels kinematischer Bewegungsanalyse zu untersuchen.

Fragestellung: Unterscheiden sich kinematische Metriken in der Identifikation komplexer veränderter Bewegungsmuster nach Schlaganfall?

Methoden: Die Patientin, 23 Jahre alt und rechtshändig, erlitt vor 65 Monaten einen linksseitigen Mediainfarkt aufgrund eines kryptogenen Carotis-T-Verschlusses. Klinische Ausgangsuntersuchungen der Motorfunktion umfassten standardisierte Skalen wie den FMA und den Action-Research-Arm-Test (ARAT). Die dreidimensionale Bewegungsanalyse wurde während einer Greifaufgabe, vier Blöcke à 20 Wiederholungen pro Seite, im Sitzen ohne Rumpffixierung, durchgeführt. Die Zieldistanz wurde an die aktive Kapazität der stärker betroffenen rechten Seite angepasst. Aufgrund der distal betonten Spastik konnte die Patientin das Ziel nicht vollständig greifen, wodurch sich die Aufgabe zu einer *reach-to-point*-Aktion umwandelte.

Ergebnisse: Die Patientin wird in Tabelle 1 klinisch charakterisiert. Die kinematischen Ergebnisse zeigen drei Hauptbeobachtungen: 1) konsistente Bewegungsmuster (Endeffektor-Trajektorien, Intra- und Inter-Gelenk-Koordination), 2) größere zurückgelegte Distanz der mehr betroffenen Hand und 3) deutliche Unterschiede in der Intra- und Inter-Gelenk-Koordination zwischen den Seiten.

	Wertebereich (keine – maximale Betroffenheit)	Patientin
ARAT	57 – 0	18
Ashworth, obere Extremität	0 – 32	14
FMA	66 – 0	33
NIHSS	0 – 42	6
Stroke Impact Scale, selbst-eingeschätzte Erholung	100 – 0	50

Tabelle 1: Klinische Charakteristik der Patientin

Die Beobachtungen zeigen eine deutliche, seitenabhängige Interaktion zwischen den beteiligten Gelenken. Insbesondere eine konsistente Zunahme der Schulterabduktion im Vergleich zur Schulterflexion, aber eine deutlich verringerte Ellbogenflexion im Vergleich zur Schulterflexion während der Bewegung, verglichen zur weniger betroffenen Seite. Darüber hinaus war keine höhere Endeffektor-Trajektorien-Varianz der mehr betroffenen Seite feststellbar (Tabelle 2).

	Links (N=79)	Rechts (N=74)	p-Wert
Zurückgelegte Distanz [mm]	417,4 (21,3)	640,6 (37,2)	<0,001
Range Schulterflexion/-extension [°]	35,5 (3,4)	26,1 (3,2)	<0,001
Range Schulterabduktion/-adduktion [°]	15,1 (2,0)	57,6 (4,5)	<0,001
Range Ellenbogenflexion/-extension [°]	19,2 (2,8)	5,3 (1,7)	<0,001
Varianz Trajektorien (RMSE)	25,5 (20,0)	21,7 (10,7)	0,139

Tabelle 2: Kinematische Maße, Seitenvergleich

Schlussfolgerungen: Bei der kinematischen Bewegungsanalyse müssen die zu untersuchenden Variablen sorgfältig unter Berücksichtigung verschiedener Faktoren ausgewählt werden. Obwohl winkelbasierte Maße und Endeffektor-Metriken üblicherweise gemeinsam empfohlen werden, erscheinen sie in diesem Fall unabhängig voneinander und erfassen verschiedene Aspekte der beeinträchtigten Bewegung.

Literatur:

1. Kwakkel G, Lannin NA, Borschmann K, et al. Standardized measurement of sensorimotor recovery in stroke trials: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke* 2017;12:451–61.
2. Schwarz A, Kanzler CM, Lamberg O, Luft AR, Veerbeek JM. Systematic Review on Kinematic Assessments of Upper Limb Movements After Stroke. *Stroke* 2019;50:718–27.
3. Tomita Y, Rodrigues MRM, Levin MF. Upper Limb Coordination in Individuals With Stroke: Poorly Defined and Poorly Quantified. *Neurorehabil Neural Repair* 2017;31:885–97.

Comparison of machine learning models for the prediction of functional outcome at 90 days in large anterior vessel occlusion stroke

Omid Shirvani^{1,2}, Stefanie Warnat-Herresthal^{2,3}, Felix Bode¹, Gabor Petzold^{1,2}, Johannes Weller¹

¹University Hospital Bonn, Department of Vascular Neurology, Bonn, Deutschland; ²German Center for Neurodegenerative Disease, Bonn, Deutschland; ³Genomics and Immunoregulation, Life & Medical Sciences (LIMES) Institute, University of Bonn, Bonn, Deutschland

Background: Predicting long-term functional outcomes shortly after a stroke remains a significant challenge, even for experienced neurologists. Several machine learning (ML) models have been developed to assist clinician's judgement. However, there is a lack of systematic analysis comparing the performances and feature importance across different models.

Objectives: We intended to develop a ML model with an optimal trade-off between the minimum number of input data and an adequate prediction of the 90-day modified Rankin Scale (mRS) score in patients with anterior cerebral circulation occlusions.

Questions:

1. Which ML model most accurately predicts the long-term functional outcome shortly after stroke?
2. Which clinical features consistently serve as important predictors for the outcome?
3. How much does the prediction accuracy improve by incorporating additional data from the 24h follow-up?
4. What is the optimal trade-off between the minimum number of features and adequate prediction accuracy?

Methods: Our study utilized data from the German Stroke Registry (GSR) on patients with large anterior vessel occlusion stroke who underwent endovascular treatment (ET) from 2016 until 2021. Seven ML models were trained for the prediction of the mRS (0-2 [independency] vs 3-6 [dependency and death]) at 90 days post-stroke: Deep Neural Networks (DNN), Logistic Regression, k-Nearest Neighbors, XGBoost, Random Forest, Decision Trees, and Support Vector Machines. Our analysis used 30 input parameters recorded up to the first day after ET. We evaluated model performance using five-fold cross-validation. We applied a comparative analysis of feature contributions across different ML models. Incorporating this knowledge, we reduced the DNN input data applying a backward feature selection.

Results: Among the 13,082 participants of the GSR, 7,485 individuals with a median age of 75 years (IQR: 64-82) and a median NIHSS score at admission of 14 (IQR: 9-18) were suitable for our analysis. Incorporating subsequent input data improved all models, with highest results including parameters from one day after ET. The DNN demonstrated the best performance among all models with an accuracy of 0.83 (CI: 0.82–0.84), recall of 0.85 (CI: 0.81–0.89), AUC of 0.91 (CI: 0.90–0.91), F1-score of 0.86 (CI: 0.85–0.87), and precision of 0.86 (CI: 0.84–0.89).

Comparison of all features across the models, together with backward feature selection, identified the four most critical features to be age, premorbid mRS, mRS 24h after ET, and NIHSS score 24h after ET. Narrowing the DNN's input data to these four most significant features preserved the high performance with an AUC of 0.90 (CI: 0.89–0.91).

Conclusions: The DNN exhibited superior performance among the evaluated ML models, achieving an AUC of 0.91 one day post ET. Reducing the input to the four most crucial features— age, premorbid mRS, mRS 24h after ET, and NIHSS score 24h after ET —maintained a high AUC of 0.90. Given the robust performance as well as the simplicity and availability of features included in our model, it presents an ideal candidate for implementation in stroke units.

W-213

Associations of vascular risk factors with the frequency and anatomical location of enlarged perivascular spaces

Felix Leonard Nägele¹, Carola Mayer¹, Marvin Petersen¹, Maximilian Schell¹, Roberto Duarte Coello², Maria Valdes Hernandez², Götz Thomalla¹, Joanna M Wardlaw², Bastian Cheng¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²University of Edinburgh, Centre for Clinical Brain Sciences, Department of Neuroimaging Sciences, Edinburgh, United Kingdom

Background: Enlarged Perivascular spaces (PVS) visible on brain magnetic resonance imaging (MRI) are recognized as one of the hallmarks of cerebral small vessel disease. The understanding of the pathophysiological cascade involved in the enlargement of PVS is still limited. PVS are known to primarily manifest in the basal ganglia and centrum semiovale. However, studies on fine-grained quantification of anatomical distributions of PVS are scarce.

Objectives: We leverage MRI and health-related data from a large-scale epidemiological study to explore the frequency and location of PVS in association with vascular risk factors. We hypothesize that PVS frequency is related to increased vascular risk independent of anatomical location.

Methods: Brain MRI, demographic and health-related data was collected for a cross-sectional sample of N=2619 community-dwelling participants aged 45-74 years (mean 64 years; 44% female) within the Hamburg City Health Study. PVS were automatically segmented using a Frangi filter on high-resolution T1-weighted MRI data. We tested for linear associations between total PVS count and vascular risk factors (hypertension, diabetes, hyperlipidaemia, and smoking), adjusted for age, sex and level of education. To test whether the association between vascular risk factors and PVS frequency varies by anatomical region, we performed a partial least squares correlation (PLS) in which PVS count was derived for 64 major white matter tracts and 16 subcortical gray matter regions of interest.

Results: Linear regression revealed significant effects of older age, male sex and hypertension on total PVS count (β [95%-confidence interval], 0.20 [0.16,0.24], -0.34 [-0.42,-0.26], 0.15 [0.07,0.23], respectively, $p<.001$). In models using continuous variables, diastolic (0.12 [0.06,0.17], $p<.001$), but not systolic blood pressure (-0.03 [-0.08, 0.03], $p=.32$) remained significantly associated with PVS count. The PLS identified one significant latent variable (90.8% explained covariance, $p<.001$ Figure 1a) relating a vascular risk profile of higher blood pressure, higher HbA1c and smoking (Figure 1b) to higher PVS burden in 56/64 white matter tracts, the bilateral putamen and caudate nuclei (Figures 1c/d).

Conclusions: PVS prevalence among individuals aged 45-74 significantly correlates with vascular risk factors, particularly arterial hypertension, with diastolic blood pressure showing stronger effects. Effects of vascular risk factors on PVS frequency were not confined to specific white matter tracts, while they were limited to the putamen and caudate nuclei in the subcortical gray matter. Our results may therefore suggest different pathophysiological mechanisms between white and subcortical gray matter. However, differential effects in the anterior and posterior circulation are also conceivable, as the anterior circulation supplies the majority of blood for the white matter, putamen and caudate nuclei.

W-224

Netzwerkschäden, die durch Hyperintensitäten der Weißen Substanz verursacht werden, sind mit schlechterer Prognose nach einem schweren Schlaganfall assoziiert.

Samuel Olszowka¹, Benedikt Frey¹, Winifried Backhaus¹, Marlene Bönstrup², Bastian Cheng¹, Götz Thomalla¹, Robert Schulz¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Neurologie, Frankfurt a.M., Deutschland

Hintergrund: Hyperintensitäten der Weißen Substanz (WMH) sind ein Korrelat der zerebralen Mikroangiopathie. In Schlaganfallpatient:innen ist ihr Volumen unter anderem mit wiederkehrenden Schlaganfällen und einer schlechteren klinischen Prognose assoziiert.¹⁻³ Diese Verbindung ist allerdings unzureichend verstanden und lässt sich darüber hinaus nicht immer nachweisen.^{4,5}

Ziele: Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss, den WMH auf die Prognose nach Schlaganfall nehmen, unter einem anderen Blickwinkel als ihrem Volumen zu betrachten und dadurch potentiell besser zu verstehen.

Fragestellung: Sind unterschiedliche Prognosen nach Schlaganfall nicht nur durch das Gesamtvolumen an WMH, sondern auch durch WMH-bedingte Netzwerkschädigung zu erklären?

Methoden: Gehirn-MRTs von 33 schwer betroffenen akuten Schlaganfallpatient:innen wurden analysiert. Die Bilddaten wurden binnen zwei Wochen nach stattgehabtem Schlaganfall erhoben. Mittels Network Modification Tool⁶ wurden WMH-bedingte globale Netzwerkschäden in einem vordefinierten Netzwerk abgeleitet. Dabei wurde zusätzlich zwischen periventrikulären und tiefen WMH unterschieden. Über ordinal logistische Regressionsanalysen wurden die ermittelten Schäden mit dem funktionellen Outcome, operationalisiert als modifizierte Rankin-Skala bei einer Nachuntersuchung drei bis sechs Monate nach Ereignis, assoziiert.

Ergebnisse: Periventrikuläre WMH waren für eine signifikante Störung des vordefinierten Hirnnetzwerks verantwortlich. Diese Störung war mit einem schlechteren Outcome assoziiert, auch nach Korrektur für initiale Symptomlast, Alter, Hirninfarktvolume und Gesamtvolumen an WMH. Die Berücksichtigung dieses Netzwerkschadens im Basis-Erklärungsmodell verbesserte die erklärte Varianz im Outcome von 39.5% auf 45.4%. Netzwerkstörungen, die durch die Gesamtheit an WMH oder nur durch tiefe WMH verursacht wurden, zeigten keine ähnlichen Assoziationen.

Schlussfolgerungen: Diese Studie konnte zeigen, dass ein durch periventrikuläre WMH verursachter Hirnnetzwerkschaden zu einem schlechteren funktionellen Ergebnis in akuten Schlaganfallpatient:innen führt und dabei über das Gesamtvolumen an WMH hinaus zu einer Erklärung der Prognose beiträgt. Diese Erkenntnisse bekräftigen das sich entwickelnde Konzept der strukturellen Hirnreserve. Sie lassen die Spekulation zu, dass WMH eine Vorschädigung des Hirnnetzwerks darstellen und so die Kompensationsmechanismen dieses Netzwerks im Rahmen eines zusätzlich schädigenden Schlaganfalls einschränken.

Quellen:

1. Frey BM, Petersen M, Mayer C, Schulz M, Cheng B, Thomalla G. Characterization of White Matter Hyperintensities in Large-Scale MRI-Studies. *Front Neurol.* 2019;10:238. doi: 10.3389/fneur.2019.00238
2. Debetto S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2010;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666
3. Georgakis MK, Duering M, Wardlaw JM, Dichgans M. WMH and long-term outcomes in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2019;92:e1298-e1308. doi: 10.1212/wnl.00000000000007142
4. Atchaneeyasakul K, Leslie-Mazwi T, Donahue K, Giese AK, Rost NS. White Matter Hyperintensity Volume and Outcome of Mechanical Thrombectomy With Stentriever in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017;48:2892-2894. doi: 10.1161/strokeaha.117.018653
5. Griessenauer CJ, McPherson D, Berger A, Cuiper P, Sofoluke N, Adams MD, Kunaprayoon S, Zand R, Li J, Abedi V, et al. Effects of White Matter Hyperintensities on 90-Day Functional Outcome after Large Vessel and Non-Large Vessel Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2020;49:419-426. doi: 10.1159/000509071

6. Kuceyeski A, Maruta J, Relkin N, Raj A. The Network Modification (NeMo) Tool: elucidating the effect of white matter integrity changes on cortical and subcortical structural connectivity. *Brain Connect.* 2013;3:451-463. doi: 10.1089/brain.2013.0147

W-233

Myocardial Injury Following Acute Ischemic Stroke - Preliminary findings of the Corona-IS study.

Helena Stengl^{1,2,3,4}, on behalf of AG für Integrative Kardio-Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland, Simon Hellwig^{1,2,4}, Markus Klammer^{1,2}, Ramanan Ganeshan^{1,2}, Simone Lieschke^{2,5}, Sophie Böhme^{1,2}, Matthias Endres^{1,2,3,4,6}, Jan F. Scheitz^{1,2,4,6}

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB), Berlin, Deutschland; ³German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Partner Site Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Berlin Institute of Health (BIH) at Charité, Berlin, Deutschland; ⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin; ⁶German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Berlin, Berlin, Deutschland

Background: The term 'Stroke-Heart Syndrome' summarizes the development of cardiac complications after stroke. Acute myocardial injury represents one of those compilations and is defined as elevated cardiac high-sensitivity troponin T (hs-cTnT) together with a rise or fall >20% on serial measurement. It is associated with unfavorable functional outcome and higher mortality. However, the underlying pathomechanism are incompletely understood.

Objectives: The Cardiomyocyte Injury Following Acute Ischemic Stroke (CORONA-IS; NCT03892226) study aims at developing a better understanding of the underlying pathophysiological background of Stroke-Heart-Syndrome in order to identify patients at risk and improve diagnostic and therapeutic procedures.

Methods: In this prospective, observational, single-center cohort study, patients with imaging confirmed acute ischemic stroke, admitted within 48 hours of symptom onset to our tertiary hospital were eligible for study inclusion. Based on serial troponin measurement, patients were divided into three groups (ie, no myocardial injury [no cardiac troponin elevation], chronic myocardial injury [stable elevation], and acute myocardial injury [dynamic rise/fall pattern]). Study specific diagnostics included transthoracic echocardiography (TTE), contrast enhanced 3 Tesla cardiovascular MRI [CMR], short-term Holter electrocardiogram (ECG) for analysis of cardiac autonomic function, and extensive blood biobanking (EDTA whole blood and -plasma, coagulation sodium citrate, heparin, and serum samples). Follow-up for functional outcome and cardiovascular events is conducted by telephone interview at three, 12 and 36 months after the event.

Results: Recruitment took place from January 2019 until December 2023. A total of 305 patients were enrolled (n= 100 without myocardial injury, n= 105 with chronic myocardial injury, n=100 with acute myocardial injury; median age was 77 [69-81] years, 42% female, NIHSS upon admission 3 [1-5]). In group comparisons, age, rates of history of diabetes, renal insufficiency, hypertension, congestive heart failure, and current or previous cancer differed between the three groups. Diabetes, renal insufficiency, and congestive heart failure were most common in patients with acute myocardial injury, while hypertension and cancer were most common in patients with chronic myocardial injury. Median hs-cTnT levels at baseline and in serial measurement were 8 and 10 ng/l in the group without myocardial injury, 20 and 22 ng/l in the group with chronic myocardial injury, and 22 and 37 ng/l in the group with acute myocardial injury, respectively. Follow-up data at three months after the event was available in n=299/305 (98%) patients. Out of these 299 patients, n=9 (3.0%) died, n=13 (4.3%) experienced a recurrent ischemic stroke and n=3 (1.0%) a myocardial infarction.

Conclusions: Recruitment of the CORONA-IS study was successfully completed. The ongoing analysis of cardiac imaging data, ECG data and biobanking will allow an assessment of the cardiac phenotype of patients with acute myocardial injury after stroke. Cardiovascular MRI data will provide deep tissue characterization and evaluation of cardiac function

whereas measurement of cardiac autonomic ECG-based markers gives the opportunity to assess downstream neurocardiac mechanisms. Additionally, the broad biobanking allows future cooperation with other research groups for further analyzes or validation of biomarkers.

W-250

Vorhofflimmer-Prädiktion nach ischämischem Hirninfarkt mittels künstlicher Intelligenz

Maximilian Nikolai Schöls^{1,2}, Laura Krumm^{1,3,4,5}, Alexander Nelde¹, Christian Meisel^{1,2}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland;

²Berliner Institut für Gesundheitsforschung in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ³Einstein

Center for Neurosciences Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Institute for Theoretical Biology, Department of Biology,

Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ⁵Bernstein Center for Computational Neuroscience Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Vorhofflimmern (VHF) ist ursächlich verantwortlich für ca. 25% aller ischämischen Schlaganfälle. Insbesondere paroxysmales Vorhofflimmern bleibt im Rahmen der Routinediagnostik auf der Stroke Unit jedoch häufig unentdeckt. Studien zur empirischen Antikoagulation von Patienten mit kryptogenem Schlaganfall und vermutetem Vorhofflimmern konnten letztlich keinen Vorteil einer solchen Strategie gegenüber einer Aspirin-Monotherapie zeigen. Um eine Antikoagulation zu rechtfertigen, ist damit weiterhin der Nachweis von Vorhofflimmer-Episoden notwendig. Erweitertes kardiales Monitoring, etwa mittels Ereignis-Rekordern, erhöht die Detektionsrate von Vorhofflimmern und wird zur weiteren Abklärung kryptogener Schlaganfälle empfohlen. Hohe Kosten verhindern bislang jedoch den flächendeckenden Einsatz. Es fehlen wirksame Instrumente zur Präselektion von Patienten für ein solches Monitoring. Künstliche Intelligenz ist in der Lage, Vorhofflimmern zu präzisieren. Wie in einigen Studien gezeigt wurde, genügt hierfür bereits ein EKG im Sinus-Rhythmus als Ausgangsmaterial.

Entsprechende Untersuchungen wurden jedoch bislang überwiegend in kardiologischen und allgemeinmedizinischen Patientengruppen durchgeführt. Gleichzeitig unterscheiden sich Patienten nach ischämischem Hirninfarkt hinsichtlich Risikofaktoren und EKG-Signaturen möglicherweise deutlich von diesen Patientengruppen. Zudem ist nicht klar, inwiefern solche Modelle von der Nutzung zusätzlicher multimodaler und klinischer Daten profitieren.

Notwendig ist daher die Entwicklung und Validierung entsprechender Prädiktionsmodelle auf Grundlage von Daten von Patienten mit akutem ischämischem Hirninfarkt.

Ziele: Entwicklung und Validierung eines Modells zur Prädiktion von Vorhofflimmern bei Patienten mit stattgehabtem ischämischem Hirninfarkt.

Fragestellung: Ist die Prädiktion von Vorhofflimmern bei Patienten mit ischämischem Hirninfarkt mittels Machine-Learning-Modellen der Prädiktion mittels etablierter Scores überlegen? Welche Informationen tragen am stärksten zu den entsprechenden Vorhersagen bei?

Methoden: Im Rahmen der hier vorgestellten Arbeit wurden systematisch multimodale Machine-Learning-Modelle entwickelt und miteinander verglichen. Für Training und interne Validierung wurden hierfür Datensätze von 1955 Patienten mit akutem ischämischem Hirninfarkt verwendet, die im Zeitraum vom 30.09.2020 bis 19.08.2023 für jeweils 24h bis 72h auf einer neurologischen Überwachungsstation kontinuierliches Monitoring erhalten hatten. Diese Datensätze beinhalteten neben Vordiagnosen und Laborwerten insbesondere auch EKG-Daten von den Monitoranlagen der angeschlossenen Stroke Units und neurologischen Intensivstationen. Verglichen wurden die verschiedenen Klassifikationsmodell per 50-facher Nested-Cross-Validation. Mittels Shapley-Analysen wurde außerdem der relative Beitrag verschiedener Typen von Input-Daten (EKG, Herzratenvariabilität, Laborwerte etc.) auf die Vorhersagen unserer Modelle untersucht. Ein finales Modell wurde schließlich an einem externen Langzeit-EKG-Datensatz von 1458 Patienten validiert.

Ergebnisse: Herzratenvariabilität wurden als stärkster Einflussfaktor auf die Performanz unserer Modelle identifiziert. Die Hinzunahme klinischer Daten (Alter, Geschlecht, Vordiagnosen, Laborwerte) führte zu einer weiteren geringfügigen Verbesserung der Vorhersagen. Die prädiktive Performanz profitierte nur in geringem Maße von der zusätzlichen Analyse des Roh-EKGs durch ein neuronales Netzwerk. Die ROC-AUC unseres besten Modelles lag bei 0.90 und damit deutlich höher als die eines etablierten klinischen Risiko-Scores (AS5F-Score: 0.73). Bei einer zuvor als Grenzwert festgelegten Spezifität von 90% lag die Sensitivität bei 72%. Der positive und negative prädiktive Wert waren 0.67 und 0.92. In der externen Validierung war die Prädiktion durch das Machine-Learning-Modell abermals dem klinischen Score signifikant überlegen (ROC-AUC Machine-Learning-Modell 0.81 vs. ROC-AUC AS5F-Score 0.71)

Schlussfolgerungen: Die vorstellte Arbeit zeigt die Machbarkeit einer automatisierten Prädiktion von Vorhofflimmern mittels eines auf einem Data-Warehouse basierten Machine-Learning-Modells auf. Die Vorhersagen eines solchen Modells sind signifikant besser als die etablierter Risiko-Scores. Wichtigster Treiber der Performanz sind Maße der Herzratenvariabilität.

W-254

Schlaganfallaufklärung deutscher Schlaganfallpatienten in der Notaufnahme: Barrieren und Förderfaktoren für rechtzeitige Vorstellung im Krankenhaus – Eine qualitative Studie

Aysha Akhtar¹, Marina van den Boom², Christian Roth, Martin Schreckenbach²

¹Klinikum Kassel, Kassel, Deutschland; ²Klinikum Kassel, Neurologie, Kassel, Deutschland

Hintergrund: Schlaganfall zählt weltweit zu den führenden Ursachen von Tod und Behinderung. Unterschiedliche Kampagnen haben bereits versucht, die Aufmerksamkeit und das Wissen über Schlaganfallsymptome der Bevölkerung zu verbessern.

Methoden: Durch persönliche Interviews von Patienten mit akuten Schlaganfällen und/oder deren Angehörigen wurden folgende Themen erfragt:

- i. Schlaganfallwissen,
- ii. Fähigkeit zur Erkennung von Schlaganfall,
- iii. Förderfaktoren für die Vorstellung im Krankenhaus,
- iv. Bewusstsein für Schlaganfallkampagnen,
- v. Meinung zum Nutzen von Schlaganfallkampagnen und;
- vi. vorgeschlagene Strategien zur Sensibilisierung.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 102 persönliche Interviews mit Schlaganfallpatienten oder begleitenden Betreuern im Klinikum Kassel durchgeführt, die mit einem akuten Schlaganfall in die Zentral Notaufnahme eingeliefert wurden. 96 der Teilnehmer erfüllten die Einschlusskriterien, wovon 52 männlich (Mittel 71 Jahre) und 44 weiblich (Mittel 68 Jahre) waren und worunter 5 Angehörige zählten und 91 Patienten mit Schlaganfall (NIHSS Mittel 8). 78% der Teilnehmer zeigten kein ausreichendes Wissen über die Symptome eines Schlaganfalls. Bei der Befragung zur Bedeutung von Schlaganfall (Q1. Was bedeutet Schlaganfall für Sie?) nannten sie Symptome wie Sprachstörung (n=22), Lähmung der Mundwinkel (n=17), Verwirrung (n=12) und Kopfschmerzen (n=12), welche nur von 22% näher erläutert werden konnten.

Hauptgründe für die Vorstellung im Krankenhaus waren familiäre Ermutigung und Ratschläge von Allgemeinärzten in 11% der Fälle. Nur 18% der Patienten waren sich zum Zeitpunkt des Schlaganfalls bewusst, dass sie einen Schlaganfall erlitten hatten. Die Idee einer Schlaganfallkampagne fand bei 80% der Patienten Zuspruch. Vorschläge zur Steigerung des Schlaganfallbewusstseins umfassen Ansätze wie Zeitungsanzeigen (n=33), Beteiligung von Hausärzten (n=29) und schulische Aufklärung. Zudem wurden Flyer (n=12) und der Arbeitsplatz (n=11) als hilfreich empfunden. Drei Teilnehmer machten keine konkreten Vorschläge oder äußerten Skepsis hinsichtlich einer nationalen Veränderung.

Schlussfolgerungen: Die Studie zeigt einen Mangel an Wissen über Schlaganfallsymptome und die Dringlichkeit der Behandlung bei Patienten, die selbst mit einem akuten Schlaganfall ins Krankenhaus eingewiesen wurde. Teilnehmer äußerten sich positiv zu zukünftigen Schlaganfallkampagnen und betrachteten sie als wirkungsvoll für das öffentliche Bewusstsein für Schlaganfall.

Aus unserer Sicht sind weitere Kampagnen und Aufklärungen notwendig, um das Bewusstsein über Schlaganfallsymptome und deren Dringlichkeit in der Bevölkerung zu erhöhen.

W-263

Akutes Imbalance-Syndrom (AIS) vs. akutes vestibuläres Syndrom (AVS) beim vertebrobasilären Schlaganfall - Klinische und neuroanatomische Unterschiede

Ken Möhwald^{1,2}, Hristo Hadzhikolev^{1,2}, Laurenz Eberle^{1,2}, Patricia Jaufenthaler^{1,2}, Michael Strupp^{1,2}, Klaus Jahn^{1,3}, Julian Conrad⁴, Andreas Zwergal^{1,2}

¹Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland;

²Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, LMU München, München, Deutschland; ³Neurologische Klinik, Schön Klinik Bad Aibling Harthausen, Bad Aibling, Deutschland; ⁴Neurologische Klinik, Sektion Neurodegeneration, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland

Hintergrund: Vertebrobasiläre Schlaganfälle sind relevante Differentialdiagnosen bei Patienten mit akutem Drehschwindel, Schwankschwindel oder neu aufgetretener Gleichgewichtsstörung. Bisherige diagnostische Algorithmen wie die HINTS-Kriterien sind optimiert für die klinische Präsentation mit akutem Drehschwindel und Spontannystagmus (SPN), was unter dem Begriff akutes vestibuläres Syndrom (AVS) zusammengefasst wird. Ein großer Anteil der Patienten mit akutem Schwindel in der Notaufnahme stellt sich jedoch ohne Spontannystagmus vor. Häufig werden lediglich Symptome wie Schwankschwindel oder eine Stand-/Gangunsicherheit angegeben. Für diese Patientenkohorte wurde in den letzten Jahren zunehmend der Begriff akutes Imbalance-Syndrom (AIS) geprägt.

Ziele: Das Ziel der Studie war die systematische Untersuchung der neuroanatomischen Unterschiede zwischen AIS und AVS beim vertebrobasilären Schlaganfall.

Fragestellungen:

1. Was sind die pathophysiologischen und neuroanatomischen Unterschiede zwischen AIS und AVS beim vertebrobasilären Schlaganfall?
2. Welche klinischen Implikationen leiten ich dadurch ab?
3. Sind SPN-Intensität und posturaler Sway geeignete Surrogatmarker zur Unterscheidung?

Methoden: Im Rahmen der Studie wurden prospektiv 75 Patienten ($66,7 \pm 12,6$ Jahre) mit akutem Dreh-/Schwankschwindel oder neu aufgetretener Gleichgewichtsstörung bedingt durch einen MRT-gesicherten vertebrobasilären Schlaganfall eingeschlossen. Klinisch-apparativ wurden vestibuläre, okulomotorische und posturale Zeichen erhoben (inklusive SPN-Nachweis und Intensität mittels Videookulographie und posturale Imbalance mittels Posturographie). Basierend auf dem fehlenden oder vorhandenen SPN wurden die Patienten unterteilt in die Gruppen AIS oder AVS.

Stroke-Läsionen wurden im MNI Space abgebildet und ergänzt um ein strukturelles Disconnectome Mapping. Multivariate Lesion-Symptom Mapping mit Support Vector-Regression und Disconnectome Mapping wurden verwendet um SPN-Intensität und Sway Path in xy-Richtung als potentielle Surrogatmarker für AIS oder AVS zu untersuchen.

Ergebnisse: AIS wurde in 58%, AVS in 39%, zentrale Lagenystagmen in 3% der Patienten festgestellt. Bei AIS waren die Läsionen vor allem im anterioren cerebellären Lobus und in den tiefen cerebellären Kernen lokalisiert (SCA-/PICA-Territorium) mit Verbindungen ins bilaterale pontomesencephale Tegmentum über den superioren cerebellären Pendunkel. AVS-Läsionen waren dagegen überwiegend im hinteren cerebellären/flocculonodulären Lobus verortet (PICA/AICA-Territorium) mit Verbindungen in den ipsiläsionalen vestibulären Nucleus (VN) und bilateralen Fasciculus longitudinalis

medialis (MLF) über den inferioren cerebellären Pedunkel. SPN-Intensität war assoziiert mit Läsionen in den cerebellären Lobuli VI bis IX mit Verbindungen zum VN und MLF. Posturaler Sway war assoziiert mit kleinen lokalen Clustern im cerebellären Crus I.

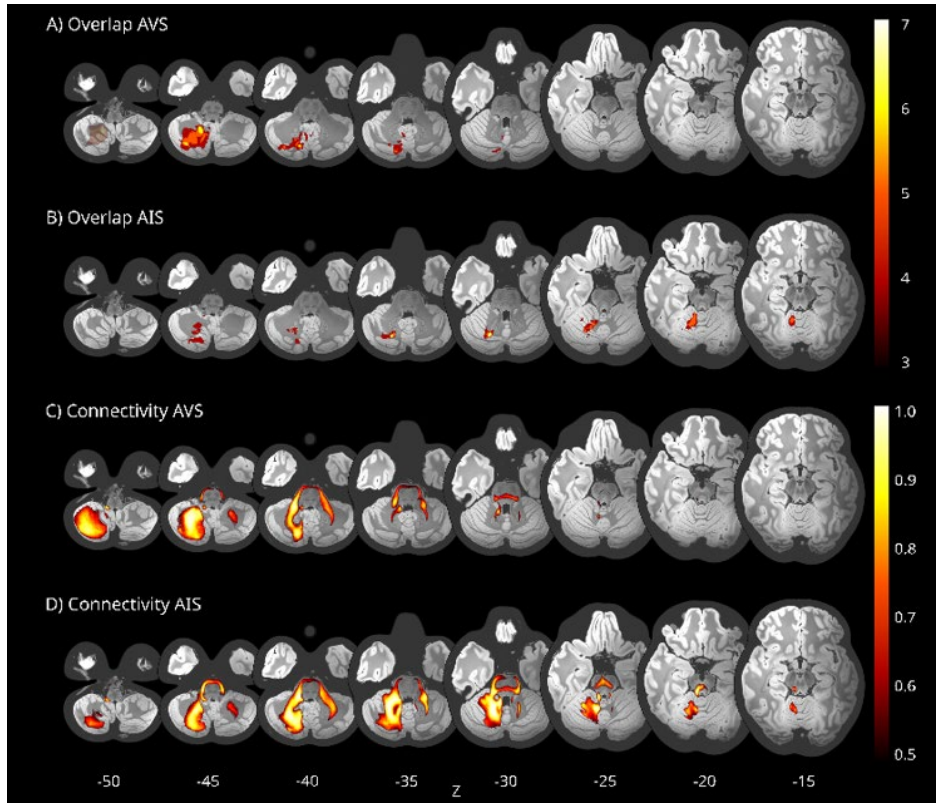


Abbildung 1: Verteilung der vertebrobasilären Stroke-Läsionen und strukturelle Konnektivität in den AVS- und AIS-Subgruppen.

Wärmere Farben repräsentieren entweder größere Läsionsüberlappungen (A und B) oder einen höheren Wahrscheinlichkeitsgrad der Verbindungen (C und D).

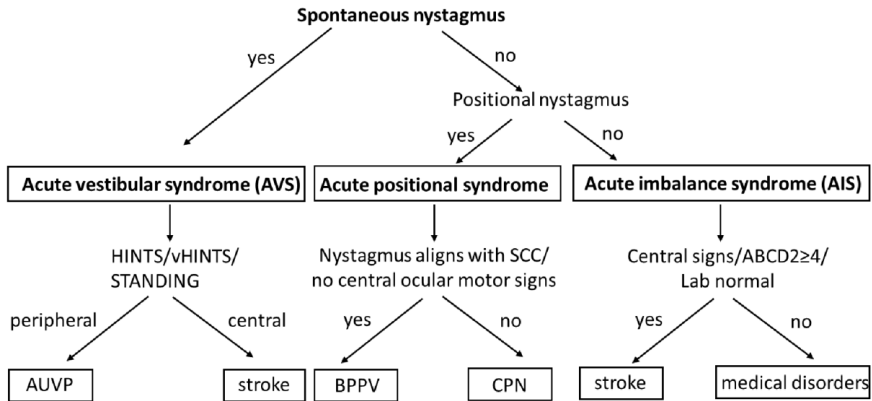


Abbildung 2: Klinischer Algorithmus zur Differenzierung von AVS, AIS und akutem lageabhängigem Syndrom.

AUVP: Akute unilaterale periphere Vestibulopathie, BPPV: benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel, CPN: zentraler Lagenystagmus, SCC: Bogengang.

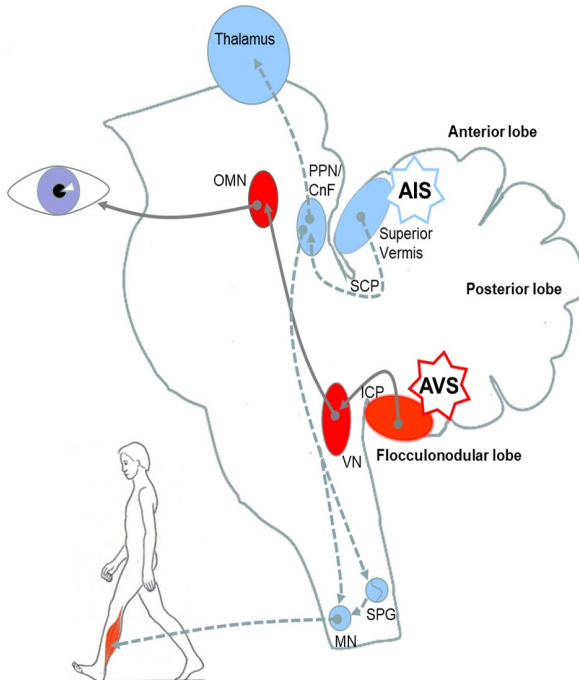


Abbildung 3: Überblick der neuroanatomischen und pathophysiologischen Unterschiede zwischen AIS und AVS.

Schlussfolgerungen: AIS macht mehr als die Hälfte der Patienten mit Schlaganfall-bedingtem Dreh-/Schwankschwindel oder Gleichgewichtsstörungen aus. AIS-Läsionen waren im vorderen Kleinhirnlappen lokalisiert und störten die cerebellär-pontomesencephalen Netzwerke zur Haltungs- und Gangkontrolle. AVS-Läsionen betrafen vorwiegend den hinteren cerebellären/flocculonodulären Lappen und die damit verbundenen vestibulo-okulären Reflex-Netzwerke. Die Identifikation und Unterscheidung beider klinischer Phänotypen ist relevant, um alle Schlaganfälle bei Patienten mit akutem Dreh-/Schwankschwindel oder neu aufgetretener Gleichgewichtsstörung frühzeitig in der Notaufnahme zu identifizieren und zu therapieren.

W-277

Anisokorie als negativer Prädiktor für das klinische Outcome bei Patienten mit malignem Mediainfarkt

Haidar Moustafa¹, Kristian Barlinn¹, Daniela Schöne¹, Simon Winzer¹, Tareq Juratli², Volker Pütz¹

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Neurologie, Dresden, Deutschland; ²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Neurochirurgie, Dresden, Deutschland

Einleitung: Die Anisokorie gilt als ein ungünstiger Risikofaktor bei Schädelhirntrauma. Bisher fehlen jedoch Studien, die die Anisokorie in Bezug auf malignen Mediainfarkt untersuchen. In unserer Studie untersuchten wir die Bedeutung von Anisokorie als Prädiktor für einen ungünstigen Krankheitsverlauf bei malignem Mediainfarkt.

Methoden: Wir analysierten Daten von Intensivstation-Patienten mit malignem Mediainfarkt zwischen 2008 und 2022. Die Patienten wurden anhand der Präsenz von Anisokorie gruppiert. Weitere erhobene Daten umfassten das Vorhandensein einer Hemikraniektomie, Tracheotomie, Beatmung sowie den Zeitpunkt der Durchführung der Hemikraniektomie. Die primären Endpunkte dieser Untersuchung waren der funktionelle Status (modifizierter Rankin-Score [mRS] ≤ 3) bei Entlassung und nach drei Monaten sowie die Letalität bei Entlassung und nach drei Monaten.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 276 Patienten untersucht, von denen 158 (57,25 %) männlich waren. Das mediane Alter betrug 66 Jahre. Von diesen wiesen 161 (58,33 %) eine Anisokorie auf. Die Mortalität bei den Patienten ohne Anisokorie betrug bei Entlassung 33,33 % im Vergleich zu 64,60 % bei Patienten mit Anisokorie, was einen signifikanten Unterschied darstellt. Bei den Patienten ohne Anisokorie wiesen bei Entlassung 36,84 % einen mRS von 5 auf, verglichen mit 35,40 % bei Patienten mit Anisokorie. Interessanterweise erreichten bei Entlassung nur 5,26 % der Patienten ohne Anisokorie einen mRS von 3 (0 % bei Patienten mit Anisokorie), während 26,32 % einen mRS von 4 aufwiesen (0 % bei Patienten mit Anisokorie). Von den 57 Patienten mit Anisokorie und einem mRS von 5 erreichten nach drei Monaten 4 (7,02 %) einen mRS von 3, während 8 (14,04 %) einen mRS von 4 erreichten.

Zusammenfassung: Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Anisokorie ein negativer prognostischer Faktor bei Patienten mit malignem Mediainfarkt ist. Weitere Studien sind erforderlich, um diese Zusammenhänge besser zu verstehen.

W-280

Diagnosestellung einer subakuten Subarachnoidalblutung durch klassische Liquorzytologie - ein FallberichtDimitra Qirjako¹, Christian Roth¹, Katrin Thies¹¹Klinikum Kassel, Kassel, Deutschland

Hintergrund: Die Diagnose einer Subarachnoidalblutung wird meist durch CCT und ggf. Lumbalpunktion gestellt. Ein wasserklarer Liquor ohne Erythrozyten-Nachweis macht eine Subarachnoidalblutung (SAB) unwahrscheinlich, schließt sie jedoch nicht gänzlich aus.

Fallpräsentation: Wir präsentieren den Fall einer 40-jährigen Patientin, die starke pulsierende Kopfschmerzen (NRS 8/10) als erstes Symptom aufwies. Am nächsten Tag bemerkte sie zunehmende horizontale Doppelbilder beim Blick nach rechts. Zunächst wurde sie in einer externen Klinik vorgestellt, in der eine cCT + KM durchgeführt wurde. Hier ergaben sich keine Anzeichen für eine SAB. Es wurde jedoch ein linksseitiges Mediaaneurysma auf Höhe der Trifurkation und im Bereich der Sylvischen Fissur festgestellt.

Bei unserer neurologischen Untersuchung zeigte sich lediglich eine rechtsseitige Abduzensparese. Eine ergänzende Lumbalpunktion ergab zunächst einen entzündlichen Liquor mit 18 mononukleären Zellen/µl (automatisierte Analyse) mit einer Schrankenfunktionsstörung, ohne Blutbeimengung und ohne intrathekale Immunglobulinsynthese.

Die Magnetresonanztomographie des Schädels zeigte einen altersentsprechend normalen Befund mit polypöser Sinusitis maxillaris und Sekretverhalt in den Mastoiden. In der ergänzenden Liquorzytologie mittels klassischer Mikroskopie zeigte sich eine artifizielle Blutbeimengung sowie ein aktiviertes lymphomonozytäres Zellbild mit Nachweis von mehreren Hämosiderophagen. Dies wies auf eine stattgehabte Blutung hin, was dazu führte, dass die Patientin unter der Diagnose einer subakuten SAB in die neurochirurgische Abteilung verlegt wurde. Dort erfolgte ein Clipping des Mediaaneurysmas.

Schlussfolgerungen: In unserem Fall waren sowohl Bildgebung als auch die alleinige automatisierte Analyse des Liquors nicht wegweisend. Für die klinische Praxis ergibt sich heraus der besondere Stellenwert einer klassischen Liquorzytologie mittels Mikroskop bei der Verdachtsdiagnose einer subakuten SAB.

In diesem Fall, bei Vorhandensein mehrerer Aneurysmen und einer zurückliegenden subarachnoidalen Blutung, war die frühzeitige neurochirurgische Versorgung mittels Clipping der Aneurysmen von entscheidender Bedeutung.

Langzeitergebnisse bei Patienten mit akut ischämischem Schlaganfall (AIS) nach endovaskulärer Thrombektomie (EVT)

Frédéric Zuhorn¹, Andreas Rogalewski¹, Nele Klein², Anja Friedrich³, Alkisti Kitsiou², Marie Schäbitz², Burkhard Gess², Björn Berger⁴, Randolf Klingebiel⁴, Wolf-Rüdiger Schäbitz

¹Klinik für Neurologie, Sankt Elisabeth Hospital Gütersloh, Katholische Hospitalvereinigung Ostwestfalen gGmbH, Gütersloh, Deutschland; ²Universitätsklinik für Neurologie, Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH, Universitätsklinikum OWL, Bielefeld, Deutschland; ³Institut für Psychologie, Universität Bielefeld, Bielefeld, Deutschland; ⁴Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Evangelisches Klinikum Bethel gGmbH, Universitätsklinikum OWL, Bielefeld, Deutschland

Hintergrund und Ziele: Die endovaskuläre Thrombektomie (EVT) ist die wirksamste Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls (AIS), der durch einen Verschluss eines großen Gefäßes (LVO) verursacht wurde. Dennoch wurden das Langzeitergebnis (LTO) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) über 3 Monate hinaus bei diesen Patienten selten untersucht, im Gegensatz zu den Aufzeichnungen der modifizierten Rankin-Skala (mRS) am Tag 90 nach dem Schlaganfallereignis.

Methoden: Wir analysierten retrospektiv die demographischen Daten, die klinischen Behandlungsparameter und Parameter der neuroradiologischen Bildgebung bei 694 Schlaganfallpatienten, die zwischen 01/2017 und 12/2020 in einem Krankenhaus der Maximalversorgung eine EVT erhielten. Bei 138 Patienten mit schriftlicher Einverständniserklärung wurden LTO und HRQoL über einen Zeitraum von 48 Monaten nach EVT mittels einer standardisierten Telefonbefragung erhoben (Median 2,1 Jahre nach EVT).

Ergebnisse: Alter < 70 Jahre (OR 4,82), niedriger NIHSS bei Aufnahme (OR 1,11), NIHSS ≤ 10 nach 24 Stunden (OR 11,23) und vollständige Rekanalisation (mTICI3) (OR 7,79) wurden als unabhängige Prädiktoren für ein günstiges LTO identifiziert. Das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Infektion innerhalb der ersten 72 Stunden wurde als negativer Prädiktor für ein gutes Langzeitergebnis erkannt (OR 0,22). Patienten mit einem mRS > 2 gemäß der telefonischen Befragung hatten häufiger Beschwerden in den Bereichen Mobilität, Selbstversorgung und übliche Aktivitäten der HRQoL.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse unterstreichen den nachhaltig positiven Effekt einer effektiven EVT auf die Lebensqualität nach LVO-Schlaganfall. Darüber hinaus wurden prädiktive Parameter für das Ergebnis identifiziert, die die klinische Entscheidungsfindung bei LVO-Schlaganfall unterstützen können.

Das Neue an dieser Studie ist die umfassende Analyse der Prädiktoren für das Langzeitergebnis (nach dem 90. Tag), der Beziehung zur HRQoL der Prädiktoren für die intrahospitale Sterblichkeit und den Rekanalisationserfolg in einer großen europäischen Kohorte. Zu verstehen, wie die HRQoL langfristig beeinflusst wird und Prädiktoren für ein hohes Risiko eines niedrigen HRQoL zu identifizieren, kann helfen, Patienten zu identifizieren, die von besonderer Unterstützung profitieren können. Ältere Patienten und Patienten mit schwerem Defizit nach EVT zeigen ein erhöhtes Risiko für eine langfristige Beeinträchtigung der HRQoL zusätzlich zur Beeinträchtigung des mRS.

W-306

Mechanismen des PAR4 in der Neuroprotektion im murinen Schlaganfallmodell

Valeria Gina Pesara¹, Jacklyn Baldauf¹, Dobromir Dobrev¹, Anke Fender¹, Christoph Kleinschnitz², Michael Fleischer¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsmedizin, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ³Universitätsmedizin Essen, Institut für Pharmakologie, Essen; ⁴Universitätsmedizin Essen, Institut für Pharmakologie, Essen, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen

Hintergrund: Der Protease-aktivierte Rezeptor 4 (PAR4) wird in verschiedenen Zellen wie Thrombozyten und Neuronen exprimiert. Er ist ein kritischer Mediator vieler Prozesse, wie z. B. Blutgerinnung und Entzündung. Dies macht ihn zu einem vielversprechenden Ziel für neue Antikoagulanzen. Neben Thrombin wird PAR4 auch durch entzündliche Zytokine wie Cathepsin G aktiviert. Über die Eigenschaften von PAR4 in kortikalen Neuronen unter hypoxisch-inflammatorischen Bedingungen ist bisher noch wenig bekannt.

Ziele: Aufklärung der Signalübertragung und Interaktionen des Rezeptors, um die Modulation zu verbessern und somit die Schlaganfallgröße und die funktionellen Defizite zu verringern.

Methoden: *In vitro*-Experimente wurden an primären kortikalen Neuronen (Maus) unter Sauerstoff-Glukose-Deprivation/Reperfusion (OGD/R) durchgeführt. Die Proteinanalyse erfolgte durch die Western Blot Technik. Fluo-4-basiertes funktionelles Ca²⁺-Imaging und Patch-Clamp-Technik wurden für die funktionelle Analyse der Neurone verwendet.

Ergebnisse: Das Ruhemembranpotential (RMP) der OGD/R-Neurone war im Vergleich zu den Kontrollzellen Richtung Positiv verschoben und die Aktionspotentialfrequenz signifikant erhöht. Der spezifisch mit PAR4-Aktivierendem Peptid induzierte Einwärtsstrom, waren nach OGD/R signifikant erhöht. Diese Effekte wurden durch eine PAR4-Inhibierung mit ML354 verhindert. Eine Prästimulation mit dem TRPV1-Agonisten Capsaicin erhöhte die Ca²⁺-Freisetzung nach PAR4-Aktivierung signifikant, was bei spezifischer Hemmung von PKC ϵ nicht beobachtet werden konnte. Die PKC ϵ -Hemmung veränderte die allgemeine Ca²⁺-Freisetzung nach PAR4-Aktivierung nicht. Eine Blockade von L-Typ Ca²⁺-Kanälen beeinträchtigte die PAR4-entsprechende Ca²⁺-Freisetzung signifikant. Das Akt-Protein wurde nach OGD/R hoch-, während Erk1/2 herunterreguliert wurde, eine Ko-Inkubation mit ML354 verstärkte diesen Effekt in jedem Fall.

Schlussfolgerungen: PAR4 induziert eine elektrophysiologische Anpassung der Neurone mit einem RMP-Shift und höhere Entladungsfrequenz als auch verstärktem Ansprechen auf Aktivierung. Die dadurch entstehende neuronale Hyperreaktivität führt zur Neurodegeneration. Durch eine PAR4-Inhibierung kann diese Hyperreaktivität verhindert werden, was darauf hindeutet, dass PAR4 ein zentraler Stressvermittler nach transients Hypoxie ist. Eine PAR4-Sensitivierung durch TRPV1 sowie Interaktionen mit L-Typ Ca²⁺-Kanälen könnten den durch PAR4-Stimulation ausgelösten Ca²⁺-Einstrom erklären. Die Signaltransduktion nach PAR4-Aktivierung balanciert zwischen dem Erk- und dem Akt-Weg, der entweder das Zellüberleben oder die Apoptose vermittelt, je nach eingehendem Stimulus, gleich einer „Wippe“.

Durch ein besseres Verständnis, wie der Rezeptor zur neuronalen Schädigung nach einem Schlaganfall beiträgt, könnten die Modulationsmethoden verfeinert werden, wie bspw. die Verwendung von PAR4-Inhibitoren (z. B. ML354) sowohl zur Thrombozytenaggregationshemmung als auch zur neuroprotektiven Therapie nach einem ischämischen Schlaganfall.

Effekte elektrischer Stimulation (TDCS oder PES) und nachfolgender Dysphagietherapie auf die Verbesserung postakuter Dysphagien: eine monozentrische doppelblinde randomisiert-kontrollierte Studie

Christian Ledl¹, Karolina Simmet¹, Daniela Jungbluth¹, Wolfgang Klein¹, Carmen Krewer^{1,2}, Sabine Weise¹, Rebecca Oldenburg¹, Monika Schumacher¹, Andreas Straube³, Klaus Jahn^{1,4}, Friedemann Müller¹

¹Schön Klinik Bad Aibling, Neurologische Klinik, Bad Aibling, Deutschland; ²Technische Universität München, School of Medicine and Health, Lehrstuhl für Bewegungswissenschaft, München, Deutschland; ³Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum der Universität - Standort Großhadern, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland;

⁴Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Klinikum der Universität - Standort Großhadern, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland

Hintergrund: Pharyngeale Elektrostimulation (PES) und transkranielle Gleichstromstimulation (TDCS) werden als Adjunkt zur Dysphagietherapie (DT) diskutiert, Studien zum Therapie-Outcome sind jedoch uneinheitlich. Proof-of-Principle-Studien zeigen, dass die höchste kortikale Erregbarkeit 60 bis 90 Minuten nach elektrischer Stimulation erreicht wird. Potentielle Verbesserungen des Outcomes durch die Kombination elektrischer Stimulation und nachfolgender DT sind bisher nicht geprüft worden.

Ziel: Hauptziel dieser randomisierten kontrollierten Studie ist es, die Auswirkungen eines kombinierten Elektrostimulations-Dysphagietherapie-Paradigmas auf die Verbesserung der Dysphagie zu bestimmen.

Methode: 82 postakute Schlaganfallpatienten (im Mittel: 58 Tage nach einseitiger Hemisphärenläsion; Jahre alt; Barthel-Index 14,9; Functional Oral Intake Scale (FOIS) 2,4; 31 tracheotomiert; 24 Frauen) wurden zu einer TDCS-Gruppe (n=27), einer PES-Gruppe (n=27) und einer Sham-Stimulationsgruppe (n=28: Sham-TDCS=14, Sham-PES=14) randomisiert. Einschlusskriterien waren u. a. anhaltende Dysphagie nach 2-wöchiger DT und fortbestehende Aspiration während der endoskopischen Schluckuntersuchung (FEES). Die Teilnehmer erhielten 5 mal 10 Minuten Verum- oder Scheinstimulation und eine Stunde danach funktionelle DT. Patienten, Behandler und Rater waren hinsichtlich der Gruppenzugehörigkeit verblindet. Primäres Outcome war die Veränderung der Penetration/Aspiration (PA) für Speichel, Flüssigkeiten und Püree. PA-Grade wurden bei Studienbeginn und eine Woche nach Stimulation (FU) mittel FEES erhoben. Als sekundäre Outcome-Parameter wurden funktionelle Skalen (Barthel Index, NIHSS, FOIS, Dysphagia Severity Rating Scale (DSRS)) ermittelt. Statistische Analyse erfolgten mit SPSS unter Verwendung nichtparametrischer Tests (Wilcoxon, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney-U) für ordinale Variablen. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Ergebnisse: PA-Werte aller getesteten Konsistenzen verbesserten sich zwischen Baseline und FU signifikant um -1,0 Punkt (p=.000) für alle Teilnehmer, zeigten aber keinen signifikanten Effekt der Stimulationsgruppe (TDCS -0,67; PES -0,91; Sham -1,4; p=.326). Die Gesamtheit der Patienten verbesserte sich signifikant in allen funktionalen Skalen (alle p<.021), jedoch erneut ohne Einfluss der Stimulationsform. Zur Beurteilung der Behandlungsdynamik wurden die Intervalle von Aufnahme bis Baseline (im Mittel 35,8 Tage) sowie von Baseline bis Follow-Up 2 (im Mittel 28,7 Tage) verglichen. Verbesserungen waren nach Baseline und (Schein-)Stimulation signifikant höher als vor Baseline/ (Schein-)Stimulation (DSRS: p=.001; FOIS: p=.000; Barthel Index: p=.021) und in Relation zur Skalengröße höher für die Dysphagieskalen (DSRS 26,3%, FOIS 20,7%) als für Barthel Index (3,1%) und NIHSS (6,7%).

Die Subanalyse tracheotomierter und nicht tracheotomierter Patienten zeigte signifikante Verbesserungen zwischen Baseline und FU (p=.028; p=.000), für beide Gruppen aber wiederum keinen Gruppeneffekt (p=.588; p=.531). Die Stimulationsintensität blieb ohne Einfluss auf die PA-Grade.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser RCT zeigen keinen Einfluss elektrischer Stimulation (TDCS als auch PES) auf die Penetration-Aspiration-Grade bei tracheotomierten oder nicht-tracheotomierten Schlaganfallpatienten. Angesichts der in der gesamten Studienpopulation beobachteten Dysphagie-spezifischen Verbesserungen ist davon auszugehen, dass im Rahmen der (Schein-)Stimulation allein durch Erhöhung der Wachheit und Auslösen repetitiver Schlucke in allen Gruppen eine ausreichende kortikale Präkonditionierung erreicht werden konnte. Kombinierte Therapieschemata

(Vorstimulation/ zerebrale Präkonditionierung zur Steigerung der kortikalen Erregbarkeit/ Wachheit - Pause - Dysphagie-therapie) weisen damit Vorteile in der Behandlung postakuter/ chronischer Dysphagien auf. Effekte innovativer Therapie-schemata sollten in künftigen Studien getestet werden.

W-316

Bedeutung von Scoring-Systemen bei der Prognoseabschätzung nach mechanischer Thrombektomie – Daten aus dem German Stroke Registry Endovascular Treatment

Marianne Hahn¹, Sonja Gröschel¹, Klaus Gröschel¹, Timo Uphaus¹

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

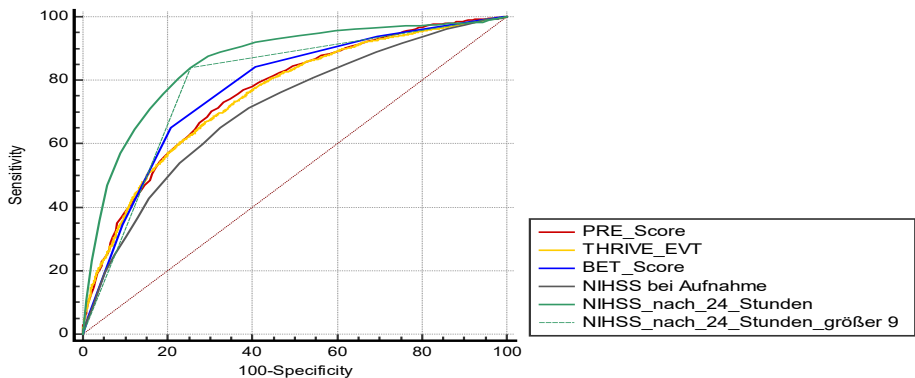
Hintergrund: Da klinische Verläufe nach endovaskulärer Thrombektomie (EVT) des akuten ischämischen Schlaganfalls heterogen sind, kann eine individuelle Prognoseabschätzung Entscheidungen zu Therapie und Versorgungswegen entlang des Patientenpfades unterstützen. Zur Abschätzung von funktionellem Outcome nach EVT wurden zahlreiche Scoring-Systeme entwickelt. Einige berücksichtigen prä-interventionell verfügbare Variablen, während wenige auch prozedurale und post-interventionelle Ergebnisse mit einbeziehen. Die Überprüfung der prognostischen Wertigkeit dieser Scores in Kohorten aus der Versorgungsrealität der EVT ist notwendig, um deren Nutzen innerhalb der klinischen Routine beurteilen zu können.

Ziele: Die Studie untersucht und vergleicht die prognostische Wertigkeit prä-interventionell erhebbarer Prognosetools (Pittsburgh Response to Endovascular therapy [PRE]-Score (Rangaraju et al.2015, J Neurointerv Surg), Total Health Risks in Vascular Events - Endovascular treatment [THRIVE-EVT] (Flint et al.2023, Int J Stroke)) sowie des post-interventionellen Bronx Endovascular Thrombectomy (BET)-Score (Javed et al.2022, J Stroke Cerebrovasc Dis) in einem nationalen, multi-zentrischen, prospektiven Register zur Versorgungsroutine der mechanischen Thrombektomie des ischämischen Schlaganfalls.

Fragestellung: Wie verlässlich können PRE-Score, THRIVE-EVT und BET-Score gutes funktionelles Outcome 90 Tage nach EVT vorhersagen? Wie verhält sich die prognostische Aussagekraft im Vergleich zum klinischen Score der Schlaganfallschwere (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) als Einzelfeature?

Methoden: Für 13.082 PatientInnen, die zwischen Mai 2015 und Dezember 2021 in das German Stroke Registry Endovascular Treatment eingeschlossen wurden, wurden die prognostischen Tools nach Darstellung der Originalpublikationen berechnet: PRE-Score (unter Berücksichtigung von: Alter, NIHSS bei Aufnahme, Alberta stroke programme early CT score [ASPECTS]), THRIVE-EVT (Alter, NIHSS bei Aufnahme, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern), BET-Score (Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, Vollnarkose, Rekanalisationszeit, Thrombolysis in cerebral infarction (TICI)-Score, NIHSS nach EVT). Exkludiert wurden n=2022 Patienten mit relevanter funktioneller Behinderung vor dem Schlaganfall (modified Rankin Scale Score [mRS] >2), n= 1951 Patienten mit fehlendem Follow-Up und Patienten mit fehlenden Werten für das jeweilige prognostische Tool. Area under the Receiver Operating Characteristic Curve (AUC)-Analysen wurden durchgeführt um die prognostische Güte der Tools für gutes funktionelles Outcome (mRS 0-2) 90 Tage nach EVT zu ermitteln und mit dem NIHSS (bei Aufnahme und 24 Stunden nach EVT) zu vergleichen.

Ergebnisse: Alle prognostischen Tools erreichen eine moderate prognostische Güte zur Vorhersage eines guten funktionellen Outcomes 90 Tage nach EVT (PRE-Score: AUC[95%CI]: 0,760[0,748-0,771], THRIVE-EVT: 0,754[0,742-0,765], BET-Score: 0,775[0,763-0,786], vgl. Abbildung 1), wobei der prä-interventionelle THRIVE-EVT dem post-interventionellen BET-Score leicht unterlegen ist (p=0,012) und zwischen dem prä-interventionellen PRE-Score und dem BET-Score kein signifikanter Unterschied besteht. Alle Tools haben eine höhere prädiktive Güte als der NIHSS bei Aufnahme (0,710[0,698-0,722], alle p<0,001), sind jedoch dem NIHSS 24 Stunden nach EVT als prognostisches Einzelfeature (ordinal und dichotomisiert nach dem Youden-Index mit <10 Punkten) unterlegen (ordinal: 0,858[0,848-0,867], alle p<0,001, dichotomisiert: 0,793[0,782-0,803], alle p<0,001).



Schlussfolgerungen: Prä-interventionell können sowohl der PRE-Score als auch der THRIVE-EVT gutes funktionelles Outcome 90 Tage nach EVT mit moderater Güte und akkurater als der NIHSS bei Aufnahme vorhersagen. Post-interventionell sind alle Tools dem NIHSS 24 Stunden nach EVT als prognostisches Einzelfeature unterlegen. Dies gilt auch bei Betrachtung des post-interventionellen NIHSS als dichotomisierte Variable mit einem Cut-Off <10 Punkten. Die Entwicklung von multivariaten prognostischen Tools für den Einsatz nach EVT könnte zukünftig die klinische Prognoseabschätzung nach der Akuttherapie verbessern.

W-337

Die Ätiologie und Prognose der respiratorischen Insuffizienz nach Schlaganfall

Patricia Fischbein¹, Omid Shirvani¹, Zeynep Bendella², Piergiorgio Profico¹, Franziska Dorn², Gabor Petzold¹, Sebastian Stösser¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Vaskuläre Neurologie, Bonn, Deutschland; ²Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: In Folge ischämischer Schlaganfälle kann eine akute respiratorische Insuffizienz (ARI) als schwerwiegende Komplikation auftreten, die möglicherweise eine intensivere stationäre Behandlung nach Abschluss der Akutversorgung erfordert. Ein besseres Verständnis der ARI und ihres Einflusses auf die erforderliche Anschlussbehandlung ist zur Planung des akuten Krankenhausaufenthaltes und der weiteren Versorgung von großer Relevanz.

Ziele: Ziel der Studie ist es, die Ursachen der ARI nach ischämischem Schlaganfall mittels Computertomographie (CT) des Thorax zu klassifizieren, sowie den Einfluss dieser Ursachen auf die Notwendigkeit einer stationären Anschlussbehandlung zu identifizieren.

Fragestellung: Besteht bei Patient:innen mit ischämischem Schlaganfall ein Zusammenhang zwischen der Ätiologie ihrer ARI und dem Risiko für deren stationäre Weiterbehandlung?

Methoden: Es wurden Patient:innen in die Studie eingeschlossen, die sich von 2017 bis 2022 aufgrund eines Hirninfarkts in neurologischer Behandlung im Universitätsklinikum Bonn befanden und zur Abklärung einer ARI mittels CT-Thorax untersucht wurden. Die CTs wurden im Rahmen unserer Studie erneut von einer Radiologin quantitativ und qualitativ zur Erfassung der ursächlichen akuten Lungenpathologien beurteilt. Darüber hinaus wurden demografische, klinische, laborchemische sowie radiologische Daten aller Patient:innen erfasst. Regressionsanalysen, korrigiert für Alter, Ge-

schlecht, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Akuttherapie (Lyse und mechanische Thrombektomie) und prämotorbider modifizierter Rankin-Skala (mRS), wurde zur Bestimmung des Einflusses der akuten Lungenpathologien auf den Entlassmodus (Entlassung nach Hause vs. Verlegung in eine Rehabilitationseinrichtung bzw. nicht-neurologischer Station) durchgeführt.

Ergebnisse: Von insgesamt 236 identifizierten Patient:innen mit ARI überlebten 164 (69,5%) den stationären Aufenthalt. Das mediane Alter aller Patient:innen betrug 75 Jahre (IQR: 62-82), der mediane NIHSS bei Aufnahme lag bei 11 Punkten (IQR: 3-16). Bei 81 (34,3%) Patient:innen bestand die Notwendigkeit einer stationären Weiterbehandlung und bei 53 (22,5%) der Bedarf einer Rehabilitation. 27 (11,4%) Patient:innen wurden regulär entlassen, weitere drei (1,3%) gegen ärztlichen Rat. Die Anzahl an akuten Lungenpathologien im CT-Thorax erwies sich als unabhängiger Risikofaktor für eine poststationäre Weiterbehandlung ($p = 0.001$) mit einer Odds Ratio von 1,79 (CI: 1,27 - 2,50). Keine der fünf häufigsten akuten Lungenpathologien (Pneumonie, Bronchitis, Pleuraerguss, Lungenarterienembolie, kardiopulmonale Stauung) sagte die Notwendigkeit einer stationären Weiterbehandlung unabhängig vorher.

Schlussfolgerungen: Als negativer Prädiktor für die Notwendigkeit einer Anschlussbehandlung konnte die Anzahl der akuten Lungenpathologien im CT-Thorax identifiziert werden.

W-345

Lyse trotz Demarkierung des Infarktareals und bei unbekanntem Zeitfenster?

Stefan Lorenz¹, Caroline Ottomeyer¹

¹Krankenhaus Agatharied, Neurologie, Hausham, Deutschland

Hintergrund: Die Demarkierung des Infarktareals und ein unklares Zeitfenster des Schlaganfallbeginns sind Kontraindikationen für eine Lyse. Wir möchten zwei Patienten präsentieren, bei denen dennoch eine Lyse durchgeführt wurde.

Ziele: Diskussion der Lysekriterien bei Patienten mit einem demarkierten Schlaganfall und unklarem Zeitfenster.

Fragestellung: Gibt es Umstände, unter denen trotz einer Infarktdemarkierung und unklarem Zeitfenster lysiert werden sollte?

Methoden: Wir beschreiben hier 2 Patienten (61 und 51 Jahre), die beide mit einem wake up-Stroke und sich bereits demarkierendem Infarktareal (Pat. 1: parieto-temporal rechts sowie insulär, mit hyperdensem Mediazzeichen M2-Ast rechts, NIHSS 7; Pat. 2: demarkierter Infarkt der Art. cerebri media mit M2-Verschluss, NIHSS 4) in der Nothilfe aufgenommen wurden und bei ansonsten regelrechtem Hirnparenchym ohne höhergradiger vaskuläre Stenosen aufgrund des Verdachts auf eine kardiale Emboliequelle mit der Hälfte der regulären Dosis lysiert wurden. Grund der Lyse war die Annahme einer kardialen Emboliequelle und das Risiko weiterer Schlaganfälle. Pat. 2 wurde in der Folge interveniert.

Ergebnisse: Beide Patienten zeigten ein gutes Ergebnis. Pat. 1 zeigte bei Entlassung einen NIHSS von 1, Pat. 2 von 0. Pat. 2 zeigte nach Lyse und Intervention ein Hirnödem, welches konservativ therapiert wurde.

Schlussfolgerungen: Der Grund für die Lyse war die Verminderung von Sekundärkomplikationen bzw. weiterer cerebraler Ischämien. Die Lyse sollte unter bestimmten Umständen erwogen werden, auch wenn sich das Infarktareal bereits demarkiert und das Zeitfenster unklar ist.

Partielle Lungenvenenfehlmündung mit Rechts-Links-Shunt als Ursache mehrzeitiger, multipler paradox-embolischer Ischämien

Fiona Happich¹, Annette Spreer¹, Annemarie Blücher¹

¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Neurologie, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund und Zusammenfassung: Paradoxe Embolien sind gerade bei jungen Patienten eine mögliche Ursache von Schlaganfällen, meist lässt sich ein persistierendes Foramen ovale nachweisen. Bei der vorgestellten Patientin identifizierten wir als ursächlich für mehrzeitige kortikale Ischämien die Gefäßanomalie einer partiellen Lungenvenenfehlmündung (PAPVC = „partial anomalous pulmonary venous connection“).

Fallvorstellung: Eine 46-jährige Patientin wurde aufgrund passagerer Wortfindungsstörungen aufgenommen. Ursächlich war eine akute Ischämie im linken Mediastromgebiet, des Weiteren fanden sich mehrzeitige klinisch und anamnestisch stumme kortikale Infarkte. Im Rahmen der Schlaganfallabklärung ergab sich in der transösophagealen Echokardiografie der Verdacht auf eine partielle Lungenvenenfehlmündung. In der weiterführenden Diagnostik mittels Kardio-CT ließ sich eine kleinlumige Verbindung zwischen der rechten oberen Lungenvene und der Vena cava superior detektieren. Eine ergänzte Rechtsherzkatheteruntersuchung konnte die Shuntverbindung indirekt mittels Oxymetrie nachweisen, ein direkter Shunt-Nachweis gelang nicht. Auch die duplexsonographische Diagnostik mit Emboliedetektion bestätigte das Vorliegen eines relevanten Rechts-Links-Shunts auf Herz-/Lungenebene.

Bei aktuell fehlendem Hinweisen für das Vorliegen einer kardialen Rhythmusstörung (zweimalig unauffälliges LZ-EKG) erscheint die vorliegende Gefäßanomalie ursächlich (im Sinne von paradoxen Embolien) für die mehrzeitigen zerebralen Ischämien zu sein. Eine ausführliche Gerinnungsdiagnostik hinsichtlich einer möglichen Thrombophilie, Vaskulitis oder eines Antiphospholipidsyndroms zeigte unauffällige Befunde. Retrospektiv erfolgte ein erstmaliger Nachweis zerebraler Ischämien im hinteren Stromgebiet bereits im Januar 2022. Bereits zu diesem Zeitpunkt erfolgte eine transösophageale Echokardiografie mit dem Nachweis beidseitig dilatierter Vorhöfe sowie leichtgradigen Aortenklappen- und Mitralklappeninsuffizienzen, jedoch ohne Nachweis des Shunts. Insgesamt stand während des damaligen Krankenhausaufenthaltes die Abklärung einer akut aufgetretenen Niereninsuffizienz im Vordergrund, trotz multipler zerebraler Ischämien bot die Patientin keine anhaltenden neurologischen Defizite. Anamnestisch erfolgte damals keine blutverdünnende medikamentöse Therapie. Als ursächlich für die zwei Jahre zuvor aufgetretene terminale Niereninsuffizienz war eine maligne Hypertonie mit begleitender Thrombopenie diagnostiziert worden. Hinweise für das Vorliegen einer Thrombopathie im Sinne einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura hatten sich nicht ergeben. Die Patientin führt seitdem selbstständig eine nächtliche Peritonealdialyse durch. Im Juli 2023 kam es zu anhaltenden symptomatischen ventrikulären Tachykardien, sodass eine elektrophysiologische Ablation erfolgte. Daher wurde als Ursache der im Januar 2022 diagnostizierten Ischämien auch eine kardiale Genese durch Herzrhythmusstörungen diskutiert. Im aktuellen Aufenthalt ergaben sich keine Hinweise auf Herzrhythmusstörungen mehr. Aus therapeutischer Sicht besteht von kardiologischer Seite keine Notwendigkeit eines interventionellen Shunt-Verschlusses bei lediglich geringer Shunt-Größe und fehlenden Zeichen einer Rechtsherzbelastung. Angesichts des klinischen Kontextes mit Nachweis mehrerer zerebraler Ischämien und dem hochgradigen Verdacht auf paradoxe Embolien als Ursache wurde der Beginn einer niedrig dosierten oralen Antikoagulation mit Apixaban 2x täglich 2,5 mg (off-label) empfohlen, die Patientin entschied sich jedoch zunächst gegen diese Therapie und für die Fortführung der aktuell begonnenen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS. Weiterhin wurde der Patientin zu einer ergänzenden angiologischen Diagnostik geraten, klinisch ergaben sich aktuell keine Hinweise auf eine Beinvenenthrombose.

Diskussion und Schlussfolgerung: Der vorliegende Fall unterstreicht die Bedeutung der gründlichen kardialen Diagnostik in der Ursachensuche zerebraler Ischämien, insbesondere beim embolischen Schlaganfall unklarer Emboliequelle. Therapeutisch wäre bei der Patientin eine orale Antikoagulation zu erwägen, um weitere ischämische Ereignisse zu vermeiden, eine offizielle Zulassung oder Therapieempfehlung gibt es für die vorliegende Situation jedoch bisher nicht.

W-391

Resting-state spontaneous activity in contralesional nigrostriatal areas influences recovery after severe stroke

Liv Asmussen¹, on behalf of xENi- Experimentelle Elektrophysiologie und Neuroimaging, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland, Hanna Braaß^{1,2}, Benedikt Frey¹, on behalf of xENi- Experimentelle Elektrophysiologie und Neuroimaging, Hamburg, Deutschland, Focko Higgen¹, on behalf of xENi- Experimentelle Elektrophysiologie und Neuroimaging, Hamburg, Deutschland, Fanny Quandt⁴, on behalf of xENi- Experimentelle Elektrophysiologie und Neuroimaging, Hamburg, Deutschland, Robert Schulz¹, on behalf of xENi- Experimentelle Elektrophysiologie und Neuroimaging, Hamburg, Deutschland

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²ISN- Institut für systemische Neurowissenschaften, Hamburg, Deutschland

Background: Brain reserve capacity has recently gained an increasing interest in stroke recovery research to better understand outcome variability. For instance, global and focal parameters of brain health, such as white matter hyperintensity burden or the structural reserve of the cerebellum or contralesional motor areas have been linked to recovery¹⁻³. Recently it was shown that the pre-stroke structural state of key areas of the dopaminergic network might also influence outcome after stroke⁴. In this analysis, we asked whether the resting-state spontaneous activity in contralesional nigrostriatal and mesocorticolimbic areas influences recovery after stroke and thereby complement such structural insights into brain reserve.

Methods: In the present study, we re-analyzed available resting-state functional MRI data of 19 severely impaired acute stroke patients, acquired 3-14 days after the event. Nineteen healthy controls of similar age and gender were also included in the study. We computed amplitudes of low-frequency fluctuations (ALFF), a surrogate of spontaneous brain activity, in ten subcortical and cortical key areas of the dopaminergic nigrostriatal and mesocorticolimbic network of the contralesional hemisphere. Linear regression modelling was used to perform group comparisons between patients and controls, and to integrate patients' ALFF data with clinical follow-up data after 3-6 months.

Results: The group comparison revealed a significant upregulation of spontaneous activity in frontal cortices, the ventral tegmental area, the nucleus accumbens, and the caudate nucleus of the contralesional hemisphere in stroke patients (all $P < 0.05$). In the substantia nigra, pars compacta (SN), and the putamen (PUT), ALFF values were comparable between patients and controls (SN: $P = 0.42$, PUT: $P = 0.30$). However, larger amplitudes in these regions were positively linked with a more favorable outcome, operationalized by lower National Institutes of Health Stroke Scale scores (SN: $P = 0.01$, PUT: $P < 0.001$) and modified Rankin Scale (SN: $P = 0.02$), independent from initial symptom severity, lesion volume, and age. Finally, absent group differences in ALFF for SN and PUT might render this parameter a measure of functional brain reserve of the dopaminergic system.

Conclusions: These data indicate that the functional state of key areas of the human dopaminergic nigrostriatal system assessed early after stroke might influence recovery after stroke, thereby adding to recent structural data and promoting the emerging concepts of brain reserve capacity after stroke.

References:

1. Hong S, Giese AK, Schirmer MD, *et al.* Excessive White Matter Hyperintensity Increases Susceptibility to Poor Functional Outcomes After Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2021;12:700616. doi:10.3389/fneur.2021.700616
2. Sadeghihassanabadi F, Frey BM, Backhaus W, *et al.* Structural cerebellar reserve positively influences outcome after severe stroke. *Brain Commun.* 2022;4(6):fcac203. doi:10.1093/braincomms/fcac203
3. Rojas Albert A, Backhaus W, Graterol Perez JA, *et al.* Cortical thickness of contralesional cortices positively relates to future outcome after severe stroke. *Cereb Cortex.* Dec 8 2022;32(24):5622-5627. doi:10.1093/cercor/bhac040
4. Asmussen L, Frey B, Backhaus W, *et al.* P-130 Structural state of mesocorticolimbic brain structures is associated with functional outcome after severe stroke. *Clinical Neurophysiology.* 2023;148doi:10.1016/j.clinph.2023.02.147

Langzeit-Outcome und Lebensqualität 2,5 Jahre nach Thrombolysetherapie bei akutem ischämischen Infarkt

Marie Schäbitz^{1,2}, Leona Möller¹, Anja Friedrich³, Nele Klein², Alkisti Kitsiou², Anja Gerstner¹, Wolf-Rüdiger Schäbitz², Lars Timmermann¹, Andreas Rogalewski^{2,4}

¹Philipps-Universität Marburg, Neurologie, Marburg, Deutschland; ²Evangelisches Klinikum Bethel, Universitätsklinikum OWL, Universität Bielefeld, Neurologie, Bielefeld, Deutschland; ³Universität Bielefeld, Psychologie, Bielefeld, Deutschland; ⁴Sanct Elisabeth Krankenhaus Gütersloh, Neurologie, Gütersloh, Deutschland

Hintergrund: Die Evaluation des Outcomes nach Schlaganfall basiert vorwiegend auf der Auswertung der groben Funktionsfähigkeit unter Verwendung von Scores wie der modified Ranking Scale (mRS) im Durchschnitt 3 Monate nach dem Index-Schlaganfall. Kognitive oder soziale Funktionen, die Symptomlast oder die emotionale Gesundheit werden nicht regelhaft ermittelt. Des Weiteren gibt es kaum Daten zum funktionalen Outcome Jahre nach dem Schlaganfallereignis.

Ziele und Fragestellung: Langzeit-Auswertung des funktionellen Outcomes und der Lebensqualität in einer Schlaganfallpopulation nach Thrombolysetherapie mindestens 2 Jahre nach dem Index-Ereignis.

Methoden: Es erfolgte eine Analyse von 1141 Patienten zwischen 2017 und 2020, welche eine Thrombolysetherapie nach akutem ischämischen Infarkt in zwei großen deutschen Universitätskliniken erhalten haben. Patientencharakteristika und das kurzfristige Outcome wurden anhand von Patientendaten analysiert. Das Langzeit-Outcome von 228 Patienten mit vorher vorliegender Einverständniserklärung wurde mittels Telefoninterview unter Verwendung des mRS und der Patient-reported outcome measures (PROMs: EQ-5D-5L, EQ-VAS) im Mittel 2,5 Jahre nach dem Schlaganfall erhoben.

Ergebnisse: Prädiktoren für ein exzellentes bis gutes Langzeit-Outcome waren jüngeres Alter, Event to door time ≤ 2 h, NIHSS ≤ 6 bei Aufnahme und NIHSS ≤ 6 nach Thrombolysetherapie. Ein erneuter Schlaganfall war ein negativer Prädiktor. Prädiktoren einer exzellenten Lebensqualität nach 2,5 Jahren beinhalteten Alter < 73 Jahre, niedriger NIHSS nach Thrombolysetherapie und Abwesenheit von Hypertonus. Die Lebensqualität wurde in allen Bereichen mit einem mittleren Wert von 1 und einem mittleren EQ-VAS von 70 bewertet, was einem guten Gesundheitsstatus und einer sehr guten Lebensqualität dieser Schlaganfallpopulation entspricht.

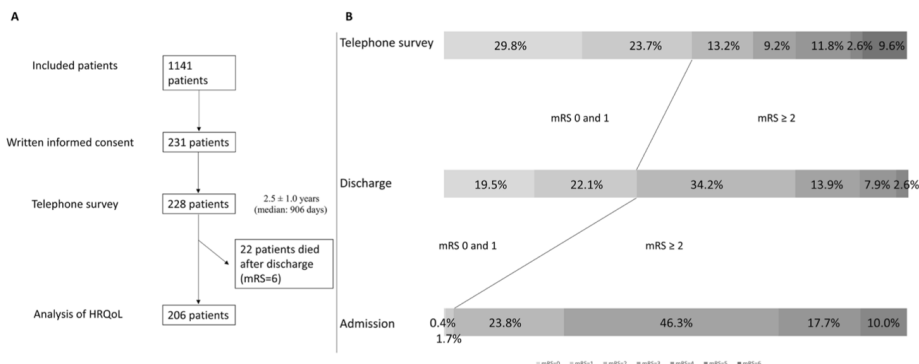


Fig. 1 A: Presentation of the temporal order from inclusion of patients (N=1141) via written informed consent (N=231) to inclusion in the telephone survey (N=228) is presented. It should be noted that the analysis of long-term follow-up by mRS included 228 patients inclusive of those who died in the meantime (mRS=6), whereas the analysis of HRQoL included 206 patients without 22 patients with mRS=6. **B:** Representation of the proportion of patients included at the telephone survey (N=228) on admission, at discharge, and at timepoint of telephone survey according to the stroke severity measured by the modified Rankin Scale from 0 (light gray) to 5 (dark gray) on admission and at discharge as well as 0 to 6 at telephone survey

Schlussfolgerungen: Unsere Daten repräsentieren die Ergebnisse einer der größten Kohorten an Patienten, welche eine Thrombolysetherapie erhalten haben und bei denen das Langzeit Outcome mittels mRS und die Lebensqualität mittels PROMs analysiert wurde.

Hauptprädiktoren für ein exzellentes bis gutes Langzeit-Outcome und eine exzellente Lebensqualität 2,5 Jahre nach dem Schlaganfall sind jüngeres Alter, niedriger NIHSS und eine Event to door time ≤ 2 h. Daten über das Langzeit-Outcome nach Krankheit und Therapie sind wichtig für eine Einschätzung des echten funktionalen Outcomes und der Lebensqualität der Patienten, sowie des Status an Unabhängigkeit und Selbstwirksamkeit.

W-406

Frequency of thrombectomy, t-PA and early outcome in acute ischemic stroke patients: the German Stroke Registers Study Group

Anna-Lena Hofmann¹, Viktoria Rücker², Björn Misselwitz³, Christoph Burmeister⁴, Klaus Berger⁵, Rebecca Moser⁶, Christine Matthis⁷, Christoph Leithner⁸, Günter Seidel⁹, Miriel Gödde¹⁰, Darius G. Nabavi¹¹, Peter Heuschmann¹

¹Institute of Clinical Epidemiology and Biometry (ICE-B) Würzburg, Institute for medical Data Science, University Hospital Würzburg, Würzburg, Deutschland; ²Institute of Clinical Epidemiology and Biometry (ICE-B) Würzburg, Würzburg, Deutschland; ³Federal State Consortium of Quality Assurance Hesse (LAGQH), Eschborn, Eschborn, Deutschland; ⁴Institute of Quality Assurance Rhineland-Palatinate / SQMed, Mainz, Mainz, Deutschland; ⁵Institute of Epidemiology and Social Medicine, University of Münster, Münster, Deutschland; ⁶Bavarian Permanent Working Party for Quality Assurance, Munich, München, Deutschland; ⁷Institute of Social Medicine and Epidemiology, University of Lübeck, Lübeck, Deutschland; ⁸Department of Neurology, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁹Department of Neurology, Asklepios Klinik Nord, Hamburg, Hamburg, Deutschland; ¹⁰Medical Association North Rhine, Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ¹¹Department of Neurology, Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin, Berlin, Deutschland

Background: Mechanical thrombectomy (TE) is a highly effective treatment option in acute ischemic stroke patients and complements treatment with t-PA. Data on the frequency of use of the two therapy options and early outcome of TE from routine clinical care are scarce.

Objectives: We analysed the frequency of TE and t-PA treatments as well as clinical characteristics and early outcome of acute ischemic stroke patients across Germany between 2019 and 2021.

Question: How has the frequency of TE and t-PA treatments, clinical characteristics, and early outcomes in patients with acute ischemic stroke in Germany changed between 2019 and 2021?

Methods: Patients with ischaemic stroke (IS; ICD10 diagnosis: I63) admitted to a hospital cooperating within the German Stroke Registry Study Group (ADSR) between January 2019 and December 2021 were included. The ADSR is a voluntary network of 9 regional stroke registries within Germany to ensure regional quality in acute stroke care. For the current analysis, individual level data from 8 registers were considered. Analyses on TE and t-PA frequencies and the outcomes in-hospital mortality and modified Rankin Scale at discharge were restricted to hospitals performing on average more than 3 TE per year and to patients without missing values in the respective category. Analyses were stratified for type of acute stroke treatment (TE only or t-PA only or TE plus t-PA).

Results: Among the participating registers 254 of 632 hospitals documented more than 3 TE per year between 2019 and 2021 and were included in this analysis. 24% of the hospitals treated less than 20 patients with TE per year, 14% 20 to 34, 11% 35 to 49, 27% 50 to 99 and 24% n 100+ patients. A total of 360.960 patients with IS and information on treatment were documented in this hospital group. 15.3% of all these patients were treated with t-PA only and 11.9% with TE (TE plus t-PA: 5.7%; TE only: 6.2%). During the 3-year period the proportion treated with TE increased from 11.1% to 12.5%. The NIHSS severity score differed between treatment groups, increasing from a median of 3 among those without t-PA or TE to 6 in the t-PA alone group and to 14 in the TE and TE plus t-PA groups.

Subsequently, the outcome in-hospital mortality increased from 4.9% in the no treatment group to 20.3% in the TE only group, while the outcome modified Rankin Scale 0 to 3 at discharge decreased from 80.5% in the first to 43.9% in the latter group.

Conclusions: In this analysis the IS patient proportions receiving t-PA or TE treatment were similar. We observed an increase in TE use over a rather short observation period despite COVID-19-pandemic. Prognostic factors, among patient characteristics as well as the hospital setting, independently influencing early outcome need to be identified.

W-451

Einsatz implantierbarer Loop-Recorder auf der Stroke-Unit

Franziska Wagner¹, Caroline Klingner¹, Stefan Brodoehl¹, Albrecht Günther¹, Christian Geis¹, Carsten Klingner¹

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland

Hintergrund: Die Detektion von Vorhofflimmern (kryptogenen embolischen Schlaganfällen (ESUS - embolic stroke of undetermined source) und transitorischen ischämischen Attacken (TIAs) stellt eine klinische Herausforderung dar. Implantierbare Loop-Recorder (ILRs) haben sich als vielversprechendes Instrument zur Überbrückung dieser diagnostischen Lücke erwiesen. Diese Arbeit evaluiert die Implementierung eines ILR-Programms in einer Stroke Unit und dessen Einfluss auf die Erkennungsrate von AF bei Patienten mit unklaren Schlaganfallursachen.

Ziele: Ziel der Studie war es, die Effektivität und Sicherheit der ILR-Implantation bei der Erhöhung der Erkennungsrate von Vorhofflimmern bei Patienten mit ESUS zu untersuchen und zu bewerten.

Fragestellung: Kann die Implementierung eines ILR-Programms in der Stroke Unit die Erkennung von AF bei Patienten mit ESUS verbessern und die Patientenversorgung optimieren?

Methoden: Innerhalb von zwei Jahren wurden an der Stroke Unit des Universitätsklinikums Jena etwa 1800 Patienten mit akutem Schlaganfall behandelt, wobei 300 Fälle als kryptogen embolisch klassifiziert und 178 mit einem Eventrecorder ausgestattet wurden. Ein umfassendes Screening-Protokoll für die sofortige ILR-Implantation wurde etabliert und von geschultem medizinischem Personal durchgeführt.

Ergebnisse: Die ILR-Implantation erwies sich als sicher, mit minimalen unerwünschten Ereignissen. Die Erkennungsrate von AF stieg innerhalb des ersten Jahres nach Einführung des ILR-Programms signifikant um 17 % an. Die Patientenversorgung konnte durch die frühzeitige Erkennung und Behandlung von AF optimiert werden, was die prognostische Bedeutung und den klinischen Nutzen von ILRs unterstreicht.

Schlussfolgerungen: Der Einsatz von implantierbaren Loop-Recordern (ILRs) in der Stroke Unit verbessert das Management von ESUS. Unsere Studie zeigt, dass ILRs die Diagnoserate von Vorhofflimmern (AF) signifikant erhöhen können. Die Verfahren zur Implantation von ILRs sind dabei sicher und effizient. Die frühzeitige Einbindung von ILRs nach einem ESUS ermöglicht eine verbesserte Patientenüberwachung und unterstützt präzise therapeutische Entscheidungen. Diese Ergebnisse bekräftigen die wichtige Rolle von ILRs in der modernen Schlaganfallprävention.

W-456

Zeitliche Entwicklung stationärer Behandlungsraten des ischämischen Schlaganfalls und der transitorisch-ischämischen Attacke von 2006 bis 2021

Richard Schmidt^{1,2}, Verena Vogt², Dominik Michalski¹

¹Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ²Universitätsklinikum Jena, Institut für Allgemeinmedizin, Jena, Deutschland

Hintergrund: Jährlich erleiden mehr als 200.000 Menschen in Deutschland einen Schlaganfall, wobei der größte Anteil auf den ischämischen Schlaganfall (IS) entfällt. Von diesem abzugrenzen ist die transitorisch-ischämische Attacke (TIA), die ein ebenfalls ischämiebedingtes fokale-neurologisches Defizit bezeichnet, welches mit einer zeitlich begrenzten Symptombdauer einhergeht, jedoch durch einen fehlenden Läsionsnachweis in der zerebralen Bildgebung gekennzeichnet ist. Trotz transients Symptomatik ist das individuelle Risiko eines weiteren zerebral-ischämischen Ereignisses nach einer TIA erhöht, weshalb eine dem IS identische Diagnostik und die rasche Initiierung einer medikamentösen Sekundärprävention empfohlen wird. Für eine optimale Ressourcenplanung sind Informationen über die damit einhergehende Inanspruchnahme des stationären Sektors von Interesse.

Ziel: Ziel dieser Arbeit ist die Darstellung und der Vergleich des zeitlichen Verlaufs stationärer Behandlungsraten von IS und TIA sowie der jeweiligen Behandlungsdauer unter Berücksichtigung des Geschlechts.

Methoden: Für diese Längsschnittuntersuchung wurden Daten der Krankenhausstatistik verwendet. Angaben zu Krankenhausentlassungen mit den Hauptdiagnosen IS (ICD-10 I63.*) oder TIA (ICD-10 G45.*) und korrespondierende Bevölkerungszahlen Deutschlands dienten der Berechnung altersstandardisierter geschlechtsspezifischer Behandlungsraten und der Behandlungsdauer im Zeitraum von 2006 bis 2021. Trends im Zeitverlauf wurden mittels Joinpoint-Regressionsanalyse modelliert und in Bezug auf den gesamten Beobachtungszeitraum anhand des Annual Average Percent Change (AAPC) berichtet und verglichen.

Ergebnisse: Die altersstandardisierte Rate stationär behandelter IS war über den gesamten Beobachtungszeitraum höher als die Rate der TIA. In beiden Entitäten zeigte sich ein deutlich höherer Anteil männlicher Patienten. Während die Behandlungsraten der TIA zwischen 2006 und 2021 bei beiden Geschlechtern signifikant sanken, stiegen die Behandlungsraten männlicher Patienten mit IS im selben Zeitraum signifikant (AAPC = 0.19, 95%-KI 0.01 – 0.38). Die Behandlungsdauer bei Hospitalisierung aufgrund eines IS war nahezu doppelt so lang wie die Behandlungsdauer aufgrund einer TIA. Die durchschnittliche Verweildauer bei TIA sank während des gesamten Beobachtungszeitraums in beiden Geschlechtern signifikant (Frauen AAPC = -3.22, 95%-KI -3.37 – -3.13; Männer AAPC = -2.79, 95%-KI -2.89 – -2.66), wodurch sich die durchschnittliche Behandlungsdauer 2021 beinahe glich (Frauen: 4.61 Tage; Männer 4.55 Tage). Auch die Behandlungsdauer des IS wurde während des Beobachtungszeitraums signifikant reduziert (Frauen AAPC = -0.87, 95%-KI -0.98 – -0.73; Männer AAPC = -0.64, 95%-KI -0.73 – -0.55). Frauen wiesen eine durchschnittlich höhere Verweildauer auf.

Schlussfolgerungen: In früheren Studien zeigte geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenz von IS und TIA spiegeln sich in den stationären Behandlungsraten beider Krankheitsbilder wider. Die konstant höheren stationären Behandlungsraten und die längere Behandlungsdauer im Zusammenhang mit dem IS gegenüber einer TIA ist am ehesten auf körperliche Einschränkungen zurückzuführen, die eine stationäre Aufnahme notwendig machen und die unmittelbare Entlassung nach Abschluss der Diagnostik verhindern. Die Abnahme der stationären Behandlungsraten nach einer TIA könnte darauf hindeuten, dass bereits im Beobachtungszeitraum und damit noch vor den aktuellen Bestrebungen einer zunehmenden Ambulantisierung im Gesundheitssystem, ein relevanter Teil der Betroffenen eine Versorgung außerhalb des stationären Sektors erfährt. Die hier genutzten populationsbasierten stationären Behandlungsraten könnten bei der Ressourcensteuerung genutzt werden und ermöglichen durch erkennbare geschlechtsspezifische Unterschiede zudem Impulse für Untersuchungen hinsichtlich biologischer Einflussfaktoren.

Die Rolle der sublingualen Mikrozirkulation und der optischen Kohärenztomographie als differentialdiagnostische Marker zerebraler Kleingefäßerkrankungen

Robin Jansen¹, Stefanie Schreiber^{2,3}, Michael Gliem¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ³Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) ist gekennzeichnet durch eine Ablagerung von Beta-Amyloid (A β) in den Wänden kleiner kortikaler und leptomeningealer Arterien, Arteriolen und Kapillaren. Sie ist eine der Hauptursachen für lobäre intrazerebrale Blutungen (ICB) und manifestiert sich häufig mit kognitiven Defiziten. Die Diagnose der CAA erfolgt anhand der Boston Kriterien und erfordert eine kraniale MRT. In verschiedenen Konstellationen ist die Diagnosestellung jedoch erschwert. Beispielhaft seien isolierte lobäre ICB oder Mikroblutungen (MB) bzw. Mischblutungsmuster aus lobären und tiefen ICB oder MB genannt. In beiden Fällen können sowohl eine CAA als auch andere Formen der zerebralen Kleingefäßerkrankungen vorliegen. Insbesondere für derartige Konstellationen besteht ein Bedarf an additiven diagnostischen Methoden.¹ Aus pathophysiologischen Überlegungen kommen hierfür Messungen der sublingualen Mikrozirkulation sowie die optische Kohärenztomographie (OCT) als Differenzierungsmethoden in Frage. So erwarten wir anhand experimenteller Daten in der sublingualen Mikrozirkulationsmessung bei hypertensiven Kleingefäßerkrankungen (arteriosklerotische) Wandunregelmäßigkeiten und assoziierte Stenosen. Bei der CAA hingegen könnten Vasokonstriktionen und veränderte Gefäßdichten - z. B. aufgrund einer gestörten vaskulären Reaktivität, u. a. durch amyloidgetriggerte Perizytenveränderungen - im Vordergrund stehen.²

Eine Fallserie aus 2011 zeigte signifikante Unterschiede im Prozentsatz der Gefäße mit abnormalem Flussindex (AFI) bei Patienten mit mikroangiopathischen Hirninfarkten im Vergleich zur Kontrollkohorte.³ In der OCT erwarten wir bei CAA – nicht aber bei hypertensiver Mikroangiopathie – eine reduzierte retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFL) sowie A β -Ablagerungen, wie sie im Rahmen einer Meta-Analyse bei der Alzheimer Erkrankung gefunden wurden, mit der die CAA häufig ko-incident auftritt.^{4,5}

Ziele: Untersuchung der sublingualen Mikrozirkulation und der OCT auf die funktionelle Kapillardichte pro Gewebeoberflächeneinheit, den Prozentsatz der Blutgefäße mit AFI oder die RNFL -bezüglich ihres Potentials als nicht-invasive diagnostische Methoden zur Differenzierung zerebraler Kleingefäßerkrankungen.

Fragestellung:

1. In der sublingualen Mikrozirkulationsmessung unterscheiden sich die funktionelle Kapillardichte pro Gewebeoberflächeneinheit und der Prozentsatz der Gefäße mit einem AFI innerhalb verschiedener zerebraler Kleingefäßerkrankungen.
2. In der OCT unterscheiden sich RNFL und das Vorhandensein bzw. die Prävalenz von A β - Ablagerungen innerhalb verschiedener zerebraler Kleingefäßerkrankungen.

Methoden: Patienten mit symptomatischer und asymptomatischer CAA und hypertensiver Kleingefäßerkrankung werden anhand der Boston- und STRIVE-Kriterien diagnostiziert sowie Kontrollen (gemacht für Alter und Geschlecht) eingeschlossen. Die videogestützte Mikroskopie des sublingualen Kapillarbetts und die OCT sind vor Ort etabliert und werden in dieser Kohorte angewandt. CMRT und klinische Evaluation erfolgen im Langzeitverlauf.

Ergebnisse: Es handelt sich um eine aktuell laufende Patientenstudie. Interimsanalysen sind innerhalb der nächsten 6 Monate geplant. Es erfolgt der Gruppenvergleich hinsichtlich der dargestellten Parameter aus Mikrozirkulations- und OCT-Messungen mit Alter und Geschlecht als Ko-Variablen. Subgruppenanalysen werden für unterschiedliche Schweregrade der zerebralen Mikroangiopathie und verschiedene klinische Phänotypen erfolgen. Im longitudinalen Ansatz untersuchen wir das Prädiktionspotential von Mikrozirkulations- und OCT-Parametern zur Vorhersage der Progression der Kleingefäßerkrankungen im cMRT, von Hirnblutungen und kognitiven Defiziten.

Schlussfolgerungen/Ausblick: Bestätigen sich unsere Hypothesen, leistet die vorliegende Arbeit einen wichtigen Beitrag für die nicht-invasive Differenzierung zerebraler Kleingefäßerkrankungen in der Klinik und vereinfacht Therapie und Prognoseeinschätzung für Patienten mit lobären ICB.

Referenzen:

- 1: Charidimou, 2022 Lancet
- 2: Nortley, 2019 Science
- 3: Khalilzade 2007. Stroke
- 4: Coppola, 2015 PlosOne
- 5: Lee, 2020 BMC neurology
- 6: Bruno, 2023, ICM
- 7: Baloyannis, 2015 HJNM
- 8: Vujosevic, 2023 Eye.

W-473**Evaluation des Schweregrads akuter Schlaganfälle anhand normativer Konnektom-Daten**

Karolin Weigel¹, Carsten Klingner¹, Stefan Brodoehl¹, Franziska Wagner¹, Matthias Schwab², Daniel Güllmar³, Thomas E. Mayer⁴, Felix V. Güttler⁵, Ulf Teichgräber⁵, Christian Gaser⁶

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Biomagnetisches Zentrum, Jena, Deutschland; ²Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ³Universitätsklinikum Jena, AG Medizinische Physik, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Jena, Sektion Neuroradiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Jena, AG Structural Brain Mapping, Biomagnetisches Zentrum, Klinik für Neurologie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Deutsches Zentrum für Psychische Gesundheit (DZPG), Jena, Deutschland

Hintergrund: Die Assoziation des akuten ischämischen Schlaganfalls mit dauerhafter Behinderung und ungewisser Prognose erfordert optimierte Methoden zur Prädiktion des klinischen Outcomes. Bisherige Forschungsansätze fokussierten sich vor allem auf die Analyse klinischer Parameter, Läsionscharakteristika (insbesondere Läsionsgröße und -lokalisierung) und Netzwerkonnektivität, wobei Methoden wie Resting-State-fMRI (rs-fMRI) und Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) zum Einsatz kamen. Diese Verfahren werden in der akuten Schlaganfalldiagnostik jedoch nicht routinemäßig eingesetzt. Darüber hinaus haben sie bis dato zu begrenzten Vorhersagemodellen für klinische Defizite und Outcome bei Schlaganfall geführt.

Ziele: Die vorliegende Studie stellt einen innovativen Ansatz vor, der nicht nur die Läsionsgröße in Relation zum NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) berücksichtigt, sondern auch den Einfluss der diskonnektierten Fasern und ihrer Verbindungen zu kortikalen Regionen durch die Einführung eines Diskonnektionswertes untersucht. Durch die Verwendung normativer Konnektom-Daten werden Faserverbindungen identifiziert, die die ischämische Läsion durchqueren und ihre Anzahl innerhalb vordefinierter Regionen von Interesse (ROIs) geschätzt. Hierdurch wird die Notwendigkeit individueller DTI-Scans umgangen.

Fragstellung: Kann durch die Anwendung von Informationen des Human Connectome Projects die Vorhersagbarkeit des klinischen Schweregrads akuter Schlaganfälle (gemessen durch den NIHSS) im Vergleich zur Läsionsgröße allein verbessert werden?

Methoden: Es wurden hochaufgelöste MRT-Daten (T1 und T2) von 51 Patienten mit akutem oder subakutem subkortikalem Schlaganfall analysiert, die in der akuten Schlaganfallversorgung routinemäßig erhoben wurden. Alle Schlaganfallpatienten wiesen fokale neurologische Defizite im Sinne von motorischen und/oder sensorischen Ausfällen auf. Um die Erklärungskraft der Läsionsgröße und des Diskonnektionswertes für den NIHSS zu ermitteln, führten wir zunächst eine einfache lineare Regression durch. Anschließend verwendeten wir eine hierarchische multiple lineare Regression, die den zusätzlichen Wert des Diskonnektionswertes gegenüber der Läsionsgröße allein in Bezug auf den NIHSS bestimmte.

Ergebnisse: Die Ergebnisse zeigten, dass Modelle, die den Diskonnektionswert einbeziehen, mehr Varianz aufklären als solche, die nur auf der Läsionsgröße basieren (Läsionsgröße 44 % erklärte Varianz, Diskonnektionswert 60 %). Darüber hinaus ergab die hierarchische Regression eine signifikante Verbesserung der Modellanpassung durch Addition des Diskonnektionswertes ($p < 0,001$), was seine wichtige Rolle bei der Bewertung von Schlaganfällen bestätigt.

Durch die Kombination von individuellen T1- und T2-MRT-Daten der Schlaganfallpatienten und normativen Konnektom-Informationen bietet der vorliegende Ansatz eine signifikante Verbesserung bei der Beurteilung des klinischen Zustands von Schlaganfallpatienten im Vergleich zu herkömmlichen Methoden, die sich ausschließlich auf die Läsionsgröße konzentrieren. Unter Berücksichtigung der Läsionslokalisation und Konnektivität der betroffenen Faserbahnen der weißen Substanz wird eine umfassendere Bewertung des Schweregrads akuter Schlaganfälle ermöglicht, die sich im NIHSS widerspiegelt. Zusätzlich kann das Ausmaß der Diskonnektion in spezifischen kortikalen Regionen quantifiziert und visualisiert werden.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend schafft die vorliegende Studie eine Grundlage für die klinische Anwendung von Konnektivitätsdaten und zeigt, dass der klinische Status von Schlaganfallpatienten durch konnektombasierte Analysen evaluiert werden kann. Zukünftige Forschungsarbeiten sollten den vorgestellten Ansatz anhand größerer und vielfältigerer Datensätze von Schlaganfallpatienten validieren. Hierbei ist der Schwerpunkt auf der Weiterentwicklung seiner Anwendbarkeit für die klinische Beurteilung und Prädiktion des langfristigen Outcomes zu setzen.

W-499

Vorzeitiger Abbruch oder Unterbrechung der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA

Kosmas MacHa¹, Matthias Krämer¹, Gabriela Siedler¹, Jochen Sembill¹, Stefan Schwab¹, Bernd Kallmünzer¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Zur intravenösen Thrombolyse bei akutem Schlaganfall steht neben Alteplase (AP; rt-PA) seit kurzem auch Tenecteplase (TNK) zur Verfügung. Während TNK als einmaliger Bolus verabreicht wird, erfolgt die Applikation von AP nach dem initialen Bolus als kontinuierliche Infusion über 60 Minuten. Im Falle unerwarteter Komplikationen während der Infusion bietet das Applikationsschema von AP die Option, die Therapie vor Verabreichung der vollen Dosis zu unterbrechen und dadurch ggf. schwere Folgeschäden zu verhindern.

Ziele: Untersuchung zur Häufigkeit, zu den Gründen und klinischen Konsequenzen eines vorzeitigen Abbruchs der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA.

Fragestellung: Häufigkeit, Gründe und klinische Konsequenzen eines vorzeitigen Abbruchs der intravenösen Thrombolyse mit rt-PA.

Methoden: Fälle mit Unterbrechung oder vorzeitigem Abbruch der intravenösen Thrombolyse im Zeitraum von Januar 2018 bis März 2024 wurden retrospektiv aus einem klinischen Schlaganfallregister der Neurologischen Klinik am Universitätsklinikum Erlangen erfasst. Klinische Daten wurden den Krankenakten entnommen.

Ergebnisse: Im Studienzeitraum erhielten $n=1506$ Patienten eine intravenöse Thrombolyse mit rt-PA. Bei $n=23$ Patienten (1,53 %) wurde die Therapie unterbrochen ($n=5$) oder vorzeitig beendet ($n=18$). Dies war mit dem Nachweis eines Großgefäßverschlusses und einer mechanischen Thrombektomie assoziiert (OR 2.22 (95% CI 0.93-5.26), $p=0.071$ bzw. OR 2.37 (95% CI 1.04-5.41), $p=0.041$).

Es fanden sich folgende Gründe: Extrakranielle Blutungskomplikationen ($n=5$, 22%), Neubewertung der zerebralen Bildgebung ($n=5$, 22%), Veränderungen des klinisch-neurologischen Befundes ($n=5$, 22%), Blutdruckentgleisung ($n=3$, 13%), Angioödem ($n=2$, 9%), aktive orale Antikoagulation in der Labordiagnostik ($n=2$, 9%) und technischer Defekt der Perfusorpumpe bei einem Patienten während des Sekundärtransportes ($n=1$, 4%). Bei $n=19$ (83%) Patienten war zum Zeitpunkt der Unterbrechung oder Beendigung bereits mehr als 50% der geplanten Dosis verabreicht. In keinem Fall hatte der Beginn der Thrombolyse ungünstige Langzeitfolgen.

Schlussfolgerungen: Unterbrechungen und vorzeitiger Abbruch der intravenösen Thrombolyse mit AP ist selten und die dadurch nicht verabreichte Menge an Thrombolytikum ist meist gering. Ein relevanter Sicherheitsvorteil gegenüber einer einmaligen Bolusapplikation lässt sich hieraus nicht ableiten.

W-502

Ist die luftgebundene Verlegung im Rahmen des “Drip-and-Ship“-Ansatzes für die Thrombektomie die bessere Wahl? Eine retrospektive Analyse

Evgenia Lagno¹, Johanna Ernst¹, Andreas Flemming², Frauke Raab³, Vesta Brauckmann⁴, Christian MacKe⁴, Hans Worthmann¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit klinischer Neurophysiologie, Hannover, Deutschland;

²Medizinische Hochschule Hannover, Stabsstelle für Interdisziplinäre Notfall- und Katastrophenmedizin, Hannover, Deutschland;

³Klinikum Siloah, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Hannover, Deutschland;

⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Unfallchirurgie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Akuttherapie von Patient:innen mit einem ischämischen Schlaganfall ist zeitkritisch. Für Patient:innen mit Großgefäßverschluss, die in Krankenhäuser ohne Möglichkeit einer neurointerventionellen Therapie eingeliefert werden, spielt die Verlegungszeit in ein geeignetes Krankenhaus eine entscheidende Rolle.

Ziele: In dieser Studie beabsichtigten wir den Vergleich der Transportdauer verschiedener Verlegungsarten in ein tertiäres Versorgungszentrum sowie die Darstellung potentieller Komplikationen, welche auf dem Transport auftreten können.

Fragestellung: Es sollte die Fragestellung beantwortet werden, ob sich die Verlegungsarten (land- vs. luftgebundener Transport) hinsichtlich der Transportdauer ins tertiäre Versorgungszentrum sowie des Auftretens von Komplikationen unterscheiden.

Methoden: Im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie wurden konsekutiv Patient:innen untersucht, die zwischen Oktober 2018 und Dezember 2022 land- oder luftgebunden zur Thrombektomie in die Neurologie unseres tertiären Versorgungszentrums verlegt wurden. Eingeschlossen wurden 170 Patient:innen mit Großgefäßverschluss aus fünf Krankenhäusern in einem Umkreis von 55 bis 85 km.

Die Patient:innen wurden entweder luftgebunden mit einem Rettungs-Transport-Hubschrauber (RTH) oder landgebunden mit einem Rettungstransportwagen (RTW), mit einem Notarztwagen (NAW), oder in einem Intensivtransportwagen (ITW) transportiert. Die Unterteilung erfolgte zunächst in zwei Hauptgruppen: luftgebundener Transport (61 Patienten) vs. landgebundener Transport (109 Patienten).

Ergebnisse: Die Analyse ergab eine unterschiedliche Transportzeit (Transportbestellung bis Ankunft in tertiärem Versorgungszentrum) für den Vergleich des luft- und bodengebundenen Transports (75 bzw. 82 Minuten, $p=0,01$). Nach Berechnung der Transportzeit in Bezug auf die zurückgelegten Kilometer zeigte sich der luftgebundene Transport im Median um 0,15 Minuten pro Kilometer kürzer. Im Vergleich der einzelnen Transportmittel war der Transport mit RTH (1,18 min/km) schneller als mit RTW (1,3 min/km) und mit NAW (1,41 min/km) (jeweils $p<0,001$), während der Transport mit ITW deutlich länger dauerte (2,14 min/km) und hauptsächlich Extremwerte umfasste.

In einer multivariaten Analyse aller Fälle aus dem Krankenhaus mit den meisten Verlegungen ($n=95$) zeigte sich der zeitliche Vorteil bei luftgebundenem Transport auch nach Berücksichtigung möglicher Störfaktoren (Odds Ratio 1,068, 95% Konfidenzintervall [1,021 - 1,116]).

Die Komplikationsrate war im Allgemeinen niedrig, und es wurden keine schwerwiegenden Komplikationen oder Todesfälle während des Transports auf dem Luft- oder Landweg gemeldet. Obwohl in der Gruppe der landgebundenen Transporte häufiger Komplikationen beobachtet wurden, war der Unterschied in einer multivariaten Regressionsanalyse nicht unabhängig (Odds Ratio 0,278, 95% Konfidenzintervall [0,07-1,003]).

Schlussfolgerungen: In der vorliegenden Analyse war der luftgebundene Transport beim Sekundärtransport von Patient:innen mit Schlaganfall aufgrund eines Großgefäßverschlusses in den beobachteten regionalen Gegebenheiten schneller als der landgebundene Transport. Hier zeigte sich eine Abhängigkeit von der Distanz der jeweiligen Klinik. Die Rüstzeit, welche für diese Transportzeiten eine Rolle spielt, wurde nicht berücksichtigt. Sowohl der luft- als auch landgebundene Transport erscheinen sicher. In der Studienpopulation traten während des Transports keine schwerwiegenden Komplikationen auf.

W-505

An in silico-based network pharmacology approach for sub-acute stroke treatment

Rebecca Dorothee Szepanowski¹, Sebastian E. Vonhof¹, Sepideh Sadegh², Jan Baumbach², Harald Hhw Schmidt³, Christoph Kleinschnitz¹, Ana I Casas^{1,3}

¹University Medicine Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ²University of Hamburg, Institute of Computational Systems Biology, Hamburg, Deutschland; ³Maastricht University, Department of Pharmacology and Personalised Medicine, 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. In contrast, we here propose a novel *in silico*-based approach to specifically identify mechanistically related targets impaired after the ischemic event. Subsequently, by implementing a network pharmacology multi-target drug combination strategy, we aim for a supra-additive synergistic effect while also maximally reducing dosing and potentially associated side-effects.

Objective: Focusing on the proposed in silico-based approach, we here aim to assess the pleotropic 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 3, 7, or 14 after tMCAO, neuro-motor functioning was assessed together with primary read-outs focused on (i) neuronal survival, (ii) blood-brain barrier integrity, as well as (iii) neuroinflammatory patterns.

Results: In line with smaller infarct sizes, our NWPT approach lead to improved neuro-motor functioning until day 14 after stroke induction. RNA sequencing and subsequent gene set enrichment analysis revealed an upregulation of genes modulating synaptic plasticity, while inflammatory or angiogenic pathways were significantly downregulated. In line with these findings, histological assessment confirmed a reduced neuronal cell death, astrogliosis and microglia activation in the penumbra. NWPT treated animals also presented a stabilised blood-brain barrier, as shown by increased ZO-1 and Claudin 5 expression in cerebral microvessels, as well as reduced concentration of destabilising enzymes, i.e., MMPs and Osteopontin in the brain parenchyma. This blood-brain barrier stabilising effect was paralleled by a diminished abundance of infiltrated immune cells during the sub-acute phase after cerebral ischaemia and furthermore decreased concentration of pro-inflammatory cytokines such as TNF- α and GM-CSF in treated animals.

Conclusions: *In silico*-based disease module identification followed by a drug combination network pharmacology leads to potent neuroprotection, improved functional outcome as well as increased blood-brain barrier stability. Moreover, inflammatory signatures were drastically reduced in treated animals, accompanied by decreased immune cell infiltration into the brain parenchyma within the sub-acute stroke phase.

W-512

Rezidivierende transitorisch ischämische Attacken und konsekutiv eine Ischämie aufgrund erhöhter venöser Drainage im Sinne eines Steal-Phänomens bei einer Entwicklungsvenenanomalie (DVA)

Karolina Strakova¹, Hanne Franziska Mörwald¹, Elke Rump¹

¹Klinik Hietzing, Abteilung für Neurologie, Wien, Österreich

Hintergrund: Eine Entwicklungsvenenanomalie (DVA) ist die häufigste vaskuläre Anomalie des Gehirns. Sie stellt eine kongenitale Variation in der Gefäßbildung dar, die durch stark dilatierte, medusenhauptartig angeordnete Marklager-venen charakterisiert ist. Diese gruppieren sich um eine größere extraparenchymale Sammelvene, die das Blut in den duralen Sinus oder in das tiefe endymale Venensystem drainiert.

Die Gefäßstruktur einer DVA unterscheidet sich in der Regel nicht von normalen Venen, allerdings weisen mehrere histologische Untersuchungen auf verdickte und hyalinisierte Venenwände mit nur spärlich ausgebildeter glatter Muskulatur und wenigen elastischen Fasern hin. Es wurde vermutet, dass es zu diesen Veränderungen bei anhaltender venöser Hypertension kommt. Die meisten DVAs sind asymptomatisch und werden als Zufallsbefund bei Bildgebungen entdeckt. Gelegentlich beobachtete Symptome in Form von Krampfanfällen, fokalen neurologischen Defiziten oder Kopfschmerzen werden auf einen gestörten venösen Abfluss zurückgeführt. Mehrere Pathomechanismen der symptomatischen DVAs wurden beschrieben: mechanische, wie Hydrozephalus obstruktivus und Nervenkompressions Syndrome, sowie flussbedingte, wie venöse Infarkzierungen nach Thrombose der Sammelvene, Einblutung in dem Infarktareal und Einblutung, die durch ein assoziiertes Kavernom bedingt ist.

In einzelnen Fällen wurde der Verdacht auf ein Steal-Phänomen bei erhöhter venöser Drainage gestellt. Unter einem Steal-Phänomen versteht man einen schnellen Abtransport des Blutes, der paradoxerweise zu einer Hypoperfusion in bestimmten Regionen führt.

Ziele: Dieser Fallbericht zielt darauf ab, die Faktoren zu beschreiben, die zu einer erhöhten venösen Drainage durch die DVA führen und vorübergehend den venösen Fluss verändern.

Fragestellung: Welche Faktoren führen zu einer Veränderung der Drainagekapazität einer DVA, und welche Auswirkungen hat dies auf den zerebralen Blutfluss?

Methoden: Wir präsentieren den Fall einer Patientin mit rezidivierender passagerer Rechtshalbsseitensymptomatik in Assoziation mit einer DVA, illustriert durch klinische und bildgebende Befunde.

Ergebnisse: Wir diskutieren, dass bestimmte Faktoren, wie eine hypertensive Entgleisung, zu einer erhöhten Drainage durch die DVA führen und somit ein intrazerebrales Steal-Phänomen in der Umgebung verursachen können. Es wurden mehrere Hypothesen über die Pathomechanismen aufgestellt, wie eine hypertensive Entgleisung zu einer erhöhten Drainage durch die DVA führen kann:

1. Kompensatorische Volumenregulation: z. B. durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, das unter anderem zur Volumenexpansion führt und nachfolgend eine erhöhte venöse Drainage verursacht.
2. Endotheliale Dysfunktion: Anhaltend hohe Blutdruckbelastungen können zu Schäden an den Endothelzellen der Blutgefäße führen. Als Folge davon kann es zur Freisetzung von Vasodilatoren kommen.
3. Erhöhung des hydrostatischen Drucks in den Kapillaren: In Folge kommt es zum forcierten Flüssigkeitsaustausch vom vaskulären Raum in das Interstitium und schließlich rasch in das venöse System, wodurch die Zeit für den Sauerstoffaustausch zwischen Blut und Gehirngewebe verkürzt wird.
4. Wandbeschaffenheit: Bei anhaltender venöser Hypertension kommt es zu pathologischen Veränderungen in der Gefäßwand, die das Gefäß für hämodynamische Veränderungen anfällig machen.
5. Störung der zerebrovaskulären Autoregulation durch anhaltende Hypertension.

Wir gehen von einem Zusammenspiel der oben aufgeführten Faktoren in dem von uns aufgeführten Fall aus.

Schlussfolgerungen: Ein intrazerebrales Steal-Phänomen, assoziiert mit einer DVA sowie seine Triggerfaktoren, sollte bei PatientInnen mit rezidivierenden transitorischen ischämischen Attacken in Betracht gezogen werden.

Zusammenhang von Lipopolysaccharid-Bindeprotein (LBP) Serumkonzentrationen mit Pneumonie und Dysphagie nach Thrombektomie bei ischämischem Hirninfarkt

Kimberly Koerbel¹, Franziska Lieschke², Tim Hestermann², Sven König³, Srirama Lapa⁴, Elke Hattingen⁵, Christian Grefkes-Hermann¹, Christian Förch⁶, Sebastian Luger⁶

¹Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt, Deutschland; ²Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ³Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Neurologie, Abteilung Logopädie, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Neuroradiologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁶RKH Klinikum Ludwigsburg, Klinik für Neurologie, Ludwigsburg, Deutschland

Hintergrund: LBP (Lipopolysaccharid-Bindeprotein) ist als Akute-Phase-Protein beteiligt an der Antwort auf bakterielle Lipopolysaccharide und gilt deshalb als vielversprechender Laborparameter für Inflammation und das Auftreten von bakteriellen Infektionen. Nach ischämischem Hirninfarkt steigen die Konzentrationen des Proteins im Serum an und korrelieren mit dem Outcome (Mengel et al. 2019, Hakoupian et al. 2021). Aspirationsbedingte Pneumonien stellen eine häufige und prognoserelevante Komplikation nach Schlaganfällen dar. Das Risiko hierfür steigt mit dem Schweregrad von schlaganfallbedingten, neurogenen Dysphagien. Auch ein Zusammenhang von LBP mit dem Auftreten von Pneumonien nach Schlaganfall ist beschrieben (Hoffmann et al. 2017).

Ziele: Evaluation des Zusammenhanges der LBP-Serumkonzentration mit dem klinischen Langzeit-Outcome, dem Auftreten bzw. Schweregrad einer neurogenen Dysphagie und dem Auftreten einer Pneumonie in einer Kohorte von Patienten mit akutem Hirninfarkt und erfolgter Thrombektomie.

Fragestellung: Kann ein erhöhter LBP-Wert im Serum prä- bzw. postinterventionell nach erfolgter Thrombektomie aspirationsbedingte Pneumonien mit nachteiligem Einfluss auf den klinischen Verlauf voraussagen?

Methoden: In die prospektive Biomarkerstudie wurden Patienten mit akutem ischämischen Hirninfarkt und Thrombektomie eines Großgefäßverschlusses eingeschlossen. Die Serumproben wurden bei Aufnahme und ca. 48 Stunden nach Thrombektomie abgenommen und die LBP-Konzentration mittels eines kommerziell verfügbaren Chemilumineszenz Immuno Assay (CLIA, Roche Diagnostik Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Das klinische Langzeit-Outcome wurde anhand der modified Rankin Scale (mRS) in einem telefonischen Follow-up nach 3 Monaten erhoben. Die logopädische Graduierung der Dysphagie erfolgte bei Patienten ohne Vigilanzminderung mittels Fiberendoskopischer Evaluation des Schluckaktes (FEES) und Bestimmung der Dysphagiescores Fiberoptic Endoscopic Dysphagia Severity Scale (FEDSS) und Functional Oral Intake Scale (FOIS).

Ergebnisse: Von 194 eingeschlossenen Patienten waren 58% männlich und durchschnittlich 69,5 Jahre ($\pm 13,4$) alt. 170 Patienten (88%) hatten einen Großgefäßverschluss der vorderen Zirkulation, am häufigsten im M1-Segment (22% rechts, 19% links). Die LBP-Konzentrationen vor der Intervention ($n=56$) lagen bei durchschnittlich $8,0 \mu\text{g/ml}$ ($\pm 4,67$) und stiegen nach 48 h ($n=192$) auf durchschnittlich $16,88 \mu\text{g/ml}$ ($\pm 7,43$) an. Der postinterventionelle LBP-Wert korrelierte signifikant mit dem mRS nach 3 Monaten ($p<0,001$) (Abb.1) und dem NIHSS bei Entlassung ($p<0,001$), während der präinterventionelle Wert keine signifikante Korrelation zeigte. Weiterhin korrelierte LBP nach 48 Stunden mit dem Auftreten einer Pneumonie ($p<0,001$) und einer Dysphagie ($p=0,0068$) (Abb.2) sowie dem FEDSS Score ($p=0,0094$) (Abb.3). In einer multivariaten logistischen Regressionsanalyse waren Alter, Infarktvolume, CRP und Dysphagie signifikant unabhängige prädiktive Faktoren für ein schlechtes Outcome ($\text{mRS} \geq 2$), LBP blieb nur in der univariaten Regression signifikant.

Schlussfolgerungen: Bei Patienten nach erfolgter Thrombektomie handelt es sich um ein Hoch-Risiko-Kollektiv für neurogene Dysphagien mit Aspirationsgefahr. In dieser Patientenkohorte zeigen erhöhte LBP-Serumkonzentrationen 48h nach Intervention ein deutlich erhöhtes Risiko für aspirationsbedingte Pneumonien mit negativem Einfluss auf das klinische Outcome an. LBP könnte daher ein hilfreicher zusätzlicher Marker auf der Stroke-Unit sein, um bakterielle Infektionskomplikationen nach schweren Schlaganfällen rascher zu erkennen und konsequenter und zielgerichteter antibiotisch zu therapieren.

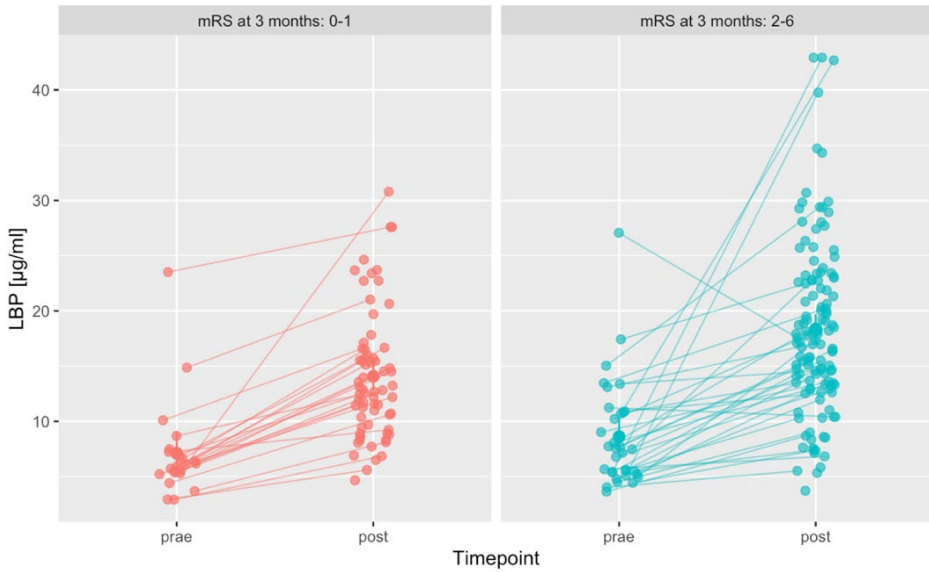


Abbildung 1: Verlauf der LBP-Werte prä- und postinterventionell aufgeteilt für gutes (mRS 0-1) und schlechtes Outcome (mRS ≥ 2).

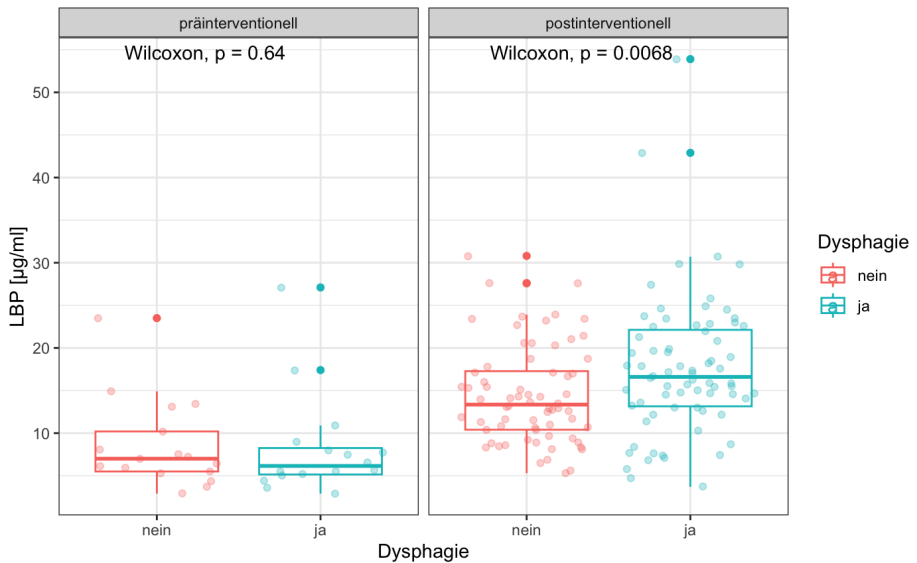


Abbildung 2: Korrelation der LBP-Werte prä- und postinterventionell mit dem Vorliegen einer Dysphagie.

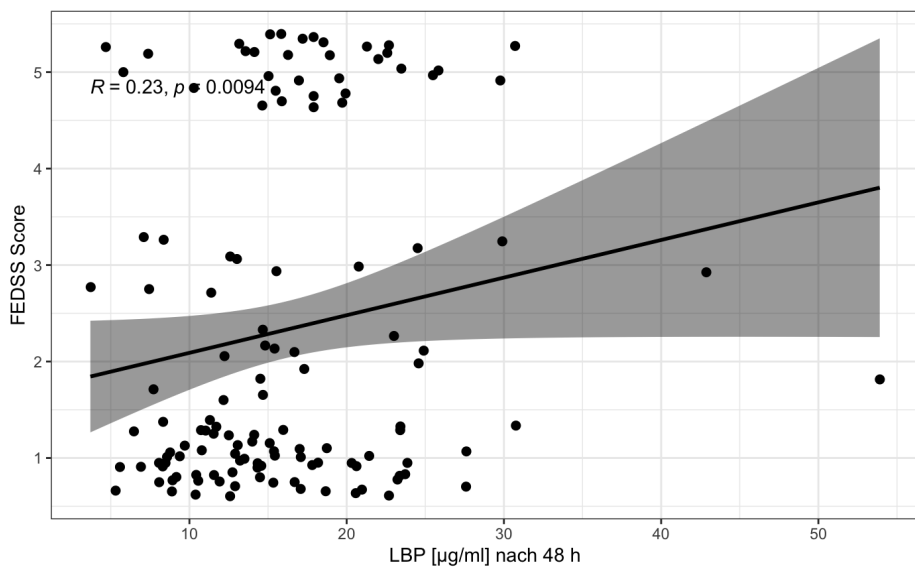


Abbildung 3: Streudiagramm mit Regressionsgerade für die Korrelation der LBP-Konzentrationen postinterventionell mit dem FEDSS Score

W-523

Klinische Relevanz der transthorakalen und transösophagealen Echokardiographie nach retinalem Arterienverschluss und ischämischer Optikusneuropathie - eine retrospektive Kohortenstudie

Christine Vogl¹, Christoph Vollmuth¹, Martin Nentwich², Caroline Morbach³, Karl Georg Häusler¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik, Würzburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Würzburg, Augenklinik, Würzburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik I, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Nach ischämischem Schlaganfall (IS) oder transitorisch ischämischer Attacke (TIA) ist im Kontext der ätiologischen Einordnung die transthorakale (TTE) und transösophageale Echokardiographie (TEE) als Goldstandard der kardialen Bildgebung anzusehen. Bei Patient:innen mit retinalem Arterien(ast)verschluss (RAV) oder einer anterioren/posterioren ischämischen Optikusneuropathie (AION/PION) ist die Häufigkeit pathologischer Echokardiographiebefunde und deren Relevanz für die medikamentöse Prävention hingegen weitgehend unbekannt.

Fragstellung: Wie häufig finden sich pathologische Echokardiographiebefunde bei RAV und AION/PION im Vergleich zu IS/TIA und wie häufig haben diese eine therapeutische Konsequenz?

Methoden: Retrospektive, monozentrische Analyse aller Patient:innen mit RAV oder AION/PION, die in den Jahren 2015-2019 in der Augenklinik des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) stationär behandelt wurden und eine Echokardiographie erhielten. Als Vergleichsgruppe dienten auf der Stroke Unit des UKW stationär behandelte Patient:innen mit IS/TIA desselben Zeitraums. Die Identifikation der Patient:innen erfolgte mittels des am UKW etablierten Data Warehouse PaDaWan. Die echokardiographischen Befunde wurden eingeteilt in sichere (Thrombus im linken Herzen oder der echokardiographisch einsehbaren Aorta, Endokarditis) und mögliche kardiale Emboliequellen (ulzerierter Aortenplaque, persistierendes Foramen ovale, spontaner Echokонтast im linken Atrium, kardialer Tumor, Vorhofseptum-Pouch). Die Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme und bei Entlassung wurde erfasst.

Ergebnisse: Eine Echokardiographie wurde bei 2410 IS/TIA (56% Männer, 71±14 Jahre, TTE 86%/TEE 54%), 351 AION/PION (57% Männer, 68±12 Jahre, TTE 99%/TEE 23%) und 136 RAV-Patient:innen (64% Männer, 71±13 Jahre, TTE 99%/TEE 49%) durchgeführt. Eine TTE wurde häufiger bei RAV oder AION/PION als bei Schlaganfallpatient:innen durchgeführt ($p<0,001$), eine TEE erhielten Patient:innen mit RAV und AION/PION hingegen seltener als Schlaganfallpatient:innen ($p<0,001$). Eine sichere kardiale Emboliequelle fand sich in vergleichbarer Häufigkeit nach RAV (2%), nach AION/PION (1%) und nach IS/TIA (2%) ($p=0,6$). Eine mögliche kardiale Emboliequelle fand sich häufiger nach IS/TIA (25%) als nach RAV (15%) oder AION/PION (9%) ($p<0,001$).

Wurde eine TEE-Untersuchung durchgeführt, betrug die number needed to screen (NNS) für den Beginn einer oralen Antikoagulation bei Patient:innen ohne bekanntes Vorhofflimmern nach RAV 67, nach AION/PION 26 und nach IS/TIA 15. Wurde ausschließlich eine TTE durchgeführt, betrug die NNS bei IS/TIA 160.

Schlussfolgerungen: Eine sichere kardiale Emboliequelle fand sich gleich häufig zwischen den Gruppen (RAV, AION/PION, IS/TIA), mögliche kardiale Emboliequellen fanden sich hingegen signifikant häufiger nach IS/TIA als nach RAV und AION/PION. In Hinblick auf die beobachtete NNS für den Beginn einer oralen Antikoagulation erscheint es notwendig, Prädiktoren einer sicheren/möglichen kardialen Emboliequelle zu identifizieren, um eine bestmögliche Vorauswahl von Patient:innen zu finden, die sich stationär einer Echokardiographie unterziehen sollten.

W-527

Aspiration vs. stent retriever thrombectomy in basilar artery occlusion. A propensity score-matched analysis of the German Stroke registry

Johannes Wischmann¹, Hanna Zimmermann², Linus Keidel¹, Thomas Liebig³, Christian H. Nolte^{4,5,6,7}, Lars Kellert¹

¹Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich, Department of Neurology, Munich, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich, Department of Neuroradiology, Munich, Deutschland; ³Ludwig-Maximilians-University (LMU) Munich, Department for Neuroradiology, Munich, Deutschland; ⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin, Department of Neurology, Berlin, Deutschland; ⁵Charité - Universitätsmedizin Berlin, Center for Stroke Research Berlin (CSB), Berlin, Deutschland; ⁶Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin Institute of Health (BIH) at Charité, Berlin, Deutschland; ⁷Partner Site, German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Berlin, Deutschland

Background and objectives: Endovascular treatment has become the standard care for acute basilar artery occlusion (BAO). Uncertainty persists regarding the optimal thrombectomy technique. We compared aspiration thrombectomy with stent retriever thrombectomy in BAO patients in a multi-center real-world patient population.

Methods: We analyzed data from the German Stroke Registry-Endovascular Treatment (GSR-ET). Patients with isolated BAO who underwent either aspiration or stent retriever thrombectomy were compared including propensity score matching (PSM).

The primary outcome measure was the modified Rankin Scale (mRS) shift analysis at 90 days.

Secondary outcomes included symptomatic intracranial hemorrhage (sICH), procedure complications and metrics.

Results: Out of 13,082 patients in the GSR-ET, 387 patients (mean age 72.0 ± 13.1 years; 45.0% female) fulfilled inclusion criteria. Thrombectomy technique was aspiration in 195 (50.4%) and stent retriever in 192 (49.6%) patients. Functional outcome did not differ between groups, neither before (common Odds Ratio [cOR] 0.94; 95% Confidence interval [CI] 0.64-1.38) nor after PSM (cOR 1.37; 95% CI 0.90-2.09).

There was no significant difference in sICH (2.6 vs. 5.5%; $p=0.231$; OR 0.46; 95% CI 0.14-1.47) but aspiration thrombectomy demonstrated less procedure related complications (4.6% vs. 12.5%; $p=0.017$), a shorter procedure duration (24 vs. 48 minutes; $p<0.001$) and higher first pass recanalization rates (75.1% vs. 44.8%; $p<0.001$).

Conclusions: In this study both aspiration and stent retriever thrombectomy showed equal efficacy in terms of functional outcome in BAO patients. However, procedure complications and metrics may favor aspiration over stent retriever thrombectomy.

W-531

Vergleich des funktionellen Outcomes nach ischämischen Schlaganfall vs. Intrazerebraler Blutung bei gleicher Läsionsgröße und -lokalisation

Stefanie Balk¹, Teresa Siller², Maximilian Sprügel¹, Kathrin Kölbl¹, Stefan Hock³, Daniel Heinze³, Tobias Engelhorn³, Bernd Kallmünzer¹, Stefan Schwab¹, Joji B. Kuramatsu¹, Jochen Sembill¹

¹Uniklinik Erlangen, Neurologie, Erlangen, Deutschland; ²Inselspital Bern, Neurologie, Bern, Schweiz; ³Uniklinik Erlangen, Neuroradiologie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Obwohl nach einem hämorrhagischen Schlaganfall im Vergleich zu einem ischämischen Schlaganfall in der Regel schwerere funktionelle Beeinträchtigungen beobachtet werden, ist unklar, ob die eigentliche Parenchymläsion zu unterschiedlich schweren Hirnschädigungen und damit unterschiedlichem funktionellen Outcome führt.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es zu untersuchen, ob sich das funktionelle Outcome nach 3 Monaten von Patienten mit einem vergleichbar großen und vergleichbar lokalisierten ischämischen Schlaganfall vs. Intrazerebraler Blutung (ICB) unterscheidet.

Fragestellung: Unterscheidet sich bei gleicher Läsionsgröße und -lokalisation das funktionelle Outcome nach 3 Monaten von Patienten mit ischämischen Schlaganfall im Vergleich zu Patienten mit ICB.

Methoden: Wir führten die Daten zweier Kohortenstudien des Universitätsklinikums Erlangen zusammen: Die longitudinale Kohortenstudie zur Versorgung von ICB (UKER-ICH, 2006-2015) und ein retrospektives Register von Patienten mit akutem ischämischen Schlaganfall, die mit IV-Thrombolyse oder Thrombektomie behandelt wurden (2011-2015). Eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten mit hämorrhagischem oder ischämischem Schlaganfall, deren Läsion im Stromgebiet der A. cerebri media lag. Patienten mit multiplen Schlaganfallläsionen, sekundären Einblutungen, Ventrikeleinbruch oder Hämatomexpansion oder nach neurochirurgischen Eingriffen wurden ausgeschlossen.

Wir führten ein Propensity-Score-Matching durch, um ausgewogene Kohorten von Patienten mit ischämischen Schlaganfall und ICB hinsichtlich der demografischen Charakteristika sowie der volumetrisch bewerteten Läsionsgröße und der betroffenen Lokalisation gemäß den Regionen des Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) zu erhalten. Es erfolgte ein Vergleich des funktionellen Outcomes gemessen an der modified Rankin Skala (mRS) nach 3 Monaten zwischen den gematchten Kohorten und zwischen Subgruppen mittels ordinaler Shift-Analyse.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt 131 Patienten mit ICB und 173 Patienten mit ischämischen Schlaganfall eingeschlossen. Nach Matching der Kohorten anhand des Geschlechts, des Vorzustands, des Läsionsvolumens und der spezifischen Lokalisation der Läsionen verblieben noch 194 Patienten, 97 mit ICB und 97 mit ischämischen Schlaganfall.

Es zeigte sich eine Verschiebung der mRS-Verteilung hin zu einem besseren funktionellen Ergebnis zugunsten von Patienten mit ischämischen Schlaganfall gegenüber ICB (Odds Ratio [OR] 1,69, 95% Konfidenzintervall [CI] 1,02-2,79, $p=0,04$). Die Ergebnisse waren ausgeprägter in den Untergruppen der jüngeren Patienten (Alter <75 Jahre, OR: 3,23, 95%CI 1,58-6,59, $p<0,01$) und der Patienten mit kleineren Läsionsvolumina (<15mL, OR 4,48, 95%CI 1,85-10,89, $p<0,01$).

Schlussfolgerungen: Bei gleicher Läsionsgröße und -lokalisation haben Patienten mit hämorrhagischem Schlaganfall ein schlechteres funktionelles 3-Monats-Outcome als Patienten mit ischämischem Schlaganfall. Dies scheint insbesondere bei jüngeren Patienten und bei Patienten mit kleineren Schlaganfallläsionen der Fall zu sein.

W-540

Pharmacological inhibition of plasma kallikrein stabilizes the blood-brain barrier and promotes regeneration after ischemic stroke

Steffen Haupteltshofer¹, Friederike Langhauser¹, Ana I Casas^{1,2}, Christoph Kleinschnitz¹

¹University Hospital Essen, Hufelandstr. 55, 45147 Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ²Maastricht University, Minderbroedersberg 4-6, 6211 LK, Department of Pharmacology & Personalized Medicine, MeHNS, Maastricht, Netherlands

Background: Plasma kallikrein (PK) a mediator within the kallikrein-kinin system (KKS) has a decisive influence on the pathogenesis of ischemic stroke. PK promotes the coagulation and inflammatory response, a process known as thrombo-inflammation. Pharmacological blockade of PK in experimental stroke led to reduced thrombus formation and a significantly attenuated inflammatory response in the acute phase. This resulted in significantly smaller infarcts and better neurological outcome.

Objectives: We hypothesized that prolonged PK activation determines severity of thrombo-inflammation and is capable of aggravating long-term outcome after ischemic stroke.

Methods: Ischemic stroke was induced in wild-type mice using transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) for 60 minutes. On day 3 after stroke induction, animals with comparable infarct sizes and similar neurological deficits remained in the experiment. At this point, the infarct is fully mature.

To investigate the influence of PK on regeneration after stroke, a group of mice was treated with PK antibodies (i.v.: day 3+4: 400 µg/kg; day 5-7: 200 µg/kg) of or respective IgG control. On day 3 and day 7, brains were analyzed for thrombosis, blood-brain barrier (BBB) disruption and immune cell infiltration by histology and flow cytometry. Additionally, anti-PK treated mice were assessed for sensory and motor deficits.

Results: On day 7 after tMCAO, numerous thrombi in the microcirculation and a persistent population of infiltrated immune cells were detected in the brains. Histological analyses showed increased BBB disruption due to the degradation of tight junction proteins and increased permeability in control mice.

Treatment with PK antibodies from day 3 onwards led to significantly smaller infarct volumes, less edema formation, reduction in microthrombi and stabilization of the BBB. The vascular improvement was associated with an increased abundance of angiogenic marker while inflammatory cytokines were decreased. PK inhibition reduced thrombo-inflammation and translated into a permanent significant improvement in sensorimotor function after one week compared to untreated mice.

Conclusions: Pharmacologic inhibition of PK in the subacute phase of ischemic stroke reduces long-lasting thrombo-inflammatory processes, promotes vascular regeneration and thereby improves functional recovery. Thus, blockade of PK in the subacute phase could be a promising therapeutic option for ischemic stroke treatment.

W-585

Stroke lesion volume is associated with atrial fibrillation detected after stroke (AFDAS) - Tracing neurogenic AFDAS

Laura Reimann^{1,2}, Oskar Richter¹, Simone Lieschke^{1,2}, Helena Stengl^{1,2,3}, Simon Hellwig^{1,2,3}, Kersten Villringer², Matthias Endres^{1,2,3,4,5,6}, Christian H. Nolte^{1,2,3,4}, Jan F. Scheitz^{1,2,3,4}, Markus Klammer^{1,2,6}

¹Klinik für Neurologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ²Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB), Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ³Berlin Institute of Health (BIH) at Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), Berlin, Deutschland; ⁵Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Berlin, Deutschland; ⁶Excellence Cluster NeuroCure, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Background: Atrial Fibrillation Detected After Stroke (AFDAS) is considered to be influenced by cardiogenic and neurogenic factors. While cardiac risk factors for AFDAS are well-characterized, knowledge about neurogenic risk factors remains limited.

Objectives: We aimed at characterizing neurogenic risk factors for AFDAS by analyzing diffusion-weighted imaging (DWI) from patients with AFDAS, comparing them to patients without atrial fibrillation (no AF) and known AF (KAF).

Question: We hypothesized that a larger stroke lesion volume is associated with diagnosis of AFDAS. More specifically, we aimed at testing if patients in the highest quartile of stroke lesion volume are at increased risk of AFDAS compared to the lowest quartile.

Methods: We retrospectively analyzed ischemic stroke patients consecutively admitted to a university hospital between 10/20 and 01/23 with MRI imaging-confirmed stroke. We categorized patients as no AF, KAF or AFDAS at discharge. Stroke lesion volume was manually determined on MRI using MRICron. Associations were tested using a multivariate logistic regression model.

Results: We analyzed 1425 patients (median age 78, 47.2% female, median NIHSS 3, median hospital stay 5 days, median volume 0.9 ml). Of these, 138 were categorized as AFDAS (9.7 %), 273 as KAF (19.1%) and 1014 had no AF at discharge (71.1%). AFDAS patients showed a significantly larger stroke lesion volume (median 5.3 ml [IQR 1.0-22.0]) compared to no AF and KAF patients (median 0.7 ml [0.2-4.4] and 1.5 ml [0.2-8.8], respectively, both $p < 0.001$). Lesion volume was independently associated with AFDAS compared to no AF (aOR 1.4, 95%CI 1.2-1.5, per log ml) and KAF (aOR 1.3, 95%CI 1.2-1.4, per log ml). Patients in the highest quartile of stroke lesion volume (> 6.5 ml) were significantly more likely to be diagnosed with AFDAS at discharge compared to the lowest quartile (< 0.22 ml, 57.6 % vs. 17.7 %, aOR 4.2, 95%CI 2.2-8.4).

This association remained stable when including only patients with AFDAS diagnosed during prolonged cardiac monitoring ($n = 81$, median 5.3 ml, aOR 1.4, 95%CI 1.2-1.6) and when restricting KAF to only include patients without oral anticoagulation ($n = 77$, median 1.26 ml, aOR 1.3, 95%CI 1.0-1.4). The association also remained stable, when including only patients with > 48 hours of post-stroke cardiac monitoring (aOR 1.4, 95%CI 1.2-1.6).

Conclusions: Larger stroke lesions were independently associated with AFDAS diagnosis during index stroke hospitalization. Patients in the highest volume quartile displayed a fourfold increased risk of AFDAS. These findings highlight the tight heart-brain relationship and support further exploration of stroke characteristics to comprehensively grasp AFDAS pathogenesis.

Three-dimensional simulation of cerebral blood flow velocities as a new approach for individualized stroke prevention and treatment

Johanna Rosemarie Leyhe¹, Aria Alimi², Carla Marie Reinecke-Lüthge¹, Sasan Kheirandish³, Artjom Avakian², Ilko Maier¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ²ELPIS Simulation GmbH, Hann. Münden, Deutschland; ³ELPIS Simulation GmbH, Göttingen, Deutschland

Background: 3D-simulations of cerebral blood flow is a promising tool to prevent cerebral hypoperfusion and individualize treatment decisions in patients with large artery atherosclerosis of brain supplying arteries at risk for ischemic stroke.

Objectives: Aim of the study is to validate 3D-simulations of cerebral blood flow derived by an innovative software including reconstructions of CT-angiographies (CTA), physiological parameters as well as blood flow velocities of the extracranial brain supplying arteries (internal carotid arteries (ICA) and vertebral arteries (VA)) by comparing the simulated peak flow velocities (PSVs) of the intracranial arteries with results of transcranial, neurovascular ultrasound (nvUS) measurements.

Question: Do simulated PSVs significantly correlate with nvUS-derived PSVs?

Methods: In this study patients with a full workup including CTA and nvUS of extra- and intracranial arteries were included. All patients were free of relevant large artery atherosclerosis. 3D-models were created using standard CTA with 0.75 mm slice thickness. nvUS had to be available with sufficient quality of doppler spectra of the ICA, medial-, anterior- and posterior cerebral arteries as well as VA and the basilar artery. The simulated and nvUS-based PSVs were compared using t-tests and Pearson correlations.

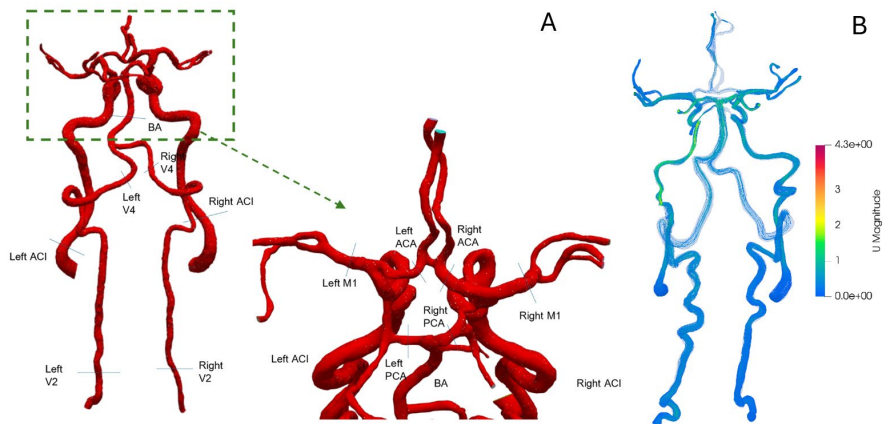


Figure 1. A, representative reconstruction of extracranial- and intracranial brain supplying arteries derived by CT-angiography. B, representative model of blood flow simulation in a patient with a hypoplasia of the left internal carotid artery with a compensatory increase in blood flow velocities

Results: 3D-models and simulations of the intracranial arterial blood flow velocities were created using data from 25 patients. Figure 1 shows a representative reconstruction and simulation of the segmented arteries. Blood flow of the MCA, ACA, PCA, VA in its V4 segments and BA were simulated using blood pressure at the time of nvUS examination and nvUS-measurements of the distal ICA and VAs in their V2 segments. Mean difference between simulated and US-derived

peak systolic velocities were 3.5 cm/s for the MCA, 2 cm/s for the ACA, 1.3 cm/s for the PCA, 11 cm/s for the BA and 3 cm/s for the V4 segments. We found a significant correlation between PSVs of the MCAs (right: $r=0.588$, $p=0.002$, left: 0.797 , $p<0.001$), the ACAs (right: $r=0.654$, $p<0.001$, left: $r=0.534$, $p=0.006$), the PCAs (right: $r=0.455$, $p=0.022$, left: $r=0.696$, $p<0.001$), the BA ($r=0.786$, $p<0.001$) and the V4 segments (right: $r=0.866$, $p<0.001$, left: $r=0.910$, $p<0.001$).

Conclusions: We found significant correlations between nvUS-derived and simulated PSVs of the three major intracranial cerebral arteries. Simulation and modulation of cerebral perfusion might be a promising tool to individualize blood pressure goals and to guide the decision for invasive reperfusion strategies (e.g. carotid endarterectomy) based on vessel anatomy and physiological parameters.

W-596

Optic nerve sheath diameter does not correlate with intracranial pressure in patients with intracerebral hemorrhage

Mario Trappe¹, Fabian Kück¹, Ilko Maier¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Background: Multiple studies demonstrated the association between transorbital ultrasound (toUS) measurements of the optic nerve sheath diameter (ONSD) and increased intracranial pressure (ICP) in patients with intracerebral hemorrhage (ICH). However, measurement techniques and cut-off values vary widely across the studies casting doubt on the utility of the technique.

Objectives: Aim of the study is to determine the optimal measurement technique and to investigate longitudinal changes of ONSD in patients ICH.

Question: Is there a significant correlation between repeated, longitudinal ONSD- and ICP-measurements in patients with ICH?

Methods: In this monocenter, prospective, longitudinal study, we performed serial toUS in patients with ICH being treated on two neurointensive care units receiving invasive ICP-monitoring. We measured the left and right diameter of the optic nerve (ON), the ONSD from the inner- (irONSD) and outer reflex of the dura mater (orONSD) 3 mm behind the optic disc after insertion of invasive ICP-monitoring once daily for at least 4 consecutive days (see Fig. 1). Measurements were corrected for age, sex, paCO₂ and PEEP. We fitted linear mixed-effects models for the various diameters with a random intercept for each patient and an autoregressive correlation structure to analyze the association between the diameters and the ICP.

Results: Fifty-five patients with a median of 6 (IQR, 4-7) consecutive toUS-examinations resulting into 660 ON and ONSD measurements, respectively, were included. Mean age was 60.2 ± 16.3 ($\pm$ SD) years and 28 (52.8%) were male. With a median ICP of 9.50 (ICR, 2-93) mmHg, the mean diameter of the ON was 3.13 ± 0.36 , of the irONSD 5.53 ± 0.49 and orONSD 6.68 ± 0.57 mm. Among the whole cohort, there was no difference of the ON/ONSD diameters in ICP patients with <15, 15-20, 20-25 and >25 mmHg. In linear mixed-effects models, there was only a weak association between orONSD diameters and ICP (β 0.008, CI95% 0.001-0.015, $p=0.027$). The change in ON/ONSD was not associated with the change in ICP nor predicted significant ICP peaks ($p=n.s.$).

Conclusions: Our data indicates that ON/ONSD measurements are not a reliable marker to determine or to predict increased ICP in ICH-patients.

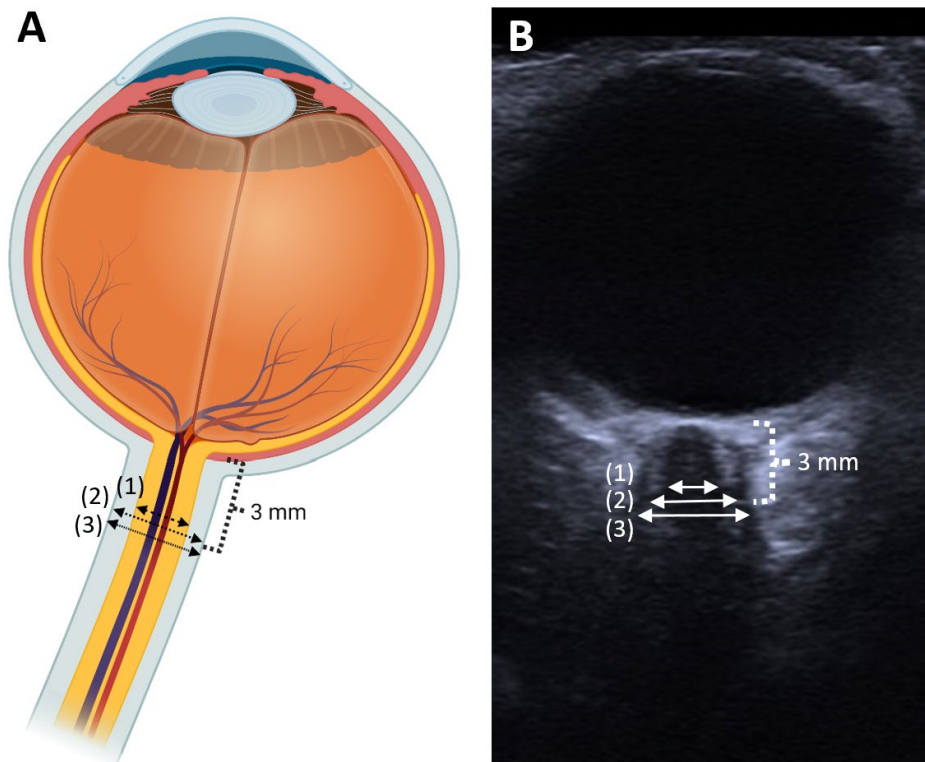


Figure 1.

A: Schematic representation of measurement localizations of the optic nerve diameter (1) and optic nerve sheath diameter from the inner- (2) and outer reflex of the dura mater (3);

B: Representative transorbital ultrasound image with measurement localizations (1)-(3).

W-611

Neurogenic pulmonary edema in a woman with basilar thrombosis: A case report

Karoline Steinmetz¹, Moritz Schmidbauer¹, Ken Möhwald¹, Anne Nack¹, David Fischer², Konstantinos Dimitriadis¹, Lars Kellert¹, Matthias Klein^{1,3}

¹Neurologische Klinik der LMU, München, Deutschland; ²Institut für Neuroradiologie der LMU, München, Deutschland;

³Zentrale Notaufnahme der LMU, München, Deutschland

Neurogenic pulmonary edema is a rare condition, which can occur in patients suffering from acute CNS insults of various kinds. Pathophysiologically, it is assumed, that a CNS-induced increase in serum catecholamines leads to cardiopulmonary dysfunction finally resulting in pulmonary edema. Here, we report the illustrative case of a 35-year-old woman, who presented to us with this condition in the context of an acute basilar artery occlusion.

A 35-year-old woman was admitted to our emergency department with an acute onset of nausea, decreased consciousness and left-sided hemiparesis.

In her previous medical history, she was diagnosed with an antiphospholipid syndrome. Anticoagulation has not yet been initiated.

Cranial CT angiography showed complete mid-basilar artery occlusion without evidence of infarction on CT. The CT chest showed extended bipulmonary ground-glass like opacification. TTE and ECG were unremarkable.

She received systemic intravenous thrombolysis and subsequent endovascular recanalization (mTICI 3). Based on the pulmonary findings, an anti-infective therapy was initiated. The patient was successfully extubated on the same day.

Subsequent MRI showed cerebellar infarctions in the supply area of the SCA and PICA as well as in the area of the PCA causing periventricular white matter lesions on both sides.

Her pulmonary changes regressed rapidly in imaging after successful treatment of basilar artery thrombosis (on day 0), so that we revised the initial suspicion of atypical pneumonia and diagnosed a NPE.

On day 2, we therefore discontinued the antibiotic treatment. She still had no clinical or laboratory significant evidence of an infection. Testing for respiratory pathogens, was negative.

Further X-rays (day 5 and 8) of the chest showed a significant reduction in edema.

Pulmonary function testing on day 14 showed mild restriction and slightly restricted diffusion with no obstruction (GOLD 0). Subjectively there were no respiratory symptoms over the entire period.

The patient was discharged home after 15 days without residual neurological deficits.

In our patient, the diagnosis of NPE rested on the very rapid remission of her pulmonary changes on day 2 upon successful basilar artery recanalization after these changes initially had been thought to be atypical infiltrates. Previous authors have identified certain brain areas that when damaged are related to the development of an NPE. Among them are medullary regions such as area A1 and A5 which consist of catecholaminergic neurons projecting to the hypothalamus and are involved in the regulation of sympathetic efferents to the spinal cord. Two further important regions are the nucleus of the solitary tract and the area postrema, which play an important role in respiratory regulation.

In conclusion, we suggest that in addition to ICP elevations, pressure-independent other damage to neurons involved in sympathetic and respiratory regulation may also play a significant role in the development of NPE.

Spastik nach Schlaganfall - eine Versorgungslücke und Möglichkeiten zur Versorgung durch die Spastik App

Friedemann Müller¹, Martina Steinböck¹, Rita Hess², Siegfried Jedamzik³

¹Schön Klinik Bad Aibling, Neurologie, Bad Aibling, Deutschland; ²Bayerische TelemedAllianz, Baar-Ebenhausen, Deutschland;

³Bayerische TelemedAllianz, Baar-Ebenhausen

Hintergrund: Mindestens 20% der Schlaganfallpatienten entwickeln eine post-stroke spasticity (PSS) mit relevanter Behinderung. Diese Entwicklung zeigt sich meist erst nach Behandlung auf einer stroke unit und setzt sich noch über Monate und oft auch noch nach Entlassung aus einer Schlaganfall-Rehabilitation fort. Die aktuelle S2k-Leitlinie empfiehlt die Behandlung mit BoTx A und Physiotherapie. Zahlreiche Untersuchungen aus Abrechnungsdaten der GKV (z. B. Katzenmeyer 2023, Rakers 2023) bestätigen eine massive Unterversorgung der Betroffenen. Gründe sind unzureichendes Bewusstsein bei den Ärztinnen und Ärzten, mangelnde Behandlungskapazitäten, mangelnde Informationsübermittlung im Entlassungsmanagement sowie ungenügende Abstimmung zwischen Patienten, Physiotherapeuten und Ärzten in der weiteren Betreuung (Lee 2023).

Ziele: Um die Erfassung und Betreuung der Betroffenen im Krankheitsverlauf zu verbessern und das Entstehen von Kontrakturen zu verhindern, müssen einfache Screeninginstrumente entwickelt und auf breiter Basis eingesetzt werden. Risikopatienten zeichnen sich insbesondere durch eine deutliche Parese aus, wobei die zunehmende Tonuserhöhung für Laien oft schwer abgrenzbar ist. In Zusammenarbeit zwischen Neurologen, Therapeuten und der Bayerischen TelemedAllianz haben wir eine frei zugängliche App entwickelt, die auf der Basis von kurzen videoclips Beispiele für spastische Bewegungsstörungen zeigt (z. B. Widerstand gegen Dehnung, Kniebeugung beim Aufstehen, Krallenbildung an den Zehen, Mitkontraktionen der Arme beim Gehen, Zusammenpressen der Finger, Unfähigkeit, den Griff zu öffnen, usw.). Basierend auf einem Ampel-Prinzip werden nach Selbst-Einstufung Hinweise zum Aufsuchen von Behandlern (Therapeuten oder Ärzte) gegeben.

Fragestellung und Ergebnisse: Nach einem Jahr der Verfügbarkeit der App lassen sich erste Informationen zur Nutzung, zur Auswertbarkeit und zum Anwendungszusammenhang bei der Erfassung der PSS ableiten. Monatlich registrieren sich über 20 neue Nutzer. Bis Ende Februar 2024 hatten sich 400 Nutzer registriert und insgesamt 800 Bewertungen abgegeben, so dass eine Nutzung der App für weitergehende Versorgungsverbesserung möglich erscheint. Insgesamt zeigt sich, dass die abgefragten medizinischen Angaben (Infarktgröße, Parese, Behinderungsgrad), bisher kaum eingegeben werden. Diese Information dürfte den Patienten kaum zur Verfügung stehen. Eine weitere Sub-Analyse zeigte, dass in den Rehabilitationskliniken die Nebendiagnose Spastik in den Routinedaten teilweise trotz durchgeführter BoTx-Behandlung unterkodiert wird. Eine Nutzung der App ist somit sinnvoll und sollte weiterentwickelt werden. Die Verwendung der App als Screeningmethode wird gegenwärtig ergänzt mit weiteren Möglichkeiten des Self-Empowerment. Gracias zeigte 2021, dass durch ein Selbsttrainingsprogramm, das statische und dynamische Dehnübungen des Patienten kombinierte, eine weitere und anhaltende Besserung der PSS erreichbar ist. Ergänzende Videoclips zeigen den Patienten, wie diese Übungen selbst eingesetzt werden können, um den Bewegungsumfang eines spastisch eingeschränkten Gelenkes zu verbessern.

Schlussfolgerungen und weitere Entwicklung: Die Notwendigkeit einer Verbesserung der Versorgung wird auch durch Krankenkassen und den G-BA gesehen. In einem Projekt, dessen volle Ausarbeitung gegenwärtig durch den Innovationsfonds gefördert wird, soll eine neue Versorgungsform für die leitliniengerechte Versorgung der PSS entwickelt werden. Mit Hilfe der Spastik App werden die Patienten in diese Behandlung integriert. In interdisziplinären Fallkonferenzen sollen die optimale Behandlungsstrategie besprochen und zwischen den beteiligten Partnern organisiert werden. In einem Mixed Methods Ansatz ist eine quasi-experimentelle Interventionsstudie in den Bundesländern Bayern, Berlin und Brandenburg geplant. Zufriedenheit, Akzeptanz und Behandlungsergebnisse werden bei Versorgern und Betroffenen erhoben.

W-619

Das Erleben An- und Zugehöriger von Patient:innen mit Verwirrheitszuständen auf der Stroke Unit – Implikationen für die Versorgung durch eine APN

Layla Alberings¹¹Medizinische Hochschule Hannover, Pflegewissenschaft, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Während die Delirprävention und -Behandlung bei Patient:innen mit Apoplexien in den internationalen und deutschen Leitlinien fester Bestandteil der Behandlung ist, rückt sie im stationären Alltag einer Stroke Unit oftmals in den Hintergrund. Es bedarf einer erweiterten fachlichen Kompetenz zur Erkennung und Einordnung der Symptome sowie der Einleitung zur adäquaten Behandlung und Prävention. Advanced Practise Nurses (APN) können hierbei eine beratende, koordinierende und unterstützende Rolle für alle Beteiligten einnehmen.

In der Prävention, Erkennung und Behandlung von Verwirrheitszuständen wird die Einbeziehung von An- und Zugehörigen in der Literatur als besonders effektiv beschreiben. Um ihre Rolle im Versorgungsprozess zu übernehmen, müssen An- und Zugehörige in ihren individuellen Situationen eng begleitet werden. Studien zum postoperativen Delir belegen, dass An- und Zugehörige von Patient:innen mit Delir ein ausgeprägtes Belastungserleben aufweisen, mit vielen Ängsten konfrontiert sind und einen hohen Informationsbedarf haben. Damit Pflegefachpersonen und APNs diesen Schwierigkeiten auch bei neurologischen Patient:innen begegnen können, ist das Wissen um die Bedürfnisse und das Erleben von An- und Zugehörigen von neurologischen Patient:innen mit Verwirrheitszuständen elementar. Zum aktuellen Stand existieren weder Studien im deutsch- und englischsprachigen Raum zum Erleben von An- und Zugehörigen von speziell neurologischen Patient:innen mit Post-Stroke-Delir, noch zur expliziten Rolle von APNs bei der Begleitung Zu- und Angehöriger von Patient:innen mit Verwirrheitszuständen. Daraus begründet sich das Forschungsvorhaben.

Fragestellung: Ziel der Studie ist, die Bedürfnisse, Herausforderungen und Erfahrungen von An- und Zugehörigen der benannten Patientengruppe zu identifizieren und entlang der gewonnenen Ergebnisse hieraus Aufgaben für das Handlungsfeld einer APN im akut neurologischen Setting abzuleiten. Dies soll zu einem verbesserten Delirmanagement an der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) beitragen. Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

Wie erleben An- und Zugehörige die Versorgung von Patient:innen mit Verwirrheitszuständen auf neurologischen Akutstationen? Welche Implikationen lassen sich für die pflegerische Versorgung durch eine APN daraus ableiten?

Methoden: Als theoretischer Rahmen wurde ein qualitatives Forschungsdesign mit phänomenologischem Forschungsansatz gewählt, um die Erfahrungen und das Erleben der Stichprobe in der spezifischen Situation der akutstationären Behandlung abzubilden. Die Erhebung der Daten erfolgt durch leitfadengestützte Interviews mit An- und Zugehörigen von Patient:innen mit Verwirrheitszuständen auf der Stroke Unit der Medizinischen Hochschule Hannover. Der verwendete, semistrukturierte Interviewleitfaden umfasst die Themen: Erfahrungen/Eindrücke während des Aufenthalts, Wahrnehmung von Pflege, Erleben von Verwirrheitssituationen, Umgang mit Verwirrung, Erleben von Interaktionen mit dem therapeutischen Team (mit Zugehörigen und Patient:innen) sowie angewendete Bewältigungsstrategien. Ein positives Ethikvotum liegt bereits vor. Im Anschluss an die anonymisierte Transkription der Interviews erfolgt die Datenauswertung und Analyse unter den Gesichtspunkten der Phänomenologie mit Hilfe der qualitativen Inhaltsanalyse sowohl deduktiv als auch induktiv. Die Ergebnisse werden in die nach Hamric und Hanson (2022) definierten Handlungsfelder einer APN (Guidance and Coaching, Consultation, Evidence-based practise, Leadership, Collaboration, Ethical decision-making skills) eingebettet, um abschließend Implikationen für die Tätigkeit einer APN benennen zu können.

Ausblick: Die Interviews mit An- und Zugehörigen werden voraussichtlich von April 2024 bis Ende Mai 2024 geführt und bis Ende August 2024 transkribiert und analysiert. Die Präsentation der Ergebnisse wird Aufschluss über die Bedürfnisse und Bedarfe der Befragten geben, sowie über die möglichen Einsatzbereiche einer APN.

W-622

The Performance of MRI defined Mismatch detection as defined by arterial-spin-labeling in Acute and Subacute Ischemic Stroke

Cornelia Montag^{1,2}, Alexander Schuster¹, Hermann Fleischer³, Wolf-Dieter Heiss¹, Olivier Zaro-Weber^{1,2,3}

¹Max Planck Institute for Neurological Research, Cologne, Deutschland; ²Department of Health Sciences, Hochschule Fulda - University of Applied Sciences & Campus Fulda Philipps-University Marburg, Fulda, Deutschland; ³Department of Neurology & Center for Stroke Research Berlin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Background and Objective: MR based mismatch detection by perfusion imaging ASL-MRI (arterial-spin-labeling non-contrast MRI) and diffusion imaging (DWI) is the clinical method of choice for identification of penumbral flow (PF) in acute stroke without the use of MRI contrast agent. However, the performance of non-contrast based ASL-MR based PF detection as a surrogate of tissue at risk of infarction as defined by the current clinical gold standard contrast-based perfusion imaging DSC-MRI (dynamic susceptibility contrast MRI) is a matter of debate.

Methods: Images were acquired on a 3T Siemens MRI system in 6 patients (median age: 59 y; NIHSS: 10) with (sub)acute stroke (< 24h). The upper PF-threshold was defined as cerebral-blood-flow (CBF) < 20 mL/100g/min on ASL-MR and on DSC-MRI. The lower PF-threshold (i.e. infarct core) was defined as DWI on MRI. The agreement of both ASL-MR and DSC-MR defined penumbra volumes were evaluated using the overlap-based Dice coefficient (DICE) as well as the spatial distance based Hausdorff distance (HD) metrics.

Results: The visual analysis by three experienced medical professionals as well as the volumetric comparison (Dice value of 0.81 and a HD 0.41 voxels) revealed excellent agreement between the ASL- and DSC-MR based penumbra volumes in all patients.

Conclusions: In patients with subacute stroke, ASL/DWI-MR showed a high performance of tissue at risk detection as validated by DSC/DWI-MRI based on two volumetric validation metrics. This highlights the usefulness of ASL and non-invasive perfusion biomarkers in stroke diagnosis and management.

W-630

Vergleich des Nutzens von 2 mm coronaren DWI gegenüber 4 mm axialen DWI-Sequenzen zur Detektion von lakunären Schlaganfällen im Hirnstamm: Eine retrospektive Analyse

Ibrahim Farhood¹, Finn Drescher², Corinna Seliger-Behme¹, Ilka Kleffner¹

¹Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland;

²Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus, Institut für Diagnostische u. Interventionelle Radiologie, Neuroradiologie, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die Verwendung von MRT mit Standard axialen DWI-Sequenzen ermöglicht die frühzeitige Erkennung kleiner Schlaganfälle mit hoher Sensitivität. Allerdings haben Standardsequenzen Einschränkungen bei der Detektion von lakunären Infarkten, insbesondere im Hirnstamm, gezeigt. Mehrere Studien haben den Vorteil von dünn-schichtigen DWI-Sequenzen bei der Erkennung von Hirnstammischämien gezeigt. Es bleibt jedoch unklar, welche klinischen Symptome ausschließlich durch dünn-schichtige Sequenzen nachgewiesen werden können.

Fragestellung: Können MR-negative Infarkte in den Standard-Axial-DWI-Sequenzen durch eine 2 mm dünn-schichtige coronare DWI-Sequenzen besser nachgewiesen werden? Welche klinischen Symptome sind hauptsächlich nur durch 2 mm coronare DWI-Sequenzen nachweisbar?

Methoden: Insgesamt wurden 52 Patienten mit lakunären Hirnstamminfarkten eingeschlossen. Die Magnetresonanztomographie (MRT) wurde innerhalb von 13 Stunden bis 5 Tagen nach Symptombeginn durchgeführt. Axiale und coronare Diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) mit Dicken von 4 mm bzw. 2 mm wurde erfasst. Die retrospektive Analyse der MRT-Bilder wurde von einem erfahrenen Assistenzarzt für Neurologie und einem Oberarzt für Radiologie durchgeführt. Die Schlaganfallsymptome wurden dokumentiert.

Ergebnisse: Bei 43 Patienten (82%) konnten Infarkte sowohl auf den axialen als auch auf den coronaren DWI-Sequenzen nachgewiesen werden. Bei 9 Patienten (17,3%) zeigten sich ausschließlich Infarkte auf den coronaren Bildern. Unter diesen 9 Patienten waren die Hauptsymptome des Schlaganfalls INO (internukleäre Ophthalmoplegie).

Schlussfolgerungen: Die retrospektive Analyse zeigt, dass die Verwendung von 2 mm coronarem dünn-schichtigen DWI-Sequenzen Ischämien mit deutlichen Symptomen, wie INO (internukleäre Ophthalmoplegie) bei lakunären Infarkten, besser erkennen kann. Weitere Studien sind erforderlich, um Schlaganfallprotokolle zu optimieren und eine zuverlässige Erkennung von Ischämien sicherzustellen.

W-632

S100A8/A9 as a prognostic, blood-based biomarker in severe acute ischemic stroke

Christoph Vollmuth¹, Hermann Neugebauer¹, Alexander Kollikowski², Mirko Pham², Peter Heuschmann³, Guido Stoll¹, Michael Schuhmann¹

¹Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Neurologie, Würzburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Neuroradiologie, Würzburg, Deutschland; ³Universität Würzburg, Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, Würzburg, Deutschland

Background: Immune responses are an integral part of acute cerebral ischemia. Experimental models have shown that danger-associated molecular patterns (DAMPs), to which S100A8/A9 belongs, can initiate cerebral inflammation. The influence of S100A8/A9 in the regulation of stroke-associated inflammation and infarct progression as well as the value of S100A8/A9 in the prediction of functional outcome after ischemic stroke is the subject of research.

Methods: Prospective, monocentric, observational study between 07/2020 and 01/2022 including 131 patients with severe acute ischemic stroke in the anterior circulation (NIHSS score ≥ 6 points and/or mechanical recanalization on admission). Functional outcome was assessed by telephone 3 months (± 14 days) after the index stroke using the modified Rankin Scale (mRS). The S100A8/A9 plasma levels were determined by ultrasensitive ELISA one day after admission, in parallel with a differential blood count.

Results: Of 131 patients (49% female, mean age 74 years ($SD \pm 13$), median NIHSS score on admission 13 (95% confidence interval, 95% CI: 11; 14), mean ASPECTS score 7.3 ($SD \pm 1.5$), 107 (82%) underwent mechanical recanalization and 74 (56%) systemic thrombolytic therapy. Poor functional outcome [mRS 3-6] was found in 87 of 131 (66%) patients, who had significantly higher S100A8/A9 plasma levels [median: 549pg/ml (95% CI: 472-687)] than those with good functional outcome [mRS 0-2, 374ng/ml (95% CI: 334; 508)] ($p=0.001$). There was a significant correlation between S100A8/A9 plasma levels and functional outcome [$p<0.0001$; $r=0.34$ (95% CI: 0.18; 0.49)] and neutrophil count [$p=0.002$; $r=0.27$ (95% CI: 0.10; 0.43)].

Conclusions: Plasma S100A8/A9 levels measured in the acute phase of stroke are associated with long-term outcome after severe ischemic stroke. These findings had to be replicated in independent external cohorts.

Thalamusischämie links bei arteriellem Thoracic Outlet Syndrom mit Aneurysma der A. subclavia rechts - ein Fallbericht

Nora van Wickeren¹, Katharina T. Sitter¹, Lili Bruta¹, Ralf Linker^{1,2,3}, Felix Schlachetzki^{1,3}, Irena Kovacic¹

¹medbo Bezirksklinikum, Klinik für Neurologie, Regensburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Regensburg, Deutschland; ³Neurovaskuläre Netzwerk Ostbayern (NeuNOB), Regensburg, Deutschland

Hintergrund: Das arterielle Thoracic-outlet-Syndrom (A-TOS) ist bedingt durch eine Kompression der neurovaskulären Strukturen des Schultergürtels. Ursächlich sind meist angeborene Rippenanomalien, welche je nach komprimierter Struktur zu Komplikationen in den oberen Extremitäten führen. Die Behandlung erfolgt in der Regel chirurgisch in Form einer Rippenresektion. Wir berichten über einen Fall eines ATOS mit Ausbildung eines Arteria Subclavia-Aneurysma bei einem 27-jährigen Mann, der sich mit einer linksseitigen Thalamusischämie vorstellte.

Fallbeschreibung: Ein 27-jähriger Patient stellte sich im Oktober 2022 mit einer akut aufgetretenen facialis Parese rechts, Dysarthrie sowie einer homonymen Hemianopsie nach rechts in einer externen Notaufnahme vor. Als erklärende Ursache der Symptomatik zeigte sich im cMRT eine Thalamusischämie links. In einer ausführlichen apparativen Diagnostik bestehend aus Neurosonographie, transthorakalen und transoesophagealen Echokardiographie, mehrere Langzeit-EKG sowie Thrombophilie-Diagnostik erbrachte keinen erklärenden Befund. Der Patient war Nichtraucher und zeigte kein kardiovaskuläres Risikoprofil auf. Zur Sekundärprophylaxe wurde eine Therapie mittels ASS und Statin begonnen.

Ein halbes Jahr später erlitt der Patient eine akute Armschämie rechts bei Verschluss der A. axillaris bei Thoracic Outlet Syndrom rechts mit Synostose der ersten und zweiten Rippe mit Nachweis eines A. subclavia-Aneurysma. Es erfolgte die operative Versorgung mittels Resektion der beiden Rippen sowie des Subclaviaaneurysma und die Anlage eines subclavio-axillären Bypasses mit Embolektomie der A. axillaris und brachialis. Postoperativ entwickelte der Patient eine Re-Ischämie des rechten Arms, sodass eine erneute Thrombektomie sowie eine transluminale Angioplastie durchgeführt wurde.

Ein Monat später erfolgte die Vorstellung in unserer neurovaskulären Sprechstunde. Klinisch bot der Patient eine schmerzbedingte Einschränkung der Armelevation über 90° rechts ohne weitere Fokalneurologie. Es kam seit Oktober 2022 zu keinem erneuten cerebralen ischämischen Ereignis, sodass retrospektiv die Genese der Thalamusischämie als arterioarteriell embolisch bei A. subclavia Aneurysma im Rahmen eines arteriellen Thoracic-Outlet Syndrom zu werten ist.

Schlussfolgerung: Das Arterielle Thoracic-outlet-Syndrom ist die seltenste Form des TOS, die durch eine Kompression der A. subclavia verursacht wird und als Folge von Rippenanomalien auftreten kann. Meist bleibt es asymptomatisch bis es zum ersten embolischen Ereignis kommt. Eine Kompression mit anschließende Obstruktion der A. subclavia oder eine poststenotische Dilatation der Arterie können anterograde thromboembolische Ereignisse verursachen, die zu ischämischen Symptomen der oberen Extremitäten führen. Retrograde thromboembolische Ereignisse sind seltener, jedoch sollten diese insbesondere bei jüngeren Patienten mit ätiologisch ungeklärten ischämischen Schlaganfällen in Betracht gezogen werden.

W-643

Thrombolyse bei akutem Schlaganfall unter oraler Antikoagulation mit einem NOAK - retrospektive monozentrische Analyse einer überregionalen Stroke Unit ein Jahr nach Implementierung einer SOP

Matthias Herrmann¹, Christoffer Kraemer², Waltraud Pfeilschiffer²

¹Städtisches Klinikum Lüneburg, Klinik für Neurologie, Lüneburg, Deutschland; ²Städtisches Klinikum Lüneburg, Klinik für Neurologie, Lüneburg, Deutschland

Hintergrund: Ca. 15 % der Patienten mit akutem Hirninfarkt sind zum Zeitpunkt der Aufnahme antikoaguliert. Eine wirksame orale Antikoagulation wird bislang als Kontraindikation für eine i.v.-Thrombolyse gesehen. Während es für Vitamin K-Antagonisten einen in retrospektiven Analysen etablierten Grenzwert gibt, unterhalb dessen sich eine i.v.-Thrombolyse ohne erhöhtes Blutungsrisiko möglich erwiesen hat, bildet sich die Wirkung der NOAKs nicht in den Routine-Gerinnungsparametern ab. Ermutigt durch die bislang publizierten retrospektiven Registerdaten, die kein erhöhtes Risiko einer symptomatischen intrazerebralen Blutung unter NOAK zeigten, führten wir im März 2023 eine SOP zur Lyse unter NOAK ein, die eine Approximation der NOAK-Wirkspiegel mittels ClotPro RVV-Test beinhaltet.

Ziele: Analyse der Sicherheit einer i.v.-Thrombolyse unter NOAK im Sinne der Rate symptomatischer intrakranieller Blutungen (sICH) nach NINDS- und ECASS-III Kriterien, d. h. intrakranielle Blutung in das Infarktareal oder sonstige Hirnareale mit einer NIHSS-Zunahme um mindestens 4 Punkte.

Fragestellung: Kann für die i.v.-Thrombolyse in NOAK-antikoagulierten Patienten eine vergleichbare sICH-Rate gezeigt werden wie in Thrombolyse-Kollektiven ohne orale Antikoagulation?

Methoden: Seit 03/2023 erhalten alle Patienten mit akutem Hirninfarkt und oraler Antikoagulation mit einem NOAK mit letzter Einnahme < 48h, die keine weiteren absoluten Kontraindikationen gegen eine i.v.-Thrombolyse aufwiesen, eine Diagnostik mittels ClotPro RVV-Test und Approximation des NOAK-Wirkspiegels über die Clotting time. Patienten mit einem anzunehmenden NOAK-Spiegel < 100 ng/ml, die ein behinderndes Defizit und keine schwerwiegenden relativen Kontraindikationen gegen eine i.v.-Thrombolyse zeigen, erhalten eine i.v.-Thrombolyse und eine Verlaufsbildgebung innerhalb von 36h. Die sICH-Rate der von 03/2023 bis 02/2024 behandelten Patienten wurde nach NINDS- und ECASS-III Kriterien bewertet.

Ergebnisse: 70 Thrombolysekandidaten mit NOAK-Antikoagulation und letzter Einnahme < 48h erhielten eine Gerinnungsdiagnostik mittels ClotPro RVV-Test. Bei 47 Patienten (67,1 %) lag die letzte Einnahme 0-12h zurück, bei 13 Patienten (18,6 %) 12-24h, bei 2 Patienten (2,9 %) 24-48h und bei 8 Patienten (11,4%) war der Zeitpunkt der letzten Einnahme unklar. 25 Patienten (35,7%) erhielten eine i.v.-Thrombolyse bei relevantem klinischen Defizit, Fehlen ersichtlicher Kontraindikationen und anzunehmendem NOAK-Spiegel < 100 ng/ml. Von diesen entwickelten zwei Patienten eine relevante sICH im Sinne von PH2 nach der Heidelberger Blutungsklassifikation, die in einem der beiden Fälle eine sICH nach ECASS-3 Kriterien erfüllte. Somit lag die sICH-Rate bei 4% (ECASS-III) bzw. 8% (NINDS).

Beide Patienten mit sICH wiesen mehrere sICH-Risikofaktoren auf. Entscheidungsgründe gegen eine i.v.-Thrombolyse waren milde oder rasch rückläufige Beschwerden bei 14 Patienten (20%), ein anzunehmender NOAK-Spiegel > 100 ng/ml bei 13 Patienten (18,6 %), sonstige relative Kontraindikationen bei 9 Patienten (12,9%) und fehlender Nachweis von tissue-at-risk bei 6 Patienten (8,6 %).

Schlussfolgerungen: Durch eine NOAK-Spiegel Approximation mittels ClotPro RVV-Test konnten zusätzliche Patienten identifiziert werden, bei denen die i.v.-Thrombolyse trotz NOAK-Einnahme sicher erschien. Innerhalb eines Jahres konnten zusätzliche 25 Patienten in unserer Klinik eine i.v.-Thrombolyse erhalten. Die Rate an sICH nach ECASS-III war mit 4% nicht wesentlich erhöht im Vergleich zu nicht-antikoagulierten Patientenkollektiven. Bei beiden Patienten mit sICH konnten mehrere Risikofaktoren identifiziert werden. Pat. 1 wies ein hohes Alter und einen Carotis T-Verschluss auf, der unter i.v.-Thrombolyse endovaskulär rekanalisiert wurde, Pat. 2 einen schädlichen Alkoholgebrauch und stark erhöhte Blutdruckwerte.

W-23

Semi-automated electrical source imaging outperformed the automated approach in epilepsy surgery candidates: a quantitative retrospective experience

Karmele Rosalia Olaciregui Dague^{1,2}, Vadym Gnatkovsky¹, Lennart Walger¹, Attila Rácz¹, Mostafa Badr¹, Theodor Rüber¹, Rainer Surges¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Epileptologie, Bonn, Deutschland; ²University of Oxford, Centre for Eudaimonia, Oxford, United Kingdom

Background: Electrical source imaging (ESI) is increasingly used in preoperative assessment, both in its automated and semiautomated iterations, with varying results.

Objectives: Here, we sought to assess the real-world comparative accuracy of the diagnostic yield of automated vs. semiautomated ESI in localizing the epileptogenic zone, building on the results presented in this conference in 2023.

Question: How do the automated and the semiautomated approach to ESI quantitatively compare in a real world setting?

Methods: EEG recordings from 146 patients with focal epilepsy due to focal cortical dysplasia (FCD) who underwent resective surgery at our institution were analyzed blinded to lesion localization and surgical outcome. The automated analysis using Epilog by Persyst consists of spike-detection, clustering and source imaging at the onset, half-rising time and at the peak of each spike-cluster, using patient-specific head-models and a distributed source model (sLORETA). The automated approach presented ESI of each detected cluster with >15 spikes, at the onset, half-rising time and at the peak. A physician blindly evaluated the automated ESI results and selected spikes based on quality.

We then analyzed the alignment between the output of each ESI pipeline and the ground truth (sub-lobe containing the FCD as EZ) based on categories adapted from Schulte et al. Category A comprised findings consistent at sublobar level, Category B at lobar level, and Category C at hemispheric level. Category D comprised findings in multiple regions on both hemispheres, and Category E describes null-result findings.

Results in categories A and B were considered localizing. In contrast to previous qualitative approaches, in this study we quantified and automatized the categorization: For category A the overlap of ESI and ground truth with GIF-atlas-based parcellations of the brain was determined. For categories B and C, these parcellations were grouped into sublobar regions and hemispheres, respectively. We compared these overlaps by means of the cosine distance measure using SciPy producing a cosine difference for each category A to D.

Results: We determined a cosine distance threshold of 0.6, 0.55, 0.1, and 1 for categories A, B, C, and D, respectively. Semi-automated ESI provided localizing results (categories A and B) in the majority of patients, while automated ESI provided highly variable localizing results. The lesions were localized in the frontal lobe in 36% of patients, 31% in the temporal lobe. The factors linked to meaningful results were localization of the EZ in the frontal lobe and length of EEG recording. The type of FCD was not linked to the ESI result categories. Sublobar concordance was associated with good surgical outcome (ILAE 1).

Conclusions: The EZ was more likely identified on a sublobar concordance level by semiautomated ESI than by automated ESI, strengthening the role of experienced neurophysiologists.

W-35

Comparison of neuroinflammatory cellular composition of tumors and peritumoral tissue in LEAT patients with and without post-surgical persistence of epilepsy

Dorothea Münch¹, Ricardo Kienitz², Andrea Spyranitis³, Jürgen Konczalla³, Pia Zeiner^{4,5,6,7,8}, Karl-Heinz Plate^{1,6,7,8}, Felix Rosenow², Catrin Mann², Katharina Weber^{1,6,7,8}

¹Goethe University Frankfurt, University Hospital, Neurological Institute (Edinger Institute), Frankfurt am Main, Deutschland; ²Goethe University Frankfurt, University Hospital, Department for Neurology, Center for Epilepsy, Frankfurt am Main, Deutschland; ³Goethe University Frankfurt, Department of Neurosurgery, Center of Neurology and Neurosurgery, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴Goethe University Frankfurt, University Hospital, Dr. Senckenberg Institute of Neurooncology, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁵Goethe University Frankfurt, University Hospital, Department of Neurology, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁶Goethe University Frankfurt, Frankfurt Cancer Institute (FCI), Frankfurt am Main, Deutschland; ⁷German Cancer Consortium (DKTK), Partner Site Frankfurt, and German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ⁸Goethe University Frankfurt, University Hospital, University Cancer Center (UCT), Frankfurt am Main, Deutschland

Objective: Low-grade epilepsy-associated tumors (LEAT) are primary brain tumours, usually classified as CNS WHO grade 1 lesions. Ganglioglioma (GG) and Dysembryoplastic Neuroepithelial Tumor (DNT) are the most common subtypes. LEATs are clinically associated with drug-resistant epilepsy. Early epilepsy surgery is recommended in pharmacorefractory patient, yet following gross total resection, seizure freedom is achieved in 80% of patients. Recent research focussed on the effects of neuroinflammation for the onset and persistence of epileptic activity. Activation of microglia and astrocytes, for instance, leads to the release of pro-inflammatory cytokines, which increase neuronal excitability, disrupt the blood-brain barrier, and promote leukocyte infiltration. Conversely, seizures can induce brain injury and chronic inflammation, which further activate glial cells and exacerbate inflammatory responses.

Given that surgical outcomes improve significantly when both the tumor is excised early in the disease course, and adjacent epileptogenic tissue is removed, it is assumed the perilesional tissue alterations play a vital role in the establishment of a pro-convulsive environment. This study aims to investigate the cellular composition of LEAT and peritumoral tissue with a focus on the peritumoral zone and its potential epileptogenic role association after surgery in LEAT patients with and without benefit from surgery.

Patients and methods: 27 LEAT patients were included in this study. In each patient the cellular composition of the different zones vital tumor, adjacent peritumoral white and grey matter as well as distant normal appearing grey and white matter were analysed. Adaptive and myeloid immune cells, astrocytes and neurons were analysed by immunohistochemistry and assessed semi-quantitatively using an image analysis software. The results were correlated with clinical parameters such as tumorsubtype, tumorsize, seizure frequency and duration, drug resistance and clinical outcome after surgery.

Results: Our preliminary results point towards differences in cellular composition between tissue areas. Whereas the highest levels of B- and T-cells, macrophages and microglia were found in the tumors, levels were mostly increased in the peritumoral tissue, too. Patients with an improvement in seizure frequency or who were seizure-free post-surgery had higher levels of immune cells compared to those with only partial improvement of seizure frequency. Patients who were drug-resistant or showed status of generalized tonic-clonic seizures (SGTKA) had more microglia and macrophages (MHC-II positive). DNTs showed the lowest levels of cell infiltrates compared to gangliogliomas and other LEATs. No significant correlations were found between epilepsy duration, tumor size, and levels of immune cells or monocytes.

Conclusion: In conclusion, neuroinflammatory infiltration differed regarding morphological areas within the tissue and epilepsy severity in patients suffering from epilepsy due to LEATs.

ALVEEG - Ambulantes Langzeit-Video-EEG für Menschen mit Anfallserkrankungen: Eine randomisierte kontrollierte Multizentrische Studie in Deutschland

Lara Mirja Steinbrenner¹, Pauline Münchenberg², Bernd Vorderwülbecke^{1,3}, Ricarda Sophia Schulz², Carmen Thomas², Claudia Gorski¹, Alice Charlotte Dorison², Tobias Kurth², Christian Meisel^{1,4}, Alveeg Konsortium⁵

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Klinik für Neurologie mit experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Institut für Public Health, Berlin, Deutschland;

³Epilepsiezentrum Berlin-Brandenburg, Institut für die Diagnostik der Epilepsien, Berlin, Deutschland; ⁴Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁵, Deutschland, Deutschland

Hintergrund: Eine frühzeitige und genaue Diagnose bei Menschen mit Anfallserkrankung ist entscheidend für die Einleitung der notwendigen Therapie und den weiteren klinischen Verlauf. Dies beinhaltet den rechtzeitigen Beginn einer anfallssuppressiven Medikation im Falle einer Epilepsie, als auch die zielgerichtete Therapie relevanter Differentialdiagnosen wie Synkopen und dissoziativer Anfälle und die Vermeidung einer unnötigen Pharmakotherapie. Die mehrtägige Aufzeichnung eines Video-EEGs ist der Goldstandard zur Differentialdiagnostik bei Anfallserkrankungen, welcher aktuell in Deutschland nur stationär und an ausgewählten Zentren begrenzt verfügbar und häufig mit langen Wartezeiten verbunden ist. Ziel der Studie ist es, durch Nutzung innovativer, tragbarer Video-EEG-Monitoring-Systeme und KI-unterstützter Datenauswertung den von Anfallsleiden Betroffenen, insbesondere in ländlichen Regionen, einen schnellen und effizienten Zugang zur Goldstandard-Diagnostik im häuslichen Umfeld zu ermöglichen und dies als neue Versorgungsform zu evaluieren.

Methodik: ALVEEG (ambulantes Langzeit-Video-EEG) ist eine prospektive, multizentrische, randomisiert kontrollierte Äquivalenzstudie, die über den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses gefördert wird (Studiennummer: 01NVF22101). Die Studie rekrutiert von April 2024 bis Ende Juni 2026 an fünf Epilepsiezentren im ostdeutschen Raum (Klinik für Neurologie der Charité gemeinsam mit Epilepsie-Zentrum Berlin-Brandenburg, Neuropädiatrie der Charité; Uniklinikum Dresden; Epilepsiezentrum - Universitätsmedizin Greifswald; Epilepsiezentrum Kleinwachau). Eingeschlossen werden Versicherte aller gesetzlichen Krankenkassen mit einer Epilepsie oder ungeklärten Anfällen. Ausschlusskriterien sind die Indikation für eine prächirurgische Diagnostik, ein hoher psychosozialer Bedarf, sowie Privatversicherte und Selbstzahler.

Die Patienten werden entweder in die ALVEEG- oder stationäres Langzeit-Video-EEG (SLVEEG)-Gruppe randomisiert, wobei eine permutierte Blockrandomisierung verwendet wird. Die angestrebte Stichprobengröße beträgt 688 Patienten. Die ALVEEG-Gruppe erhält das EEG zu Hause mit dem ONsight®-System der Firma Compumedics (schließt den ONsight® Koffer mit Kamera und Okti® als EEG-Vorverstärker ein). Teilnehmende der SLVEEG-Gruppe erhalten die stationäre Regelversorgung. Die ambulanten Video-EEG-Daten werden pseudonymisiert auf einem Cloud-Server gespeichert und dort KI-gestützt mit Hilfe der Software der Firma Persyst® von den Befundern im jeweiligen Zentrum ausgewertet.

Primärer Endpunkt ist der Anteil der gelösten klinischen Fragestellungen. Zu den sekundären Endpunkten gehören die Wartezeit bis zum Video-EEG-Monitoring, sowie die Anzahl und Art aufgezeichneter epilepsiebezogener Ereignisse und epileptiformer EEG-Aktivität, die Zeit bis zur Diagnosestellung und Ergebnisbesprechung, die Lebensqualität und die Gesundheitskompetenz der Patienten. Parallel zur Studie werden durch das unabhängige Evaluationsteam eine Evaluation der Prozessimplementierung, eine Wirtschaftlichkeitsanalyse und eine gesundheitsökonomische Evaluation durchgeführt.

Ergebnisse: Bis zum 27. September 2024 wurden über alle 5 Zentren insgesamt 37 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 18 in die ALVEEG- und 19 in die SLVEEG-Gruppe. Die Patienten waren durchschnittlich 31,4 (SD 19,4) Jahre alt und zu 60% weiblich, 22% waren Kinder (<18 Jahre). Bislang haben 11 der Eingeschlossenen ein ALVEEG und 8 ein SLVEEG erhalten. Die durchschnittliche Wartezeit für das ALVEEG betrug 29,7 (SD 19,4) Tage und für das SLVEEG 90,7 (SD 26,8) Tage.

Diskussion: Bei den bisher noch limitiert vorhandenen Daten war die Wartezeit beim ALVEEG im Vergleich zum SLVEEG relevant, und zwar um ein Drittel der Zeit, verkürzt. Die im Verlauf folgende umfangreiche Evaluation dieser Studie wird wertvolle Informationen für gesundheitspolitische Entscheidungsträger liefern und im Erfolgsfall dazu führen, dass ALVEEGs als neue Versorgungsform in die Regelversorgung der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland übernommen werden kann.

W-67

Einfluss der ärztlichen Biografie auf die Verschreibung von anfallssuppressiven Medikamenten: eine Vignettenstudie

Jenny Stritzelberger¹, Katrin Walther¹, David Olmes², Tamara Welte¹, Stephanie Gollwitzer¹, Johannes Lang¹, Caroline Reindl¹, Stefan Schwab³, Peter Kriwy⁴, Hajo M. Hamer¹

¹Epilepsiezentrum Erlangen, Erlangen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland;

³Universitätsklinikum Erlangen, Neurologie, Erlangen, Deutschland; ⁴TU Chemnitz Institut für Soziologie, Chemnitz

Hintergrund: Obwohl Ärzte und Ärztinnen zur Gleichbehandlung ihrer Patienten und Patientinnen verpflichtet sind, lassen sie sich bei ihren Entscheidungen über die Behandlung und die damit verbundene Verteilung der Behandlungskosten möglicherweise von verschiedenen nichtmedizinischen Faktoren beeinflussen.

Ziele: Mithilfe einer epileptologischen Vignettenstudie wurden persönliche Charakteristika von Neurologinnen und Neurologen analysiert, die möglicherweise einen Einfluss auf die Verteilung der Behandlungskosten und die Verschreibungswahrscheinlichkeit von anfallssuppressiver Medikation (ASM) ausüben könnten.

Fragestellung: Wie beeinflussen biografische Faktoren die Entscheidungen von Ärzten/Ärztinnen im Zusammenhang mit der Verschreibung von ASM?

Methoden: In der vorliegenden Arbeit wurde eine Kohorte aus einer früheren Vignettenstudie unter dem speziellen Fokus auf den Personeneigenschaften der befragten Ärztinnen und Ärzte weiter analysiert. In den Vignetten wurde eine fiktive Person mit Epilepsie (PME) beschrieben, die eine fiktive ASM erhielt. Die Merkmale der PME, des ASM und der Epilepsie variierten. Die Neurologen und Neurologinnen sollten die subjektiv angemessenen jährlichen Kosten der ASM-Behandlung pro Jahr sowie die Wahrscheinlichkeit, dass sie dem Patienten/der Patientin das ASM verschreiben würden für jedes Szenario schätzen und einen Fragebogen zu persönlichen Merkmalen auszufüllen (einschließlich Alter, Geschlecht, Lebenssituation, Berufserfahrung und Kontakt mit PME).

Ergebnisse: 46 Neurologen und Neurologinnen (Alter $37,1 \pm 9,6$ Jahre, 65,2 % Frauen) beantworteten den Fragebogen. Jüngere und Frauen waren eher bereit, ein teureres ASM zu verschreiben, wenn es keine Nebenwirkungen hatte. Befragte, die sich selbst den bestmöglichen Gesundheitszustand attestierten oder die privaten Kontakt zu PME hatten, verschrieben eher ASM und stellten mehr Geld zur Verfügung, wenn die Epilepsie schwerer war (tonisch-klonische Anfälle).

Schlussfolgerungen: Die Biografien und Erfahrungen der Neurologen und Neurologinnen beeinflussten ihre Entscheidungen über die Kostenverteilung und die Wahrscheinlichkeit der Verschreibung einer teureren ASM-Therapie.

W-83

„Functional Cognition“ in der Behandlung neurokognitiver Defizite nach linkstemporalen epilepsiechirurgischen Eingriffen

Michael Schwarz¹, Katrin Walther¹, Hajo M. Hamer²

¹Neurologische Klinik, Epilepsiezentrum, Neuropsychologie, Erlangen, Deutschland; ²Neurologische Klinik, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Bei Patienten mit linkstemporalen Eingriffen besteht ein besonders hohes Risiko kognitiver Funktionseinbußen. Daher profitieren diese Patienten besonders von maßgeschneiderten postoperativen neurorehabilitativen Maßnahmen.

Ziele: Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um zu analysieren, welche rehabilitativen Erfordernisse nach epilepsiechirurgischen Eingriffen im dominanten Temporallappen beachtet werden sollten.

Fragestellung: Es sollte gezielt geprüft werden, welche Therapie-schwerpunkte im Rahmen der postoperativen Neurorehabilitation gesetzt werden sollten. In Anlehnung an das „Functional Cognition“ Paradigma standen individualisierte Vorgehensweisen im Mittelpunkt.

Methoden: 14 Patienten des Epilepsie-zentrums Erlangen (10 weiblich, 4 männlich; Durchschnittsalter 48,28 Jahre) mit linkstemporaler Epilepsie sowie Sprach- und Gedächtnisdominanz links (WADA Test) wurden präoperativ und sechs Monate postoperativ neuropsychologisch erfasst. Postoperativ absolvierten alle Patienten ein engmaschiges ergotherapeutisches Funktionstraining mit neurokognitivem Behandlungsschwerpunkt.

Ergebnisse: Während die Leistungen bezüglich des Verbalgedächtnisses relativ konstant blieben, ergaben sich signifikante Verschlechterungen speziell für das Benennen ($p < 0,01$). In den Funktionen der Wortflüssigkeit und figuralen Gedächtniskomponenten ergaben sich keine wesentlichen Veränderungen. Auffallend war, dass bei allen Patienten bereits vor dem Eingriff in allen Domänen kognitive Auffälligkeiten bestanden.

Mit dem Ziel einer psychischen und kognitiven Stabilisierung wurden drei therapeutische Schwerpunkte gesetzt: Psychoedukation, Mindfulness Training und neurokognitives Training. Psychoedukativ wurden die therapeutischen Konzepte erklärt und konkrete Ziele geklärt, um eine realistische Zukunftsperspektive zu entwickeln. Im Rahmen des Mindfulness Trainings wurden individuelle Stressoren identifiziert und Techniken des Umgangs geübt sowie Coping-Perspektiven erarbeitet (z. B. Fokussierung positiver Lebensaspekte, Angebote sozialer Unterstützung). Kognitive Programme bezogen sich auf Förderung von Gedächtnis-, Sprach-, Exekutiv- und Aufmerksamkeitsfunktionen anhand von manuellen Tests und computergestützten Systemen.

Schlussfolgerungen: Das Konzept der „Functional Cognition“ stellt einen Gegenentwurf zu einer rein symptomorientierten Sichtweise dar. Neuropsychologische Funktionsbereiche wie Verbalgedächtnis, Sprache oder Aufmerksamkeit sollten nicht isoliert voneinander betrachtet werden. Der Hauptfokus sollte sein, inwieweit die Betroffenen wichtige Lebensaufgaben mit der Gesamtheit der (noch) zur Verfügung stehenden Ressourcen lösen und ihre funktionellen Kapazitäten effektiv anwenden können.

W-101

Einfluss von Epilepsie-assoziierten Läsionen auf die Emotionserkennung im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe: Eine Fokussierung auf Frontal- und Temporallappen.

Tam Do¹, Michael Schwarz², Katrin Walther¹, Hajo M. Hamer²

¹Neurologische Klinik, Epilepsie Zentrum, Neuropsychologie, Erlangen, Deutschland; ²Neurologische Klinik, Epilepsie Zentrum, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Die Wahrnehmung und Erkennung von Emotionen ist eine essenzielle kognitive Kompetenz, die auf einem spezialisierten neuronalen Netzwerk beruht. Diese Fähigkeit kann durch neurologische Erkrankungen wie Epilepsie beeinträchtigt werden. Es ergeben sich Hinweise darauf, dass Epilepsiepatienten möglicherweise Schwierigkeiten haben, Emotionen korrekt zu benennen.

Ziele: Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Unterschiede in der Emotionserkennung zwischen Epilepsiepatienten mit Läsionen im Frontallappen, im Temporallappen und einer gesunden Kontrollgruppe, zu analysieren.

Fragestellung: Es soll gezielt geprüft werden, inwiefern sich die Emotionserkennung bei Epilepsiepatienten, im spezifischen Patienten mit einer fokalen Temporallappen- oder Frontallappenepilepsie im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe differenziert.

Methoden: 20 Patienten des Epilepsiezentrums Erlangen (10 weiblich, 10 männlich; Durchschnittsalter 39 Jahre), sowie eine Kontrollgruppe aus 20 gesunden Probanden (13 weiblich, 7 männlich; Durchschnittsalter 23,7 Jahre) absolvierten einen Emotionserkennungstest (Untertest des Kölner Exekutiv-Tests) sowie weitere neuropsychologische Testverfahren.

Ergebnisse: Durch die Testung zeigt sich ein signifikantes Defizit bei den Epilepsiepatienten in der Emotionserkennung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ($p < .002$).

Schlussfolgerungen: Die Befunde dieser Studie legen nahe, dass sowohl Frontallappen- als auch Temporallappenläsionen einen bedeutsamen Einfluss auf die Emotionserkennung bei Epilepsiepatienten haben. Diese Untersuchung unterstreicht die Notwendigkeit einer differenzierten Betrachtung der neuropathologischen Auswirkungen auf kognitive Funktionen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Erfassung emotionaler Kompetenzen bei Patienten mit fokalen Epilepsien diagnostisch im Sinne der Fokusspezifikation sinnvoll ist und dazu beitragen kann, spezifische Störungen gezielt zu behandeln.

W-117

Serum Laktat zur Unterscheidung zwischen generalisierten epileptischen Anfällen, Synkopen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen

Carolyn Maschita^{1,2}, Rosa Yavuz^{1,2}, Christian Roth, Mareike Hagge¹, Johannes Matthaei¹

¹Klinikum Kassel, Klinik für Neurologie, Kassel, Deutschland; ²University of Southampton, Southampton, United Kingdom

Hintergrund: Epileptische Anfälle treten in der Notaufnahme häufig auf, doch die genaue Diagnose kann herausfordernd sein. Die Fehldiagnoserate zwischen generalisierten epileptischen Anfällen (GEA), Synkopen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen (PNEA) liegt bei bis zu 30 %. Kreatinkinase und Prolaktin wurden bereits als Biomarker untersucht, und kürzlich hat auch das Serum Laktat vielversprechende Effekte gezeigt.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, die diagnostische Genauigkeit von Serum Laktat als Biomarker bei generalisierten epileptischen Anfällen im Vergleich zu Synkopen und psychogenen nicht-epileptischen Anfällen zu bestimmen.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive monozentrische Studie, durchgeführt am Klinikum Kassel. Alle Patientenfälle, die im Jahr 2022 mit der Diagnose GEA, Synkope oder PNEA in die Zentrale Notaufnahme des Klinikum Kassel eingeliefert wurden, wurden von einem Facharzt für Neurologie bezüglich der Wahrscheinlichkeit der Diagnose

überprüft. 421 Patienten mit gesicherter Diagnose wurden in die Studie aufgenommen, davon 281 Patienten mit GEA, 34 mit PNEA und 106 mit Synkope. Die Höhe der Laktatwerte in der venösen Routine-Blutgasanalyse und der Zeitpunkt zwischen Rettungsdienstalarmierung und Blutabnahme wurden analysiert.

Ergebnisse: Die Serumlaktatwerte waren bei GEA im Vergleich zu PNEA und Synkopen signifikant erhöht ($p=1,28 \text{ E-}17$). Es wurde ein idealer Cut-off-Wert von 2,25 mmol/l ermittelt. Die höchste Sensitivität (85,4 %) und Spezifität (92,3 %) konnte erreicht werden, wenn das Laktat innerhalb von 60 Minuten nach Alarmierung des Rettungsdienstes gemessen wurde, wobei hier der ideale Cut-off-Wert bei 2,65 mmol/l lag. Im Gegensatz dazu gab es nach 120 Minuten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Laktatwerten der drei Diagnosen ($p=0,37$).

Schlussfolgerungen: Serum Laktat kann als zusätzlicher Biomarker dienen, um GEA von Synkopen und PNEA zu unterscheiden, insbesondere wenn es frühzeitig innerhalb der ersten Stunde gemessen wird. Darüber hinaus ist Serum Laktat einfach durch eine venöse Blutgas Analyse zu bestimmen, die in den meisten Notaufnahmen durchgeführt wird.

W-126

Neurokognitive Auswirkungen epilepsieassoziierter fokaler kortikaler Dysplasien im Frontallappen

Verena Butscher¹, Michael Schwarz¹, Katrin Walther¹, Hajo M. Hamer¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Neurologische Klinik, Epilepsiezentrum, Erlangen, Deutschland;

Hintergrund: Patienten mit fokalen kortikalen Dysplasien (FCD) im Frontallappen zeigen spezifische Defizite in Abhängigkeit von der funktionellen Spezialisierung des jeweiligen Frontallappens.

Ziele: Im Rahmen der vorliegenden Studie sollen entsprechend der funktionellen Lateralisation Defizit-Muster anhand einer repräsentativen Stichprobe spezifiziert und näher beschrieben werden.

Fragestellung: Es soll überprüft werden, welche konkreten neuropsychologischen Defizite mit einer frontal lokalisierten FCD links- bzw. rechtshemisphärisch einhergehen. Diesbezüglich ist eine Einschränkung visuell-räumlicher Funktionen sowie der Schätzfähigkeit bei rechtsseitig lokalisierten FCDs und eine Beeinträchtigung von Benennleistungen sowie des verbalen Gedächtnisses und der Wortflüssigkeit bei linksseitig lokalisierter FCD anzunehmen.

Methoden: 22 Patienten des Epilepsiezentriums Erlangen (11 weiblich, 9 männlich; Durchschnittsalter bei Testung 29,05 Jahre) mit frontaler FCD links oder rechts wurden prä- und postoperativ im Rahmen einer ausführlichen neuropsychologischen Diagnostik erfasst.

Ergebnisse: Bei Patienten mit rechts lokalisierter FCD ergaben sich korrespondierend hochsignifikante ($p < 0.01$) Defizite in den visuellen Verarbeitungsleistungen und im Schätzen (Test zum kognitiven Schätzen, Berliner-Amnesie-Test), während links lokalisierte FCDs mit Defiziten in der Benennleistung sowie des verbalen Gedächtnisses und der Wortflüssigkeit einhergingen ($p < 0.01$).

Schlussfolgerungen: Es zeigen sich klare neuropsychologischen Defizitmuster in Abhängigkeit von der hemisphärischen Lokalisation der FCD. Eine spezifische Beachtung dieser Funktionsprofile ist im Rahmen der präoperativen Diagnostik sinnvoll, um ein besseres Verständnis hinsichtlich der funktionellen Spezialisierung und möglichen Auswirkungen eines epilepsiechirurgischen Eingriffs zu gewinnen.

W-165

Beratungsbedarf zum Thema Epilepsie in der Schwangerschaft (GRAPE)

Caroline Stiel¹, Hüsnüye Cakiroglu¹, Anna Gutwinski¹, Kirsten Krämer¹, Verena Gaus², Bettina Schmitz¹

¹Vivantes Humboldt-Klinikum, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Das deutsche Register für Schwangerschaft unter Antiepileptika (German Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy with Epilepsy, GRAPE) ist Teil des europäischen Registers (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy, EURAP) und bietet landesweit eine frei zugängliche, fachärztlich-neurologische Beratung über E-Mail und Telefongespräche. Wir evaluierten die E-Mail-Anfragen, die im Zeitraum 05.2015 bis 03.2024 an das Studienzentrum gerichtet wurden.

Ziele: Ziel der Studie war die Evaluation des Beratungsbedarfs in Bezug auf die Einnahme von Anfallssuppressiva (ASM) während der Schwangerschaft.

Fragestellung: 1. Welche Personen stellen aus welchen Gründen EURAP-Anfragen? 2. Welche anfallssuppressiven Behandlungsregimes sind vorwiegend in den Anfragen betroffen? 3. Welche Änderungen haben sich ergeben zu einer Vorstudie über die Jahre 2009 bis 2015?

Methoden: Wir analysierten retrospektiv die bei EURAP per E-Mail eingegangenen Anfragen innerhalb einer Zeitspanne von knapp 9 Jahren. Insgesamt schlossen wir 343 Anfragen in die Studie ein. Es wurden Daten zu Charakteristika der Anfragen und Antragenden, den erfragten Themen und der Verteilung der betreffenden anfallssuppressiven Medikamente erhoben.

Ergebnisse: Die Mehrheit der Anfragen wurde von Neurolog:innen gestellt (45,48 %, n = 156), gefolgt von schwangeren (21,00 %, n = 72) und nicht schwangeren Epilepsie-Patientinnen (17,20 %, n = 59), siehe Abb. 1.

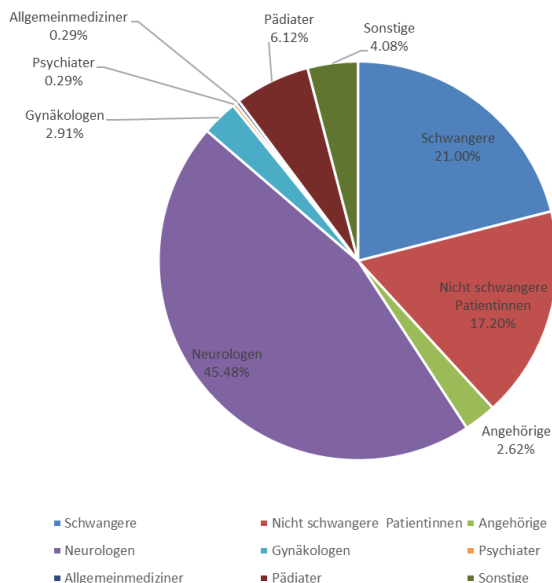


Abbildung 1: GRAPE: Charakterisierung der Antragenden.

Die häufigsten Themen waren mit Bezug zur Teilnahme am EURAP-Register, Umstellung und Dosisänderung der ASM sowie zum Stillen unter ASM-Einnahme (siehe Tab. 1). Die häufigsten anfallssuppressiven Medikamente waren - unverändert zur Vorstudie - Lamotrigin, Levetiracetam und Valproat (siehe Abb. 2). Im Vergleich zum Zeitraum von 2006 bis 2015 ist der Anteil von Anfragen zu Lacosamid leicht angestiegen und es wurden vermehrt Anfragen mit Bezug auf Perampanel gestellt.

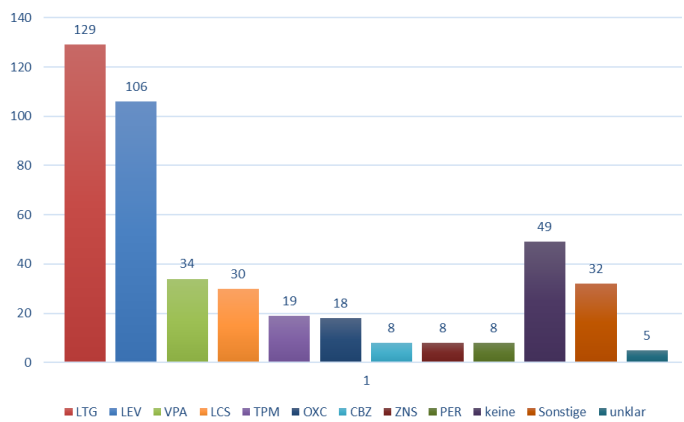


Abbildung 2: Anfallssuppressive Medikamente, die Auslöser für eine Anfrage waren. LTG: Lamotrigin, LEV: Levetiracetam, VPA: Valproat, LCS: Lacosamid, TPM: Topiramat, OXC: Oxcarbazepin, CBZ: Carbamazepin, ZNS: Zonisamid, PER: Perampanel. Manche der Anfragen bezogen sich auf mehr als ein ASM.

Thema	Anzahl der Anfragen (insgesamt 343)
Teilnahme	99
Umstellung einer ASM	57
Dosisänderung einer ASM	45
Stillen	39
Fehlbildungsrisiko	34
Allgemeine Information zur Schwangerschaft unter ASM	31
Allgemeine Information zum GRAP	18
Vitamin-Substitution	16
Kontrazeption	16
Allgemeine Risiken zur Schwangerschaft bei Epilepsie	11
Interaktionen von ASM mit anderen Medikamenten	9
Empfehlungen für spezialisierte Ärzte	7
Sonstige Anfragen	47

Tabelle 1: Überblick über die Themen der Anfragen. Eine Anfrage konnte mehr als ein Thema beinhalten.

Schlussfolgerungen: Im Vergleich zur Vorstudie verzeichneten wir mehr Anfragen neurologischer Kolleg:innen im Vergleich zu Patient:innen. In Bezug auf die Themen standen Anfragen zur Studienteilnahme im Vordergrund sowie zur Umstellung oder Dosisänderung der ASM in Einzelfällen. Es besteht weiterhin großer Bedarf an niederschweligen

Angeboten zur Beratung Schwangerer, die ASM einnehmen. Auch ärztliche Kolleg:innen, die solche Patientinnen und deren Kinder betreuen, haben vielfach Bedarf an fundierter Information zur Umstellung und Dosisanpassung der ASM in Einzelfällen. Erfreulich ist, dass sowohl ärztliche Kolleg:innen als auch Schwangere selbst die Datensammlung des GRAPE- und EURAP-Registers unterstützen und aktiv hierzu beitragen.

W-185

Geplante Operation? Versuche es zuerst mit Cenobamat! Kwan und Brodie sollten überdacht werden.

Patrick House¹

¹Epileptologikum Hamburg, Hamburg

Hintergrund: Kwan & Brodie (2000) und Chen et al. (2018) hatten gezeigt, dass nach dem Versagen von zwei Anfallssuppressiva (ASM) die Chancen auf Anfallsfreiheit durch weitere ASM bei fokalen Epilepsien äußerst gering sind und ca. 1/3 solcher Epilepsien deswegen als pharmakorefraktär bezeichnet werden. Von Juli 2022 bis März 2024 wurden im Epileptologikum Hamburg ambulant kumulativ 72 Patienten mit Cenobamat behandelt. Dabei wurden bemerkenswerte Ergebnisse hinsichtlich der Anfallskontrolle erzielt.

Ziele: Ziel dieser Studie war, zu untersuchen, inwiefern von allen im Epileptologikum Hamburg mit Cenobamat behandelten 72 Patienten auch solche mit pharmakorefraktärer struktureller fokaler Epilepsie mit epilepsiechirurgischer Indikation von Cenobamat profitierten.

Fragestellung: Gilt das von Kwan & Brodie und Chen et al. aufgestellte Paradigma von Pharmakorefraktarität auch noch nach der Markteinführung von Cenobamat?

Methoden: Im Epileptologikum Hamburg wurden unter den seit Juli 2022 bis März 2024 kumulativ 72 mit Cenobamat behandelten Patienten 12 Patienten mit pharmakorefraktärer struktureller Epilepsie identifiziert, die wegen einer ursächlichen und operablen Läsion (5x Hippokampusklerose, 5x Fokale kortikale Dysplasie, 1x Dysembryoblastischer Neuroepithelialer Tumor und 1x Hippokampus pelottierende Zyste) und weiterhin auftretender fokaler und bilateral tonisch-klonischer Anfälle (BTKA) für einen epilepsiechirurgischen Eingriff in Frage kamen. Anstatt einer Operation wurde bei allen Patienten eine Behandlung mit Cenobamat eingeleitet. Alle klinischen Daten einschließlich der Anfallshäufigkeit, Anfallsintensität und Medikamentenanamnese wurden gesammelt und ausgewertet.

Ergebnisse: Bei allen 12 Patienten zeigte die Therapie mit Cenobamat eine Wirksamkeit: 6 Patienten wurden anfallsfrei und bei 6 Patienten reduzierten sich Frequenz und Intensität der Anfälle. Die Reduktion der Anfallsfrequenz bei den 6 Patienten betrug 34 bis 76 %. Bezüglich der reduzierten Anfallsintensität hatten alle 6 Patienten keine BTKA mehr und hiervon 1 Patient nur noch fokal-sensorische statt vorher fokal-sensorische, -motorische und bilateral tonisch-klonische Anfälle. Die Anfallskontrolle verbesserte sich bei allen 12 Patienten so stark, dass die Notwendigkeit eines epilepsiechirurgischen Eingriffs neu bewertet wurde. Die Therapieoption Operation war im Falle der 6 anfallsfreien Patienten nicht mehr indiziert und wurde im Falle der reduzierten Anfallshäufigkeit und -intensität von den anderen 6 Patienten nicht mehr gewünscht, da für sie die potentiellen Nachteile der Operation nun überwogen.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse unterstreichen das Potenzial von Cenobamat als wertvolle Therapie bei der Behandlung pharmakorefraktärer fokaler Epilepsien. Durch die wirksame Anfallskontrolle bei Patienten, bei denen zuvor ein epilepsiechirurgischer Eingriff in Erwägung gezogen wurde, zeigt Cenobamat seinen potentiellen Nutzen als Alternative zur Operation. Vor Durchführung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs kann möglicherweise die Eindosierung von Cenobamat sinnvoll sein. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die langfristige Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Cenobamat bei ähnlichen Patientengruppen zu klären. Cenobamat könnte das traditionelle Behandlungsparadigma bei pharmakorefraktären fokalen Epilepsien einschließlich der Definition in Frage stellen und ein Überdenken der therapeutischen Strategien erforderlich machen.

Power-Spektralanalyse des EEG bei Status epilepticus zur Prädiktion eines therapierefraktären Verlaufs

Stephanie Gollwitzer¹, Susanne Noell¹, Tamara Welte¹, Rüdiger Hopfengärtner¹, Jenny Stritzelberger¹, Caroline Reindl¹, Joji B. Kuramatsu¹, Stefan Schwab¹, Hajo M. Hamer¹

¹Universitätsklinik Erlangen, Neurologie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: Der Status epilepticus (SE) zählt zu den häufigsten neurologischen Notfällen und geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Die Einstufung des SE als therapierefraktär und damit die Entscheidung für eine Therapie der Stufe 3 nach Leitlinie¹ mit i. v. Anaesthetika ist häufig schwierig, insbesondere bei subtiler Klinik.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, quantitative EEG-Parameter zu definieren, die frühzeitig und zuverlässig auf ein erhöhtes Risiko für einen therapierefraktären Verlauf hinweisen.

Fragestellung: Erlaubt eine Power-Spektral Analyse des initialen Anfallsmusters im EEG eine Differenzierung zwischen SE, die durch Therapien der Stufe 1 und 2¹ durchbrochen werden können und solchen, die intensivmedizinische Maßnahmen erfordern?

Methoden: Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten, die zwischen 2018 und 2022 mit der Diagnose SE in der Neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen behandelt wurden und folgende Kriterien erfüllten: spätestens 24 Stunden nach Symptombeginn SE-Nachweis im EEG (EEG1) nach ACNS-Kriterien;² innerhalb der nächsten 24 Stunden Kontroll-EEG (EEG2) zur Verlaufsbeurteilung; ausschließlich Therapien der Stufe 1 vor EEG1.¹ Aus EEG1 wurde jeweils der erste artefaktarme, 10-60 sekündige EEG-Abschnitt nach Ableitungsbeginn, der ein klares, kontinuierliches Status-, oder Anfallsmuster enthielt einer Kurzzeit-Fourier-Transformation unterzogen zur Powerbestimmung in den Frequenzbändern. Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt: Gruppe A: nach Therapie der Stufe 1 und 2 kein SE im Kontroll-EEG mehr nachweisbar; Gruppe B: trotz Therapie der Stufe 1 und 2 SE-Persistenz in EEG2, oder Initiierung einer Stufe 3-Therapie nach EEG1 basierend auf der klinischen Einschätzung.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 36 Patienten (Alter 71,09 Jahre, 16 männlich) eingeschlossen. 19 Patienten sprachen gut auf Therapie der Stufe 1 und 2¹ an (Gruppe A), 17 benötigten intensivmedizinische Therapie (Gruppe B). Patienten der Gruppe A wiesen signifikant höhere Delta- und niedrigere Alpha-Poweranteile am Frequenzspektrum auf als Patienten der Gruppe B (Delta: Mittelwert 77,79%, SD 6,5% vs. 59,95%, SD 11,83%; Alpha 3,78%, SD 1,83% vs. 10,57%, SD 4,65% p<0,0001). Die Alpha-Delta-ratio als Vergleichswert der absoluten Power unterschied sich ebenfalls signifikant in beiden Gruppen (Mittelwert 0,05, SD 0,03 vs. 0,29, SD 0,14; p<0,0001).

Schlussfolgerungen: Die Power-Spektralanalyse des Statusmusters im EEG kann dazu beitragen, ein erhöhtes Risiko für einen therapierefraktären Verlauf frühzeitig zu erkennen. Insbesondere eine hohe Alpha-Power bei gleichzeitig niedriger Delta-Power weist auf ein drohendes Therapieversagen mit verlängerter Dauer des SE hin.

1. Rosenow F, Weber, J., et al. Status epilepticus im Erwachsenenalter. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie, Deutsche Gesellschaft für Neurologie, 2020

2. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2021 Version. J Clin Neurophysiol 2021;38:1-29.

W-295

GRAPE - die aktuellen Daten (GRAPE - German Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy with Epilepsy)

Hüsniye Cakiroglu¹, Caroline Stiel¹, Verena Gaus², Anna Gutwinski¹, Kirsten Krämer¹, Bettina Schmitz¹

¹Vivantes Humboldt-Klinikum, Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité, Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Im deutschen Schwangerschaftsregister GRAPE (German Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy with Epilepsy) wurden bisher insgesamt 4.601 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 12% (Rang 2 nach Italien). Es werden etwa 5% der potenziell geeigneten Schwangerschaften in Deutschland rekrutiert. Von den registrierten Fällen aus Deutschland sind 2.133 Fälle abgeschlossen und auswertbar.

Die fünf häufigsten Anfallssuppressiva in Monotherapie waren Lamotrigin (930), gefolgt von Levetiracetam (309), Valproat (208), Carbamazepin (169) und Oxcarbazepin (61). Unter den Kombinationen sind Lamotrigin und Levetiracetam (114) am häufigsten, gefolgt von Lamotrigin und Valproat (24), Levetiracetam und Valproat (18), Levetiracetam und Oxcarbazepin (16) sowie Carbamazepin und Levetiracetam (15). Registriert wurden 1973 Lebendgeburten, 104 Spontanaborte, 22 induzierte Aborte, 19 Totgeburten und 15 perinatale Todesfälle.

Insgesamt traten 93 Fehlbildungen und 14 genetische Syndrome bzw. chromosomale Aberrationen auf. Die Fehlbildungsrate betrug 4,6%. Mit der Frage, ob und wie sich ASM-Verordnungen, Folsäureprophylaxe, Geburtsmodus, Stillverhalten über die 25 Jahre der Registeraktivität verändert haben, wurden diese Parameter in 5-Jahres-Intervallen analysiert.

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.

Pseudo-pseudo-posttraumatische Epilepsie

Felix Schuster¹, Florian Weißinger¹, Florian Losch¹, Tameem Alhammoud¹, Bettina Schmitz¹

¹Vivantes Humboldt Klinikum, Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Der Fall verdeutlicht die Relevanz des Langzeit-Video-EEG (LaViE) für die differentialätiologische Zuordnung, insbesondere bei Sprachbarriere und kombiniertem Auftreten verschiedener Anfallstypen.

Fragestellung: Die 30-jährigen Patientin wurde aus einem Ankunftscenter für Geflüchtete unter der Triage eines psychischen Ausnahmezustandes vorgestellt. In der Exploration der Farsi-sprechenden Patientin gab diese an, sich an das zur Aufnahme führende Ereignis nicht erinnern zu können. Während der Flucht sei sie aufgrund eines „Nervenproblems“ medikamentös behandelt worden. Sie berichtete von wiederkehrenden Zuständen mit Kopfschmerzen, Schwächegefühl und gelegentlicher „Ohnmacht“. Seit der Ankunft vor 1 Monat sei es zu 4 derartigen Anfällen gekommen. Insgesamt bestehe eine ausgeprägte psychosoziale Belastung aufgrund der schwierigen Wohnsituation sowie finanzieller Probleme. Der Ehemann berichtete, dass die Anfälle seit einem Autounfall mit Kopftrauma vor 5 Jahren aufträten. Damals sei seine Ehefrau „zu 95% tot“ gewesen und habe sich über mehrere Monate erholen müssen. Häufig, aber nicht immer, käme es während der 5 bis 20-minütigen Anfälle zu einem Bewusstseinsverlust. Zur weiteren ätiologischen Zuordnung führten wir bei einer unauffälligen laborchemischen und bildgebenden Umfelddiagnostik ein LaViE durch. In der 72-stündigen Ableitung sahen wir rezidivierende generalisierte Spike-Wave- und Poly-Spike-Wave-Komplexe. Wiederholt kam es zu Beginn derartiger Aktivität zu vereinzelter, ortswechselnden Myoklonien (Schultern, Arme, Kopf), welche von der Patientin als „kleine Anfälle“ markiert wurden. Häufig auftretende Lidmyoklonien wurden von der Patientin in der Regel nicht bemerkt. Wir dokumentierten zudem zwei prolongierte Anfälle mit Areagibilität, Stöhngeräuschen und Mutismus – einmal nach Schlafentzug, einmal unmittelbar nach Familienbesuch. Bei unverändertem EEG ohne Nachweis eines Status epilepticus werteten wir diese als dissoziativ.

Schlussfolgerungen: Nach initialer Vorstellung mit V.a. einer dissoziativen Erkrankung stellten wir die Erstdiagnose einer idiopathischen generalisierten Epilepsie (IGE). Darüber hinaus klassifizierten wir zwei katatonie Ereignisse mit Mutismus und Areagibilität als psychogene, nicht-epileptische Anfälle (PNEA). In Rückblick auf das zur stationären Aufnahme führende Ereignis gehen wir am ehesten von einem PNEA aus. Das anamnestic Kopftrauma ordnen wir primär als einen Trigger derselben ein. Die rezidivierenden Myoklonien im Rahmen der (vermutlich seit der Kindheit bestehenden) subklinischen IGE hingegen stellten bis zur Diagnosestellung keinen relevanten Krankheitswert für die Patientin dar. Nach Beginn einer leitliniengerechten anfalls-suppressiven Therapie mit Lamotrigin zeigte sich eine deutliche Reduktion der Myoklonien. „Große Anfälle“ im Sinne der oben beschriebenen PNEA wurden nicht mehr berichtet.

Diskussion: Diskussionswürdig ist der Stellenwert des Kopftraumas als Auslöser paroxysmaler Ereignisse. Retrospektive Registerstudien legen nahe, dass auch nach einem leichtgradigen Kopftrauma ohne Nachweis zerebraler Läsionen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Epilepsie besteht (Christensen et al. 2009). Ebenso ist das relative Risiko für PNEA insbesondere nach leichten Kopftraumata signifikant erhöht (Barry et al. 1998). Gut belegt ist die Überrepräsentanz junger Frauen mit PNEA, welche primär im Rahmen der häufigeren sozioökonomischen Deprivation eingeordnet wurde (Goldstein et al. 2019).

Quellen:

Barry, E., ..., & Grattan, L. (1998). Nonepileptic posttraumatic seizures. *Epilepsia*, 39(4).

Christensen, J., ... & Vestergaard, M. (2009). Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *The Lancet*, 373(9669).

Goldstein, L. H., ... & Samarasekera, S. (2019). Characteristics of 698 patients with dissociative seizures: a UK multicenter study. *Epilepsia*, 60(11).

W-362

Cenobamat: Ergebnisse der Add-on-Therapie in der „realen Welt“

Florian Losch¹, Hüsnüye Cakiroglu¹, Florian Weißinger¹, Kirsten Krämer¹, Bettina Schmitz¹

¹Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin, Deutschland

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 108 Patient*innen mit therapie-schwieriger fokaler Epilepsie zusätzlich mit CNB behandelt. Mit Ausnahme von drei Patient*innen mit Dravet-Syndrom, jeweils einem Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom, mit Rett-Syndrom und einer Patientin mit Westsyndrom lag bei allen eine fokale Epilepsie vor (strukturell n=44, unbekannter Ätiologie n=58). Die Patient*innen waren zwischen 18 und 84 Jahre alt (Median 37 Jahre), die Anzahl vor Behandlung mit CNB eingenommener anfallssupprimierender Medikamente (ASM) lag zwischen 1 und 12 (Median 4 ASM). Die Dauer der Epilepsie lag zwischen 1 und 71 Jahren (Median 19 Jahre). Die Anzahl der epileptischen Anfälle vor Beginn der Zusatzbehandlung mit CNB schwankte zwischen 2-3 Anfällen/Jahr und 20 Anfällen/Tag. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen 1 und 43 Monaten (Median 19 Monate). Die CNB-Tagesdosis lag zwischen 25 mg und 550 mg (Median 200 mg/d).

Ergebnisse: Bei 21 Patient*innen (19,4%) konnte Anfallsfreiheit erzielt werden. Bei 35 Patient*innen (32,4%) nahm die Zahl der Anfälle um mindestens 50% ab und bei vier Patient*innen (3,7%) konnten wir eine Anfallsreduktion von <50% beobachten. Bei 5 Patient*innen (4,6%) zeigte sich unter CNB keine Anfallsreduktion. Bei 8 Patient*innen (7,4%) lagen uns keine Follow up Daten zur Verfügung und bei drei Patient*innen stand die Evaluation zum Zeitpunkt der Datenauswertung in der Eindosierungsphase noch aus. Bei 29 Patient*innen (26,9%) wurde CNB abgesetzt; bei 8 Patient*innen (7,4%) aufgrund fehlender Wirksamkeit, bei 21 Patient*innen (19,4%) aufgrund von Nebenwirkungen. Je 3 Patient*innen gaben Anfallshäufung, Hautausschlag (ohne systemische Beteiligung) oder gastrointestinale Beschwerden an. Je 2 Patient*innen klagten über Wortfindungsstörungen und kognitive Defizite. Bei 8 Patient*innen wurde CNB aufgrund ungeplanter Schwangerschaft, Kopfschmerz, Stimmungsschwankungen, Depression, Gangunsicherheit, Unruhe, in einem Fall wegen Müdigkeit und Ödemen und in einem anderen Fall aufgrund von Reizbarkeit, Haarausfall sowie gastrointestinales Beschwerden. Drei Patient*innen setzten eigenständig die Medikation mit CNB ab.

Schlussfolgerungen: Die Add-on-Therapie mit CNB zeigte in unserer Gruppe von 108 Patient*innen mit therapie-schwieriger fokaler Epilepsie eine gute Wirksamkeit mit sehr guten Responderraten (51,9%) hinsichtlich >50%-iger Anfallsreduktion und hoher Anfallsfreiheitsrate bei guter Verträglichkeit. Unsere Daten bestätigen die in den Zulassungsstudien und ersten „Real-World“-Berichten (z. B. Novitskaya) 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.

Literatur:

Yulia Novitskaya, Elisa Schütz, Birgitta Metternich, Andreas Schulze-Bonhage, Martin Hirsch Add-on treatment with cenobamate is already effective at low doses in refractory focal epilepsy: A prospective observational study. Epilepsia 2023

Erstmaliger fokaler Anfall mit eingeschränktem Bewusstsein vs. erstmaliger bilateral tonisch - klonischer Anfall im Alter - Volumen und Verteilung von mikroangiopathischer Leukenzephalopathie und regionaler kortikaler Atrophie als Schlüssel in der Differentialdiagnostik?

Hanna Heckmann^{1,2}, on behalf of Neurology and Cognition Lab Wuppertal, Wuppertal, Deutschland, Adrian Nasca^{1,2}, on behalf of Neurology and Cognition Lab Wuppertal, Wuppertal, Deutschland, Leo Sokolovič², on behalf of Neurology and Cognition Lab Wuppertal, Wuppertal, Deutschland, Juraj Kukulja^{1,2}, on behalf of Neurology and Cognition Lab Wuppertal, Wuppertal, Deutschland

¹Universität Witten/Herdecke, Witten, Deutschland; ²Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Wuppertal, Deutschland

Hintergrund und Ziel: Bei ca. 40% der erstmaligen epileptischen Anfälle der über 60-Jährigen (late-onset first epileptische seizure=LOFES) ist die Ursache unklar. Hier wird oft die cerebrale Mikroangiopathie = „small vessel cerebrovascular disease“ (SVCD) oder auch Leukenzephalopathie als zugrundeliegende Pathologie vermutet. Der Vermutung folgend, dass epileptische Anfälle durch ein Ungleichgewicht von hemmender und erregender Aktivität in neuronalen Netzwerken verursacht werden, ist es wahrscheinlich, dass das Vorhandensein von „white matter hypointensities“ (WMH, radiologisches Charakteristikum der SVCD) oder regionale kortikale Atrophie entscheidende Risikofaktoren für spät einsetzende erste epileptische Anfälle sind. Vor dem Hintergrund, dass WMH ebenfalls gehäuft mit steigendem Alter auftreten - ist Ziel dieser Studie das Erheben sowie der Vergleich der Verteilungsmuster und Volumina von WMH sowie regionaler kortikaler Atrophie bei den zwei häufigsten epileptischen Anfallstypen.

Fragestellung: Erstmaliger fokaler Anfall mit eingeschränktem Bewusstsein vs. erstmaliger bilateral tonisch-klonischer Anfall im Alter - Volumen und Verteilung von mikroangiopathischer Leukenzephalopathie und regionaler kortikaler Atrophie als Schlüssel in der Differentialdiagnostik?

Methoden: Es erfolgte eine retrospektive, monozentrische Analyse von MRT-Daten. Strukturelle MRT-Datensätze von 30 Patient:innen älter als 60 Jahre mit erstmaligem fokalem Krampfanfall mit eingeschränktem Bewusstsein wurden mit 30 alters- und geschlechts- gematchten Patient:innen mit erstmaligem bilateral tonisch-klonischen Krampfanfall sowie mit 30 alters- und geschlechts- gematchten Kontrollpatient:innen ohne cerebrovaskuläre Erkrankung verglichen. Die Segmentierung der WMH wurde an FLAIR Bildern mittels der Toolbox LST, ein auf SPM und Matlab basierender automatisierter Algorithmus, durchgeführt. Zudem erfolgte eine sorgfältige manuelle Anpassung der entsprechenden Ergebnisse. Die WMH wurden dann mithilfe eines weiteren Algorithmus (BIANCA) in juxtakortikale (jWMH, 3mm vom Kortex) und verbleibende distakortikale (dWMH, 6mm vom Kortex) Hyperintensitäten dichotomisiert.

Anschließend wurde eine Berechnung der mittleren kortikalen Dicke (CT) und eine Voxel-basierte Morphometrie (VBM) Analyse auf T1-gewichteten Sequenzen mit der ebenfalls auf SPM-basierten CAT12 Software durchgeführt. Um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, wurden gruppenspezifische Volumenverhältnisse in Bezug auf das intrakranielle Gesamtvolumen (z. B. jWMH/TIV) und in Bezug auf den Gesamt-WMH-Gehalt (z. B. jWMH/tWMH) erhoben. Für die statistische Auswertung wurde eine ANOVA-Analyse unter Verwendung der Software JASP durchgeführt.

Ergebnisse: Die Patient:innen mit erstmaligem fokalem Anfall mit eingeschränktem Bewusstsein zeigten signifikant mehr Volumen in Bezug auf die absoluten WMH, die juxtakortikal lokalisierten WMH als auch im gruppenspezifischen Verhältnis zum totalen intrakraniellen Volumen, als beide Vergleichsgruppen. Die Gruppe mit erstmaligem bilateral tonisch-klonischen Anfall zeigte in Bezug auf die zuvor genannten Volumina signifikant mehr als die Kontrollgruppe, jedoch signifikant weniger als die Patient:innen mit fokalem Anfallstyp. Die Ergebnisse der VBM-Analyse zur Erhebung der kortikalen Atrophie sind zum aktuellen Zeitpunkt noch ausstehend.

W-508

Der Einfluss von Klimafaktoren auf die Provokation von epileptischen Anfällen

Ernst-Thilo Hammen^{1,2}, Sebastian Treib³, Philipp Treib⁴, Hajo M. Hamer¹, Hermann Stefan¹, Johannes Treib², Ralf Landwehr¹, Werner Adler⁵

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Klinik für Neurologie, Erlangen, Deutschland; ²Westpfalz-Klinikum Kaiserslautern, Klinik für Neurologie, Kaiserslautern, Deutschland; ³Universitätsklinik des Saarlands, Klinik für Neurologie, Homburg, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Abteilung für Parodontologie und Operative Zahnheilkunde, Mainz, Deutschland; ⁵Friedrich-Alexander-Universität Erlangen, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund und Fragestellung: Der globale Klimawandel veranlasste uns den Einfluss von Klimafaktoren auf den Verlauf von Epilepsien zu untersuchen. Hierbei korrelierten wir die Aufnahmefrequenz von Patienten, die aufgrund epileptischer Anfälle in der Notfallambulanz des Westpfalz-Klinikums Kaiserslautern behandelt wurden zu Veränderungen von Klimaparametern.

Ziele: Der Nachweis einer positiven Korrelation von anfallsbedingten Notfallaufnahmen zu saisonalen- oder durch Klimafaktoren bedingte Veränderungen legen Letztere als mögliche Triggerfaktoren für eine Anfalls eskalation nahe.

Methoden: Unsere Studie beinhaltet die Auswertung von 9366 Patientenaufnahmen, die zwischen 2001 und 2020 aufgrund von epileptischen Anfällen notfallmäßig behandelt wurden. Die Anfälle wurden gemäß der ILAE 2017 klassifiziert. Die Aufnahmehäufigkeit wurde zur Tageshöchst-, Tagesmittel, Tagesminimumtemperatur, Tagesdifferenz zwischen Höchst- und Tieftstemperatur, Luftfeuchtigkeit, Niederschlag und Luftdruck korreliert. Die Korrelation zwischen Aufnahmehäufigkeit und der Monate erfolgte mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests, zu den erwähnten Klimaparametern mittels Conditional Poisson Regression, hierbei erfolgte eine Subgruppenanalyse nach Geschlecht, Alter und Anfallsklassifikation. Die Analyse des zeitverzögerten Effektes des Wetters auf den Aufnahmezeitpunkt erfolgte durch Distributed Lag Linear Models (DLM).

Ergebnisse: Im untersuchten Zeitraum wurden täglich Ø1,28 Patienten notfallmäßig aufgrund von epileptischen Anfällen behandelt, am häufigsten aufgrund von fokalen, nicht-bewusst erlebten Anfällen (n=3062), gegenüber 1459 Aufnahmen aufgrund generalisierter Anfälle. Die monatlichen Aufnahmen waren im Oktober signifikant erhöht mit Ø1,41 Aufnahmen/Tag, der 2.häufigste Monat Januar mit Ø1,36-, die wenigsten Aufnahmen erfolgten im Juni mit Ø1,14 Aufnahmen/Tag ($p < 0,002$) (Abb.1).

Betrachtet man die Aufnahmen der Gesamtpopulation der Epilepsiepatienten führte eine höhere Tagesmitteltemperatur zu einer signifikanten Verringerung der Anzahl der Aufnahmen ($IRR=0,990$, $p=0,038$), während eine erhöhte Luftfeuchtigkeit zu einem signifikanten Anstieg führte ($IRR=1,005$, $p=0,043$). Hierbei zeigten sich keine Unterschiede beim Vergleich von männlichen- mit weiblichen Betroffenen. In der Patientengruppe deren Anfälle mit generalisiertem- oder unbekanntem Beginn bzw. als nicht klassifiziert eingeordnet wurden, entwickelte die Niederschlagsmenge einen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit der Aufnahmen. Hierbei war die Anzahl der Aufnahmen von Patienten mit generalisierter Epilepsie bei hohen Niederschlagsmengen reduziert ($IRR=0,967$, $p=0,008$), während hohe Niederschlagsmengen die Aufnahmehäufigkeit bei Patienten mit unbekanntem Anfallsbeginn ($IRR=1,030$, $p=0,022$) und nicht-klassifizierbaren Anfällen ($IRR=1,029$, $p=0,025$) erhöhten.

Ein Anstieg des Luftdrucks führte zu einem signifikanten Anstieg von anfallsbedingten Aufnahmen aufgrund von generalisierten Anfällen ($IRR=1,011$, $p=0,018$). Bei Patienten mit nicht klassifizierbaren Anfällen korrelierten Letztere signifikant mit der täglichen Höchsttemperatur ($IRR=0,984$, $p=0,039$) und der mittleren Durchschnittstemperatur ($IRR=0,982$, $p=0,032$), wobei hier erhöhte Höchst- und Durchschnittstemperaturen zu einer erniedrigten Frequenz der Aufnahmen führten (Abb.2).

Schlussfolgerungen: In unserer Studie konnte nachgewiesen werden, dass saisonale Einflüsse und Klimafaktoren die Anfallsituation von Epilepsie Patienten und die hierdurch resultierende notfallmäßige Aufnahme in die Klinik beeinflussen können. Hierbei zeigten die Niederschlagsmenge, Temperatur und der Luftdruck einen signifikanten Einfluss auf die

Häufigkeit der notfallmäßigen Aufnahmen bei Patienten mit generalisierten Anfällen oder Anfällen mit unbekanntem Beginn bzw. mit nicht-klassifizierbaren Anfällen. Im Gegensatz hierzu wurde die Häufigkeit von Aufnahmen bei Patienten mit fokalem Anfallsbeginn nicht signifikant durch jahreszeitliche- oder Klimafaktoren beeinflusst.

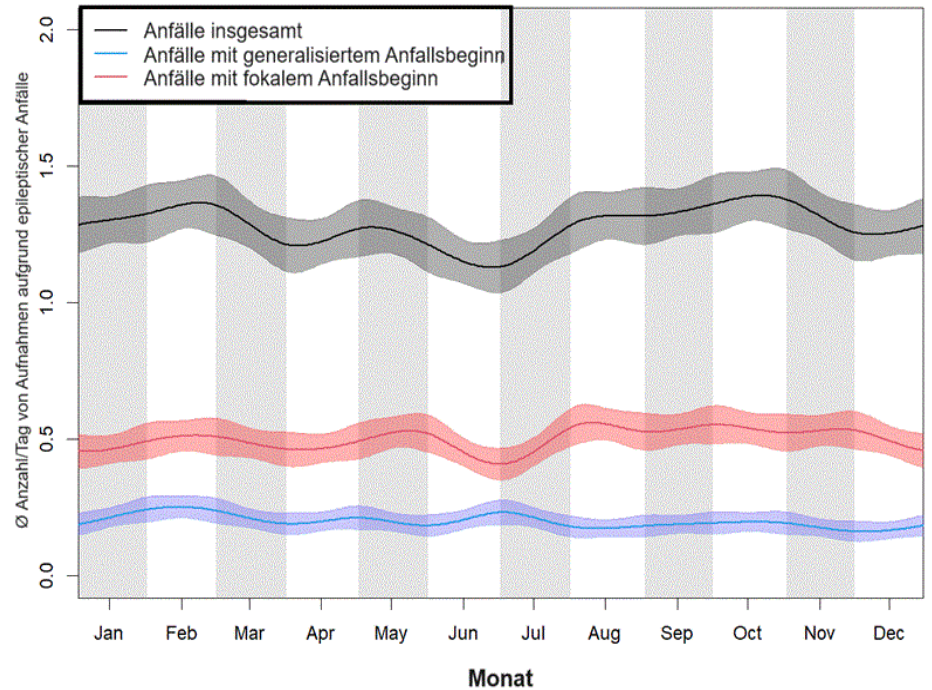


Abbildung 1: Durchschnittliche Häufigkeit der notfallmäßigen Aufnahmen von Patienten aufgrund epileptischer Anfälle der einzelnen Monate im Jahresverlauf

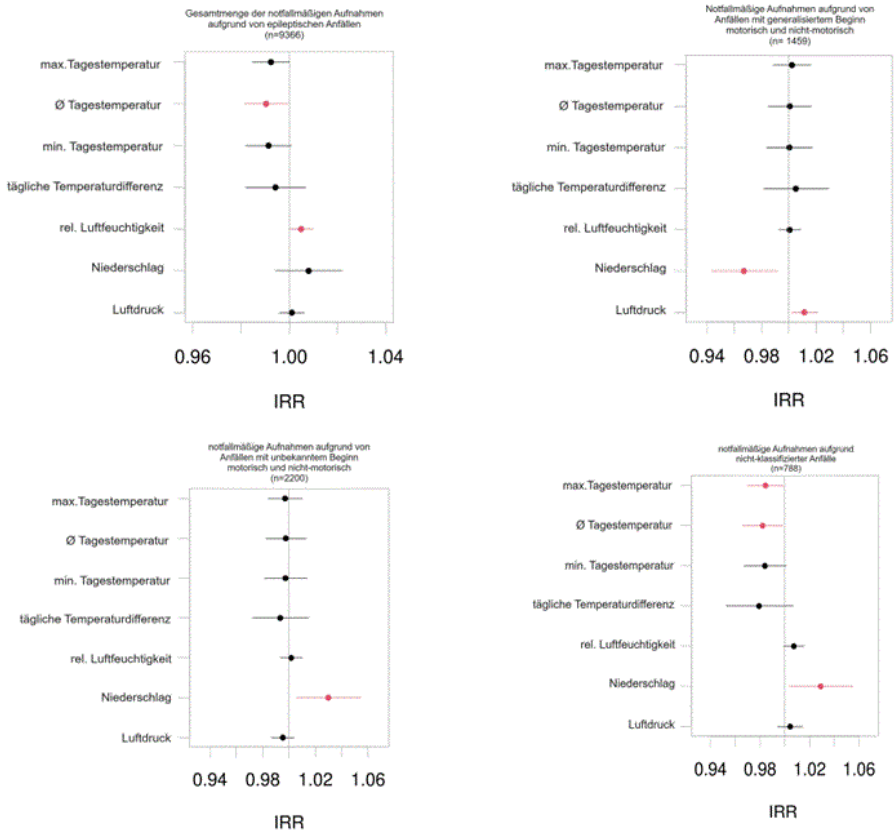


Abbildung 2: Forest Plots zum Inzidenzratenverhältnis (IRR) von notfallmäßigen Aufnahmen aufgrund epileptischer Anfälle in Bezug zu den untersuchten Klimafaktoren.

W-522

Use of Fenfluramine and Cannabidiol in daily practice: A retrospective analysis of German prescription claims

Milka Pringsheim¹, Felix von Podewils², Claudio Schiener³, Amani Elian³, Veronica Sendersky⁴, Manuela Molzan⁵, Luis Möckel⁵, Iryna Leunikava⁵

¹Schön Klinik Vogtareuth, Neuropädiatrie/Epilepsiezentrum, Vogtareuth, Germany, PMU Salzburg; Deutsches Herzzentrum München, Klinik für Kinderkardiologie und angeborene Herzfehler, München, Deutschland;

²Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Epilepsiezentrum, Greifswald, Deutschland;

³Insight Health, Waldems-Esch, Deutschland; ⁴UCB Pharma, Brussels, Belgium; ⁵UCB Pharma, Monheim am Rhein, Deutschland

Background: Fenfluramine (FFA) is indicated for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut Syndrome (LGS) and Dravet Syndrome (DS) as an add-on therapy for patients ≥ 2 years of age.

Objectives: To describe the daily use of FFA vs. Cannabidiol (CBD) in Germany based on prescriptions claims in terms of age and gender distribution, prior medication use, dosage, and medication persistence, in DS and LGS.

Methods: This was a retrospective analysis of German prescription data covering 64 million statutory health insured individuals from March 2020 until October 2023. Patient index was the date of the first prescription of FFA or CBD. Patients with Stiripentol (STP) and without Felbamate (FLB) or Rufinamide (RUF) at any time during study period were assigned to DS group and those with FLB or RUF and without STP were assigned to LGS group.

Prior anti-seizure medications (ASMs) were analyzed for a period of 9 months prior to index. Persistence was analyzed for a follow-up period after index of up to 36 months and patients lost to follow-up due to end of database records were censored. Patient numbers were extrapolated to the overall German statutory health insured population.

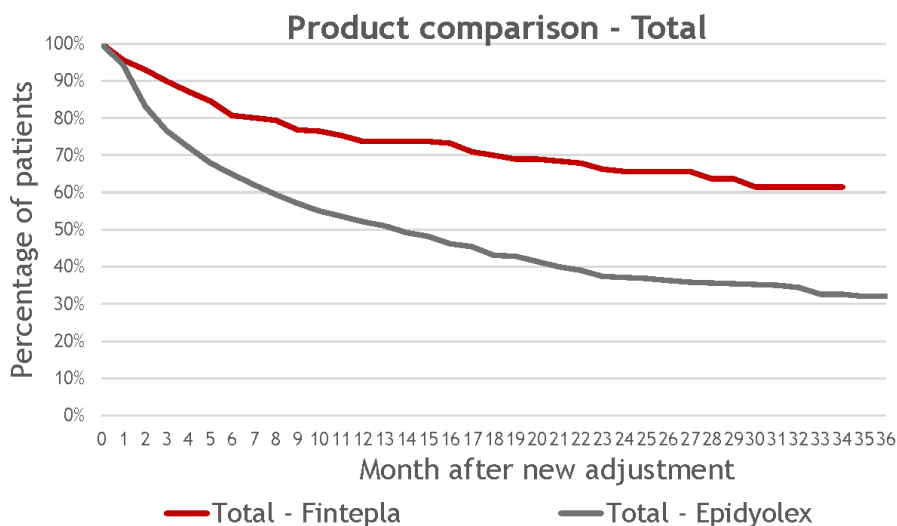


Figure 1. Persistence with Fenfluramine (FFA, red line) and Cannabidiol (CBD, grey line) in the total populations.

Data source: SHI patients, 12/2020 - 10/2023, Patient INSIGHTS Analytics, INSIGHT Health.

Results: A total of 379 FFA (26.1% DS; 10.6% LGS; 63.3% undefined) and 1,918 CBD (4.6% DS; 17.2% LGS; 78.2% undefined) patients were identified in the database (with extrapolation). FFA patients at index had a mean age $\pm$ standard deviation (SD) of 15.0 ± 12.9 years (DS: 14.7 ± 15.1 ; LGS: 17.8 ± 12.9); 40.9% were male (DS: 43.4%; LGS: 52.5%), 34.3% female (DS: 31.3%; LGS: 35.0%) and 24.8% unknown (DS: 25.3%; LGS: 12.5%).

Patients with CBD had a mean $\pm$ SD age of 19.4 ± 15.7 years (DS: 16.5 ± 13.3 ; LGS: 18.5 ± 13.4) and 37.8% were males (DS: 49.4%; LGS: 41.3%), 34.8% females (DS: 32.6%; LGS: 28.6%), and 27.4% of unknown gender (DS: 18.0%; LGS: 30.1%). 93.7% of the FFA patients (DS: 97.5%; LGS: 100.0%) and 85.5% of the CBD patients (DS: 96.8%; LGS: 96.1%) received prior ASM.

Most frequently used prior ASMs in the total FFA patient population were Valproate (57.0%), Clobazam (48.3%), STP (21.1%) and Potassium bromide (18.7%). CBD patients received Clobazam (37.3%), Valproate (32.0%), Lamotrigine (27.6%) and Levetiracetam (19.4%) as most frequent prior ASMs. Mean $\pm$ SD FFA dosage per day were 18.2 ± 35.2 mg (DS: 14.2 ± 15.5 ; LGS: 18.3 ± 11.6), 15.6 ± 40.8 mg and 24.5 ± 18.8 mg in the overall population, in patients 2-17 years and in patients ≥ 18 years, respectively. Mean $\pm$ SD daily doses of CBD were 559.8 ± 718.2 mg, 481.3 ± 870.8 mg and 679.3 ± 418.7 mg in the overall population, in patients 2-17 years, and in patients ≥ 18 years, respectively.

The persistence after 12, 24, and 34 months was 73.7%, 65.6% and 61.5% for FFA, and 52.1%, 37.1% and 32% for CBD (Fig. 1), respectively.

Conclusions: Despite limitations (indication assignment and dosage calculation without weight information), this analysis suggested that recommended daily dosage for FFA and CBD were not exceeded. Proportion of FFA patients with prior medications was numerically higher compared to CBD. The overall (not indication specific) medication persistency can be considered numerically higher for FFA compared to CBD patients.

UCB Pharma-sponsored.

W-526

Blut- und Liquorbiomarker in Epilepsie und epileptischen Anfällen: Diagnostischer und prognostischer Wert synaptischer, neuronaler und astrozytärer Proteine

Annemarie Thäle¹, Lorenzo Barba¹, Johanna Aschauer¹, Beate Hinrichsen¹, Nadine Wegner¹, Markus Otto¹

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsmedizin Halle (Saale), Klinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund: Epilepsie ist mit einer Inzidenz von 50-200/100000 ein häufiges Krankheitsbild in der Neurologie. Statistisch gesehen ist ein erster unprovoked epileptischer Anfall in 20-50 % ein Einzelereignis. Welcher von diesen Patienten an einer Epilepsie leidet, bleibt initial bei unauffälligen paraklinischen Befunden oft unklar. Eine Therapie kann dadurch oft erst verzögert initiiert werden. Schwierigkeiten bereitet zudem die Bestimmung der Anfallssemiologie, Ätiologie und Verlaufsbeurteilung der Erkrankung. Valide sowie schnell verfügbare fluide Biomarker für diese sowie viele weitere Aspekte des Erkrankungsspektrums „Epilepsie“ stehen derzeit nicht zur Verfügung. Diese werden jedoch dringend benötigt, um eine schnelle und sichere Diagnose- sowie Prognosestellung zu ermöglichen, Patienten individuell zu charakterisieren sowie den Erkrankungsverlauf hinsichtlich Wirksamkeit der anfallsupprimierenden Therapie und epileptischer Aktivität zu monitoren.

Ziele: Ziel des Projektes ist die umfassende Charakterisierung einer Kohorte von Patienten mit epileptischen Anfällen sowie die Evaluierung des diagnostischen und prognostischen Potenzials verschiedener Serum- und Liquorproteine.

Fragestellung: Es soll evaluiert werden, ob im Blut oder Liquor Proteine identifizierbar sind, welche sich als Biomarker in Differenzialdiagnostik, Prognostik und Diagnostik bei Patienten nach einem epileptischen Anfall eignen.

Methoden: Die Kohorte (n=81) sowie der geschlechts- und altersgematchten Kontrollgruppe (n=39) entstammt der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Halle (Saale). Sowohl die Patienten als auch Kontrollen wurden in die klinikerne Biobank eingeschlossen. Die Patienten der Kohorte wurden aufgrund eines epileptischen Anfalls, einer Epilepsie

oder eines Status epilepticus behandelt. Es erfolgte die Bestimmung von Neurofilament Light Chain (NfL) als neuronaler Marker und Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) als astrozytärer Marker im Serum sowie von Synaptosomal-associated Protein of 25 kDa (SNAP-25) als präsynaptisches Protein, Neurogranin als postsynaptisches Protein und NfL im Liquor (CSF) mittels kommerzieller Immunoassays. Korrelationen und Assoziationen hinsichtlich verschiedener klinischer und paraklinischer Aspekte wurden untersucht. Die statistischen Analysen erfolgten mittels GraphPad PRISM Software.

Ergebnisse: Sowohl sNfL ($p=0.0005$) als auch CSF NfL ($p<0.0001$) und GFAP ($p=0.0201$) zeigten sich in der Kohorte im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Das Zeitintervall zwischen epileptischem Ereignis und Probennahme korrelierte signifikant mit sNfL- ($r=0.308$, $p=0.037$) und CSF SNAP-25-Konzentrationen ($r=0.318$, $p=0.027$).

Weiterhin konnte eine signifikante Korrelation sowohl zwischen Serum-GFAP und Serum-NfL-Werten ($r=0.598$, $p<0.001$) als auch zwischen CSF-Neurogranin und CSF-SNAP-25-Werten ($r=0.658$, $p<0.001$) festgestellt werden. NfL-Konzentrationen waren in Patienten mit struktureller Ätiologie im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (sNfL $p=0.0045$, CSF NfL $p=0.0002$). Die GFAP ($p=0.0364$), NfL- ($p=0.0227$) und SNAP-25-Konzentrationen ($p=0.0163$) waren bei Vorliegen von epileptogenen MR-Läsionen signifikant erhöht.

Patienten mit hohem sNfL hatten in 85 % einen Status epilepticus, Patienten mit niedrigem sNfL hingegen nur in 46 %. Für keinen Biomarker konnte eine Assoziation mit dem Geschlecht festgestellt werden. Signifikante Korrelationen fanden sich zwischen Alter und allen untersuchten Biomarkern sowie zwischen der Nierenfunktion und sNfL ($r=-0.425$, $p=0.001$) bzw. sGFAP ($r=-0.295$, $p=0.019$).

Schlussfolgerungen: sNfL und sGFAP stellen potenzielle Biomarker in der Differenzialdiagnostik, Prognostik und Diagnostik nach einem epileptischen Anfall, bei Epilepsie und Status epilepticus dar. Erhöhte sNfL- und sGFAP-Konzentrationen könnten für eine neuronale und astrozytäre Schädigung im Rahmen von Anfallsaktivität sprechen. Ein Zusammenhang zwischen Anfallsdauer und Ausmaß der Schädigung muss postuliert werden. Die Rolle synaptischer Proteine hinsichtlich der Fragestellung bedarf weiterer Untersuchungen.

W-541

Iktale EEG-Quellenlokalisierung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik: Eine Metaanalyse zur diagnostischen Sensitivität, Spezifität und Gesamtgenauigkeit

Kara Götz^{1,2}, Jakob Dörrfuß¹, Martin Holtkamp², 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 stellt die Epilepsiechirurgie eine vielversprechende Therapieoption dar. Zuvor muss mittels prächirurgischer Epilepsiediagnostik das epileptogene Hirnareal so genau wie möglich lokalisiert werden. Hierzu kann die EEG-Quellenlokalisierung (EQL) zum Einsatz kommen, sie ermittelt computerbasiert die wahrscheinlichste Quelle eines EEG-Signals innerhalb des Gehirns. Die Analyse von Anfallsmustern wird als iktale EQL bezeichnet. Als geeignetste Referenz für die Exaktheit einer prächirurgischen Lokalisationsmethode gilt der Vergleich mit dem Resektionsgebiet und der postoperativen Anfallsituation.

Ziele: Eine Metaanalyse soll die derzeitige Evidenz zur Exaktheit der ikталen EEG-Quellenlokalisierung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik belegen.

Fragestellung: Wie hoch sind diagnostische Sensitivität, Spezifität und Gesamtgenauigkeit der ikталen EQL, definiert durch den Vergleich von EQL-Resultat mit späterem Operationsgebiet und postoperativer Anfallsituation?

Methoden: Diese Metaanalyse orientiert sich am PRISMA Statement 2020. Mit einer systematischen Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE werden Studien identifiziert, die die Ergebnisse der ikталen EQL anhand der resezierten Zone und der postoperativen Anfallsituation von Patient*innen mit fokaler Epilepsie validieren.

Eingeschlossen werden retrospektive und prospektive, beobachtende und interventionelle Studien. Ausgeschlossen werden Fallberichte und Studien mit weniger als 6 Patient*innen. Die Suchergebnisse werden unabhängig von zwei Personen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Anhand der eingeschlossenen Studien werden die diagnostische Sensitivität, Spezifität und Gesamtgenauigkeit der iktalen EQL mittels univariatem Random-Effects Modell berechnet.

Ergebnisse: Die Registrierung des Protokolls der Metaanalyse in PROSPERO wurde am 26.03.2024 beantragt (ID 528770). Bis zum DGN-Kongress 2024 wird die Analyse abgeschlossen sein, und ihre Ergebnisse können präsentiert werden.

Schlussfolgerungen: Anhand der Ergebnisse kann die Exaktheit der iktalen EQL im Vergleich zu anderen prächirurgischen Diagnostikmethoden bewertet werden.

W-579

Hohe Anfallsfreiheit nach resektiver Epilepsiechirurgie - auch bei „schwierigen“ Temporallappenepilepsien

Selina Trapp¹, Anahita Haschemi¹, Helal Nazar¹, Mathias Kunz², Jan Rémi¹, Christian Vollmar¹

¹Klinikum der Universität München, LMU Klinik, Neurologische Klinik und Poliklinik, Epilepsie-Zentrum, München, Deutschland; ²Klinikum der Universität München, LMU Klinik, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Epilepsie-Zentrum, München, Deutschland

Hintergrund: Für Patienten mit pharmakoresistenter fokaler Epilepsie stellt die Epilepsiechirurgie mit Resektion der epileptogenen Zone, eine effektive Behandlungsoption dar. In vielen Zentren ist eine Temporallappenepilepsie (TLE) die häufigste Indikation zur Resektion. Zahlreiche Prädiktoren für Anfallsfreiheit nach Epilepsiechirurgie werden in der Literatur teilweise kontrovers diskutiert. Eine TLE mit Hippocampussklerose (HS) und das Fehlen generalisiert-konvulsiver Anfälle (GTKA) gelten als Prädiktoren für ein gutes Ergebnis. Das Fehlen einer MRT-Läsion, eine lange Krankheitsdauer, hohe Anfallsfrequenz, linksseitige TLE oder eine milde kortikale Entwicklungsstörung (mMCD) hingegen gelten als Prädiktoren für ein schlechtes Ergebnis, mit teilweise nur 50% Anfallsfreiheit und die Patienten entsprechend als „schwierige Kandidaten“. Daten aus unserem Epilepsiezentrum zeigen eine höhere Anfallsfreiheitsrate bei als „schwierig“ geltenden Patienten, als bisher berichtet.

Ziele: Re-evaluation prädiktiver Faktoren nach resektiver Epilepsiechirurgie bei TLE.

Fragestellung: Werden auch „schwierige“ TLE Patienten anfallsfrei nach einer Resektion?

Methoden: Die Daten von 213 erwachsenen Patienten mit pharmakoresistenter TLE nach antero-mesialer Temporallapenteilresektion wurden retrospektiv analysiert. Alle Patienten wurden vor dem epilepsiechirurgischen Eingriff im Video-EEG-Monitoring untersucht. Patienten mit <12 Monaten Follow-up (n=31), mit psychogenen nichtepileptischen Anfällen (n=2), epilepsiechirurgischen Voroperationen (n=18) und malignen Tumoren (n=2) wurden ausgeschlossen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 160 Patienten analysiert (57% weiblich, 43% männlich). 78% der Patienten (n= 125) waren postoperativ anfallsfrei (Engel Klassifikation 1) zum Zeitpunkt des letzten Follow-ups (ø 7,1 Jahre; [1-18,8 Jahre]). Nahezu anfallsfrei (Engel 2) waren weitere 8% der Patienten (n=12), eine lohnenswerte Verbesserung (Engel 3) erreichten 4% der Patienten (n=7) und keine lohnenswerte Verbesserung (Engel 4) hatten 10% (n=16) der Patienten. Die Krankheitsdauer (ø 18,6 Jahre [0-57 Jahre]; p=0,914), das Alter bei OP (ø 39,8 Jahre [18-73 Jahre]; p=0,313), die Anfallsfrequenz (ø 14,7/Monat [0,1-240]; p=0,147), das Vorliegen von GTKA (n=112; p= 0,865), oder MRT-Läsion (n=138; p= 0,185) sowie die Lateralisierung der TLE (n=93 links; p= 0,174) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Anfallsfreiheitsrate. Ein gutes Resultat (Engel 1) erreichten 80% der Patienten mit HS (n=41), 79% mit dualer Pathologie (n=34), 75% mit fokaler kortikaler Dysplasie (FCD) (n=16), 81% mit mMCD (n=36), 81% mit Gliose (n=16), 80% mit niedriggradigem Tumor (n=25), 77% mit vaskulärer Pathologie (n=13), 60% mit Enzephalitis (n=5), 60% mit mMCD mit oligodendroglialer Hyperplasie (MOGHE) (n=5) und 50% mit unspezifischer Pathologie (n=2).

Schlussfolgerungen:

- Einige negative prädiktive Faktoren für postoperative Anfallsfreiheit nach einem epilepsiechirurgischen Eingriff konnten in unserer Patientenserie nicht repliziert werden.
- Auch in der „schwierigen“ Gruppe (keine MRT Läsion und /oder histologisch mMCD) wurden 44 von 56 Patienten (79%) langfristig anfallsfrei.
- Viele früher als „schwierig“ eingeschätzte Patienten mit TLE sind aktuell gute Kandidaten für einen epilepsiechirurgischen Eingriff. Verbesserungen in der prächirurgischen Evaluation und eine konsequent individualisierte Therapie führen auch bei diesen Patienten zu einem guten postoperativen Outcome.
- Daher sollten alle Patienten mit pharmakoresistenter TLE an einem epilepsiechirurgischen Zentrum evaluiert werden.

W-635

Tiefenelektrodenimplantation beendet Status epilepticus

Nicholas Fearn¹, Selina Trapp¹, Katharina Ernst¹, Stefan Kunst¹, Stefanie Quach², Konstantinos Dimitriadis¹, Christian Vollmar¹, Jan Rémi¹

¹LMU Klinikum, Neurologie, München, Deutschland; ²LMU Klinikum, Neurochirurgie, München, Deutschland

Hintergrund: Der superrefraktäre Status epilepticus (SRSE), definiert durch kontinuierliche epileptische Aktivität oder wiederkehrende epileptische Anfälle über mehr als 24 Stunden trotz adäquater Therapie mit Benzodiazepinen, Anfallssuppressiva und Burst-Suppression-Narkose, ist assoziiert mit einer sehr hohen Morbidität und Mortalität. Das therapeutische Management des SRSE ist aufgrund fehlender Evidenz sehr heterogen. In ausgewählten Fällen fokaler Status epilepticus (SE) ist eine epilepsiechirurgische Resektion eine Therapieoption. Um diese zu planen, kann eine invasive Elektroenzephalographie (EEG)-Ableitung erforderlich sein.

Fall: Ein 54-jähriger soporöser Patient stellte sich mit einem klonischen SE des rechten Arms, als Folge eines schweren Schädel-Hirn-Traumas mit multiplen subduralen, subarachnoidalen und intrazerebralen Blutungen, vor. Im EEG zeigte sich ein links zentrales Statusmuster. Intravenöse Benzodiazepine (Lorazepam und Midazolam) und Anfallssuppressiva (Levetiracetam, Valproat, Lacosamid und Clobazam) führten nicht zum Sistieren des Status.

Die Therapie wurde eskaliert, aber weder wiederholte Burst-Suppression-Narkosen mit Propofol, Midazolam und Ketamin, noch zusätzliche ketogene Diät konnten den Status beenden. Phenytoin und Phenobarbital konnten aufgrund von Medikamenteninteraktionen bei dem HIV-positiven Patienten nicht adäquat titriert werden.

Nach zehn Wochen wurde die Entscheidung getroffen, die Option einer epilepsiechirurgischen Resektion zu prüfen. Hierfür wurden stereotaktisch neun Tiefenelektroden, links frontal (n=3), links temporal (n=3), links zentral (n=2) und rechts frontal (n=1), implantiert.

Als der Patient nach der Implantation erwachte, war der Status klinisch und im invasiven EEG (sEEG) beendet. Es zeigten sich lediglich interiktale epilepsietypische Potenziale links präzentral (62%), links superior temporal (22%) und links frontobasal (9%). Nach neun Tagen kam es erneut zu einem links temporalen sEEG-Statusmuster, das jedoch diesmal nach 20 Minuten durch 200mg Lacosamid beendet werden konnte. Am Folgetag traten zwei weitere isolierte epileptische Anfälle auf, die sich aber nicht zu einem Status entwickelten.

Danach blieb der Patient anfallsfrei, sodass die Elektroden zwei Wochen nach Implantation entfernt wurden. Eine Woche später konnte er die Intensivstation wach und kontaktfähig unter einer oralen Medikation mit Lacosamid (600mg) und Brivaracetam (200mg) verlassen. Folglich wurde die Entscheidung getroffen, aktuell keine Resektion durchzuführen.

Diskussion: Der unmittelbare Effekt der Elektrodenimplantation auf die Gehirnfunktion ist ein bekanntes Phänomen bei der tiefen Hirnstimulation (THS) von Patienten mit Bewegungsstörungen, wo es durch die Implantation zu einer sofortigen Symptomreduktion kommen kann, auch ohne elektrische Stimulation. Dies wurde auch bei Epilepsie-Patienten beschrieben, bei denen die Implantation thalamischer THS-Elektroden zu einer Reduktion der Anfallsfrequenz führte.

Stereotaktisch implantierte EEG-Elektroden im Rahmen eines Video-EEG-Monitorings können ebenfalls diesen „Setzeffekt“ haben. Pathophysiologisch ist dieser, nur unvollständig verstandene, Effekt am Ehesten auf eine direkte physische Störung und Fremdkörperreaktion, einschließlich Entzündung, Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke und perifokalem Ödem zurückzuführen. Dies führt wahrscheinlich zu einer Modulation des epileptischen Netzwerks, die zu einer Anfallsreduktion führt - oder wie in diesem Fall zu einer Unterbrechung eines SRSE.

Schlussfolgerung: Dieser Fall zeigt, dass eine mechanische Störung des epileptischen Netzwerks durch sEEG-Implantation zur Beendigung eines SRSE führen kann und beleuchtet so mögliche neue Ansätze in dessen Therapie. Da sEEG im Status selten angewandt und berichtet wird, ist die Wahrscheinlichkeit für diesen Effekt unbekannt. Weitere Forschung ist nötig, um diese initialen Ergebnisse zu stützen. Insgesamt sollte sEEG weiterhin vor allem als Werkzeug zur Planung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs verstanden werden.

W-25

Decoding Glioblastoma Survival: Unraveling the Prognostic Potential of Olfactory Function in a Prospective Observational Study

Christoph Oster¹, Aylin Matyar¹, Thomas Hummel², Elke Hattingen³, Teresa Schmidt¹, Martha Jokisch⁴, Daniel Jokisch¹, Yahya Ahmadipour⁵, Ulrich Sure⁶, Martin Stuschke⁷, Tobias Tertel⁸, Bernd Giebel⁸, Christoph Kleinschnitz¹, Björn Scheffler⁹
^{10 11}, Cornelius Deuschl¹², Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ²Department of Otorhinolaryngology, Smell and Taste Clinic, TU Dresden, Dresden, Deutschland; ³Department of Neuroradiology, Goethe University Hospital, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁵Department of Neurosurgery and Spine Surgery, Department of Neurosurgery and Spine Surgery, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁶Department of Neurosurgery and Spine Surgery, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁷Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁸Institute for Transfusion Medicine, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁹DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DKTK Partner Site, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ¹⁰German Cancer Consortium (DKTK), Essen, Deutschland; ¹¹German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ¹²Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Background: Olfactory impairment is a common neurologic deficit among glioblastoma patients. We have previously shown that glioblastoma patients with reduced smell sensitivity had lower overall survival rates compared to those with normal olfactory function. A notable limitation in that study was the unequal distribution of prognostic factors between the two groups, and the absence of continuous olfactory assessments during treatment to investigate if therapy-associated neurotoxicity could be a contributing factor to diminished olfactory acuity.

Goal: Olfactory function will be evaluated in glioblastoma patients as a prognostic marker with regard to overall survival, neurocognition and quality of life.

Question: Can Olfactory Function Serve as an Independent Prognostic Indicator in Glioblastoma Patients?

Methods: This prospective, multicenter study is set to recruit 64 glioblastoma patients alongside 64 healthy controls. Stratification of participants will be based on prognostically relevant variables such as resection status, MGMT promoter methylation status, radiographic involvement of olfactory brain areas, olfactory function, age, and Karnofsky performance status scale. We will utilize Sniffing Sticks to evaluate olfactory function through identification and threshold tests, and this assessment will be carried out longitudinally throughout the therapy starting from tumor diagnosis. Infiltration of the olfactory brain areas will be scrutinized using coronal T2 and T1 MRI sequences. MRI images will be independently reviewed by two board-certified radiologists from distinct institutions, who are blinded to the patients' olfactory function status. Furthermore, quality of life data, neuropsychological testing, and psychosomatic screening will be performed at specific intervals throughout the study. Also, we'll examine next-generation sequencing results to investigate potential genetic associations with hyposmia in glioblastoma patients.

Results: The first participant was enrolled in May 2023. Currently, 15 patients and one control are already enrolled (March 2024). Plans are underway to open a second study site in 2024, with the aim to complete recruitment by December 2025. Follow-up assessments will continue until December 2027. We anticipate that the final results of the study will be available in 2028.

W-66

Molekulare Charakterisierung von Schrittmacherzellen im Glioblastom

David Hausmann^{1,2}, Dirk Hoffmann^{1,2}, Ling Hai^{1,2}, Magnus Huppertz³, Wolfgang Wick^{1,2}, Tobias Kessler^{1,2}, Frank Winkler^{1,2}

¹Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Neuroonkologische Kooperationseinheit, Heidelberg, Deutschland;

²Universitätsklinikum Heidelberg, Neurologische Klinik und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Heidelberg, Deutschland; ³Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Abteilung für Chemische Biologie, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Die Netzwerkcommunication innerhalb der resistenten, multizellulären Netzwerke des Glioblastoms geht sowohl *in vitro* als auch *in vivo* neben dem synaptischen neuronalen Input (NGS) von einer kleinen Gruppe von Zellen aus, die eine besonders hohe, autonome und rhythmische Ca^{2+} -Aktivität aufweisen - sogenannte Schrittmacherzellen. Die gezielte Ausschaltung dieser Zellen durch physische Ablation oder genetische oder pharmakologische Interferenz mit dem Kaliumkanal KCa3.1 reduzierte deutlich die globale Netzwerkcommunication, die Lebensfähigkeit der Tumorzellen des gesamten Netzwerks und das Tumorwachstum in Mäusen und führte zu einer verlängerten Überlebenszeit der Tiere. Diese Abhängigkeit der Glioblastom-Netzwerke von den Schrittmacherzellen stellt eine Schwachstelle der Tumornetzwerke dar, die für die Entwicklung neuartiger Therapien ausgenutzt werden kann.

Ziele: Bislang konnte jedoch nur KCa3.1 als Marker der Schrittmacherzellen und Ziel pharmakologischer Therapien identifiziert werden. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die hoch- Ca^{2+} -aktiven Schrittmacherzellen molekular weiter zu charakterisieren, um neue Marker bzw. Ziele, sowohl für prognostische Aussagen als auch neuartige therapeutische Ansätze zu identifizieren.

Methoden: Wir nutzten eine neuartige Methode (CaProLa) zur einzelzellspezifischen Aufzeichnung der Ca^{2+} -Aktivität, die eine spätere transkriptomische Analyse von Zellen aus heterogenen Populationen ermöglicht. Wir nutzten die Expressionsprofile der höchst- Ca^{2+} -aktiven Zellen, sowie der KCa3.1-positiven Zellen in weiteren Einzelzell-Expressionsdatensätzen zur spezifischen Charakterisierung der Schrittmacherzellen. Diese werden derzeit in etablierten Ca^{2+} -Bildgebungs-, Viabilität-, Proliferations- und Morphologie-Untersuchungen validiert.

Ergebnisse: Aufgrund der charakteristischen Netzwerk- Ca^{2+} -Kommunikation zeigten wie erwartet die höchst- Ca^{2+} -aktiven Zellen (welche eine hohe Übereinstimmung mit den Schrittmacherzellen zeigten) die höchste Konnektivitätssignatur während die niedrigst- Ca^{2+} -aktiven Zellen die Signatur für niedrigere Konnektivität und Migrationssignaturen zeigten. Zudem exprimierte vor allem letztere Zellpopulation Stammzellsignaturen, während die höchst- Ca^{2+} -aktiven Zellen differenziertere Signaturen aufwiesen. Interessanterweise waren zudem die NGS-relevanten AMPA-Rezeptoren überwiegend in den niedrigst- Ca^{2+} -aktiven Zellen exprimiert und kaum in den (ohnehin) höchst- Ca^{2+} -aktiven Zellen, welches auf eine strategische Trennung des intrinsischen (Schrittmacher) und extrinsischen (NGS) Ca^{2+} -Inputs hindeutet. Zur spezifischeren Charakterisierung der Schrittmacherzellen analysierten wir in der Folge die Überlappung zwischen dem Expressionsprofil der höchst- Ca^{2+} -aktiven Zellen und dem der KCa3.1-positiven Zellen aus anderen Einzelzell-Expressionsdatensätzen. Interessanterweise konnten die meisten der daraus resultierenden Schrittmachersignatur-Gene in einer der folgenden drei Gruppen zugeordnet werden: 1. Assoziiert mit Ca^{2+} und der MAPK-Kaskade (deren zentrale Bedeutung für Schrittmacherzellen konnten wir bereits zeigen), 2. Immun- und Entzündungsreaktion, 3. Cholesterin-Synthese. Zudem war die Expression einigen dieser Gene mit schlechterem Überleben von Glioblastom-Patienten assoziiert. Die Relevanz der Schrittmachersignatur-Gene wird derzeit funktionell validiert.

Schlussfolgerungen: Wir identifizierten neue sowohl prognostisch, diagnostisch, als auch potenziell therapeutisch relevante Marker der Schrittmacherzellen, welche aufgrund der Anfälligkeit des Netzwerks für den Verlust dieser Zellen eine neue Klasse an gezielten Therapeutika gegen die resistenten Netzwerke von Glioblastomen offenbart.

Tumor Treating Fields (TTFields) In Germany in Routine clinical care (TIGER) Studie: Ergebnisse zum Langzeitüberleben bei Patient:innen mit einem neu diagnostizierten Glioblastom (WHO 2016)

Oliver Bähr¹, Ghazaleh Tabatabai², Rainer Fietkau³, Roland Goldbrunner⁴, Martin Glas⁵

¹Klinikum Aschaffenburg, Neurologische Klinik, Aschaffenburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Tübingen, Neurologie, Tübingen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Erlangen, Strahlenklinik, Erlangen, Deutschland; ⁴Klinikum der Universität zu Köln, Zentrum für Neurochirurgie, Köln, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Essen, Neurologie, Neuroonkologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die Therapie mit Tumor Treating Fields (TTFields) hat beim neu diagnostizierten Glioblastom WHO 2016 Grad 4 (ndGBM) im Vergleich zu Temozolomid (TMZ) allein eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt, wenn sie zusammen mit adjuvanten TMZ angewendet wird. Bei der TTFields-Therapie werden auf der Kopfhaut Arrays platziert, über die elektrische Felder abgegeben werden, die für die Lebensfähigkeit von Krebszellen entscheidende zelluläre Prozesse stören. Die Therapie hat eine CE-Kennzeichnung für Gliome WHO-Grad 4 und ist Teil des empfohlenen Behandlungsschemas für neu diagnostizierte Glioblastome. Die TTFields-Therapie wurde bei mehr als 25.000 Patient:innen weltweit angewandt, wobei keine systemischen Toxizitäten auftraten und milde bis moderate Hautreaktionen das häufigste therapieassoziierte unerwünschte Ereignis waren.

Ziele: Die TIGER-Studie ist die größte prospektive Studie zur Untersuchung der TTFields-Therapie in der klinischen Routineversorgung von Patient:innen mit ndGBM WHO 2016 in Deutschland. Hier stellen wir Überlebens- und Sicherheitsdaten aus der TIGER-Studie vor.

Fragestellung: Die TIGER-Studie untersucht die Sicherheit und Wirksamkeit der TTFields-Therapie bei der Anwendung bei ndGBM WHO 2016-Patient:innen in der klinischen Routine in Deutschland sowie deren Lebensqualität. Außerdem werden die Gründe der Patient:innen für und gegen die TTFields-Therapie analysiert sowie die Therapie- und Anwendungsdauer ausgewertet.

Methoden: Die TIGER Studie (NCT03258021), eine prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Medizinproduktstudie, untersuchte von August 2017 bis November 2019 in 81 teilnehmenden Zentren in Deutschland Patient:innen ≥ 18 Jahre mit histologisch bestätigtem neu diagnostiziertem Glioblastom (nach WHO Klassifikation 2016), die eine klinische Indikation für eine TTFields-Therapie hatten und sich innerhalb der ersten drei Zyklen der Erhaltungstherapie befanden. Zu den Endpunkten gehörten OS, PFS, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität nach 2 und 4 Monaten (erfasst mittels EORTC QLQ-C30 und -BN20 Fragebögen). Die hier vorgestellte Analyse konzentriert sich auf Patient:innen, die der TTFields-Therapie zustimmten.

Ergebnisse: Insgesamt stimmten 710 Patient:innen einer Studienteilnahme zu und wurden ausgewertet. 583 (82 %) davon willigten in die TTFields-Therapie ein, von denen 429 die Therapie auch tatsächlich begannen. Die Patientenpopulation entspricht u. a. hinsichtlich der Altersverteilung, des MGMT-Status, des Ausmaß der Resektion und des Geschlechterverhältnisses einer typischen ndGBM-Studienkohorte und ist damit repräsentativ. Nach einem medianen Follow-up von 56,2 Monaten betrugen das mediane OS 19,6 Monate (95 % Konfidenzintervall (KI) 17,9-22,4) und das PFS 10,2 Monate (95 % KI 9,4-11,4). Die 1-, 2-, 3- und 4-Jahresüberlebensraten betrugen jeweils 79,2 %, 42,4 %, 31,5 % und 27,7 %, die jeweiligen PFS-Raten 42,0 %, 23,2 %, 19,9 % und 17,6 %. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 77 % der Patient:innen beobachtet, wovon nur 0,7 % mit der TTFields-Therapie assoziiert waren.

Schlussfolgerungen: TIGER ist die bis heute größte prospektive Studie zur klinischen Routineversorgung beim ndGBM WHO 2016. Sie bestätigt das positive Sicherheitsprofil der TTFields-Therapie und das beobachtete OS und PFS stimmt mit früheren Studienergebnissen überein. Die Studie zeigt außerdem vielversprechende Langzeitüberlebensraten.

W-109

Versorgung von Patienten mit Hirnmetastasen in Deutschland – Ergebnisse eines nationalen DEGRO-Surveys

Nils Gleim¹, Alexander Rühle¹, Sina Heider¹, Franziska Nägler¹, Nils Nicolay¹, Clemens Seidel¹

¹Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland;

Hintergrund: Eine Vielzahl Patienten mit soliden Tumoren entwickelt im Laufe ihrer Erkrankung Hirnmetastasen (HM). Mit einem wachsenden Anteil Langzeit-Überlebender gewinnt dabei der Erhalt neurokognitiver Funktionen stark an Bedeutung. In vergangenen Jahren wurden einige neuroprotektive Ansätze im Kontext einer zerebralen Strahlentherapie in klinischen Studien getestet. Die verfügbare Evidenz ist jedoch in verschiedenen Leitlinien unterschiedlich abgebildet, der allgemeine Therapiestandard im deutschsprachigen Raum ist weitgehend unbekannt.

Ziele: Die vorliegende Patterns-of-care-Analyse soll die Versorgungssituation von Patienten mit Hirnmetastasen im deutschsprachigen Raum erfassen. Ein besonderer Fokus lag dabei auf der routinemäßigen Verwendung neuroprotektiver Maßnahmen im Kontext einer zerebralen Strahlenbehandlung.

Methoden: Wir führten eine Online-Umfrage mit 29 Fragen zu Behandlungsmustern von HM durch. Von April bis Juni 2023 waren alle bei der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie registrierten Radioonkologen zur Befragung eingeladen, limitiert auf eine Rückmeldung pro Zentrum. Alle Antworten wurden mit Methoden der deskriptiven Statistik quantifiziert, χ^2 -Tests wurden für vergleichende Subgruppenanalysen angewandt.

Ergebnisse: 78 Zentren (18.2%) nahmen an der Befragung teil. Es existieren deutliche Unterschiede in Behandlung und Nachsorge von HM. Kognitive Tests werden nur von einer Minderheit der Behandler (30%) regelmäßig angewandt, hierbei wird meist der Mini Mental Status Test genutzt. Prognosescores werden von ca. 50% als wichtig angesehen. Das klinische und bildgebende Follow-up wird meist radio-/onkologisch und nur selten neurologisch bzw. interdisziplinär organisiert. Bei 6-10 HM wird von 70% aller Zentren eine Ganzhirnbestrahlung (GH-RT) gegenüber einer Stereotaxie bevorzugt (bei 4-5 HM von 23% aller Zentren). 26% der Zentren wenden bei Einsatz einer GH-RT regelmäßig eine Hippocampuschonung an. Begleitend zur Ganzhirnbestrahlung wird eine neuroprotektive Therapie mit Memantin in 14% der Zentren verschrieben.

Schlussfolgerungen: Die strahlentherapeutische Behandlung von HM im deutschsprachigen Raum ist sehr heterogen. Neuroprotektive Ansätze sind im klinischen Alltag noch nicht umfassend eingesetzt. Weitere klinische Studien, verbesserte technische Möglichkeiten sowie einfachere Kostenerstattung können dazu beitragen, die Behandlung von HM weiter in diese Richtung zu verändern.

Analyse des Metabolom-Profiles im Serum und Liquor von Patient:innen mit Gliomen

Nora Möhn¹, Harold Houchonou², Sandra Nay¹, Philipp Schwenkenbecher¹, Lea Grote-Levi¹, Fadi Al-Tarawni², Majid Esmaeilzadeh², Sven Schuchardt³, Kerstin Schwabe², Herbert Hildebrandt⁴, Hauke Thiesler⁴, Friedrich Feuerhake⁵, Christian Hartmann⁵, Joachim K. Krauss², Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Neurochirurgie, Hannover, Deutschland; ³Fraunhofer ITEM, Hannover, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinische Biochemie, Hannover, Deutschland; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Pathologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Gliome gehören zu den häufigsten hirneigenen Tumoren bei Erwachsenen. Die höhergradigen Varianten haben überwiegend eine ungünstige Prognose, insbesondere das Glioblastom. Eine frühzeitige Diagnosestellung und somit zeitnahe Therapieeinleitung kann für den klinischen Verlauf entscheidend sei. Neben der operativen Gewinnung von Tumorgewebe, die als Grundlage für die integrierte Diagnose nach den Vorgaben der WHO-Klassifikation und für wichtige therapeutische Entscheidungen unerlässlich ist, haben metabolomische Analysen von Blut und Liquor ein hohes Potential für zusätzliche diagnostische und prognostische Biomarker, um die Behandlung der Patient:innen zu verbessern.

Ziele: In dieser Arbeit sollten diagnostische und prognostische Biomarker durch die Analyse der Serum- und Liquormetabolomprofile von Patient:innen mit diffusen Gliomen im Vergleich zu einer Kontrollkohorte identifiziert werden.

Fragestellung: Unterscheiden sich die Serum- und Liquormetabolomprofile von Patient:innen mit diffusen Gliomen von den Profilen von Patient:innen mit benignen Hirntumoren oder nicht-tumörösen neurochirurgischen Erkrankungen und lassen sich etwaige detektierte Metabolite mit etablierten Biomarkern wie dem IDH-Mutationsstatus bzw. dem O6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)-Promotor-Methylierungsstatus und dem Gesamtüberleben korrelieren?

Methoden: Intraoperativ wurden in der Klinik für Neurochirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover Liquor- und Blutproben der Patient:innen abgenommen. Anschließend wurden die Proben einer gerichteten Metabolom-Analyse mittels Massenspektrometrie zugeführt (MxP Quant 500 kit, Biocrates Life Science AG; Auswertung: MetIDQ und MetaboAnalyst 5.0), um zirkulierende Metabolite nachzuweisen und zu quantifizieren. Die Metabolom-Profile von n= 30 Gliom-Patient:innen (Glioblastom *4 n=22, Astrozytom *4 n=2, Oligodendrogliom *3 n=3, andere n=3) wurden mit denen einer Kontrollgruppe (n=21) verglichen, die sich wegen anderer Erkrankungen wie z. B. nicht-glialen Tumoren oder Hydrozephalus einer neurochirurgischen Operation unterzogen hatten, und mit etablierten diagnostischen molekularen Markern wie dem IDH-Mutations-Status oder dem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus korreliert.

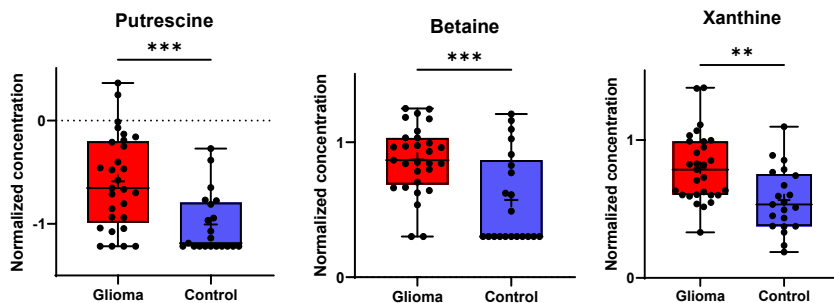


Abbildung 1: Darstellung der drei Liquormetaboliten (Putrescin, Betain und Xanthin), die im FDR-korrigierten T-Test den signifikantesten Unterschied zwischen Gliom- und Kontrollgruppen aufwiesen.

Ergebnisse: Die Metabolomanalyse des Serums ergab keine signifikanten Unterschiede (Signifikanzniveau $p < 0.05$) zwischen den beiden Gruppen, während die Metabolomanalyse des Liquors bei Gliom-Patient:innen signifikant erhöhte Werte für insgesamt sechs Metaboliten zeigte. Von diesen wurden die deutlichsten Unterschiede beim biogenen Amin Putrescin festgestellt ($p = 0,00005$) (Abb. 1). P-Kresolsulfat wurde als potenzieller Liquormarker für die Bestimmung des Isocitrat-Dehydrogenase (IDH)-Status bei Gliom-Patient*innen identifiziert ($p = 0,0037$) (Abb. 2). Allerdings ließ sich innerhalb der Gliom-Gruppe keiner der identifizierten Metabolite mit dem MGMT-Promotor-Methylierungsstatus korrelieren.

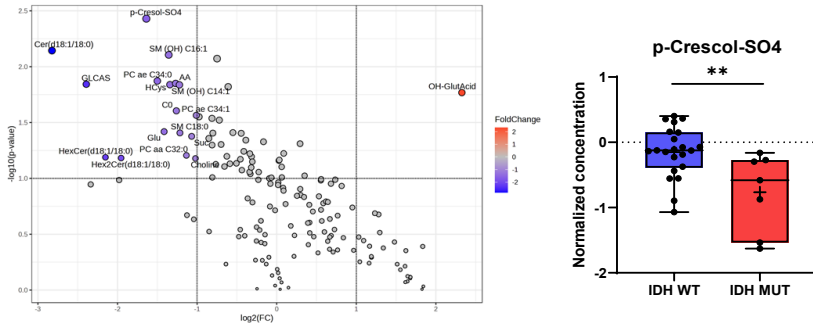


Abbildung 2: Liquor-Metabolom-Profil von Patient:innen mit IDH-mutiertem Gliom ($n=7$), darunter $n=3$ mit Oligodendrogliom, im Vergleich zu Patienten mit Wildtyp-Gliom ($n=23$). Im Volcano Plot (links) steht jeder Punkt für einen Metaboliten, rot (1/160) für hochregulierte Metabolite in IDH-mutierten Gliomen, blau (17/160) für herunterregulierte Metabolite und grau für Metabolite, bei denen kein Unterschied zwischen der IDH-mutierten und der IDH-Wildtyp-Gliom-Gruppe besteht (p -Wert $< 0,05$ und Fold Change > 2). Rechts: Exemplarische Darstellung des Metaboliten p-Kresolsulfat, der den signifikantesten Konzentrationsunterschied im Gruppenvergleich aufwies und in der IDH-Wildtypgruppe signifikant erhöht war (FDR-korrigierter t-Test).

Schlussfolgerungen: Es konnte gezeigt werden, dass sich das Liquor-Metabolom-Profil von Patient:innen mit Gliomen deutlich von dem der Kontrollgruppe unterscheidet. Insbesondere Putrescin wurde als potenzieller diagnostischer Biomarker für Gliome identifiziert. Außerdem konnte die Metabolom-Signatur im Liquor mit dem IDH-Status innerhalb der Gliom-Gruppe korreliert werden. In einem nächsten Schritt sollen diese Ergebnisse in einer größeren, multizentrischen Kohorte validiert werden.

W-134

Schwierigkeiten bei der Differentialdiagnose zwischen Gliatumoren und limbischer Enzephalitis: Literaturdaten, klinische Beobachtungen

Anna Belkina¹, Inessa Zakroshchikova¹, Ekaterina Chekanova¹, Maria Zakharova¹

¹Research Center of Neurology, Abteilung für Neuroinfektion und demyelinisierende Erkrankungen, Moskau, Russian Federation

Hintergrund: Temporale und parahippocampale Gliatumoren in den frühen morphologischen Stadien können die klinische und bildgebende Darstellung der limbischen Enzephalitis nachahmen. Eine verzögerte Gliomdiagnose kann sich negativ auf die Krankheitsprognose auswirken, weshalb es unerlässlich ist, nach frühzeitigen und wirksamen diagnostischen Ansätzen zu suchen.

Ziele: häufige Fehler in der Differentialdiagnose von Autoimmunenzephalitis (AE) und Gliomen zusammenzufassen.

Fragestellung: welche Faktoren können bei Patienten mit Gliomen zur falschen AE-Diagnose führen und wie können diese Fehler vermieden werden?

Methoden: die Analyse der Literaturdaten und persönlicher klinischer Beobachtungen: drei Patienten mit Gliomen, die das klinische und MRT-Bild der Autoimmunenzephalitis nachahmen.

Ergebnisse: Das frühe Alter der Krankheitsmanifestation, eine positive Reaktion auf eine immunsuppressive Therapie und bilaterale MRT-Veränderungen in limbischen Regionen prädisponieren für eine fehlerhafte Diagnose einer Autoimmunenzephalitis.

Schlussfolgerungen: Vorsicht hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines primären ZNS-Tumors ist bei AE-Patienten aller Altersgruppen geboten, insbesondere wenn keine spezifischen Antikörper vorhanden sind. Ein multidisziplinärer Ansatz, eine kritische Analyse von klinischen und MRT-Daten, eine Verkürzung des Intervalls und eine Erhöhung der Häufigkeit von Kontroll-Neuroimaging-Studien sind erforderlich, um die diagnostische Zeit in Zweifelsfällen zu verkürzen.

W-159

Anti-Hu associated paraneoplastic upper and lower motor neuropathy triggered by atezolizumab

Aleksandar Jovanovski¹, Leonie Mengert¹, Miklos Lukacs¹, Judith Wagner¹

¹Evangelisches Klinikum Gelsenkirchen, Klinik für Neurologie und Frührehabilitation, Gelsenkirchen, Deutschland

Background: Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are rare immune-mediated disorders that affect different segments of the nervous system in patients with a malignant neoplasm. Symptoms associated with these conditions are diverse and include cerebellar degeneration, limbic encephalitis, encephalomyelitis, Lambert-Eaton Syndrome, and peripheral neuropathy.

Due to the variety of associated syndromes, PNS are often underdiagnosed, and their incidence remains uncertain. We present a rare anti-Hu-associated paraneoplastic motor neuropathy (PMN) in a female patient with a history of combined small and large cell bronchial carcinoma treated with atezolizumab.

Objectives: The primary goal of presenting the case is to make neurologists and oncologists aware of the possible diagnostic challenge in the early detection of paraneoplastic motor neuropathy as a side effect of immune checkpoint inhibitors (ICI) therapy.

Case presentation: A 74-year-old female patient with a history of bronchial carcinoma was admitted to our neurological department in July 2022 because of a new-onset paraparesis of the legs, more pronounced on the right. Combined small and large cell lung carcinoma was diagnosed in March 2022 and therapy with carboplatin and etoposide had been

initiated. Atezolizumab was added in the fourth cycle of chemotherapy in June 2022. Impaired right leg movement was noted as early as June 2022, one week after initiating atezolizumab. The neurological status was remarkable for a severe, predominantly right-sided, distal paraparesis of the legs, accompanied by muscle atrophy and fasciculations. An enhanced patellar reflex with manifest clonus was observed in the left leg. The remaining neurological examination was unremarkable. A structural lesion was excluded by cranial and spinal magnetic resonance imaging. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed lymphocytic pleocytosis and elevated CSF protein. Anti-Hu antibodies in serum and CSF returned positive, while other onconeural markers were negative. Nerve conduction studies of the lower extremities showed advanced bilateral axonal motor neuropathy with near complete denervation of the extensor muscles of both feet.

Conclusions: Therapy with the ICI is a new effective method to control the clinical progression of many primary malignant neoplasms. However, PNS are possible side effects. These frequently manifest as limbic encephalitis or sensory neuropathy.

We describe an anti-Hu-antibody positive, combined central and peripheral motor neuropathy in the wake of atezolizumab administration. This clinical presentation should be kept in mind in patients treated with ICI as a potentially treatable ALS-mimic.

W-217

18-FET-PET enhanced diagnosis of pseudoprogression in glioblastoma is an independent prognostic factor for overall survival

Teresa Schmidt¹, Zeynep Oezdemir², Christoph Oster³, Ulrich Sure⁴, Ken Hermann⁵, Martin Stuschke⁶, Cornelius Deuschl⁷, Christoph Kleinschnitz¹, Michael Mütter², Martin Glas, Sied Kebir¹

¹University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ²University Hospital Münster, Department of Neurosurgery, Münster, Deutschland; ³Essen University Hospital, University Duisburg-Essen, Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ⁴University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Department of Neurosurgery and Spine Surgery, Essen, Deutschland; ⁵University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Department of Nuclear Medicine, Essen, Deutschland; ⁶University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Department of Radiotherapy, Essen, Deutschland; ⁷University Hospital Essen, Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, Essen, Deutschland

Introduction: Detecting pseudoprogression (PSP) in glioblastoma during first-line treatment remains challenging and has significant clinical implications for patient management. The detection of PSP has been shown feasible using FET-PET. The prognostic impact of FET-PET diagnosed PSP on overall survival is still uncertain, as retrospective studies provide limited insights due to the substantial differences in the distribution of prognostic factors between TP and PSP groups.

This study aims to address these uncertainties by leveraging advanced analysis techniques.

Methods: Patients with newly diagnosed glioblastoma (WHO 2021) who underwent chemoradiation and contrast-enhanced MRI suspected for TP and subsequent FET-PET scan at Essen University Hospital were retrospectively evaluated. The modified Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria were used to diagnose PSP. FET-PET analysis included mean (TBRmean) and maximum tumor-to-brain ratios (TBRmax).

The two groups (TP/PSP) were balanced using a propensity score analysis including age at diagnosis, extent of resection, Karnofsky-Performance-Status Scale (KPS) and MGMT methylation status.

Overall survival was predicted using Kaplan-Meier and multivariate analysis as well as conventional FET-PET parameters, PET/MRI volumetry, and FET/MRI-derived radiomics. An independent cohort was used for validation.

Results: Out of the 165 patients analysed in this study, 38 were diagnosed with PSP. Following balancing analysis, our study cohort consisted of 40 patients (20 TP/20 PSP). Patients with PSP had a significantly longer mean overall survival (mOS) compared to those with TP (mOS TP 20.24 months; mOS PSP 33.25 months; $p=0.0023$). The multivariate Cox-Regression analysis confirmed PSP as a significant prognostic marker for overall survival ($p=0.0153$). Confirmation of these results on an independent validation cohort is pending and will be presented at the meeting.

Conclusion: This study shows that PSP is an independent prognostic factor for overall survival in newly diagnosed glioblastoma patients.

W-231

Neurotoxizität unter CAR-T-Zell-Therapie – Klinische Charakterisierung und potenzielle Biomarker

Sophia Carl¹, Nora Möhn¹, Sandra Nay¹, Christian Schultze-Florey², Leonie Müller-Jensen³, Petra Hühnchen³, Florian Heinrich Werner Heide¹, Christian Könecke², Viktoria Gudi¹, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Hämatologie/Onkologie, Hannover, Deutschland; ³Charite Berlin, Neurologie, Berlin, Deutschland;

Hintergrund: Die CAR-T-Zelltherapie ist ein etabliertes Therapieverfahren in der Hämatoonkologie zur Behandlung von onkologischen Erkrankungen wie dem diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom, dem mediastinalen Lymphom oder dem Multiplen Myelom im rezidivierten oder therapierefraktären Stadium. Dabei ist die CAR-T-Zell-assoziierte Neurotoxizität neben dem „Cytokine Release Syndrome (CRS)“ eine häufige und mitunter lebensbedrohliche Nebenwirkung der Therapie. Die genauen pathophysiologischen Hintergründe sind noch unklar. Es wird vermutet, dass u. a. freigesetzte Zytokine autoimmunologische Prozesse induzieren und so das sogenannte „Immune cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS)“ auslösen.

Ziele: Ziel des Projektes ist es, die CAR-T-induzierten neurologischen Nebenwirkungen klinisch genauer zu charakterisieren und gleichzeitig erste Biomarker zu identifizieren. Letztlich sollen Patient:innen mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines ICANS bereits vor Therapiebeginn erkannt werden.

Methoden: Patient:innen mit geplanter CAR-T-Zell-Therapie an der MHH wurden vor Therapiebeginn und im Verlauf mit dem etablierten „Immune effector cell-associated Encephalopathy (ICE)-Score“ und zusätzlich mit dem neu entwickelten BHISA (Berlin-Hannover ICANS Severity Assessment) kognitiv getestet. Zusätzlich wurden Vollblut-, Serum- und Liquorproben vor Therapie, 6 Tage nach Therapie und/oder bei Auftreten eines ICANS asserviert. Die Zytokinkonzentrationen im Serum wurden mittels LEGENDplex Immunoassays bestimmt und zwischen den Gruppen mit und ohne Neurotoxizität verglichen. Zusätzlich wurden primäre Mikroglia- und Astrozytenzellkulturen neonataler Ratten mit Patientenseren in verschiedenen Konzentrationen stimuliert, um die Wirkung der Zytokine/Faktoren auf die Gliazellen zu untersuchen. Mittels quantitativer Real-Time PCR (qPCR) wurden Serum-induzierte Genexpressionsmuster in Gliazellen vor und nach der CAR-T-Zell-Therapie analysiert. Die morphologischen Veränderungen der Gliazellen wurden mit Hilfe von immunzytochemischen Methoden untersucht.

Ergebnisse: Die vorläufigen Ergebnisse der Zytokinmessungen zeigen, dass u. a. die Konzentration von Interleukin-6 in den Patientenseren nach CAR-T-Zell-Therapie im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Behandlung ansteigt. Dabei ergab sich bei Patient:innen mit ICANS ein signifikant stärkerer Konzentrationsanstieg. Für Zytokine wie Interleukin-18 und Interleukin-10 fand sich nur bei Patient:innen mit CAR-T-assoziiierter Neurotoxizität ein signifikanter Konzentrationsanstieg nach der Therapie. Die Konzentration des „Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)“ war in der ICANS-Gruppe im Vergleich zu Patient:innen ohne Neurotoxizität bereits vor Therapie signifikant erhöht (Abb. 1A), während CXC-Motiv-Chemokin 12 sowohl vor als auch nach der Therapie bei Patient:innen mit Neurotoxizität signifikant erhöht war (Abb. 1B). Erste Ergebnisse der qPCR eines Patienten mit CAR-T-assoziiierter Neurotoxizität legen nahe, dass die Mikroglia nach

Inkubation mit dem Serum vor Therapie einen supprimierten Status aufweisen. Im Gegensatz dazu war in der Astrozytenkultur grundsätzlich eine Aktivierung zu erkennen, wobei diese nach Auftreten des ICANS (Serum 5 Tage nach CAR-T-Zell-Therapie) stärker ausgeprägt war als vor Therapiebeginn. Die Untersuchungen mittels qPCR werden aktuell für weitere Patient:innen mit und ohne ICANS fortgesetzt. Zudem werden die Ergebnisse der klinischen Testungen (ICE vs. BHISA) momentan ausgewertet.

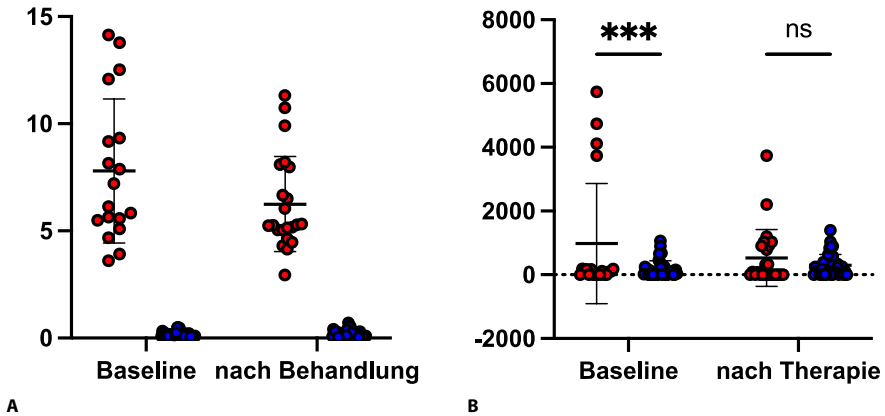


Abbildung 1: Konzentration von MCP-1 und CXCL12 bei Patient:innen mit und ohne Neurotoxizität vor und nach CAR-T-Zell-Therapie. Darstellung als Mittelwert + Standardabweichung. ****: $p < 0.0001$, ***: $p = 0.0004$.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich die Zytokinprofile von Patient:innen mit und ohne CAR-T-Zell-assoziiierter Neurotoxizität unterscheiden. Dabei finden sich u. a. für MCP-1 bereits signifikante Unterschiede vor Therapiebeginn, was dieses Zytokin zu einem potenziellen prätherapeutischen Biomarker macht. Im Gegensatz zu Mikroglia scheinen Astrozyten durch Inkubation mit dem Serum eines ICANS-Patienten aktiviert zu werden.

Longitudinal Evaluation of Neurochemical Markers in a Patient with Transition from MGUS to Waldenström's Macroglobulinemia

Deborah Katharina Erhart¹, Hayrettin Tumanli¹, Jan Lewerenz

¹University of Ulm, Department of Neurology, Ulm, Deutschland

Background: Waldenström's Macroglobulinemia (WM) is a rare and incurable non-Hodgkin lymphoma characterized by bone marrow infiltration and excessive monoclonal IgM production by lymphoplasmacytic (LPL) cells. Typical symptoms/signs of WM include anemia, hyperviscosity, organomegaly (mostly splenomegaly), mucosal bleeding, or neuropathy. However, in up to 30% the clinical symptoms remain smoldering. In very rare cases, WM may spread to the intrathecal compartment leading to variable neurological symptoms due to nerve root and central nervous system invasion by B-cells (Bing-Neel syndrome).

Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is a risk factor for the development of WM with an annual progression rate of 1.5%. Little is known about immune parameters including cytokines in intrathecal MGUS and WM as well as their dynamics under immunosuppressive therapy with, e.g., rituximab or ibrutinib.

Methods: We collected clinical data and performed longitudinal measurements of IgM in serum (sIgM), CXCL13 in cerebrospinal fluid (CSF), and calculation of CSF/serum ratios for IgM (Q_{IgM}) and kappa-free light chains (Q_{KFLC}) in serial samples obtained from a patient with transition from MGUS to WM from March 2012 to January 2024.

Case report: A 77-year-old female patient with known MGUS IgM kappa presented for the first time in 2012 for evaluation of cognitive deficits. Mild cognitive impairment was detected. The initial lumbar puncture (LP) revealed normal values for Q_{IgM} (0.3×10^{-3}) and Q_{KFLC} (21.3×10^{-3}) as well as a slightly elevated CXCL13 (39 pg/ml). After many years of steady MGUS, she developed marked leg-dominant sensory deficits and areflexia combined with anemia.

Due to severe impairment of positional sense, she was unable to walk without help. Electrophysiological examination revealed severe sensory neuropathy/polyradiculopathy. Due to a progressive increase in sIgM (22.8 g/l, reference value 0.40-2.30 g/l) and typical bone marrow findings, the diagnosis of WM was made.

Although sIgM improved following chemotherapy with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide (DRC), neurological deficits progressed. CSF flow cytometry confirmed intrathecal WM kappa-light chain restriction of CSF B-cells. CSF analysis also revealed a sharp increase in Q_{IgM} (3.4×10^{-3}), Q_{KFLC} (49.2×10^{-3}), and CXCL13 (1320 pg/ml) when compared to 2012.

The patient was started on ibrutinib. This led to a steady and persistent improvement and stabilization of clinical and neurochemical markers of the intrathecal WM manifestation.

Discussion: To date, significantly increased levels of the B-cell chemoattractant CXCL13 in CSF have been described in primary CNS B-cell lymphoma with a decrease under chemotherapy. Malignant B-cells can generally express CXCL13 mRNA, as shown by in situ hybridization. In our patient, a significant increase in CSF CXCL13 with a sharp decline under ibrutinib together with a decrease in Q_{IgM} and KFLC synthesis, and an improvement in neurological symptoms, was only observed after the transition from MGUS to WM with intrathecal/intraradicular involvement.

In WM, a correlation between serum CXCL13, expressed and produced by LPL cells, and the degree of bone marrow infiltration and anemia has been reported, with a decrease under ibrutinib. Therefore, CSF CXCL13 could serve as a potential indicator of a transition from MGUS to WM with nervous system involvement and as a marker for treatment response.

W-258

Progrediente monokuläre Ophthalmoplegie als Erstsymptom eines Diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms der B-Zell-reihe

Annemarie Blücher¹, Mohamed Ahmed El Anwar², Henrik Giese³, Ansgar Dellmann⁴, Annette Spreer¹

¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Neurologie, Braunschweig, Deutschland; ²Städtisches Klinikum Braunschweig, Radiologie und Nuklearmedizin, Braunschweig, Deutschland; ³Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Neurochirurgie, Braunschweig, Deutschland; ⁴Städtisches Klinikum Braunschweig, Pathologie, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund: Ophthalmoplegien durch Pathologien in der Orbitaspitze oder Sinus cavernosus stellen eine differenzialdiagnostische Herausforderung dar. Entzündlich-granulomatöse Erkrankungen umfassen ein breites Spektrum infektiologischer und autoimmuner Ätiologien einschließlich des Steroid-responsivem Tolosa-Hunt-Syndroms (THS). Differenzialdiagnostisch sollten jedoch auch insbesondere bei fehlenden Schmerzen andere Ursachen wie Lymphome in Erwägung gezogen werden. Eine Liquordiagnostik gehört zur grundlegenden Basisdiagnostik. Eine erweiterte Liquoranalytik einschließlich Bestimmung von Zytokinen (z. B. CXCL13) kann entscheidende diagnostische Hinweise ergeben.

Fallvorstellung: Ein 74-jähriger Patient stellte sich zunächst aufgrund einer isolierten Trochlearisparesie rechts in der Notaufnahme vor. Bis auf einen arteriellen Hypertonus, eine Hyperlipoproteinämie und Sigmoiddivertikuloze bestanden keine relevanten Vorerkrankungen. Eine B-Symptomatik bestand nicht. Eine CT-Bildgebung (inkl. CT-A) sowie eine Routine-Liquordiagnostik ergaben keine pathologischen Befunde. Eine empfohlene und extern ergänzte zerebrale MR-Diagnostik 2 Wochen später wurde als unauffällig befundet. Ca. 1 Monat nach Erstvorstellung stellte sich der Patient erneut aufgrund einer seit ca. 1,5 Wochen bestehenden progredienten Blindheit des rechten Auges, einer Ophthalmoplegie inklusive Ptose, sowie einem leichtgradigen Exophthalmus vor.

Der Patient beklagte keine Schmerzen, allenfalls ein intermittierendes Druckgefühl hinter dem rechten Auge. Eine erneute Bildgebung (CCT und MRT) ergab eine flächige Signalveränderung der lateralen Anteile des Sinus cavernosus rechts mit KM-Enhancement bis in die ipsilaterale Orbitaspitze ziehend und ein Kontrastmittelenhancement des rechtsseitigen Nervus oculomotorius. CT-morphologisch fand man zudem eine knöcherne Destruktion der Orbitaspitze.

Rückblickend war dieser Befund bereits in der ersten CCT, sowie in der ambulanten Kernspintomografie zu sehen, inzwischen jedoch deutlich progredient. Der Befund wurde beschrieben als bildmorphologisch vereinbar primär mit Tolosa-Hunt-Syndrom DD Sarkoidose DD Lymphom. Diagnostisch wegweisend fanden sich in der erneuten Liquordiagnostik erhöhte CXCL13-Werte (186 pg/ml norm < 10pg/ml, Neuroborreliose > 300pg/ml), bei ansonsten unauffälligem Liquorbefund (keine Pleozytose, Schrankenstörung oder intrathekale Synthese, normaler Laktatwert, unauffällige Zytologie). Es fanden sich keine Hinweise auf eine Neuroborreliose, -sarkoidose oder -tuberkulose. Erhöhte CXCL13-Werte finden sich auch assoziiert mit Lymphommerkmalen.

Es erfolgte eine erweiterte Staging-Diagnostik sowie eine offen-chirurgische bioptische Sicherung per pterionaler Kraniotomie. Mittels CT-Thorax-Abdomen-Becken zeigten sich hypodense rundliche Läsionen in den Lebersegmenten II und IV und bipulmonale metastasensuspekte Lungenrundherde (DD Granulome). Sowohl eine ultraschallgestützte Leberbiopsie als auch das zerebrale Biopsat ergaben histologisch den Nachweis eines hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphoms vom Typ eines diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms, Ann Arbor- Stadium IV E. Nach Diagnosestellung erfolgte nach Ausschluss einer Knochenmarkinfiltration durch die Kollegen der Onkologie in kurativer Intention die Einleitung einer Systemtherapie nach MARTA-Protokoll mit Rituximab, Methotrexat, Cytarabin sowie eine Stammzellapherese für spätere Alkylanzengabe und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation.

Zusammenfassung und Diskussion: Anhand dieses Beispiels wird die Bedeutung der Liquordiagnostik und einer gründlichen Differentialdiagnostik einschließlich extrazerebraler Schnittbildgebung in der ätiologischen Einordnung von Orbitaspitzenprozessen unterstrichen. Relevant erscheint zudem, dass eine rein probatorische Glukokortikoidtherapie unter der Differenzialdiagnose eines THS die Diagnosestellung eines Lymphoms mutmaßlich verzögert und erschwert hätte. Dem im Liquor bestimmten B-Zell-attrahierenden Chemokin CXCL-13 kam in diesem Fall eine diagnoseweisende

Bedeutung zu, auch hinsichtlich der Entscheidung zu einer offen-chirurgischen Biopsie. Neben seiner Bedeutung in der Liquoranalytik bei Spirochäteninfektionen (Neuroborreliose, Neuroleues) finden sich erhöhte CXCL13-Werte bei ZNS-Lymphomen, eine Bestimmung von CXCL13 im Rahmen einer entsprechenden Verdachtsdiagnose sehen wir als diagnostisch hilfreich an.

W-353

The prognostic impact of CDKN2A/B heterozygous deletions in IDH-mutant glioma

Franziska Maria Ippen^{1,2,3}, Thomas Hielscher⁴, Kirsten Göbel^{2,5}, Dennis Friedel^{2,5,6}, David Reuss^{2,5}, Andreas von Deimling^{2,5}, Wolfgang Wick^{1,7}, Felix Sahm^{2,5}, Abigail K. Suwala^{2,5}

¹University Hospital Heidelberg, Dept. of Neurology, Heidelberg, Deutschland; ²German Cancer Research Center (DKFZ), German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Clinical Cooperation Unit Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ³National Center for Tumor Diseases (NCT), NCT Heidelberg, a partnership between DKFZ and University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁴German Cancer Research Center (DKFZ), Department of Biostatistics, Heidelberg, Deutschland; ⁵University Hospital Heidelberg, Dept. of Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ⁶Heidelberg University, Faculty of Bioscience, Heidelberg, Deutschland; ⁷German Cancer Research Center (DKFZ), Clinical Cooperation Unit Neurooncology, Heidelberg, Deutschland

Background: Homozygous deletions of *CDKN2A/B* confer unfavorable prognosis in IDH-mutant gliomas and are a criterion for CNS WHO grade 4 in IDH-mutant astrocytomas, but the role of heterozygous *CDKN2A/B* deletions remains less well understood. The aim of this study was to assess the prognostic impact of *CDKN2A/B* heterozygous deletions in IDH-mutant low-grade astrocytoma and oligodendroglioma.

Methods: Tissue samples diagnosed as astrocytoma, IDH-mutant and oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q co-deleted CNS WHO grade 2 and 3 were collected from the archive of the Institute of Neuropathology in Heidelberg. DNA methylation analysis was performed on formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) samples. Evaluation of the *CDKN2A/B* locus was performed by visual inspection of copy-number plots derived from methylation-array data for each case. Heterozygous and homozygous losses were assessed in relation to whole chromosomal or larger segmental losses and gains in the chromosomal profile. Survival was assessed using the Kaplan–Meier method.

Results: A total of 334 low-grade glioma cases were identified. Those cases included 173 astrocytomas and 161 oligodendrogliomas. Heterozygous deletions in *CDKN2A/B* (37/173 in astrocytomas, 17/161 in oligodendrogliomas) did not confer worse survival outcomes compared to *CDKN2A/B* wildtype cases in neither low grade astrocytoma ($p=0.2458$) nor oligodendroglioma ($p=0.2779$), regardless of CNS WHO grade, which was further demonstrated on a subgroup of astrocytoma, IDH mutant CNS WHO 4 cases ($p=0.1143$).

Conclusion: Our study suggests that heterozygous *CDKN2A/B* deletions do not confer worse survival rates with respect to OS and PFS in astrocytoma, IDH-mutant and oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q co-deleted CNS WHO grade 2 and 3.

W-452

AI based prediction of clinical TTFields response in glioblastoma patients (retrospective analysis)

Sied Kebir¹, Sarah Wilms², Katharina Wenger-Alakmeh³, Almuth F. Keßler⁴, Martin Pröscholdt⁵, Biyan Harapan⁶, Stefanie Quach⁶, Andreas Hottinger⁷, Bogdana Suchorska^{8,9}, Teresa Schmidt², Christoph Oster², Ulrich Sure¹⁰, Martin Stuschke¹¹, Christoph Kleinschnitz¹², Björn Scheffler¹³, Martin Glas¹

¹University Hospital Essen, Essen, Germany, Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology and Center for Translational Neuroscience and Behavioral Science, Essen, Deutschland; ²University Hospital Essen, Division of Clinical Neurooncology, Department of Neurology and Center for Translational Neuroscience and Behavioral Science, Essen, Deutschland; ³University Hospital Frankfurt, Goethe University, Institute of Neuroradiology, Frankfurt, Deutschland;

⁴University Hospital Wuerzburg, Department of Neurosurgery, Wuerzburg, Deutschland; ⁵Regensburg University Hospital, Department of Neurosurgery, Regensburg, Deutschland; ⁶University Hospital, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Department of Neurosurgery, München, Deutschland; ⁷CHUV University Hospital Lausanne and University of Lausanne,

Department of Oncology and Clinical Neurosciences, Lausanne, Schweiz; ⁸Heidelberg University Hospital, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Department of Neurosurgery, Heidelberg, Deutschland; ⁹Sana Kliniken Duisburg, Department of

Neurosurgery, Duisburg, Deutschland; ¹⁰University Hospital of Essen, Department of Neurosurgery and Spine Surgery, Essen, Deutschland; ¹¹University Hospital Essen, Department of Radiotherapy, West German Cancer Center, Essen, Deutschland;

¹²University Hospital Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuroscience and Behavioral Science,

Essen, Deutschland; ¹³University Hospital Essen, DKFZ-Division Translational Neurooncology at the WTZ, DTK Partner Site, Essen, Deutschland

Background: Accurate and individualized prediction of response to therapies is central to precision medicine and a major goal in neuro-oncology. An extension of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) was observed in patients treated with tumor treating fields (TTFields) plus maintenance temozolomide compared to those treated with maintenance temozolomide alone and TTFields have become an integral part of the treatment of glioblastoma.

Goal: To identify patients who benefit most from TTFields, we aim to implement a state-of-the-art artificial intelligence approach to create a model capable of identifying responding patients early in treatment.

Question: How can a state-of-the-art artificial intelligence model be developed and implemented to accurately identify patients with glioblastoma who will benefit most from early treatment with Tumor Treating Fields (TTFields) in addition to maintenance temozolomide, thereby extending their overall survival and progression-free survival?

Methods: In this retrospective analysis, patients with IDH-wildtype glioblastoma treated with TTFields, in addition to RT and temozolomide, as first-line therapy are included. Clinical data and MRI raw data (in DICOM format) are collected. The preprocessing of the MRI data includes reorientation, bias field correction, registration, segmentation, and intensity normalization.

This is followed by the extraction of a Radiomics signature. The latter, along with the clinical data, is trained using various machine learning models. The model validation occurs on an independent test cohort. Data collection from various neuro-oncological centers across Europe is planned.

Results: So far, data from 134 TTFields patients and 131 control patients have been collected. Initial results, providing detailed insights into the model architecture and performance, will be presented at the time of the congress.

Myelotoxicity under primary radio- and chemotherapy: A prognostic factor in glioblastoma?

Christoph Oster¹, Pia Reineck¹, Jonas Feldheim¹, Teresa Schmidt¹, Yahya Ahmadipour², Hanah Gull², Ulrich Sure², Martin Stuschke³, Christoph Kleinschnitz¹, Björn Scheffler⁴, Martin Glas¹, Sied Kebir¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ²Department of Neurosurgery and Spine Surgery and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ³Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ⁴DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DTK Partner Site, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, German Cancer Consortium (DKTK), Germany; German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, Essen, Deutschland

Background: Myelotoxicity, a common adverse effect of adjuvant radiotherapy and chemotherapy in glioblastoma treatment, results in decreased levels of hemoglobin, leukocytes, and thrombocytes. This condition can cause fatigue, increase the risk of opportunistic infections and bleeding, and potentially worsen patient survival rates. To mitigate these risks, it is crucial for patients to undergo regular blood count monitoring throughout their treatment. Should blood counts drop below specified thresholds, an adjustment in chemotherapy dosage is necessary. In this study, we examined how myelotoxicity, or bone marrow suppression, evolves in patients with newly diagnosed glioblastoma who are receiving the standard treatment protocols (CeTeG, temozolomide-only based regimen).

Objectives: This study focuses on analyzing the levels of various blood components, including white blood cells (leukocytes), hemoglobin, platelets (thrombocytes), neutrophils, lymphocytes, eosinophils, and basophils, to predict the outcomes of patients with glioblastoma who are undergoing adjuvant radiotherapy and chemotherapy.

Question: Does the variation in individual blood count components (such as white blood cells, hemoglobin, platelets, neutrophils, lymphocytes, eosinophils, and basophils) affect the prognosis of patients with glioblastoma who have undergone radiotherapy and chemotherapy as their initial treatment?

Methods: In this retrospective study, we included all glioblastoma patients treated with chemotherapy as their primary treatment at the Department of Neurology, University Hospital Essen, from December 1, 2016, to December 31, 2020. We divided the patients into two groups: one consisting of patients who experienced at least one instance of significant myelotoxicity (Grade 2 or higher according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) during routine blood checks while undergoing chemotherapy, and the other comprising patients who did not show such myelotoxicity during treatment. For patients in the myelotoxicity group, we graphically tracked the changes in individual blood count components throughout their primary treatment period. Next, we examined how the trends in these blood values correlated with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), comparing outcomes between the two groups. In the third phase of our analysis, we identified patients who needed transfusions or bone marrow-stimulating agents and assessed how these interventions influenced their prognosis. Lastly, we explored the relationship between the occurrence of complications (such as bleeding, infections, and thrombosis) and survival rates.

Results: We identified a total of 167 patients with newly diagnosed glioblastoma who underwent chemotherapy during the specified period. Among these, 139 patients experienced at least one instance of myelotoxicity of CTCAE grade 2 or higher, while no such myelotoxicity was recorded in 28 patients. Myelotoxicity was reported in 92% of women (n=77) and 76% of men (n=90). Patients with a higher Karnofsky Performance Status (KPS) of 90 or above exhibited myelotoxicity less frequently compared to those with a lower KPS score. Notably, 66% (n=69) of the patients undergoing temozolomide-only based chemotherapy regimen experienced myelotoxicity of grade 2 or higher during their concurrent radiochemotherapy phase. In contrast, only 27% (n=15) of patients receiving lomustine plus temozolomide in adherence to the CeTeG regimen reported similar levels of myelotoxicity.

Conclusions: In contrast to combination therapy in adherence to the CeTeG regimen, grade 2 or higher myelotoxicity occurred early on in the course of treatment in our cohort under temozolomide-only based chemotherapy regimen. The results of further analyses, including survival time analyses, will be presented at the congress.

W-515

Decoding Glioblastoma Survival: Unraveling the Prognostic Potential of Olfactory Function in a Prospective Observational Study

Christoph Oster¹, Aylin Matyar¹, Thomas Hummel², Elke Hattingen³, Teresa Schmidt¹, Martha Jokisch¹, Daniel Jokisch¹, Yahya Ahmadipour⁴, Ulrich Sure⁴, Martin Stuschke⁵, Tobias Tertel⁶, Bernd Giebel⁶, on behalf of Bernd Giebel Institute for Transfusion Medicine, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland, Christoph Kleinschnitz¹, Björn Scheffler⁷, Cornelius Deuschl⁸, Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ²Department of Otorhinolaryngology, Smell and Taste Clinic, TU Dresden, Dresden, Deutschland; ³Department of Neuroradiology, Goethe University Hospital, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴Department of Neurosurgery and Spine Surgery, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁵Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁶Institute for Transfusion Medicine, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁷DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), DTK Partner Site, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁸Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

Background: Olfactory impairment is a common neurologic deficit among glioblastoma patients. We have previously shown that glioblastoma patients with reduced smell sensitivity had lower overall survival rates compared to those with normal olfactory function.

A notable limitation in that study was the unequal distribution of prognostic factors between the two groups, and the absence of continuous olfactory assessments during treatment to investigate if therapy-associated neurotoxicity could be a contributing factor to diminished olfactory acuity.

Objectives: Olfactory function will be evaluated in glioblastoma patients as a prognostic marker with regard to overall survival, neurocognition and quality of life.

Question: Can Olfactory Function Serve as an Independent Prognostic Indicator in Glioblastoma Patients?

Methods: This prospective, multicenter study is set to recruit 64 glioblastoma patients alongside 64 healthy controls. Stratification of participants will be based on prognostically relevant variables such as resection status, MGMT promoter methylation status, radiographic involvement of olfactory brain areas, olfactory function, age, and Karnofsky performance status scale.

We will utilize Sniffing Sticks to evaluate olfactory function through identification and threshold tests, and this assessment will be carried out longitudinally throughout the therapy starting from tumor diagnosis. Infiltration of the olfactory brain areas will be scrutinized using coronal T2 and T1 MRI sequences. MRI images will be independently reviewed by two board-certified radiologists from distinct institutions, who are blinded to the patients' olfactory function status.

Furthermore, quality of life data, neuropsychological testing, and psychosomatic screening will be performed at specific intervals throughout the study.

Also, we'll examine next-generation sequencing results to investigate potential genetic associations with hyposmia in glioblastoma patients.

Results: The first participant was enrolled in May 2023. Currently, 15 patients and one control are already enrolled (March 2024). Plans are underway to open a second study site in 2024, with the aim to complete recruitment by December 2025. Follow-up assessments will continue until December 2027. We anticipate that the final results of the study will be available in 2028.

Conclusions: In the process, this study is the first prospective study which investigates the olfactory function systematically as an prognostic factor in glioblastoma patients.

W-532

Neues zur Behandlung von Gliomen

Lazaros Lazaridis¹, Corinna Seliger-Behme¹

¹Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland

Ziele: Ziel ist die Zusammenstellung einer Synopsis aktueller Diagnose- und Therapieempfehlungen sowie zukünftiger innovativer Entwicklungen in der Behandlung von Gliomen bei Erwachsenen.

Fragestellung: Zusammengetragen wurden aktuellste Empfehlungen sowie vielversprechende laufende Studien unter Integration deutscher, europäischer sowie nordamerikanischer Leitlinien.

Methoden: Aktuelle Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, der European Association of Neuro-Oncology sowie der nordamerikanischen Society for Neuro-Oncology sind systematisch ausgewertet und synoptisch zusammengetragen worden.

Ergebnisse: In der aktuellen Klassifikation der WHO für Tumoren des ZNS werden adulte diffuse astrozytäre oder oligodendrogliale Gliome nach dem Vorhandensein molekularer Marker subklassifiziert. Liegt eine *IDH*-Mutation vor, ist ein Oligodendrogliom, *IDH*-mutiert und 1p/19q-codeletiert, ZNS-WHO-Grad 2/3, oder ein Astrozytom, *IDH*-mutiert, ZNS-WHO-Grad 2/3/4 zu diagnostizieren. Bei *IDH*-Wildtyp-Konstellation liegt ein Glioblastom, *IDH*-Wildtyp, ZNS-WHO-Grad 4 oder ein diffuses hemisphärisches Gliom *H3.3 G34*-mutiert (ZNS-WHO-Grad 4) oder ein diffuses Mittelliniengliom *H3 K27M*-alteriert, ZNS-WHO-Grad 4, vor. Neben den etablierten histomorphologischen Kriterien können nun auch eine homozygote Deletion von *CDKN2A/B* einen ZNS-WHO-Grad 4 bei *IDH*-mutierten Astrozytomen definieren. Ebenso können folgende molekulare Alterationen ein Glioblastom definieren: *TERT*-Promoter Mutation, *EGFR*-Amplifikation oder Zugewinn von Chromosom 7/ Verlust von Chromosom 10. Liegen ungünstige prognostische Faktoren (Alter ≥ 40 Jahre, neurologische Defizite, größeres Tumolvolumen mit Mittellinienüberschreitung oder größtem Tumordiameter ≥ 6 cm) oder ein ZNS-WHO-Grad 3 vor, so ist nach der chirurgischen Resektion eine adjuvante Therapie bei *IDH*-mutierten Gliomen indiziert (mit sequenzieller Radiochemotherapie mit Procarbazon, CCNU und Vincristin für Oligodendrogliome; mit sequenzieller Radiochemotherapie mit Temozolomid für Astrozytome). Nach der chirurgischen Resektion ist die Standardtherapie für Glioblastome bei Vorliegen günstiger prognostischer Faktoren (Alter < 70 Jahren und ein KPS von $\geq 70\%$) die kombinierte Radiochemotherapie mit Temozolomid. Bei methyliertem *MGMT*-Promotor kann die intensivierte Chemotherapie mit CCNU plus Temozolomid eingesetzt werden. Nach Abschluss der Radiochemotherapie kann zudem eine Therapie mit elektrischen Wechselfeldern erfolgen. Liegen ungünstige prognostische Faktoren vor, so kann die alleinige hypofraktionierte Radiotherapie erwogen werden. Bei älteren Patientinnen/Patienten mit methyliertem *MGMT*-Promotor kann bei ausreichend gutem Allgemeinzustand die hypofraktionierte Radiochemotherapie oder auch die alleinige Temozolomid-Chemotherapie erfolgen. In der Phase-3-INDIGO-Studie konnte kürzlich bei *IDH*-mutierten Gliomen, ZNS-WHO-Grad 2, und vertretbarem Risiko für eine beobachtende Strategie gezeigt werden, dass der Einsatz des *IDH*-Inhibitors Vorasidenib das mediane progressionsfreie Überleben gegenüber Placebo-Behandlung signifikant verlängert. In der N2M2/NOA-20-Studie wird derzeit untersucht, ob eine molekular zielgerichtete Therapie beim *MGMT*-Promotor unmethylierten Glioblastom der Standardtherapie mit Temozolomid überlegen ist. Überdies untersuchen derzeit eine Vielzahl von weiteren (internationalen) Studien spannende neue Biomarker-, Zell-, Antikörper-basierte oder metabolische Konzepte sowie Ansätze mit therapeutischen Vakzinierungen.

Schlussfolgerungen: Der Einfluss molekularer Marker in der Diagnostik und Therapie von Gliomen nimmt stetig zu. In der aktuellen Klassifikation der WHO für Tumoren des ZNS von 2021 sind neue Gliom-Entitäten definiert worden; belastbare Studiendaten sind teilweise (noch) nicht verfügbar. Derzeit laufen eine Vielzahl von Studien mit vielversprechenden innovativen Therapieansätzen.

W-574

The role of fibroblast activation protein in glioblastoma and gliosarcoma – a comparison of tissue, 68Ga-FAPI-46 positron emission tomography and survival data

Christoph Oster¹, Lukas Kessler², Tobias Blau³, Kathy Keyvani³, Kim Pabst², Wolfgang Fendler², Lazaros Lazaridis¹, Teresa Schmidt¹, Jonas Feldheim¹, Daniela Pierscianek⁴, Ulrich Sure⁴, Yahya Ahmadipour⁴, Hans-Ulrich Schildhaus⁵, Christoph Kleinschnitz¹, Martin Stuschke⁶, Cornelius Deuschke⁷, Ken Herrmann⁸, Björn Scheffler⁹, Sied Kebir¹, Martin Glas¹

¹Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Division of Clinical Neurooncology, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ²Department of Nuclear Medicine, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ³Institute of Neuropathology, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ⁴Department of Neurosurgery and Spine Surgery, and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS) University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ⁵Institute of Pathology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany; ⁶Discovery Life Sciences Biomarker Services GmbH, Kassel, Germany, Essen, Deutschland; ⁷Department of Radiotherapy, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ⁸Institute for Diagnostic and Interventional Radiology and Neuroradiology, University Medicine Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Germany, Essen, Deutschland; ⁹Department of Nuclear Medicine, University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany. National Center for Tumor Diseases (NCT), NCT West, Germany, Essen, Deutschland; ⁹German Cancer Consortium (DKTK), partner site Essen/Düsseldorf, a partnership between DKFZ and University Hospital Essen, Germany, DKFZ-Division Translational Neurooncology at the West German Cancer Center (WTZ), University Medicine Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany. German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany, Essen, Deutschland

Background: Despite their unique histological features, gliosarcomas belong to the group of glioblastomas and are treated according to the same standards. Fibroblast-activation-protein (FAP) is a component of a tumor-specific subpopulation of fibroblasts that play a critical role in tumor growth and invasion. Few case studies suggest an elevated expression of FAP in glioblastoma and a particularly strong expression in gliosarcoma, possibly for its predominant mesenchymal differentiation. However, the prognostic impact of FAP in glioblastoma and gliosarcoma is unclear.

Objectives: Analysis of the occurrence of FAP in gliosarcoma and glioblastoma. Analysis of the correlation of FAP expression in tissue with tracer uptake in FAPI46-PET. Analysis of the prognostic significance of FAP in gliosarcoma and glioblastoma.

Question: What is the clinical relevance of FAP-expression in gliosarcoma and glioblastoma without sarcomatous differentiation and how does it correlate with FAPI46-PET uptake?

Methods: In a retrospective analysis, patients diagnosed with glioblastoma without sarcomatous differentiation and gliosarcoma were enrolled. Histological examination was performed using immunohistochemical FAP-staining and quantitative analysis with a standardized FAP score (0 to 3, with higher values indicating stronger expression). In a subset of patients, FAPI46-PET has been performed. The SUV values are planned to be correlated with FAP-expression in the tumor tissue. Data obtained from immunohistochemical analysis and SUV values are planned to be brought into perspective with clinically relevant prognostic factors, including survival estimates.

Results: We enrolled 61 patients, including 13 diagnosed with gliosarcoma. Our analysis revealed that gliosarcomas exhibit significantly higher FAP expression (median FAP score: 3) compared to glioblastomas without sarcomatous differentiation (median FAP score: 0.5, $p < 0.0001$), where FAP was predominantly observed in the perivascular space. In gliosarcomas, FAP was also expressed by neoplastic cells. Moreover, a significant relationship was established between the immunohistochemical FAP scores and the SUVmean and SUVpeak values on PET, suggesting that the PET tracer uptake accurately reflects the tumor's FAP expression. Despite the higher FAP expression in gliosarcomas, there was no notable difference in overall survival compared to patients with glioblastomas without sarcomatous differentiation. However, the differential expression of FAP suggests its potential as both a diagnostic marker and a therapeutic target. This hypothesis is further supported by the application of 68Ga-FAPI-46 PET in a 66-year-old female patient with recurrent gliosarcoma, alongside immunohistochemical analysis of tumor tissue. Both methods identified elevated FAP expression and uptake, underscoring the feasibility of FAP as a target for nuclear medicine therapies in brain tumors.

Conclusions: Our study establishes a significant correlation between SUVmean/SUVpeak in 68Ga-FAPI-46 PET scans and FAP expression in glioblastoma. Gliosarcomas express significantly more FAP than other glioblastomas. These insights suggest FAP's potential as a theranostic target. We plan to investigate the effectiveness of FAP-specific tracers in treating recurrent gliosarcoma, aiming to open new therapeutic avenues.

W-602

The prognostic impact of CDKN2A/B heterozygous deletions in meningioma- insights of a multicenter analysis

Franziska Maria Ippen^{1,2,3}, Thomas Hielscher⁴, Areeba Patel^{2,5}, Kirsten Göbel^{2,5}, Dennis Friedel^{2,5,6}, Sybren L. N. Maas^{7,8}, Andreas von Deimling^{2,5}, Wolfgang Wick^{1,9}, Abigail K. Suwala^{2,5}, Felix Sahm^{2,5}

¹University Hospital Heidelberg, Dept. of Neurology, Heidelberg, Deutschland; ²German Cancer Research Center (DKFZ), German Consortium for Translational Cancer Research (DKTK), Clinical Cooperation Unit Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ³National Center for Tumor Diseases (NCT), NCT Heidelberg, a partnership between DKFZ and University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁴German Cancer Research Center (DKFZ), Department of Biostatistics, Heidelberg, Deutschland; ⁵University Hospital Heidelberg, Dept. of Neuropathology, Heidelberg, Deutschland; ⁶Heidelberg University, Faculty of Bioscience, Heidelberg, Deutschland; ⁷Leiden University Medical Center, Department of Pathology, Leiden, Netherlands; ⁸University Medical Center Rotterdam, Department of Pathology, Erasmus MC Cancer Institute, Rotterdam, Netherlands; ⁹German Cancer Research Center (DKFZ), Clinical Cooperation Unit Neurooncology, Heidelberg, Deutschland

Background: Meningiomas are one of the most common primary brain tumors. Homozygous deletions of CDKN2A/B have reliably been shown to confer an increased risk of progression. However, the role of heterozygous CDKN2A/B deletions remains less clear.

Material and Methods: DNA methylation data, copy-number information and mutation data were generated on a multicenter cohort of meningiomas for a total of 970 samples. The CDKN2A/B locus was determined manually for each individual case in relation to whole chromosomal or larger segmental losses and gains in the chromosomal profile. Survival probabilities were assessed using the Kaplan–Meier method.

Results: A total of 970 meningioma cases were identified with 30 homozygous and 114 heterozygous CDKN2A/B deletion cases, 826 cases had balanced CDKN2A/B. Heterozygous CDKN2A/B deletions in general did not confer an increased risk of progression compared to CDKN2A/B balanced cases ($p = 0.074$). However, segmental heterozygous losses of 9p, encompassing CDKN2A/B, yielded a significantly worse prognosis when compared to meningiomas CDKN2A/B-balanced ($p = 0.002$) and in contrast to focal heterozygous deletions ($p = 0.523$). Segmental heterozygous 9p deletions encompassing CDKN2A/B were significantly more frequently associated with a higher amount of copy number variations (CNVs) than focal losses.

Conclusion: Segmental heterozygous CDKN2A/B deletions do confer an increased risk of progression, but focal heterozygous CDKN2A/B deletions do not. The signal for segmental deletions may not be locus-specific but just one representation of the generally instable genome of aggressive meningiomas.

W-19

The role of neuronal mitochondria and neuronal energy metabolism in inflammation-related depression

Foteini Kosmopoulou¹, Claudia Pitzer², Barbara Kurpiers², Andrea Schlicksupp¹, Rita Rosner¹, Karin Rummer¹, Richard Fairless³, Joachim Kirsch¹, Carlos Bas Orth¹

¹Institute for Anatomy and Cell Biology, Medical Faculty, Heidelberg University, Heidelberg, Deutschland; ²Interdisciplinary Neurobehavioural Core (INBC), Medical Faculty, University of Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ³Department of Neurology, Medical Faculty, Heidelberg University, Heidelberg, Deutschland

Depression is the most common psychiatric disorder, affecting more than 4% of the world population. During recent years, peripheral inflammation has emerged as an important risk factor for developing major depressive disorder. The underlying molecular mechanisms are, however, insufficiently understood. In neurodegenerative and neuroinflammatory diseases, extensive studies report that inflammation has negative effects on mitochondrial function and contributes to oxidative stress, energy deficit and ultimately neuronal death.

As a result of the mitochondrial dysfunction, a variety of damage-associated molecular patterns is released, such as cytokines, glutamate and reactive oxygen species. These mediators are powerful activators of the inflammatory response, producing a feed-forward cycle between oxidative stress, mitochondrial impairment, inflammation and neuronal dysfunction. In contrast to neurodegeneration research, the connection between neuroinflammation and damage to neuronal mitochondria in the context of depression has hardly been investigated.

In this project, we are investigating the damage to neuronal mitochondria in inflammation-related depression in mice. We are using a mouse model receiving intraperitoneal injection of lipopolysaccharide (LPS), which leads to so-called "sickness behavior", a transient complex of non-specific disease symptoms such as fatigue, loss of appetite and poor concentration. The peripheral inflammatory response to LPS is transmitted to the brain, presumably via humoral, cellular and neuronal routes, and is thought to contribute to the expression of depressive behavioral symptoms that typically occurs 20-24 hours after the injection.

Depressive symptoms are assessed using the forced swim test and the tail suspension test. To assess the structural impairment and reduced activity of neuronal mitochondria within the depressive phase we are using enzyme histochemistry, immunohistochemistry and confocal laser scanning microscopy.

In addition, we are performing genetic manipulation via stereotactic intra-cranial injection of adeno-associated viruses to test if an experimental stabilization of mitochondrial calcium homeostasis leads to an alleviation of depression symptoms.

W-88

Pegivirus-assoziierte Enzephalomyelitis (PAEM): eine neue ZNS-Infektion bei chronisch immunsupprimierten Patienten

Franziska Scheibe¹, Julia Melchert², Helena Radbruch³, Eberhard Siebert⁴, Victor M. Corman², Klemens Ruprecht¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie und Experimenteller Neurologie, Berlin, Deutschland;

²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Virologie, Berlin, Deutschland; ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuropathologie, Berlin, Deutschland; ⁴Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuroradiologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Pegivirus hominis (HPgV-1), ein einzelsträngiges RNA-Flavivirus, galt seit seiner Entdeckung im Jahr 1995 beim Menschen als nicht-pathogen. Jüngste Erkenntnisse deuten jedoch darauf hin, dass HPgV-1 bei immungeschwächten Patienten zu schweren Enzephalomyelitiden führen kann.

Ziele: Beschreibung der Pegivirus-assoziierten Enzephalomyelitis (PAEM) als neues Krankheitsbild.

Fragestellung: Ist Pegivirus hominis (HPgV-1) beim Menschen pathogen?

Methoden: Beschreibung klinischer, radiologischer, neuropathologischer und virologischer Befunde bei Patienten mit PAEM. Virale RNA wurde in Liquor-, Blut- und Gewebeproben mittels HPgV-1 spezifischer RT-qPCR quantifiziert und nach Virusanreicherung und Vollgenom-Sequenzierung erfolgten weiterführende genetische Analysen der HPgV-1 Sequenzen, inklusive Kompartimentierungsanalysen.

Ergebnisse: In dieser retrospektiven, monozentrischen Fallserie erkrankten vier chronisch immunsupprimierte Patienten (medianes Alter 59.5 Jahre, Range 57-70, 50% weiblich) mit rheumatoider Arthritis (n=2, 50%) oder Nierentransplantation (n=2, 50%), an einer schweren Enzephalomyelitis in Verbindung mit einer HPgV-1 Infektion. Die Patienten litten unter Sehstörungen (n=4, 100 %), hochgradigen sensomotorischen spastischen Para/Tetraparesen (n=4, 100 %), Dysphagie (n=4, 100 %), beatmungspflichtiger respiratorischer Insuffizienz (n=3, 75 %) und Beeinträchtigung der Kognition und/oder des Bewusstseins (n=3, 75 %). Alle Patienten zeigten ein akut oder chronisch entzündliches Liquorsyndrom (n=4, 100 %). Korrespondierend zu den klinischen Symptomen fand sich im MRT ein nahezu pathognomonisches Muster mit bilateral symmetrischen Hyperintensitäten im Bereich der vorderen Sehbahn, sowie der zentralen sensorischen und motorischen Bahnen im Gehirn und Rückenmark (n=4, 100%), mit Schwerpunkt im Bereich der Medulla, aber auch der Hinterstränge, sowie des Tractus corticospinalis anterolateralis. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug seit dem Auftreten der Symptome 21 Monate (Range 7-30). Eine Reduktion der Immunsuppression mit Stärkung der körpereigenen Immunkompetenz führte bei zwei Patienten zu einer partiellen klinischen Remission. Die anderen beiden Patienten verstarben. Bei deren Autopsie wurden in den Hirnregionen mit den ausgeprägtesten MRT-Veränderungen deutliche makroskopische Gewebeaufweichungen festgestellt.

Immunhistochemisch fanden sich in diesen Läsionen Infiltrate mit CD68+ Makrophagen und CD8+ T-Zellen, eine Hochregulation von HLA-DR, begleitet von einer Zerstörung des Myelins und einer Rarefizierung der Axone, insgesamt gut passend zu einer viralen Enzephalitis. In allen vier Patienten wurde initial mittels HPgV-1 spezifischer RT-qPCR höhere Mengen an HPgV-1-RNA im Serum ($1.4 \times 10^3 - 2.3 \times 10^8$ Kopien/ml) als im Liquor ($2.4 \times 10^2 - 7.3 \times 10^4$ Kopien/ml) nachgewiesen.

Die postmortale Gewebeanalyse eines Patienten ergab signifikant höhere HPgV-1-RNA-Viruslasten (Kopien pro 10.000 diploide Zellen) in den Geweben des zentralen ($7.0 \times 10^3 - 7.4 \times 10^5$) und peripheren Nervensystems ($4.7 \times 10^3 - 1.2 \times 10^6$), als in peripheren Organen ($8.8 \times 10^1 - 6.6 \times 10^4$). Die höchsten Viruslasten wurden im Sehnerv (1.2×10^6) und im zervikalen Rückenmark (7.4×10^5) beobachtet, den klinisch und radiologisch am stärksten betroffenen Regionen.

Eine Analyse der wirtsspezifischen Virusdiversität und der Viruskompartimentierung unter Verwendung vollständiger HPgV-1 Genomsequenzen, die aus Serum-, Liquor- und Gewebeproben von drei Patienten gewonnen wurden, wies bis zu 202 Einzelnukleotid-Polymorphismen, 45 Aminosäure-Substitutionen, aber auch Deletionen und Insertionen innerhalb des Nervensystems nach, während diese genetischen Veränderungen außerhalb des Nervensystems praktisch nicht vorhanden waren.

Schlussfolgerungen: Eine HPgV-1-Infektion kann bei chronisch immunsupprimierten Patienten zu einer schweren Pegivirus-assoziierten Enzephalomyelitis (PAEM) führen, die klinisch und MR-morphologisch primär die zentralen visuellen, sensorischen und motorischen Bahnsysteme betrifft und möglicherweise durch eine de-novo Entwicklung einer genetisch abnormen Viruspopulation mit unabhängiger Virusreplikation im Nervensystem verursacht wird.

W-104

18F-FDG PET/CT als mögliches frühes diagnostisches Mittel bei BoDV-1-Enzephalitis

Antonios Bayas¹, Martina Menacher¹, Constantin Lapa², Dennis Tappe³, Christoph Maurer⁴,
Friederike Liesche-Starnecker⁵, Hauke Schneider¹, Markus Naumann¹

¹Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Neurologie und klinische Neurophysiologie, Augsburg, Deutschland;

²Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Nuklearmedizin, Augsburg, Deutschland; ³Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Augsburg, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Augsburg, Institut für Pathologie und Molekulare Diagnostik, Augsburg, Deutschland

Hintergrund: Das Borna Disease Virus 1 (BoDV-1) kann in endemischen Regionen durch den Kontakt mit der Feldspitzmaus oder deren Ausscheidungen auf den Menschen übertragen werden und schwerste, zumeist fatal verlaufende Enzephalitiden auslösen. Die Diagnose einer Bornavirus-Enzephalitis wird mittels PCR (Liquor oder Hirngewebe) oder Antikörnernachweis (Serum oder Liquor, wahrscheinlich) gestellt. Die PCR-Sensitivität ist mit 55 % zu Beginn der Erkrankung gering, im Verlauf weiter abnehmend; der Zeitpunkt der Serokonversion ist variabel (bis zu 6 Wochen). Charakteristische MRT-Veränderungen sind symmetrische T2-Signalthyperintensitäten in Caput nuclei caudati, Insula, Thalamus und Operculum und treten im Median 12 Tage nach Symptombeginn auf. Die nicht spezifische Symptomatik, die schwierige Diagnostik und das oft fehlende Bewusstsein für diese seltene Erkrankung führen häufig zu einer verzögerten Diagnosestellung.

Fallbericht: Eine 71-jährige Patientin aus Bayern, in der Nähe des ländlichen Bereichs wohnend, stellte sich mit intermittierender Verwirrtheit seit 14 Tagen notfallmäßig vor. Nach Aufnahme entwickelte sie ein rasch progredientes enzephalopathisches Syndrom (Desorientiertheit, Ataxie, Aphasie, Vigilanzschwankungen), welches über einen Zeitraum von weiteren 16 Tagen in ein apallisches Syndrom überging. Kraniale Magnetresonanztomographien (MRT) an Tag 2, 5 und 14 nach Aufnahme zeigten keine Auffälligkeiten.

Liquoranalysen an Tag 2, 5 und 20 ergaben eine normale Zellzahl. Ein ¹⁸F-FDG PET/CT an Tag 8 nach Aufnahme zeigte einen Hypermetabolismus in den Basalganglien, den mesialen Temporallappen und dem Zerebellum. Im frontalen und lateral-parietalen Kortex fand sich hingegen ein Hypometabolismus.

Die Veränderungen im zerebralen Glukosemetabolismus zeigten sich an Tag 19 progredient. Unter der Differentialdiagnose einer potentiellen Autoimmunenzephalitis erhielt die Patientin Immunglobuline (kumulativ 2 g/kg Körpergewicht intravenös) und Methylprednisolon (kumulativ 4 g intravenös mit anschließendem Ausschleichen), jeweils ohne klinisches Ansprechen.

An Tag 34 nach Aufnahme zeigten sich im cMRT (T2-FLAIR, DWI) symmetrische Hyperintensitäten im Caput nuclei caudati und im Pulvinar.

Eine hiernach veranlasste Analyse des Liquors von Tag 5 und 20 ergab den direkten RNA-Nachweis von BoDV-1 mittels PCR (ct-Wert 34,3 bzw. 32,5). Eine Serokonversion für BoDV-1 war an Tag 42 nach Aufnahme nachweisbar, an Tag 35 noch nicht. Die Patientin verstarb an Tag 49 nach Aufnahme.

Die postmortale Analyse des Hirngewebes bestätigte histologisch, immunhistochemisch und mittels PCR die Diagnose einer BoDV-1-Enzephalitis. Der Hypermetabolismus im Zerebellum im ¹⁸F-FDG PET/CT korrelierte mit einem hohen Virusnachweis im Hirngewebe.

Schlussfolgerungen: Der Fallbericht zeigt, dass das ^{18}F -FDG PET/CT ein potentielles frühes diagnostisches Mittel bei einer BoDV-1-Enzephalitis sein kann, bevor Liquor- und MRT-Untersuchungen Auffälligkeiten zeigen. Der hohe Virusbefall des Kleinhirns ist ein selten beschriebener Befund. Zukünftig könnte eine frühzeitige ^{18}F -FDG PET/CT zu einer rascheren Diagnosestellung führen und so unnötige Therapieversuche verhindern oder eventuell zukünftige Therapieoptionen in der frühen Krankheitsphase ermöglichen.

Dieser Fallbericht wurde veröffentlicht in: ^{18}F fluorodeoxyglucose PET/CT as possible early diagnostic tool preceding MRI changes in Borna disease virus 1 encephalitis, The Lancet, Volume 403, Bayas A., Menacher M.*, Lapa C., Tappe D., Maurer C., Liesche-Starnecker F., Schneider H., Naumann M., Issue 10427, Pages 665-666, © Elsevier, 2024*

**geteilte Erstautorenschaft.*

W-312

Eine seltene Differentialdiagnose der Opticusneuritis

Rea Lumi¹, on behalf of Muskelerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, Kurt-Wolfram Sühs¹, on behalf of Arbeitsgruppe Neuroimmunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland, Eva Bültmann²

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit Klinischer Neurophysiologie, Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Neuroradiologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Ein Hypophysenabszess ist eine seltene Erkrankung, die durch die lokale Ansammlung von Eiter in der Hypophyse gekennzeichnet ist. Meist resultiert er aus bakteriellen Infektionen. Die Symptome sind unspezifisch und umfassen Kopfschmerzen, Sehstörungen und der Beeinträchtigung der Hypophysenfunktion. Die Diagnose erfordert eine umfassende Evaluierung mittels klinischer Untersuchungen, Bildgebungsverfahren wie Magnetrezonanztomographie (MRT) und laborchemischen Analysen, einschließlich der Bewertung der Hypophysenhormonspiegel. Die Behandlung umfasst eine multidisziplinäre Strategie mit neurochirurgischem Eingriff zur Drainage des Abszesses und antimikrobieller Therapie, die auf den identifizierten Erreger abgestimmt ist. Eine Hormonersatztherapie kann erforderlich sein, um die Hypophyseninsuffizienz zu korrigieren.

Ziele: Dieser Fallbericht betont die Herausforderungen bei der Diagnose und Behandlung komplexer neurologischer Erkrankungen sowie die Bedeutung einer umfassenden Evaluation und interdisziplinären Zusammenarbeit.

Fragestellung: Mit welchen Symptomen präsentierte sich die Patientin, wie war der klinische Verlauf der Erkrankung und welche Diagnostik wurde eingesetzt bis schließlich die richtige Diagnose gestellt werden konnte? Grundsätzlich: was ist die adäquate Therapie?

Ergebnisse: Eine 38-jährige Patientin leidet an einer schubförmig verlaufenden Multiplen Sklerose (MS), mit fortlaufender Krankheitsaktivität im MRT, trotz der Einnahme von Dimethylfumarat. Die Patientin präsentierte sich mit starken Kopfschmerzen im Hinterkopf- und Schläfenbereich, sowie Ohrenscherzen und Sehstörungen, gekennzeichnet durch verschwommenes Sehen am rechten Auge, welche seit etwa einem Monat bestanden und sich in den letzten zwei Wochen verschlimmert hatten.

Eine ophthalmologische Untersuchung ergab eine Visusminderung am rechten Auge, sowie Repulsionsschmerz und eine eingeschränkte Augenbewegung. Bei der neurologischen Untersuchung zeigte sich die Patientin wach und kooperativ, jedoch mit Stand- und Gangunsicherheit sowie eine Fallneigung nach rechts während der Koordinationsprüfung. Zusätzlich wurde eine mykose anmutende Läsion mit einer Größe von ca. 4x6 cm an der linken Fußsohle festgestellt.

Differentialdiagnostisch wurde eine Sarkoidose in Betracht gezogen, weshalb der IL-2-Rezeptor (987 + kU/l) bestimmt und ein PET-CT durchgeführt wurde. Dabei wurden keine eindeutigen Anzeichen für das Vorliegen einer Sarkoidose gefunden. Das kontrastmittelgestützte MRT des Kopfes (cMRT) ergab hinsichtlich der Multiplen Sklerose eine konstante

Läsionlast, ohne Anzeichen einer Neuritis nervi optici. Es wurde jedoch eine intraselläre Raumforderung mit einer Größe von etwa 1.1 cm festgestellt, die den rechtsseitigen prächiasmatischen Nervus opticus beeinflusste. Die Raumforderung wies ein zentral T1-hypointenses Signal mit einer deutlichen Kontrastmittelanreicherung am Rand auf. Laborchemisch zeigte sich eine Affektion aller hypophysären Hormonachsen. Die differentialdiagnostische Untersuchung mittels Lumbalpunktion und cMRT konnte eine Meningitis mit Hypophysenabszess nachweisen, sodass eine operative Sanierung erfolgte. Der verursachende Erreger verblieb unklar. Der postoperative Verlauf verlief ohne Komplikationen. Zusätzlich wurde die Diagnose einer Syphilis (Lues) ohne ZNS-Beteiligung gestellt, welche mit Ceftriaxon 14-tägig antibiotisch therapiert wurde. Die Patientin wurde in einem zufriedenstellenden und klinisch stabilen Zustand entlassen, mit der dringenden Empfehlung, innerhalb einer Woche eine ambulante Verlaufskontrolle mittels MRT des Kopfes nativ und mit Kontrastmittel, einschließlich der Sella durchzuführen. Darüber hinaus wurde eine Umfelddiagnostik auf andere sexuell übertragbare Erkrankungen empfohlen sowie die Information der bisherigen Sexualpartner über den Lues-Befund.

Schlussfolgerungen:

- Der Fallbericht zeigt die Komplexität der Diagnose und Behandlung von neurologischen Störungen bei MS-Patienten mit vielfältigen Symptomen und Begleiterkrankungen.
- Der erfolgreiche Behandlungsverlauf betont die Wichtigkeit einer frühzeitigen Diagnose und zielgerichteter Strategien sowie kontinuierlicher Überwachung und Fortschritte in der neurologischen Forschung.

W-319

Kombinationsbehandlung einer Sarkoidose-assoziierten progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie mittels BK-Virus-spezifischer T-Zell-Transplantation und TNF-alpha-Blockade

Julia Emde¹, Lea Grote-Levi², Nora Möhn², Sandra Nay², Kevin Karacondi², Agnes Bonifacius², Sabine Tischer-Zimmermann², Britta Maecker-Kolhoff², Britta Eiz-Vesper², Tobias Struffert¹, Hagen B. Huttner¹, Thomas Skripuletz², Steffen Pfeuffer¹

¹Universitätsklinikum Gießen, Gießen, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Bei der Progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) handelt es sich um eine opportunistische Infektion des zentralen Nervensystems (ZNS), die bei Patienten mit Immundefizienz, z. B. durch lymphoproliferative Erkrankungen, AIDS oder autoimmune Erkrankungen mit immunsuppressiver Therapie, auftreten kann. Neben typischen klinischen und MRT-bildgebenden Befunden erfolgt die Diagnosesicherung über den Nachweis von JCV-DNA im Liquor und/oder die Hirnbiopsie. In Ermangelung kausaler Therapieansätze ist die Prognose, abhängig von der Behandelbarkeit der Grunderkrankung bzw. der Wiederherstellung einer Immunkompetenz, zumeist schlecht; etwa die Hälfte der Patienten verstirbt binnen drei Monaten. Verkompliziert wird die Therapie der PML bei Patienten unter Immunsuppression dadurch, dass die zu behandelnde Grunderkrankung (Organtransplantation, Autoimmunerkrankung) sich nach Absetzen der Immunsuppression oft akut verschlechtert und sich auch im ZNS eine überschießende Immunreaktion zeigen kann (*immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS)). Im Rahmen individueller Heilversuche wurde die Transfusion BK-Virus (BKV)-spezifischer T-Zellen bereits eingesetzt. Aufgrund entsprechender Kreuzreaktivität der beiden zur Polyomavirinfamilie gehörigen Viren sind die BKV-spezifischen T-Zellen ebenso effektiv gegenüber der JCV-Infektion. Zudem liegen Einzelfallberichte zum Einsatz des TNF-alpha-Blockers Infliximab bei Sarkoidose-assoziiierter PML als Therapieoption vor, unter der Annahme, dass die Sarkoidose selbst zu einer Erhöhung der regulatorischen T-Zellen und damit zu einer systemischen Immunsuppression führen kann.

Ergebnisse: Eine 53-jährige Patientin stellte sich initial mit neu aufgetretener Dysarthrie und linksbetonter Ataxie vor. Im Vorfeld war aufgrund einer seit 2013 bekannten Sarkoidose eine langjährige Therapie mit Methotrexat und Leflunomid erfolgt. Ein cMRT zeigte eine flächige Demyelinisierung zerebellär beidseits mit Ausdehnung bis in den dorsalen Hirn-

stamm. Liquorchemisch konnte JCV-DNA (29000 Kopien/mL) nachgewiesen werden. Die immunsuppressive Therapie wurde beendet und Leflunomid mittels Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs ausgewaschen. Es waren keine patienteneigenen gegen JCV oder BKV reaktive T-Zellen nachweisbar, sodass die Indikation im Rahmen eines individuellen Heilversuches zum Transfer BKV-spezifischer T-Zellen eingeleitet wurde. Nach Identifikation eines geeigneten Spenders konnte sieben Wochen nach Diagnosestellung die erste Transfusion erfolgen. Insgesamt erhielt die Patientin drei T-Zell-Gaben. Im Verlauf zeigte sich rasch eine klinisch neurologische Verbesserung.

Als Folge des Absetzens der immunsuppressiven Therapie kam es zu einer fulminanten Reaktivierung der Sarkoidose mit akutem Nierenversagen, Lymphopenie und schwerer Hyperkalzämie. Die Patientin wurde daraufhin mit dem TNF- α -Antikörper Infliximab behandelt. Hierunter zeigte sich die Sarkoidose deutlich regredient. Sechs Monate nach Erstmanifestation der PML ist die Patientin unter fortlaufender Therapie mit Infliximab bei Sarkoidose sowohl in Bezug auf die PML als auch auf die Sarkoidose weiterhin in Remission. Die zu Beginn zwischenzeitlich anarthrische und bettlägerige Patientin ist aktuell am Rollator gehfähig (kurze Strecken werden frei überwunden); eine moderate Dysarthrie persistiert (mRS vor Therapieinitiation: 5, mRS aktuell: 3)

Schlussfolgerungen: Der vorliegende Fall beschreibt die Effektivität und Sicherheit der Transfusion BKV-spezifischer T-Zellen zur Behandlung der PML und unterstützt damit die Ergebnisse vorheriger Fallserien. Darüber hinaus wurde im aktuellen Fallbericht die Kombination von T-Zell-Transfusion und Infliximab gut vertragen.

W-328

Multiplex immunhistochemische Analyse des immunologischen Milieus im Kontext virustransformierter Zellen bei der Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie

Lea Grote-Levi¹, Valery Volk², Nora Möhn¹, Mieke Luise Saßmann¹, Kevin Karacondi¹, Sandra Nay¹, Konstantin F. Jendretzky¹, Agnes Bonifacius³, Sabine Tischer-Zimmermann³, Britta Maecker-Kolhoff⁴, Britta Eiz-Vesper³, Günter U. Höglinger⁵, Friedrich Feuerhake³, Thomas Skripuletz¹

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

²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover,

Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Hannover, Deutschland; ⁴Medizinische Hochschule Hannover,

Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Hannover, Deutschland; ⁵LMU Klinikum, Neurologische Klinik und

Poliklinik LMU Klinikum Campus Großhadern, München, Deutschland

Hintergrund: Die progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML), primär verursacht durch eine lytische Destruktion der Oligodendrozyten durch das humane Polyomavirus 2 (HPyV-2), ist eine potentiell lebensbedrohliche opportunistische Virusinfektion des Gehirns. Sie betrifft vorrangig Personen mit einem geschwächten zellulären Immunsystem. Die Diagnosestellung erfolgt bei passender Klinik und typischen Läsionen in der Magnetresonanztomographie des Gehirns in erster Linie durch den Nachweis des Virus im Liquor; bei fehlendem liquorchemischem Nachweis wird die Diagnose alternativ durch eine Hirnbiopsie verifiziert. Das derzeitige Therapiekonzept basiert auf der Rekonstitution des Immunsystems, welches allerdings je nach Grunderkrankung häufig nicht erreicht werden kann.

Zwei innovative Therapiekonzepte, die Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Pembrolizumab) oder der Transfer allogener, virusspezifischer, HLA-teilkompatibler T-Zellen, stellen aktuell vielversprechende Therapie-Ansätze bei der PML dar.

Ziele: Ziel dieser Analyse ist die Charakterisierung des immunologischen Mikromilieus im räumlichen Kontext der virustransformierten Zellen bei der PML.

Fragestellung: Welche Zelltypen im ZNS sind mit HPyV-2 infiziert? Wie stellt sich die hirneigene immunologische Mikroumgebung im Kontext der Infektion dar? Unterscheiden sich räumliche immunologische Reaktionsmuster in Abhängigkeit von der PML-prädisponierenden Grunderkrankung oder dem Krankheitsverlauf?

Methoden: Diagnostische Hirnbiopsien von PML-Patient:innen, welche an der Klinik für Neurologie der Medizinischen Hochschule Hannover vorstellig wurden, werden mittels computergestützter Multiplex-Immunfluoreszenz mit Multiplextralanalyse mit Fokus auf die Markierung der virustransformierten Zellen, des zellulär-immunologischen Milieus (B-/T-Lymphozyten, Makrophagen) sowie der Expression des Programmed cell death protein 1 (PD-1) und seines Liganden (PD-L1) hin untersucht.

Ergebnisse: Bei ca. 1/3 der bisher vorstelligen PML-Patient:innen wurde eine diagnostische Hirnbiopsie, meist extern, zur PML-Diagnosestellung durchgeführt. Die Auswertung der ersten 16 Biopsien erfolgt aktuell. In der Zwischen-Analyse zeigt sich wie vermutet prädominierend eine Infektion der Oligodendrozyten. Aktivierte Mikroglia und Makrophagen stellen quantitativ die Hauptpopulation des zellulär-immunologischen Milieus dar. Lymphozytäre Infiltrate sind teilweise perivaskulär akzentuiert und teils diffus im ZNS-Gewebe verteilt.

Schlussfolgerungen: Bezüglich des zellulär-immunologischen Milieus zeigt sich bei der PML eine Dominanz von Makrophagen/Mikroglia gegenüber der B- und T-Lymphozyten-Population, wobei sich insbesondere in den Verteilungsmustern und dem Organisationsgrad der Lymphozytenpopulation inter-individuell Unterschiede zeigen. Eine weitere Auswertung der durchgeführten Färbungen erfolgt aktuell. Neben der Korrelation mit klinischen Parametern im longitudinalen Krankheitsverlauf sind weiterführende immunhistochemische Färbungen sowie der Einschluss weiterer Patient:innen in Planung.

W-380

Longitudinale extensive transverse Myelitis eines Patienten aus Afrika – Fallbericht einer Neurobilharziose

Kerstin Gehlich¹, Inga Werner¹, Mazen Abu-Mugheisib¹, Abdelouahed El Mountassir², Annette Spreer¹, Sonja Hengst¹
¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Klinik für Neurologie, Braunschweig, Deutschland; ²Städtisches Klinikum Braunschweig, Institut für Radiologie, Braunschweig, Deutschland

Hintergrund und Zusammenfassung: Rasch progrediente longitudinale extensive transverse Myelitiden (LETM) eröffnen klinisch-neurologisch und neuroradiologisch ein breites Spektrum an Differenzialdiagnosen. Neben immunologischen Differenzialdiagnosen sind auch Infektionserkrankungen zu bedenken, insbesondere vor dem Hintergrund einer Auslandsanamnese. Anhand eines Fallbeispiels eines aus dem Sudan stammenden Mannes werden die diagnostischen Herausforderungen und der klinische Verlauf einer Neuro-Schistosomiasis dargestellt.

Fallvorstellung: Die Vorstellung des 22-jährigen Patienten erfolgte notfallmäßig 01/2023 bei zentraler Beinparese rechts und Harnverhalt. MR-morphologisch ergab sich ein myelitischer Prozess von BWK 8 bis an den Conus reichend mit Kontrastmittelanreicherung i.S. einer longitudinalen extensiven transversen Myelitis (LETM).

Liquoranalytisch fanden sich eine Pleozytose mit 402 Leukozyten/µl, eine Schrankenfunktionsstörung (Albumin-Quotient 24,2), keine intrathekale Immunglobulinsynthese. Unter der Verdachtsdiagnose einer autoimmunen LETM erfolgten neurophysiologische und laborchemische Zusatzdiagnostik. VEP wiesen auf eine ältere demyelinisierende Afferenzstörung des linken Auges hin. Antikörper gegen MOG und Aquaporin-4 waren negativ. Differentialdiagnostisch wurde eine infektiöse Genese diskutiert, es erfolgte eine empirische antibiotische und antivirale Therapie. Die Erregardiagnostik war negativ für HSV, VZV, EBV, CMV, HIV, Tbc, Lues, Hepatitis und FSME. Es fanden sich leicht erhöhte Werte für CXCL-13, wiederholte Liquoruntersuchungen ergaben keinen Hinweis auf Neuroborreliose. Differentialdiagnostisch erwogen wir ein Lymphom, auch diese Diagnose ließ sich nicht bestätigen.

Aufgrund der Schwere der neurologischen Symptomatik erfolgte unter Annahme einer autoimmun-entzündlichen ZNS-Erkrankung eine Methylprednisolon-Pulstherapie, hierunter leichte Symptombesserung. Daher erfolgte nach kurzem Intervall eine erneute, intensivierte Methylprednisolon-Pulstherapie, diese führte zu einer Befundbesserung der Paresen und Obstipation bei weiter persistierendem Harnverhalt. Eine Eskalationstherapie mittels Plasmapherese wurde unter

der Verdachtsdiagnose einer AK-negativen NMOSD eingeleitet. Entscheidend für die Diagnosestellung waren Anamnese, Herkunft und Fluchtroute des Patienten, welcher als Flüchtling 9/2022 aus Sudan über Russland, Weißrussland nach Deutschland einreiste und lange Zeit in russischen Wäldern verbrachte.

Die Ergebnisse der parasitologischen Zusatzdiagnostik im Bernhard-Nocht-Institut für Tropenerkrankungen trafen kurz nach Beginn der Plasmapherese ein: Serologisch bestätigte sich eine akute Infektion mit *Schistosoma mansoni*, die Schistosoma PCR war im Serum positiv, kein Nachweis von Wurmeiern in Stuhl und Urin. Nach nun erfolgter Diagnosestellung einer Neuro-Schistosomiasis erfolgte eine Therapie mit Praziquantel für drei Tage begleitend mit Dexamethason, hierunter kam es zu einer anhaltenden Symptombesserung, liquorchemisch rückläufiger Zellzahl sowie auch MR-morphologisch deutlicher Befundbesserung. In der Verlaufsuntersuchung 2 Monate nach Therapie bestanden noch Unterschenkelhypästhesien, Fußkloni und eine Blasenentleerungsstörung, die mit einem suprapubischen Katheter versorgt ist.

Diskussion und Schlussfolgerung: Eine Querschnittssymptomatik eines aus Afrika einreisenden Patienten sollte an eine Bilharziose denken lassen. Erreger der Bilharziose sind 0,5-2cm lange Pärchenegel, die paarweise im Venenplexus leben. Die Eier passieren das Gewebe und werden über Urin und Fäzes ausgeschieden: Über den Zwischenwirt Süßwasserschnecke entwickeln sich Gabelschwanzlarven, die in die Haut des Wirtes eindringen. Per hämatogener Aussaat gelangen sie in Herz, Lunge, Leber. Die Reifung erfolgt im Pfortadersystem. Möglich sind hepatische, urogenitale, pulmonale und eben auch zentralnervöse Krankheitssymptome. Der intraspinale Befall durch *S. mansoni* oder *S. haematobium* führt zu einer transversen Myelitis.

390

Vertebraliserteriendissektion im Zusammenhang mit Varizella-Zoster-Virus-assoziierten Meningitis: Ein Fallbericht

Mona Grewe¹, Katrin Thies¹, Marina van den Boom¹, Christian Roth¹

¹Klinikum Kassel, Neurologie, Kassel, Deutschland

Hintergrund: Die Infektion mit dem Varizella-zoster Virus (VZV) ist eine allgemein bekannte Ursache für eine virale Meningitis. In den letzten Jahrzehnten wurde zunehmend die Assoziation einer VZV-Infektion mit Gefäßpathologien dokumentiert.

Fallpräsentation: Wir präsentieren den Fall einer VZV-assoziierten Meningitis und zeitgleicher Vertebraliserteriendissektion. Die 32-jährige, weibliche Patientin stellte sich mit plötzlich einsetzenden, starken, bilateral fronto-/parietalen Kopfschmerzen und Erbrechen vor. Eine Traumaanamnese bestand nicht. Eine intra- und extrakranielle CT-Angiographie ergab den Verdacht auf eine Dissektion der A. vertebralis. Aufgrund für eine Dissektion atypischer Symptome wurde eine Lumbalpunktion durchgeführt, die eine Pleozytose (243/µl) mit einer Schrankenfunktionsstörung (Q_{Alb} 15,7), sowie einen positiven VZV-DNA-PCR Befund ergab. Die Diagnose der extrakraniellen A. vertebralis Dissektion wurde durch eine nachfolgende fettunterdrückte MR-Angiographie gesichert.

Die Patientin erhielt eine Therapie mit Aciclovir und Aspirin. Unter dem Verdacht einer Infekt-assoziierten Vasopathie therapierten wir zusätzlich über 5 Tage mit Prednisolon 1mg/KgKG. Die Patientin konnte beschwerdefrei und ohne fokale neurologische Defizite nach 15. Tagen entlassen werden.

Schlussfolgerungen: Das gleichzeitige Auftreten einer VZV-Meningitis und einer Vertebraliserteriendissektion lässt in unserem Falle eine infektassoziierte Vasopathie vermuten. Darüber hinaus zeigt er eindrücklich, dass bei ähnlicher Klinik unterschiedliche Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden müssen.

Meningoencephalitis and retinal vasculitis due to rickettsial infection

Louisa Lehner¹, Stephan Thureau², Konstantin Pusl¹, Steffen Tiedt³, Florian Schöberl¹, Robert Forbrig⁴,
Günter U. Höglinger¹, Michael Strupp¹

¹LMU Klinikum, LMU München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²LMU Klinikum, LMU München, Augenklinik und Poliklinik, München, Deutschland; ³LMU Klinikum, LMU München, Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD), München, Deutschland; ⁴LMU Klinikum, LMU München, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, München, Deutschland

Background: Rickettsia are obligate intracellular bacteria with a wide geographic distribution throughout the world. They are transmitted via ectoparasites such as ticks, fleas, mites, or lice. The main symptoms are flu-like, including high fever, headache, aching limbs, nausea and vomiting. Individual subgroups may cause typical exanthema. As rickettsia have a tropism for vascular endothelial cells, they can cause direct vascular injury, resulting in a generalized vasculitis, which can manifest in any organ. Here we present a patient with a distinct central nervous system manifestation due to rickettsia infection.

Case report: Three weeks after returning from a one-month trip to Mexico, a 23-year-old student presented with severe pain in the legs and an intense headache. Cerebrospinal fluid (CSF) analysis revealed a lympho-monocytic pleocytosis (23 cells/ μ l) with normal glucose and protein levels. The multiplex-PCR panel for meningitis/encephalitis was negative. Treatment with ceftriaxone and acyclovir was initiated. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed circular parenchymal lesions at the supratentorial gray-white junction partially contrast-enhancing, located in both hemispheres (Fig. 1A). Within 2 days, the clinical condition worsened: a second CSF analysis showed an increased pleocytosis (229 cells/ μ l) and elevated protein (145 mg/dl). The MRI performed on day 6 after admission showed a massive progression of the intracranial lesions in terms of size and number (Fig. 1B) with a central hemorrhage within the lesions. Consequently, antibiotic treatment was escalated to intravenous meropenem and vancomycin. Based on the MRI findings, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) was discussed as a differential diagnosis to infectious genesis.

Ultimately, we received a positive serum result for rickettsia. There was a positive titer for rickettsia of the tick-bite fever group (IgM 1:128, IgG 1:32; normal values IgM <1:32, IgG <1:32) and the Tsutsugamushi group (IgM 1:128, IgG negative; normal values IgM <1:64, IgG <1:128). Therefore, the final diagnosis of rickettsia infection with meningoencephalitis and vasculitis was made. Therapy was changed to monotherapy with doxycycline 200 mg for 21 days. Clinically, there was a marked and rapid improvement until day 14 of admission when the patient reported new black spots in her visual field. Ophthalmologic examination revealed extensive findings of arterial and venous vascular occlusion, retinal hemorrhages, and cotton wool spots (Fig. 1C). Assuming a peri-infectious vasculitic autoimmune etiology, we started therapy with oral prednisolone 100 mg for three days with a subsequent tapering regimen. As the visual disturbances worsened again secondarily a steroid pulse therapy was necessary to maintain the vision at a stable, but poor level. A permanent steroid-sparing therapy with a TNF- α blocker and methotrexate was started.

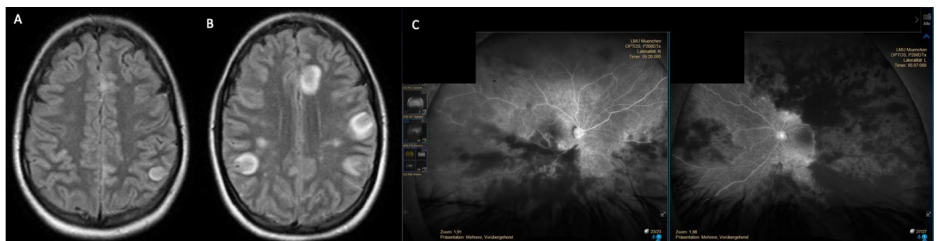


Figure 1.

Conclusions: Rickettsial infection is an important differential diagnosis in patients with meningoencephalitic syndrome after travel to the USA, South America, and Asia. Vasculitic complications are common but rarely documented to the extent reported in our patient. Consistent with other case series, the initial response to antibiotic therapy was good. Whether the secondary retinal vasculitic complications could have been avoided by starting antibiotic therapy even earlier or with early on additional steroids remains to be discussed.

W-427

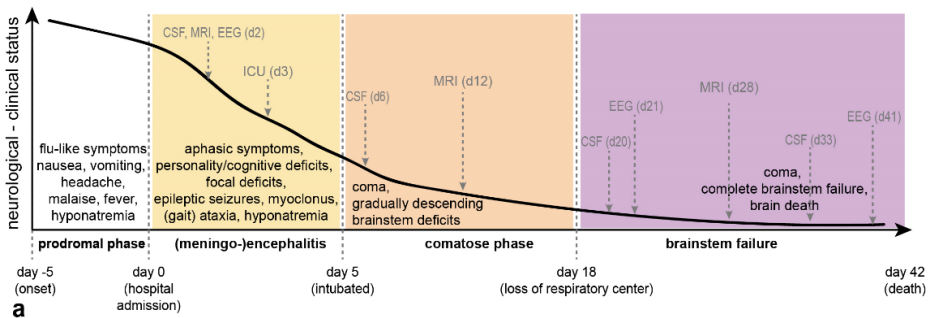
Fatal Borna-Virus encephalitis manifesting with basal brain and brainstem symptoms

Athanasios Lourmpopoulos^{1,2}, Lea Schnurbus², Ricarda Guenther², Susanne Steinlein², Viktoria Ruf³, Jochen Herms³, Klaus Jahn^{4,5}, Volker Hugel²

¹Institute for Stroke and Dementia Research (ISD), LMU Munich University Hospital, Munich, Deutschland; ²Schön Clinic Bad Aibling, Department of Neurointensive Care, Bad Aibling, Deutschland; ³Center for Neuropathology and Prion Research, LMU, Munich, Deutschland; ⁴Schön Clinic Bad Aibling, Department of Neurology and Neurointensive Care, Bad Aibling, Deutschland; ⁵German Center of Vertigo and Balance Disorders (DSGZ), University of Munich (LMU), Munich, Deutschland

Background: Since the first report of fatal Borna Virus-1 (BoDV-1) encephalitis in 2018, the number of such fatal cases is gradually increasing. A diagnostic algorithm is lacking and treatment efforts are usually late and ineffective.

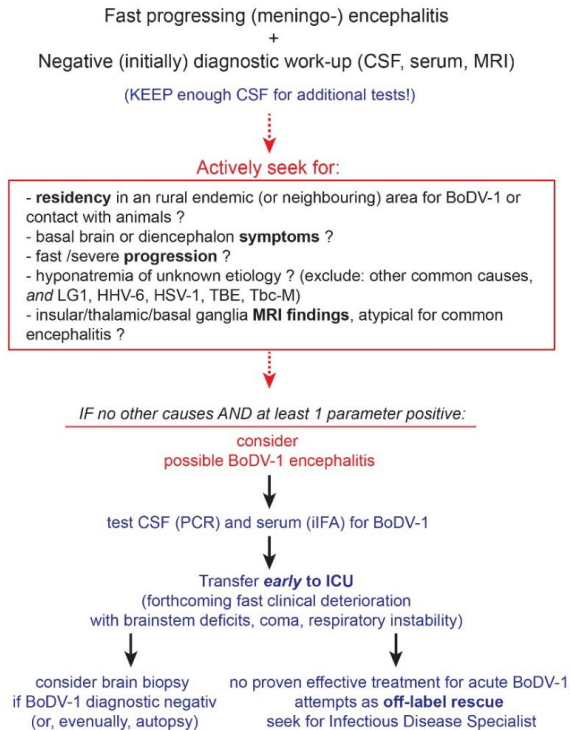
Objectives: Presentation of a new case of fatal Borna Virus-1 encephalitis. Proposal of a diagnostic algorithm based on the critically reviewed available reported data.



Case Presentation: We report the case of a 77-year-old female living in southern Germany with acute onset of a flu-like syndrome, progressing rapidly to word-finding difficulties, personality changes, global disorientation, diffuse cognitive slowness, and gait ataxia. She deteriorated rapidly with fever, meningism, severe hyponatremia, epileptic seizures, cognitive decline and focal cortical and cerebellar symptoms and signs. By suspicion of a (meningo-)encephalitis the extensive common diagnostic workup (cerebrovascular fluid, serum, MRI) was negative or "atypical" (MRI).

Despite extensive empirical common antiviral, antimicrobial, and high-dose corticosteroid treatment efforts, the patient fell into coma on day 5 after admission, lost all brainstem reflexes on day 18, remained fully dependent on invasive mechanical ventilation thereafter and died 42 days after initial admission. During the course of the disease, CSF findings changed from marginal mononucleosis and mild protein elevation (negative for all common viral or bacterial causes of

encephalitis) to progressive lymphocytosis (maximum 110 cells/ μ l) with increased total protein and intrathecal IgG production; early increased CXCL13 in CSF indicated unspecific intrathecal B-lymphocytic immune activation. Repeated EEGs indicated a progression from diffuse theta/delta-slowing to burst-suppression and eventually completely suppressed EEG-activity. MRI findings with subtle FLAIR-signal increase in both insular cortices remained mild compared to the severity of clinical findings, even at later timepoints.



Results: Our neuropathological data show that Borna Virus-1 infects both brain and spinal cord, inducing an extensive, diffuse, and severe non-purulent, lymphocytic sclerosing panencephalomyelitis, affecting neocortical, subcortical, cerebellar, neurohypophysis and spinal cord areas. Along with our case, we critical review all reported (43) BoDV-1 encephalitis cases. Based on this review of cases, we critically propose a diagnostic algorithm to aid prompt suspicion and diagnosis, based on patient's residency (central Europe), basal brain or diencephalon symptoms, progression speed and insular/thalamic/basal ganglia MRI findings. Treatment is not currently possible: antivirals and immunosuppressives tested empirically in case-reports as off-label "rescue-approaches" (amantadine, acyclovir, ganciclovir, cidofovir, remdesivir, ribavirin, favipiravir, steroids, Plasma-exchange, rituximab, cyclophosphamide, everolimus, tacrolimus, eculizumab, IVIGs, cyclosporin, antibiotics, antimycotics) have failed. A temporal prolongation of survival was achieved in 2/42 cases using severe immunosuppression or intrathecal off-label antivirals.

Conclusions: Diagnosis of BoDV-1 is challenging and delayed, while patients progress quickly to irreversible lethal brain (and spinal cord) damage.

W-460

Atypical Presentation of Early Lyme Neuroborreliosis: Subacute Abasia and Organic Psychosyndrome

Elisabeth Jochmann¹, Christian Geis¹, Stefan Brodoehl¹

¹Jena University Hospital, Department of Neurology, Jena, Deutschland

Background: Early Lyme neuroborreliosis is a tick-borne disease that typically manifests 4 to 6 weeks after a tick bite. The most common symptoms are meningoradiculitis, cranial nerve lesions (predominantly facial nerve palsy), and meningitis/headache. Central nervous system involvement is rare (<4%) and mainly associated with late neuroborreliosis.^{1,2}

Objectives: We present a case of early Lyme neuroborreliosis with an uncommon clinical presentation to emphasize the importance of considering diverse differential diagnoses.

Case presentation: A 61-year-old female study nurse presented at a German university hospital's emergency department with subacute neck pain, headache, vertigo, and unsteady gait persisting for approximately one week. Initial assessments, including a non-pathological CT scan and routine blood tests, were unremarkable, except for a slightly unsteady gait and stance, leading to discharge with a myofascial pain syndrome diagnosis.

Four days later, she returned via ambulance with exacerbated vertigo, inability to stand and walk independently, ongoing headache, neck pain, and cognitive impairment. Neurological evaluation showed an agitated, restless patient with a flight of ideas and severe computational weakness that was not fully oriented. She showed pronounced abasia and truncal ataxia, impaired ability to fixate, hypometric saccades, and hypometria in the finger-to-finger test.

There were no signs of meningism or cranial nerve lesions. Lumbar puncture revealed pleocytosis (148 leucocytes/ μ l, primarily lymphocytes and monocytes), elevated protein (1936 mg/ml; reference: 150-400 mg/ml), and increased lactate (6.5 mmol/l; reference: 1.2-2.1 mmol/l). Autoimmune encephalitis antibodies were negative. Beta-amyloid was decreased with 188.3 pg/ml (reference: >630 pg/ml) with normal tau and phosphorylated tau proteins.

Subsequent testing revealed elevated IgM and IgG *Borrelia burgdorferi* antibodies and intrathecal antibody synthesis was confirmed with an elevated IgG anti-*Borrelia* antibody index (14.6, reference: < 1.5). The magnetic resonance imaging (MRI) with contrast revealed no evidence of encephalitis, meningeal enhancement, or vasculitis.

Additionally, the electroencephalogram (EEG) findings were unremarkable. Treatment commenced with intravenous acyclovir and ceftriaxone due to the elevated cell count. Acyclovir was discontinued following negative viral PCR results. Within two days of antibiotic therapy initiation, there was significant improvement in motor symptoms, which fully resolved three days later.

The patient reported persisting but reduced neck pain and impaired concentration. Clinically, the above-mentioned neuropsychological abnormalities improved considerably. After seven days of intravenous ceftriaxone (2 g/day), the patient was discharged with oral doxycycline for another seven days (300 mg/day).

Conclusions: This case highlights possible atypical neurological manifestations of early Lyme neuroborreliosis. The main symptoms of subacute abasia and organic psychosyndrome are consistent with a rare encephalitic manifestation with cerebellar involvement despite normal brain MRI findings. After initiation of antibiotic treatment, these symptoms resolved within days. Neck pain, initially diagnosed as myofascial pain syndrome, persisted longer but improved gradually, indicative of cervical nerve polyradiculitis, a hallmark of neuroborreliosis. Early recognition and prompt antibiotic treatment of Lyme neuroborreliosis can mitigate neurological sequelae. Clinicians should maintain a high index of suspicion for Lyme neuroborreliosis, particularly in regions endemic to tick-borne illnesses.

References:

1. Oschmann et al., Journal of Neurology, 1998
2. Hansen et al., Brain, 1992

Entzündungsbedingte Vergrößerung des Plexus choroideus bei subakuten COVID-19-Patient*innen mit neurologischen Symptomen

Jonas Hosp¹, Gabriel Gonzalez Escamilla², Nils Schröter¹, Ahmed Othman², Andrea Dreßing¹, Horst Urbach¹, Marco Reisert¹, Sergiu Groppa², Alexander Rau¹, Cornelius Weiller¹

¹Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Neurologie und Neuropsychologie, Freiburg, Deutschland; ²Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg Universität, Department of Neurology of the Focus Program Translational Neuroscience (FTN), Mainz, Deutschland

Hintergrund: Eine COVID-19-Infektion kann mit neurologischen Symptome einhergehen, die durch eine Aktivierung des zerebralen Immunsystems infolge der systemischen Inflamationsreaktion erklärt werden können. Der Plexus choroideus spielt eine entscheidende Rolle bei der zerebralen Immunregulation sowie bei der Aufrechterhaltung der Barrierefunktion der Bluthirnschranke. Es ist bekannt, dass das SARS-CoV-2-Virus eine Affinität zu Zellen des Plexus choroideus aufweist.

Ziele: Definition der Rolle des Plexus choroideus als Biomarker für inflammatorische Aktivierung, Barrierestörungen und die Entwicklung neurologischer Symptome in einer Kohorte von subakuten COVID-19-Patient*innen.

Fragestellung: Ist das Volumen des Plexus choroideus als Indikator für Neuroinflammation bei COVID-19 Patient*innen vergrößert? Gibt es eine Korrelation von Plexus-Volumina mit Inflamationsmarkern, Indikatoren für Barrierestörungen und klinischen Daten?

Methoden: Prospektive monozentrische Querschnittsstudie von COVID-19-Patient*innen (positive SARS-CoV-2 PCR) im subakuten Stadium der Erkrankung (ca. 4 Wochen nach Symptombeginn), die aus internistischer Indikation zwischen 04/2020 und 05/2021 stationär behandelt wurden. Eingeschlossen wurden Patient*innen, welche aufgrund von zumindest einem neu aufgetretenen neurologischen Symptom eine zerebrale MRT inklusive T1-gewichteter 3D MP-RAGE und multi-shell Diffusions-Mikrostruktur-Bildgebung (DMI) erhalten haben. Eine automatisierte Volumetrie des Plexus choroideus wurde FreeSurfer-basiert durchgeführt und mit einer geschlechts- und altersgematchten gesunden Kontrollgruppe verglichen (n = 21; Durchschnittsalter 58,0 ± 15,1 Jahre; 7 Frauen). Die Volumina des Plexus choroideus wurden zudem mit inflammatorischen Serummarkern (Nadirwerte von Leukozyten, Interleukin-6 und CRP), einem MRT-basierten mikrostrukturellen Marker der Barrierestörung (V-CSF) und klinischen Parametern (olfaktorische Leistung, Montreal Cognitive Assessment [MoCA]) in Beziehung gesetzt.

Ergebnisse: 21 COVID-19-Patient*innen (Durchschnittsalter 58,5 ± 17,4 Jahre; 6 Frauen) im subakuten Stadium (25,0 ± 18,5 Tage nach positivem PCR-Test) wurden eingeschlossen. Die neurologischen Symptome umfassten: kognitive Störung (n = 11; 52%), Hirnnervenauffektion (n = 3; 13%), Delir (n = 2; 10%), ischämischer Infarkt (n = 2; 10%), Retinainfarkt (n = 1; 5%), epileptischer Anfall (n = 1; 5%) sowie Gangstörung (n = 1; 5%). Die olfaktorische Leistung war bei allen Patient*innen beeinträchtigt (≤ 10/12 richtig identifizierte Gerüche). Die durchschnittliche Leistung der Gruppe betrug 7,5 ± 1,5. In Bezug auf die MoCA-Leistung erzielten 13 von 20 Patient*innen (62%) Ergebnisse unterhalb des Grenzwerts für kognitive Beeinträchtigungen (< 26/30). Der Gruppendurchschnitt des MoCA-Scores betrug 22,6 ± 4,9. Die strukturelle MRT-Untersuchungen zeigten keine die neurologischen Symptome erklärenden Veränderungen. Die Volumina des Plexus choroideus bei COVID-19-Patient*innen waren signifikant größer als in der Kontrollgruppe (p = 0,007; η² = 0,14). Die Volumina des Plexus choroideus in der COVID-19-Gruppe korrelierten signifikant mit den Spitzenwerten von Interleukin-6 (Pearsons r = 0,55) und Leukozyten (Pearsons r = 0,49), jedoch nicht mit CRP. Darüber hinaus bestand eine signifikante Korrelation mit V-CSF (Spearman's Rho = 0,53) als Marker für die Barrierenfunktion. Die Volumina des Plexus choroideus korrelierten weder mit der olfaktorischen Leistung noch mit den MoCA-Werten.

Schlussfolgerungen: Bei subakuten COVID-19-Patient*innen kann das Volumen des Plexus choroideus als Marker für systemische Entzündungen und Barrierestörungen im zentralen Nervensystem herangezogen werden. Eine Zunahme des Volumens des Plexus choroideus konnte erstmals im Zusammenhang mit einem parainfektiosen Ereignis dokumentiert werden.

W-520

Serum Neurofilament-Leichtketten – prognostischer Biomarker für Enzephalopathie bei Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie

Barbora Bircak Kuchtova¹, Ha-Yeun Chung², Jonathan Wickel³, Justina Dargvainiene³, Frank Leyboldt³, Rainer König⁴, Marcus Oswald⁴, Mathias Pletz⁴, Christian Geis¹

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ²Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Jena, Deutschland; ³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Institut für Klinische Chemie, Kiel, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Jena, Institut für Infektionsmedizin und Krankenhaushygiene, Jena, Deutschland

Hintergrund: Neurofilament-Leichtketten sind wichtige Proteine des Zytoskeletts von Neuronen, die hauptsächlich für die strukturelle Integrität und das Wachstum von Axonen verantwortlich sind. Nach neuroaxonomaler Schädigung steigt die Neurofilament-Konzentration sowohl im Liquor als auch im Serum an. Serum Neurofilament-Leichtketten (sNfL) haben sich bereits als wichtiger Biomarker bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen, wie der Multiplen Sklerose oder der amyotrophen Lateralsklerose, etabliert. Die Sepsis-assoziierte Enzephalopathie ist eine der häufigsten Organdysfunktionen und die häufigste neurologische Komplikation im Rahmen einer Sepsis, die durch eine rasch einsetzende qualitative und quantitative Bewusstseinsstörung gekennzeichnet ist. Die Folgen sind eine Verlängerung der Beatmungszeit, der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und eine langfristige kognitive Beeinträchtigung. Ein verlässlicher Biomarker wurde bisher nicht gefunden.

Ziele: Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen erhöhten Neurofilament-Konzentrationen bei Patienten mit CAP und Verwirrtheit in unterschiedlichen Krankheitsstadien zu untersuchen und den prognostischen Wert von sNfL zu evaluieren.

Fragestellung: Unsere Hypothese war, dass die sNfL-Konzentration mehr mit Verwirrtheit als mit dem Schweregrad der Pneumonie assoziiert ist und eine ungünstige Prognose vorhersagen kann.

Methoden: Insgesamt wurden 150 CAP-Patienten aus der CAPNETZ (Community-Acquired Pneumonia Competence Network) Kohorte eingeschlossen und in fünf alters- und geschlechtsgematchte Gruppen abhängig vom CRB (Verwirrtheit, Atemfrequenz und Blutdruck)-65 Score eingeteilt. In der multivariablen Analyse wurde der Zusammenhang zwischen der log-transformierten sNfL-Konzentration, definierten klinischen Parametern und ungünstigem klinischen Verlauf berechnet. Um die Vorhersagegenauigkeit der sNfL-Konzentration für Verwirrtheit bei CAP-Patienten zu bestimmen, wurde die ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristic) durchgeführt. Ein ungünstiger klinischer Verlauf wurde als Tod, anhaltender Krankenhausaufenthalt oder Verlegung in eine Rehabilitationsklinik oder ein Pflegeheim am Tag 14 nach Infektion definiert.

Ergebnisse: Bei CAP-Patienten mit Verwirrtheit konnte im Vergleich zu Patienten im gleichen Krankheitsstadium aber ohne Verwirrtheit eine erhöhte sNfL-Konzentration gemessen werden. Die ROC-Analyse von sNfL und Verwirrtheit zeigte eine AUC (Fläche unter der Kurve) von 0,73 (95% CI 0,62-0,82). Eine Verbindung zwischen der log-transformierten sNfL-Konzentration und dem Schweregrad der Erkrankung (unabhängig von der Enzephalopathie) ergab sich nicht. In der logistischen Regressionsanalyse erwies sich der log2-sNfL als starker Prädiktor für einen ungünstigen klinischen Verlauf.

Schlussfolgerungen: Insgesamt war die sNfL-Konzentration mit der Verwirrtheit als auch einem ungünstigen klinischen Verlauf assoziiert, jedoch nicht mit dem Schweregrad der Pneumonie. Daher ist sNfL ein möglicher Biomarker für die SAE und kann eine langfristige kognitive Beeinträchtigung vorhersagen. Zur Bestätigung dieser Hypothese sind prospektive kontrollierte Studien erforderlich.

Behandlung mit EBV- und BKV-spezifischen allogenen T-Zellen bei Progressiver Multifokaler Leukenzephalopathie und EBV-Infektion

Sandra Nay¹, Nora Möhn¹, Lea Grote-Levi¹, Agnes Bonifacius², Mieke Luise Saßmann¹, Kevin Karacondi¹, Sabine Tischer-Zimmermann², Henning Pöter¹, Nima Mahmoudi³, Mike P. Wattjes³, Britta Maecker-Kolhoff^{4,5}, Günter U. Höglinger^{1,6,7,8}, Britta Eiz-Vesper^{2,5}, Thomas Skripuletz¹

¹Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ²Institut für Transfusionsmedizin und Transplantat Engineering, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ³Institut für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ⁴Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ⁵German Center for Infection Research (DZIF), Hannover, Deutschland; ⁶Klinik für Neurologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Deutschland; ⁷German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), München, Deutschland; ⁸Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland

Hintergrund: Bei Patient*innen mit schwerer Immundefizienz können opportunistische virale Infektionen, bei denen häufig nur limitierte Therapieoptionen zur Verfügung stehen, fatale Erkrankungsbilder wie die Progressive Multifokale Leukenzephalopathie (PML) hervorrufen. Die PML ist eine Viruserkrankung des Zentralen Nervensystems (ZNS), welche durch das humane Polyomavirus 2 (HPyV-2, ehemals JCV) hervorgerufen wird. Eine der Grunderkrankungen, die eine PML begünstigen können, ist die Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV). Trotz Einführung der hochwirksamen antiretroviralen Therapien (HAART) ist die HIV-bedingte PML weiterhin mit einer hohen Sterblichkeitsrate verbunden. Es gibt bisher keine für die PML zugelassene Therapie.

In den letzten Jahren konnten für den Einsatz von anti-PD-1-Antikörpern und den Transfer allogener virusspezifischer T-Zellen, gerichtet gegen HPyV-2 oder HPyV-1 (ehemals BKV), jedoch bei einigen PML-Patient*innen einzelne ermutigende Behandlungserfolge aufgezeigt werden. Bei schwer immundefizienten Patient*innen können opportunistische Infektionen auch simultan auftreten.

Der Nachweis des Epstein-Barr-Virus (EBV, humanes Herpesvirus Typ 4) im Liquor ist bei Patient*innen mit erworbenem Immundefizienzsyndrom (AIDS) besonders häufig. EBV kann bei Infektion des ZNS nicht nur symptomatische Infektionen mit Enzephalitis, Meningitis und Myelitis verursachen, sondern spielt auch eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung von lymphoproliferativen Erkrankungen. Derzeit gibt es keine standardisierte Behandlung für symptomatische EBV-Infektionen.

Im Kontext von organ- oder stammzelltransplantierten Patient*innen mit EBV-bedingten Posttransplantations-lymphomen (PTLD) wurden allerdings ebenfalls vielversprechende Ergebnisse mit dem experimentellen Therapieansatz des Transfers EBV-spezifischer T-Zellen erzielt.

Fallvorstellung: Ein 53-jähriger HIV-positiver Patient mit kürzlich diagnostizierter PML stellte sich mit rasch progredienten neurologischen Symptomen vor, darunter Ataxie, Tetraparese, Dysarthrie und Dysphagie. Drei Monate vor klinischer Erstmanifestation der PML wurde eine HAART begonnen. Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns zeigte PML-typische, multifokale Demyelinisierungsherde in der hinteren Schädelgrube und im rechten Thalamus. Neben dem Nachweis von HPyV-2-DNA ergab die Analyse des Liquors zusätzlich den Nachweis von EBV-DNA. Der neurologische Zustand verschlechterte sich in den folgenden zwei Monaten deutlich und begleitet von einer Pneumonie kam es zu einer respiratorischen Insuffizienz. MR-morphologisch ergaben sich weiterhin keine Hinweise auf ein entzündliches Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS). Im Blut des Patienten ließen sich keine endogenen HPyV-2- oder HPyV-1-spezifischen T-Zellen nachweisen. Wir veranlassten einen individuellen Heilversuch mit allogenen, HLA (Humane Leukozyten-Antigene)-teilkompatiblen HPyV-1- und EBV-spezifischen T-Zellen. Innerhalb von sechs Wochen nach Therapiebeginn kam es zu einer deutlichen neurologischen Verbesserung und einer partiellen Rückbildung der MRT-Läsionen. Nach 14 Wochen konnte sich der initial bettlägerige Patient selbstständig bewegen und über 100 Meter gehen. EBV- und HPyV-2-DNA waren im Liquor nicht mehr nachweisbar.

Schlussfolgerungen: Unser Fall eines Patienten mit AIDS zeigt, dass PML und eine gleichzeitige EBV-Koinfektion trotz HAART-Behandlung auftreten können. Wir berichten in diesem Fall den innovativen experimentellen Therapieansatz einer kombinierten Therapie mit allogenen HPyV-1- und EBV-spezifischen T-Zellen. Dies erwies sich bei unserem Patienten als wirksame und verträgliche Behandlungsoption.

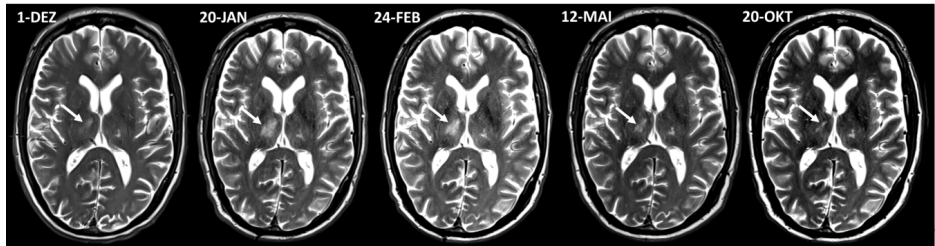


Abbildung 1. T2-gewichtete MRT-Bildgebung während und nach Beginn der allogenen, bi-virus-spezifischen T-Zell-Therapie. Trotz des Beginns der HAART zeigte die MRT initial einen PML-Progress. Nach Beginn der Therapie mit HPyV-1- und EBV-spezifischen T-Zellen Mitte Januar 2023 bildeten sich die Läsionen stetig zurück.

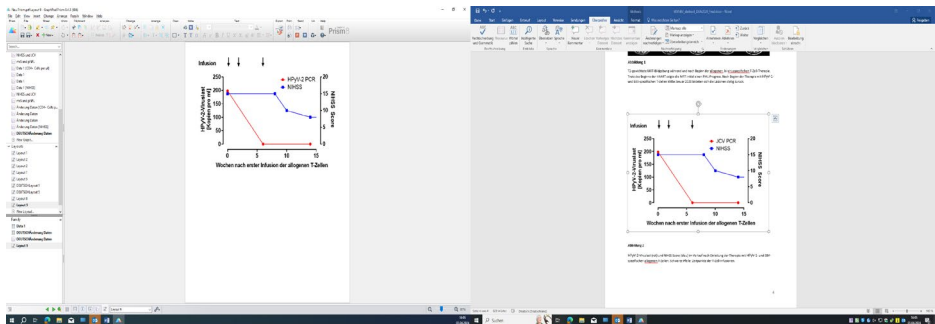


Abbildung 2. HPyV-2-Viruslast (rot) und NIHSS Score (blau) im Verlauf nach Einleitung der Therapie mit HPyV-1- und EBV-spezifischen allogenen T-Zellen. Schwarze Pfeile: Zeitpunkte der T-Zell-Infusionen.

Mikroglia-Reduktion durch PLX5622 verhindert neuroinflammatorische und neurokognitive Folgeerscheinungen nach Sepsis

Ha-Yeun Chung^{1,2}, Nils Malte Mein³, Jonathan Wickel^{3,4}, Nikolai von Stackelberg⁵, Christian Geis^{5,6}

¹Klinik für Neurologie, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Jena, Deutschland; ²Center for Sepsis Control and Care, Jena, Deutschland; ³Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Jena, Deutschland; ⁴Center for Sepsis Control and Care, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Jena, Deutschland; ⁵Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Jena, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Jena, Deutschland; ⁶Center for Sepsis Control and Care, Sektion Translationale Neuroimmunologie, Jena, Deutschland

Hintergrund: Die Sepsis ist eine der häufigsten Todesursachen auf den Intensivstationen weltweit. Die Sepsis-assoziierte Enzephalopathie (SAE) ist hauptsächlich durch Symptome eines Delirs gekennzeichnet, welche mit einem schlechten Outcome in der Frühphase der Sepsis einhergehen. Hierzu zählen Halluzinationen, Konzentrationsstörungen, Agitation oder Koma. Darüber hinaus leiden Überlebende der Sepsis häufig unter langanhaltenden Gedächtnisstörungen sowie beeinträchtigten Exekutivfunktionen. Pathophysiologisch scheinen Mikroglia eine zentrale Rolle in der SAE einzunehmen.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob Mikroglia direkt an der Vermittlung der SAE beteiligt sind und ob langfristige neurokognitive Veränderungen pharmakotherapeutisch durch PLX5622, einen Colony-Stimulating-Faktor-1-Rezeptor-Inhibitor, verhindert werden können.

Methoden: Hierzu untersuchten wir, ob eine pharmakologische Reduktion der Mikroglia durch PLX5622 (1200mg/kg oder 300mg/kg) in der akuten Phase der Sepsis das neurokognitive Outcome im Mausmodell der polymikrobiellen Sepsis verbessern kann. Die Gabe von PLX5622 erfolgte sieben Tage vor Sepsisinduktion. Das Hippocampus-abhängige Lernen wurde zu verschiedenen Zeitpunkten mit dem Novel-Object-Recognition Test untersucht. Eine Kolokalisationsanalyse mittels hochauflösender 3D-Airyscan-Bildgebung eines Mikroglia-Markers (Iba1) und eines post-synaptischen Markers (Homer1) wurde verwendet, um ein mögliches pathologisches Engulfment der Synapsen durch aktivierte Mikroglia zu identifizieren.

Ergebnisse: Die Gabe von PLX5622 in einer Konzentration von 1200 mg/kg sieben Tage vor der Sepsis-Induktion führte zu einer 70-80%igen Reduktion der Mikroglia, aber auch zu einer deutlich erhöhten Mortalität der behandelten Versuchstiere. Dies ist vermutlich auf eine stark beeinträchtigte Immunantwort des Wirtes zurückzuführen, die durch die PLX5622-induzierte Reduktion der peripheren Monozyten und Makrophagen ausgelöst wurde. Daher wurde im nächsten Schritt die Möglichkeit einer partiellen Reduktion der Mikroglia durch PLX5622 in einer Konzentration von 300 mg/kg untersucht. Dies führte zu einer stabilen Reduktion der Mikroglia um etwa 40%. Interessanterweise konnten wir in der akuten Phase der systemischen Infektion eine direkte Interaktion der aktivierten Mikroglia mit den Neuronen beobachten, was zu einem verstärkten synaptischen Engulfment führte. Dies konnte durch eine kurzzeitige Behandlung mit PLX5622 reduziert werden. Darüber hinaus reduzierte die Behandlung mit PLX5622 die Astroglieose in der akuten Phase sowie die Mikroglieose als Langzeitfolge der SAE. Schließlich zeigte der Novel-Object-Recognition Test Lerndefizite bei den Versuchstieren nach stattgehabter Sepsis. Eine partielle Reduktion der Mikroglia mit PLX5622 konnte diese chronischen neurokognitiven Defizite verhindern.

Schlussfolgerungen: Mikroglia sind essentiell an der Entstehung von neurokognitiven Defiziten in der SAE beteiligt. Langfristige neurokognitive Veränderungen können bereits durch eine geringe Reduktion der Mikroglia durch die orale Gabe von PLX5622 (300 mg/kg) reduziert werden. Dadurch konnte auch das Mikroglia-induzierte synaptische Engulfment reduziert und eine chronische Mikroglieose als Langzeitfolge der Sepsis verhindert werden.

Demenzen

W-20

Verordnung einer digitalen Selbsttestung bei Verdacht auf eine leichte kognitive Störung: Ergebnisse der re.cogni.ze Studie zur Machbarkeit und Akzeptanz mit der App neotivCare

Emrah Düzel¹, Claudia Bartels², Dirk Czesnik³, Thomas Duning⁴, Andreas Lüscho⁵, Gereon Nelles⁶, Gerd Reifschneider⁷, Schoettler Michael⁸, Bjoern Schott², Martin Griebel⁹

¹Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung und DZNE Standort Magdeburg, OvG Universität Magdeburg und DZNE, Magdeburg, Deutschland; ²Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ³Gemeinschaftspraxis für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie, Klinikum Bremen-Ost, Bremen, Deutschland; ⁵Charité Universitätsmedizin, Berlin, Deutschland; ⁶Neuromed Campus, Köln, Deutschland; ⁷NeuroCentrum Odenwald, Erbach, Deutschland; ⁸Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Deutschland; ⁹Klinik für Neurologie, Universität Mannheim, Medizinische Fakultät, Heidelberg, Deutschland

Background: The timely diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) in Alzheimer's disease is challenging in routine care due to the complexity and time burden of required cognitive assessments. New unsupervised digital remote self-assessment tools could address this challenge.

Objectives: To assess the feasibility, added value and satisfaction of remote digital self-assessment for mild cognitive impairment in primary and specialized routine care with a digital app certified as a medical device (neotivCare).

Question: Is the use of remote digital cognitive self-assessment in patients who seek medical advice for their memory complaints feasible and acceptable in primary and secondary care?

Method: The multicentric healthcare study "re.cogni.ze" evaluated the usability, adherence and acceptance of remote digital self-assessment (neotivCare, installed on patient's own smartphone) over a period of 22 months with 27 office-based specialist physicians (neurologists and psychiatrists), specialists physicians and neuropsychologists in 3 memory clinics and 13 GPs in Germany. re.cogni.ze is the largest completed evaluation to date for remote digital self-assessment of cognition in suspected MCI. neotivCare uses three different clinically and psychometrically validated tests of episodic memory. Each test is repeated once a week, four times in total, leading to an assessment period of 12 weeks. neotivCare calculates a composite score combining results from the three test types and produces a findings letter that patients can discuss with their physician.

Results: 765 patients with subjectively perceived memory problems were recommended neotivCare by their doctors. 574 patients (75%) followed the recommendation (mean age 67 - SD 10; 50.2% female). 573 (93%) used the app and of these 496 patients (93%) completed the assessment and discussed the results using the in-app generated findings letter with their doctor. 368 patients also completed a separate (independent from the app) survey about usability, worries, experienced added value etc. 40% of the patients with a composite score fell below the prevalidated cut-off for MCI while 60% performed within norm. Specialists reported a higher satisfaction with the app compared to standard paper-pencil tests (5.2 versus 4.4 on a 7point Likert scale). There was no such difference for GPs. 71% of all doctors found that the app easy to use. 80 % saw an added value in using the app and would use the app again. 71.5 % of the patients thought that the app was easy to use. 67.6% reported an added value over paper pencil tests. Using the app reduced experienced worries in 52% of the patients and left worries unchanged in 27%. The patients rated the duration of the app-use and the self-testing at home favourably (both 8.5 scores on a Likert scale 0 -10).

Conclusions: The results of the re.cogni.ze study show that remote digital self-assessment in routine care is feasible and is well accepted by health care providers and patients. The high adherence rates indicate that a timely assessment of MCI is possible with this type of digital technology.

W-21

Blarcamesine in Early Alzheimer Disease Phase IIb/III Randomized Clinical Trial

Timo Grimmer¹, Marwan Sabbagh², Juan Carlos Lopez-Talavera³, Kun Jin³, William Chezem³, Christopher U Missling³

¹Technische Universität München, TUM Universitätsklinikum, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland; ²Barrow Neurological Institute, Phoenix, United States; ³Anavex Life Sciences, New York, United States

Background: There are no approved oral disease-modifying treatments for Alzheimer's disease (AD).

Objectives: To assess efficacy and safety of blarcamesine (ANAVEX[®]2-73), an orally available small-molecule activator of the sigma-1 receptor (SIGMAR1) in early AD through restoration of cellular homeostasis including autophagy enhancement.

Question: ANAVEX2-73-AD-004 was a randomized, double-blind, placebo-controlled, 48-week phase IIb/III multicenter trial in 52 medical research centers/hospitals in 5 countries.

Methods: 508 participants with early AD (Stage 3) were randomized to receive either blarcamesine (n = 338) in medium dose group 30 mg or in high dose group 50 mg or placebo (n = 170) oral capsules once daily for 48 weeks. Participants in these groups were offered to enroll into an open-label-extension study, which completed June 2024, ClinicalTrials.gov-Identifier NCT04314934. The co-primary cognitive and functional outcomes were assessed as change in ADAS-Cog13 and ADCS-ADL from baseline to 48 weeks.

The outcomes include the secondary outcome CDR-SB and biomarkers from the A/T/N spectrum, plasma A β 42/40-ratio and global brain volume changes measured by MRI. All clinical endpoints were analyzed using mixed model for repeated measures (MMRM), plasma biomarker measurements using Welch's-t-test, and volumetric MRI scans using general linear model.

Results: Among 462 randomized participants in the intent-to-treat population (mean age, 73.7 years; 225 [48.7%] women), 338 (73.1%) completed the trial. The co-primary outcome was met under the multiplicity control rule, since the differences in the least-squares-mean (LSM) change from baseline to 48 weeks between the prespecified blarcamesine and placebo groups for ADAS-Cog13 was significant at a level of $P < 0.025$ and for CDR-SB was significant at a level of $P < 0.025$, while ADCS-ADL was trending positive but did not reach significance at Week 48 (ADAS-Cog13 difference of -2.027 [95% CI -3.522 to -0.533]; $P = 0.008$; CDR-SB difference of -0.483 [95% CI -0.853 to -0.114]; $P = 0.010$; ADCS-ADL difference of 0.775 [95% CI -0.874 to 2.423]; $P = 0.357$). Plasma A β 42/40-ratio increased significantly with blarcamesine group vs. placebo, ($P = 0.048$) and whole brain volume loss was significantly decreased ($P = 0.002$).

Participants in the full safety population with ≥ 1 serious treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurred in 56 participants (16.7%) in the blarcamesine and 17 (10.1%) in the placebo group. Common TEAEs included dizziness, which was transient and mostly mild to moderate in severity. One death in the blarcamesine group and 1 in the placebo group were both not considered treatment related.

Conclusions: Blarcamesine, demonstrating a safety profile with no associated neuroimaging adverse events, significantly slowed clinical progression by 36.3% at 48 weeks with blarcamesine group as well as the individual 30 mg (by 34.6%) and 50 mg (by 38.5%) blarcamesine groups vs. placebo on the prespecified primary cognitive endpoint ADAS-Cog13.

The prespecified secondary endpoint CDR-SB, which is used as the sole primary endpoint in recent successful AD drug submissions, is significantly improved at Week 48 with blarcamesine relative to placebo.

The findings are supported by biomarkers from the A/T/N spectrum, including plasma A β 42/40-ratio and reduction of whole brain atrophy. Oral once daily blarcamesine could represent a novel treatment in early AD and be complementary or alternative to anti-beta-amyloid drugs.

W-24

Abnormalities in task-fMRI activation are related to disease progression towards Alzheimer's disease

René Lattmann-Grefe^{1,2}, Niklas Vockert¹, Judith Wesenberg², Yanin Suksangkarn¹, Renat Yakupov¹, Hartmut Schütze², Matthias Schmid^{3,4}, Peter Dechent⁵, Klaus Fließbach^{3,6}, Daniel Janowitz⁷, Michael Ewers⁷, Stefan Hetzer⁸, Oliver Peters⁹, Robert Perneczky^{11,12,13}, Josef Priller^{9,10,14}, Klaus Scheffler¹⁵, Anja Schneider^{3,6}, Annika Spottke^{3,16}, Katharina Buerger^{11,17}, Christoph Laske¹⁸, Nina Roy-Kluth³, Stefan Teipel^{19,20}, Jens Wiltfang^{21,22}, Steffen Wolfgruber^{3,6}, Bjoern Schott^{21,22,23}, Michael Wagner^{3,6}, Frank Jessen^{3,24,25}, Anne Maass¹, Gabriel Ziegler^{1,2}, Emrah Düzel^{1,2}

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Magdeburg, Deutschland; ²Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung (IKND), Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Magdeburg, Deutschland;

³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Bonn, Deutschland; ⁴Institut für Medizinische Biometrie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ⁵Institut für Kognitive Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Bonn, Abteilung für Neurodegenerative Erkrankungen und Geriatrische Psychiatrie, Bonn, Deutschland; ⁷Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD), Universitätsklinikum München, München, Deutschland; ⁸Berlin Center for Advanced Neuroimaging, Charité Berlin, Berlin, Deutschland;

⁹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Berlin, Deutschland; ¹⁰Charité Berlin, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Berlin, Deutschland; ¹¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), München, Deutschland; ¹²Universitätsklinikum München, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland; ¹³Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy) München, München, Deutschland; ¹⁴Technische Universität München, Fakultät für Medizin, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, München, Deutschland;

¹⁵Universität Tübingen, Abteilung für Biomedizinische Magnetresonanz, Tübingen, Deutschland; ¹⁶Universitätsklinikum Bonn, Abteilung für Neurologie, Bonn, Deutschland; ¹⁷Institut für Schlaganfall- und Demenzforschung (ISD), Universitätsklinikum München, München, Deutschland; ¹⁸Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Tübingen, Deutschland; ¹⁹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Rostock, Deutschland; ²⁰Universitätsklinikum Rostock, Abteilung für Psychosomatische Medizin, Rostock, Deutschland; ²¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen e.V. (DZNE), Göttingen, Deutschland; ²²Universitätsklinikum Göttingen, Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie, Göttingen, Deutschland; ²³Leibniz Institut für Neurobiologie, Abteilung für Verhaltensneurologie, Magdeburg, Deutschland; ²⁴Universität zu Köln, Abteilung für Psychiatrie, Köln, Deutschland; ²⁵Excellence Cluster for Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Background: Recent research has linked task-fMRI hyperactivation to AD hallmarks. However, how fMRI-based activation evolves during AD progression and how it is related to other biomarkers remains elusive. Further, studies with longitudinal data over more than two measurements remain scarce.

Objectives: By using a disease progression model (DPM) on the multicentric DELCODE cohort covering the full clinical AD-risk spectrum, we aim to uncover dynamics between task-fMRI activation and AD progression. Further, we aimed at determining how the variability of longitudinal change over follow-ups might be reflective of the underlying AD progression.

Questions: Are there regional differences in the association of encoding-related fMRI activation with an AD progression score? Which biomarkers affect the association the most? When does task-fMRI activation become abnormal along AD progression? Is longitudinal fMRI over multiple follow-ups reflective of the cross-sectional associations?

Methods: We used 493 participants (165 healthy controls (CN), 214 SCD participants, 82 with MCI, 32 with mild dementia from the Alzheimer's type (DAT)) with available longitudinal task-fMRI data from the multicentric longitudinal observational DELCODE study.

We estimated biomarker curves and disease progression scores leveraging a continuous Bayesian DPM including longitudinal CSF, volume, and cognition data. DPM scores were used to estimate voxel-wise associations of fMRI-activation with

AD progression. Trajectory curves of activation were estimated using smoothing splines. Finally, we used linear mixed effects models to study differential longitudinal change of activation over multiple follow-ups depending on the AD progression score.

Results: The resulting DPM is shown in Fig. 1A. Extracted disease scores were associated with AT staging criteria ($F_{2,219} = 86.96, p < .001$; Fig. 1B). We found a loss of segregation between encoding-related activation and deactivation over the course of AD progression: deactivation was positively associated with our AD stage variable, while activation was negatively associated with our AD stage variable (Fig. 1C). Smoothing splines revealed non-linear monotonically increasing biomarker abnormality for deactivation, showing earliest changes towards the beginning of disease progression ($F_{2,724} = 21.08, p < .001$). Encoding-related deactivation changes over follow-ups were moderated by AD progression stage (Fig. 1D).

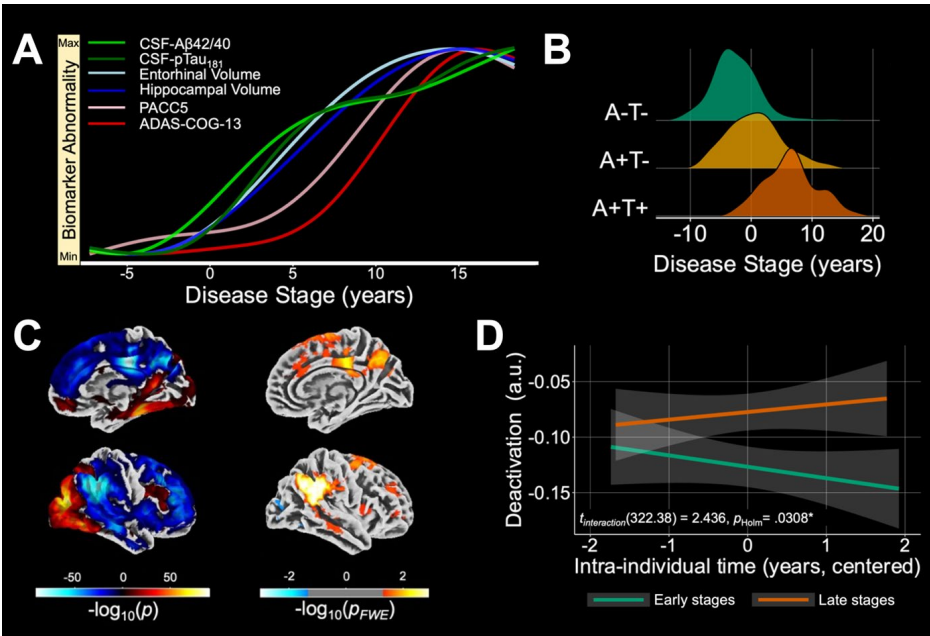


Figure 1. Summary of results. **A** Disease progression model used in this study. CSF biomarkers become abnormal first, followed by volume and cognition, respectively. **B** Association between AT staging and our AD stage variable. The ordering for participants is as follows: A-T- < A+T- < A+T+. **C** Left part highlights mean encoding-related regions of activation (red) deactivation (blue). Using our AD scores in a GLM, we found that deactivation associated positively, while activation associated negatively with our progression score (right part). **D** Longitudinal change of encoding-related deactivation is moderated by current AD stage. * $p_{Holm} < 0.05$.

Conclusions: Biomarker abnormality timing in our DPM reflected hypothetical AD progression. Both increases and decreases in task-fMRI activation were linked to advancing AD stages providing evidence for the excitation-inhibition imbalance hypothesis. Smoothing spline fits showed that abnormalities in task-fMRI activation began in the disease's earliest stages. Results can be discussed in the light of complex reorganization and neural noise.

W-35

Plasma p-Tau 181 and GFAP reflect 7T MR-derived changes in Alzheimer's disease: a longitudinal study of structural and functional MRI and MRS

Laura Göschel^{1,2}, Peter Körtvelyessy^{1,3}, Agnes Flöel^{4,5}, on behalf of AG Kognitive Neurologie, Greifswald, Deutschland
¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Neuroscience Clinical Research Center NCRC, Berlin, Deutschland; ³DZNE Standort Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Greifswald, Neurologie, Greifswald, Deutschland; ⁵DZNE Standort Rostock/Greifswald, Greifswald, Deutschland

Background: Due to the limitations of cerebrospinal fluid (CSF) and positron emission tomography (PET) biomarkers, plasma biomarkers offer a promising alternative for early Alzheimer's disease (AD) diagnosis and monitoring treatment effects. Studies suggest that decreasing plasma A β 42/40 and increasing p-Tau181, glial fibrillary acidic protein (GFAP), and neurofilament light chain (NfL) may indicate AD pathology in early stages, though it requires cautious interpretation. Associations between longitudinal changes of plasma biomarkers and cerebral magnetic resonance (MR)-derived measurements in AD remain unclear.

Objectives: This study aimed to identify associations between 7T MRI/MRS brain changes and plasma biomarkers (A β 42/40, p-Tau181, GFAP, NfL) in a cohort ranging from cognitively healthy individuals to AD, aiming to improve diagnostic accuracy.

Question: Are MRI-derived markers of neurodegeneration and resting state connectivity, particularly in regions of early amyloid (frontal/parietal) and tau (medial temporal lobe) accumulation, reflected by changes in plasma biomarkers A β 42/40 and p-Tau 181, respectively? Are MRS-derived biochemical brain changes related to neuroinflammation (myo-inositol) and neuronal integrity (N-acetylaspartate) reflected by changes in plasma biomarkers GFAP and NfL?

Methods: In a study population (n=127) of healthy older adults and patients within the AD continuum, we examined associations between longitudinal plasma A β 42/40 ratio, p-Tau 181, GFAP, and NfL, and 7T structural and functional MR imaging and spectroscopy using linear mixed models.

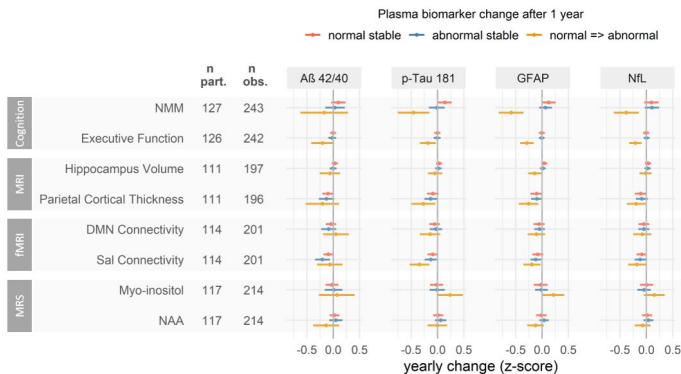


Figure 6: Yearly change of cognitive, structural, and functional MRI, and MRS parameters depending on changes of plasma A β 42/40, p-Tau 181, GFAP, and NfL. To allow for comparison, all parameters were z-transformed. Yearly changes were estimated for discrete changes of plasma biomarker concentrations after one year: stable concentrations of the mean of the HC group (normal stable, blue), change of concentration from the mean of the HC group to 1sd towards the pathological direction as indicated in figure 1 (normal => abnormal, red), stable concentrations of 1sd towards the pathological direction (abnormal stable, blue).

Results: Neurodegeneration and decreasing connectivity were associated with increasing plasma p-Tau 181, GFAP, and NFL; however, these associations were not exclusive to the hypothesized MR-derived measurements. Neuroinflammation assessed through MRS myo-inositol was reflected by plasma GFAP. Despite generally showing small effect sizes, plasma NFL, along with GFAP, reflected neuronal integrity assessed through MRS NAA, but this was observed only in the cross-sectional analysis. Notably, associations between A β 42/40 and all 7T MRI-derived measurements were weak and presented large 95% CIs, suggesting a lack of robustness in the relationship between plasma A β 42/40 and MR-derived brain changes. Overall, plasma p-Tau 181 and GFAP showed most robust associations with MR-derived measurements beyond their hypothesized corresponding MR-derived measurements.

Conclusions: Both, plasma p-Tau 181 and GFAP appear to reflect disease progression, as indicated by 7T MR-derived brain changes which are not limited to areas known to be affected by tau pathology and neuroinflammation measured by MRS myo-inositol, respectively.

W-45

The ratio of self- & informant reported cognitive complaints is significantly associated with a β 42 level in CSF

Anna Söllner¹, Ulrike Beinhoff¹, Michael Niedeggen², Andreas Lüschow^{1,3}

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, MVZ Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland; ²Freie Universität Berlin, Allgemeine Psychologie und Neuropsychologie, Berlin, Deutschland; ³Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

Background: The diagnostic value of self-reported (subjective) cognitive complaints (SCC-S) as an indicator of incipient Alzheimer's disease (AD) was widely studied over the last decade with sparse and inconclusive results. A possible explanation is that anosognosia is occurring early in the course of AD.

Objectives: To assess whether the combination of SCC-S and SCC-I (informant based) can be used to quantify anosognosia and thereby improve the early detection of people at risk for development of AD.

Question: Does the combination of SCC-S and SCC-I provide added value (e.g. to objective measures of cognition) to the early identification of people at risk for AD?

Method: Sixty patients ranging from cognitive unimpaired to mild AD underwent assessment of cognition (CERAD Plus) and standard AD biomarkers in the CSF (A β 42, a β 42/40 ratio, tTau and pTau 181). SCC-S and SCC-I were assessed by the CPI-questionnaire (Lubitz et al. 2018) whose 17 items target every day cognitive problems. They were estimated by their frequency on a five-item-Likert-scale from "never" to "very often". A mean of all answers was calculated for the subject as well as for the informant. Based on the total score in the CERAD test battery (the maximum is 100; Chandler et al. 2005), the sample was evenly divided in a "low performer" and a "high performer" subgroup. The mean CERAD total score was 81.67 in the high performer group which is close to the 85 cut-off-score separating the distribution of healthy elderly from those with AD (Ehrensperger et al. 2010).

Results: 2-tailed Pearson correlations revealed no correlation between SCC-S and SCC-I as well as no correlation between SCC-S and any other measure. In contrast, a significant positive correlation between SCC-R (the ratio of the mean complaints between subject and informant) and A β 42 in the high performer group (MMSE of 27.7) was obtained ($r = .525$, $p = .003$). Lower SCC-R, i.e. subjects perceive less cognitive impairment compared to their informants means lower a β 42 values. A weak correlation was obtained for the a β 40/42 ratio.

No correlations were obtained for tTau or pTau 181. Also, a reliable and significant correlation was obtained between the delayed verbal recall performance in the CERAD and a β 42 levels ($r = .589$, $p = .001$). In the so-called low performer group with a mean total CERAD score of 69.9 and a mean MMSE of 26.1 no significant correlation with any biomarker or objective cognitive measure could be obtained.

Conclusions: SCC-S are obviously not suited as an early marker of incipient AD. On the other hand, the combination of SCC-S and SCC-I seems as powerful as an early disease marker as delayed recall. The discrepancy of SCC-S and SCC-I has been used to derive a quantitative measure of anosognosia in AD.

In line with these reports our findings indicate that anosognosia in AD seems to be compromised very early in the course of the disease and that this is initially driven by $\alpha\beta 42$ underlining current models of AD.

Future intra-individual longitudinal studies should address whether a combination of subjective and objective measures of cognition together with biomarkers can more precisely estimate the risk of progression to AD.

W-55

Das cerebral cognitiv affektive Syndrom (CCAS) - Ein Fallbericht

Annalisa Leiser¹

¹Kantonsspital St. Gallen, Neurologie, St. Gallen, Schweiz

Hintergrund: Das cerebellär kognitiv affektive Syndrom, welches auch als Schmahmann-Syndrom bezeichnet wird, ist eine seltene Ursache für kognitive Defizite.

Fallbericht: Wir berichten über einen 58-jährigen Mann, der sich bei uns in der Memory-Klinik zur Abklärung von kognitiven Defiziten vorstellte. Der Patient berichtete uns, dass er seit circa einem Jahr unter zunehmenden Gedächtnisstörungen leide. Anamnestisch war hierbei insbesondere das prozedurale Gedächtnis betroffen, sodass es ihm schwerfiel, gelernte Handlungsabläufe abzurufen.

In der neuropsychologischen Testung konnte insgesamt eine leichte neuropsychologische Störung mit im Vordergrund stehenden leichten bis mittelschweren exekutiven Defiziten objektiviert werden. Exekutiv war insbesondere die selbstständige Konzepterfassung reduziert.

In einer Bildgebung mittels MRT des Neurocraniums konnte eine im Verlauf von 4 Jahren progrediente cerebelläre Atrophie beidseits mit Beteiligung des Vermis sowie der Hemisphären nachgewiesen werden. Die Atrophie betraf betont den Lobulus VI und VII, welche unter anderem für kognitive und emotionale Funktionen bedeutsam sind. In diesem Bereich sind Netzwerke mit dem kognitiven und limbischen System lokalisiert.

Die Lumbalpunktion ergab keine Zellzahlerhöhung, die onkoneuronalen und Encephalitis-AK (u. a. GAD-AK) zeigten sich negativ, ebenso war Vitamin E sowie alpha-Fetoprotein normwertig, eine Zöliakie sowie eine laborchemische Entzündungskonstellation konnten laborchemisch ausgeschlossen werden.

Diskussion: In Zusammenschau der Anamnese, der neuropsychologischen Testung mit Defiziten des prozeduralen Gedächtnisses sowie der MR-grafisch nachgewiesenen cerebellären Atrophie stellten wir die Diagnose eines CCAs (cerebellär kognitiv affektives Syndrom). Das CCAs ist charakterisiert durch Defizite in den exekutiven Funktionen, der sprachlichen Verarbeitung sowie der räumlichen Wahrnehmung.

Ursächlich für das CCAs werden in der Literatur u. a. cerebelläre ischämische Läsionen, virale Infektionen und Drogen beschrieben. Trotz ausführlicher Diagnostik (inkl.

Lumbalpunktion und Bestimmung der Encephalitis- und onkoneuronalen AK, laborchemische Bestimmungen inkl. HIV, Hepatitis, Vitamin B12, alpha-Fetoprotein, Zöliakie-AK, Vitamin E sowie einer Bildgebung mittels MRI) konnte die Ätiologie des CCAs bei unserem Patienten nicht geklärt werden, sodass wir von einer sporadisch auftretenden zerebellären Atrophie ausgehen. Zur weiteren Behandlung wurde der Patient regelmässig ergotherapeutisch betreut.

Literatur:

1. The cerebellar cognitive affective syndrome. J D Schmahmann 1, J C Sherman. Brain 1998 Apr;121 (Pt 4):561-79. doi: 10.1093/brain/121.4.561.
2. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. Hoche F, Guell X, Vangel MG, Sherman JC, Schmahmann JD. Brain. 2018 Jan 1;141(1):248-270. doi: 10.1093/brain/awx317. PMID: 29206893; PMCID: PMC5837248.

3. Anti-Yo antibody-mediated paraneoplastic cerebellar degeneration associated with cognitive affective syndrome in a patient with breast cancer: a case report and literature review. Le May, M, and S Dent. *Current oncology (Toronto, Ont.)* vol. 25,6 (2018): e585-e591. doi:10.3747/co.25.4106
4. Cerebellar Cognitive-Affective Syndrome Secondary to Epstein-Barr Virus Infection: A Case Report. Medina-Rodríguez, José Carlos. *Cureus* vol. 15,12 e49855. 3 Dec. 2023, doi:10.7759/cureus.49855

I-102

Rapid amyloid clearance and efficacy: Results from TRAILBLAZER-ALZ 2, a phase 3 study of donanemab for treatment of early Alzheimer's disease

Sergey Shcherbinin¹, Ming Lu¹, Jian Wang¹, Hong Wang¹, Paula Hauck¹, Ivelina Gueorguieva¹, Dawn A. Brooks¹, John Sims¹, Mark Mintun¹, Emily C. Collins¹

¹Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA

Background: In TRAILBLAZER-ALZ 2, a randomized, double blind, placebo-controlled phase 3 trial, donanemab significantly slowed clinical progression in participants with early symptomatic Alzheimer's disease (AD) with amyloid and tau pathology

Objectives: The aim of this analysis was to explore the impact of rapid amyloid clearance (rAC) on downstream biomarkers and clinical efficacy. **Question:** Please insert your text here.

Methods: In TRAILBLAZER-ALZ 2, participants were randomized to receive (1:1) donanemab (n=860) or placebo (n=876) intravenously every 4 weeks (w) for 72w. Donanemab-treated participants were determined as achieving rAC during the trial if the brain amyloid level was below 24.1 Centiloids (CL) at either 24w or 52w as measured by amyloid PET (positron emission tomography). Propensity score matching method was used to select matched placebo-treated participants comparable with donanemab-treated participants with rAC in terms of baseline age, amyloid level, global tau level, and number of APOE $\epsilon 4$ alleles (mPlacebo).

At 76w, the following biomarker and clinical measurements were compared between the two matched groups: tau PET, plasma P-tau217, plasma glial fibrillary acidic protein (GFAP), integrated AD Rating Scale (iADRS), and Clinical Dementia Rating Scale–Sum of Boxes (CDR-SB).

Results: The rAC group had significantly less accumulation of tau (AD-signature-weighted neocortical SUVR as determined by PET) at 76w compared to mPlacebo [adjusted mean (SE) change from baseline: 0.0684 (0.006) for mPlacebo, and 0.0461 (0.006) for rAC, difference (SE): -0.0223 (0.008), P=0.007]. The adjusted mean difference (SE) from mPlacebo was -0.0109 (0.006) (P=0.084) in the frontal region, -0.0224 (0.008) (P=0.003) in the parietal region, and -0.0266 (0.008) (P=0.002) in the lateral temporal region. The adjusted mean change from baseline of plasma P-tau217 and GFAP were both significantly different from mPlacebo (<0.001). Adjusted mean change in iADRS score (SE) at 76w was -11.5 (0.62) in the mPlacebo group, and -7.6 (0.62) in the rAC group [adjusted mean difference from mPlacebo, 3.86 (0.89) P<0.001], representing a 33.6% slowing of disease progression. The adjusted mean change in CDR-SB score (SE) at 76w was 2.11 (0.11) in the mPlacebo group, and 1.39 (0.11) in the rAC group [adjusted mean difference from mPlacebo, -0.72 (0.16) P<0.001], representing a 34.3% slowing of disease progression.

Conclusions: Donanemab-treated participants with rAC had significantly less tau accumulation in composite as well as parietal and lateral temporal regions, and greater reduction in P-tau217 and GFAP than mPlacebo. In addition, there was significantly slower clinical progression in the rAC group compared to mPlacebo controls.

Taken together, these results demonstrate the downstream effect of donanemab-induced rAC on biomarker and clinical efficacy measurements.

I-128

Clinical Relevance of Donanemab Treatment

Alireza Atri¹, Alette M. Wessels², Erin Gautier Doty², Alexandra Atkins², Julie M Chandler², Ming Lu², Wendy Wenyu², Ellen B. Dennehy², Dawn A. Brooks², John Sims²

¹Banner Sun Health Research Institute, Sun City, AZ, USA; ²Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA

Background: Positive outcomes were reported from TRAILBLAZER-ALZ2, a randomized, double-blind, placebo-controlled, 18-month, phase 3 study evaluating donanemab as an investigational treatment for mild cognitive impairment (MCI) or mild dementia due to AD. In 1736 participants, donanemab significantly slowed the rate of clinical decline (by 22-36%) as measured by the integrated AD Rating Scale (iADRS) and the Clinical Dementia Rating Scale–Sum-of-Boxes (CDR-SB); both measures of cognition and function as indications of global clinical severity. In these subsequent post-hoc exploratory analyses, the impact of donanemab treatment on individual iADRS cognition and function items, CDR domains, and risks of advancing to greater disease severity were assessed.

Objectives: To assess in Alzheimer's disease (AD), the treatment impact of donanemab, an amyloid plaque-reducing monoclonal antibody, on readily interpretable item-measures and constructs that matter to patients, care-partners, and clinicians.

Methods: Mixed model repeated measures and Cox proportional hazard modeling methodology assessed treatment effects on iADRS items and CDR domains.

Results: Donanemab treatment was associated with significant beneficial effects on: 1) iADRS cognitive items related to episodic memory and executive function, and instrumental activities of daily living items related to communication and others (e.g., being left alone, making a meal, using household appliances); 2) all CDR-SB cognitive and functional domains (i.e., memory, orientation, judgment/problem solving, community affairs, home/hobbies, and personal care); and 3) lowering risk of progression to a more advanced clinical stage of disease

Conclusions: These analyses explored the impact of donanemab treatment on constructs that matter to and are considered more readily interpretable by patients, care-partners, and clinicians. These results provide further support that treating those with MCI or mild dementia due to AD with donanemab can meaningfully reduce risk of progression to more severe clinical stages (e.g. moderate stage dementia), and potentially allow greater independence for a longer period of time.

Disclosure: This study was originally presented at American Academy of Neurology - 76th Annual Meeting (AAN 2024) (Congress date: April 13-18, 2024 at Denver & Online)

I-131

Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease: Additional Insights from TRAILBLAZER-ALZ 2 and the risk of ARIA

Steven M. Greenberg^{1,2}, Paul Ardayio³, Chakib Battoui³, Jennifer A. Zimmer³, Cynthia D. Evans³, Hong Wang³, Emel Serap Monkul Nery³, Ming Lu³, Scott Anderson³, Dawn A. Brooks³, John Sims³

¹Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ²Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; ³Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

Background: Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) are an important safety concern of amyloid-targeting therapies. Improved understanding of risk factors for ARIA may help to inform individual benefit/risk of treatment.

Aim: To explore associations between ARIA—edema and effusions (ARIA-E) occurrence and patient characteristics.

Methods: Post-hoc analyses were performed across all donanemab exposures (n=2031) using TRAILBLAZER-ALZ (N=131; NCT03367403), TRAILBLAZER-ALZ 2 (N=853; NCT04437511), and an exposure addendum (N=1047). In the exposure addendum, participants received donanemab every 4 weeks (w) for up to 72w. ARIA-E associations with patient baseline characteristics were identified using machine learning approaches that incorporated penalized regression and decision tree-based modeling.

Results: The exposure addendum population had lower mean baseline amyloid level at screening (82.5 [SD 37.2] Centiloids (CL) compared to 107.6 [36.0] CL in TRAILBLAZER-ALZ and 103.5 [34.5] CL in TRAILBLAZER-ALZ 2), and a higher proportion (33%) with mild cognitive impairment compared to TRAILBLAZER-ALZ (18%) and TRAILBLAZER-ALZ 2 (17%). ARIA-E occurred in 28% in TRAILBLAZER-ALZ, 24% in TRAILBLAZER-ALZ 2 and 20% in the addendum.

Out of 42 baseline variables explored, *APOE* $\epsilon 4$ genotype (homozygotes versus heterozygotes versus non-carriers), number of microhemorrhages, presence of superficial siderosis, mean arterial pressure, amyloid PET CL, and absence of antihypertensive medication use were identified as independent risk factors for ARIA-E. ARIA-E frequency increases within and across *APOE* $\epsilon 4$ genotype with presence and increase in baseline microhemorrhages and/or presence of superficial siderosis. Predominant ARIA risk factors are consistent with potential pre-existing cerebral amyloid angiopathy.

Conclusion: Performing *APOE* genotyping and a baseline brain MRI can help predict ARIA-E risk. These post-hoc exploratory analyses are hypothesis-generating for future work across amyloid-targeting therapies.

Disclosure: This study was previously presented and published at 16th Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) Boston, MA (USA) October 24–27, 2023: Symposia. *J Prev Alzheimers Dis* **10** (Suppl 1), 4–55 (2023).

I-137

Evaluating Risk Factors and Diagnostic Procedures in Early Alzheimer's Disease Management: A Claims Data Analysis in Germany

Christine A. F. von Arnim¹, Christopher Maas², Laura Fang³, Elke Mathey³, Christian Jacob², Timotheus Stremel², Tammo Viering², Marlena Schnieder¹, Roland Fliedner¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Geriatrie, Göttingen, Deutschland; ²Xcenda GmbH, part of Cencora Inc., Hannover, Deutschland; ³Novo Nordisk Pharma GmbH, Mainz, Deutschland

Background: Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder that poses a significant burden on patients and healthcare systems worldwide. In Germany, the prevalence of AD is increasing due to an ageing population, leading to a growing need for comprehensive understanding of the disease management. Timely diagnosis is crucial in early AD to improve patient outcomes and resource allocation.

Objectives: The objective of this study is to describe the real-world care situation of patients with early AD (mild cognitive impairment due to AD and mild AD dementia) in Germany. We focus on potentially modifiable patient risk factors and diagnostic patterns leading up to the first AD treatment.

Question: How frequently do potentially modifiable AD risk factors occur in early AD patients aged ≥ 50 years prior to de-novo prescriptions of donepezil, galantamine, or rivastigmine? Which diagnostic measures can be identified preceding the first AD treatment in Germany?

Methods: A non-interventional retrospective claims data analysis was conducted using data from the InGef research database. The study cohort included patients continuously observable from 2014-2022 aged ≥ 50 years identified through AChE inhibitor de-novo prescriptions of donepezil, galantamine, or rivastigmine in 2022. The first prescription in 2022 marked the index date. Patients were required to have no AChE inhibitor prescriptions prior to the index date. Patients who received memantine prescriptions prior to the index date and up to a 100-day period following the index date were excluded.

Outcomes were evaluated longitudinally in a patient's individual pre-observation period on a year-by-year basis focusing on potentially modifiable risk factors based on literature and identified by ICD-10-GM diagnosis codes. Further, basic and advanced diagnostic procedures were analyzed as defined by guidelines.

Results: A total of 1,997 patients were identified with a mean age of 80.1 years, with female patients comprising 56.5% of the cohort. The most frequent risk factors visible in year -8 were hypertension (65.3%), diabetes (24.6%), and depression (16.9%). These proportions slightly increased to year -1, with hypertension at 75.7%, diabetes at 30.8%, and depression at 26.1%. Among the risk factors with the largest relative change observed between year -8 to year -1 were low cognitive activity (+821.4%), social isolation (+609.1%) and traumatic brain injury (+514.3%).

Advanced diagnostics were performed in 75.4% of the patients in year -1. MRIs were only performed in 39.1% and CTs only in 28.6% of patients in this year. EEGs, cerebrospinal fluid diagnostics, sonographies and PETs accounted for 25.5%, 9.2%, 7.2% and <0.25% of the patients, respectively.

Conclusions: This study indicates significant gaps in the guideline-compliant timely diagnosis and management of early AD in Germany. Despite the presence of notable potentially modifiable risk factors, diagnostic measures are insufficiently applied, leading to potential misclassification and delayed treatment initiation.

The results demonstrate the need for timely and accurate diagnostic interventions. Enhanced awareness for risk factors and adequate diagnostic practices could lead to better patient outcomes, more efficient resource allocation, and overall improved care for patients at risk for or suffering from Alzheimer's disease.

KINO-MCI: Kölner Instrument zur nonverbalen Erfassung subjektiver Beeinträchtigungen in der Kognition und Alltagskompetenz

Isabell Ballasch^{1,2}, Stefanie T. Jost¹, Ronja Faßbender¹, Özgür A. Onur¹, Josef Kessler^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ²Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: In der Diagnostik beginnender neurokognitiver Störungen sind subjektive kognitive Defizite (SKD) und Alltagsaktivitäten (ADL) relevant. Die ADLs bilden derzeit noch das entscheidende diagnostische Kriterium zur Abgrenzung eines Mild Cognitive Impairments (MCI) von einer Demenz [1].

Die Erfassung von ADLs und SKD erfolgt häufig durch Selbst- und Fremdbeurteilungsskalen. Diese benötigen ein ausreichendes Sprach- bzw. Lesesinnverständnis und Reflexionsvermögen, welches nicht immer gegeben ist (z. B. mangelnde Deutschkenntnisse) [2].

Zudem sind gängige ADL-Instrumente teilweise stark veraltet, sodass z. B. der Umgang mit digitalen Medien mangelhaft bis gar nicht abgebildet ist. Daher wird der KINO-MCI, ein weitgehend sprachfreier, bildbasierter Screening-Fragebogen zur Erfassung subjektiver Veränderungen in Kognition und ADL-Tätigkeiten im Selbstbericht, vorgestellt.

Ziele: Studienziel war die Vorstellung und Beschreibung des KINO-MCI.

Fragestellung: Bestehen Zusammenhänge zwischen dem KINO-MCI und etablierten Fragebögen zur Erfassung der Alltagskompetenz und subjektiven kognitiven Beschwerden (Validierung)?

Methoden: Bisher wurden 261 Kontrollpersonen (Frauen: $n=147$ (56,3%), $\bar{x}$ Alter=57,0 Jahre ($SD=8,5$)) untersucht. Neben einer neuropsychologischen Testbatterie, dem BDI-II, KINO-MCI und dazugehörigen Feedbackfragebogen wurde die B-ADL und das A-IADL-Q (ADL) sowie das SCD-Q und PDQ (SKD) im Selbstbericht durchgeführt. Falls möglich, wurde eine Fremdbeurteilung mithilfe der B-ADL und des IQCODE (kognitive Beschwerden) durchgeführt.

Die Patient*innenvalidierung ist noch nicht abgeschlossen. Der KINO-MCI erfasst verschiedene kognitive Domänen (z. B. Gedächtnis, Wortfindung) und ADL-Tätigkeiten (z. B. Computernutzung, Online-Banking) weitestgehend bildbasiert auf einer Rating-Skala von 0 (gar keine Probleme) bis 4 (große Probleme). Die Zielgruppe sind Menschen mit (Verdacht auf) MCI und Demenz (leichte Demenz). Der KINO-MCI umfasst 48 Items in neun Domänen (s. Tabelle 1) und dauert 10 bis 15 Minuten.

Ergebnisse: Tabelle 1 zeigt die deskriptive Statistik. Hinsichtlich konvergenter Validität ist der KINO-MCI signifikant mit den ADL-Bögen B-ADL ($p<,001$) und A-IADL-Q ($p<,001$) sowie SKD-Fragebögen SCD-Q ($p<,001$) und PDQ ($p<,001$) assoziiert. Auch korreliert der KINO-MCI signifikant mit der B-ADL Fremdbeurteilung ($p=,023$), dem IQCODE ($p<,028$) und BDI-II ($p<,001$). Das Cronbachs Alpha des KINO-MCI beträgt 0,77.

Schlussfolgerungen: Erwartungsgemäß zeigte sich bei der Kontrollgruppe ein Deckeneffekt in den KINO-MCI Domänen. Relevante Abweichungen von diesen Daten können als ADL-Einschränkungen gewertet werden. Die konvergente Validität und interne Konsistenz des KINO-MCI sind gut bis sehr gut.

Die Ergebnisse des Feedbackfragebogens zeigen eine hohe Zufriedenheit mit Graphik, Inhalt, Instruktionen und Bearbeitungszeit des KINO-MCI.

Literatur:

1. Petersen et al. (2001). *J.Neurol.*, 56(9)
2. Meyer et al. (2006). *J.Rehabil.*, 45(2)

Anmerkung: Projektförderung durch die Brandau-Laibach-Stiftung.

	Mittelwert (SD)/Median (Min.–Max.)
Kognitive Tests	
• DemTect (max. 18 P.)	16,5 (2,0)
• TMT-A (max. 150 Sek.)	31,0 (12,5)
• TMT-B (max. 300 Sek.)	72,6 (34,7)
KINO-MCI (max. 192 P.)	10,0 (0-60)
• Technik (max. 36 P.)	1,0 (0-17)
• Hygiene (max. 8 P.)	0,0 (0-4)
• Gesundheitsfürsorge (max. 8 P.)	0,0 (0-7)
• Haushalt (max. 16 P.)	0,0 (0-4)
• Mobilität (max. 12 P.)	0,0 (0-7)
• Finanzen (max. 20 P.)	0,0 (0-3)
• Soziales (max. 8 P.)	0,0 (0-3)
• Kognition (max. 68 P.)	5,0 (0-34)
• Sonstige (max. 16 P.)	2,0 (0-13)
KINO-MCI Feedbackfragebogen	
• Graphik (max. 25 P.)	23,3 (2,9)
• Inhalt (max. 10 P.)	9,4 (1,3)
• Instruktionen (max. 15 P.)	14,4 (1,7)
• Bearbeitungszeit (max. 5 P.)	4,7 (0,7)

Tabelle 1. Deskriptive Statistik

*Verteilungsform des KINO-MCI lässt keine Mittelwerte zu, daher Verwendung von Medianen (Min.–Max.)

I-144

TRAILBLAZER-ALZ 4: Directly comparing Donanemab to Aducanumab on Amyloid lowering in Early, Symptomatic Alzheimer's Disease – Results from 18-months

Stephen Salloway¹, Andrew Pain², Margaret B. Ferguson², Hong Wang², Elly Lee³, Michelle Papka⁴, Haoyan Hu², Ming Lu², Ena Oru², Emily C. Collins², Dawn A. Brooks², John Sims²

¹Department of Neurology and Department of Psychiatry, Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI, USA; Butler Hospital, Providence, RI, USA; ²Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ³Irvine Clinical Research, Irvine, CA, USA;

⁴The Cognitive and Research Center of New Jersey LLC, Springfield, NJ, USA

Objectives: Compare treatment with donanemab or aducanumab on amyloid plaque clearance (<24.1 Centiloids [CL]), plasma biomarkers and safety in early symptomatic AD at 18 months (m) in the Phase 3, open-label TRAILBLAZER-ALZ 4 study.

Methods: Participants (n=148) were randomized 1:1 to receive donanemab (700mg IV Q4W [first 3 doses], then 1400mg IV Q4W [subsequent doses]) or aducanumab (per USPI: 1mg/kg IV Q4W [first 2 doses], 3mg/kg IV Q4W [next 2 doses], 6mg/kg IV Q4W [next 2 doses] and 10mg/kg IV Q4W [subsequent doses]).

Results: At 18m, 77.5% donanemab-treated versus 42.5% aducanumab-treated participants achieved amyloid plaque clearance ($p<0.001$) assessed by florbetapir F18 PET scans. The median time to achieve amyloid plaque clearance was 359 versus 568 days with donanemab- and aducanumab-treated participants, respectively. The least squares mean change

(standard error) from baseline in amyloid levels were -84.2 (2.9) and -72.2 (2.9) CL in donanemab and aducanumab arms, respectively ($p=0.004$). Donanemab and aducanumab treatment demonstrated plasma biomarkers reduction at 18m. Following donanemab treatment, P-tau217 was reduced by 33.2%, P-tau181 by 18.0%, and GFAP by 20.0% from baseline, whereas aducanumab treatment reduced these biomarkers by 25.7%, 14.3%, 13.7%, respectively. Adverse events (AEs) were reported in 83.1% of donanemab-treated and 87.0% of aducanumab-treated participants. Amyloid-related imaging abnormalities-edema/effusion (based on MRI or TEAE cluster) occurred in 23.9% (1.4% serious [$n=1$]) and 34.8% (2.9% serious [$n=2$]) of participants in the donanemab and aducanumab arms, respectively. Infusion-related reactions were seen in 8.5% of donanemab- and 2.9% of aducanumab-treated participants.

Conclusions: TRAILBLAZER-ALZ 4 provides the first active comparator data on amyloid plaque clearance in patients with early symptomatic AD. Treatment with donanemab resulted in earlier and greater brain amyloid reduction compared to aducanumab with a comparable safety profile.

Disclosure: This study was originally presented at International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases; Lisbon, Portugal, and Online; March 5-9, 2024.

I-146

Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer's Disease: Additional Insights from TRAILBLAZER-ALZ 2 and Predicting Efficacy in Donanemab-Treated Participants

Mark Mintun¹, Lars Lau Raket¹, Jennifer A. Zimmer¹, Cynthia D. Evans¹, Ming Lu¹, Jondavid Sparks¹, Emily C. Collins¹, Sergey Shcherbinin¹, Hong Wang¹, Emel Serap Monkul Nery¹, Lei Shen¹, Dawn A. Brooks¹, John Sims¹

¹Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA

Background: Results from TRAILBLAZER-ALZ 2 suggested that donanemab slowed disease progression more in participants with less advanced Alzheimer's disease (AD).

Aim: Post-hoc analyses explored disease slowing according to baseline tau positron emission tomography (PET), clinical stage, age and P-tau217, as predictors of donanemab treatment benefit.

Methods: Mixed model repeated measures (MMRM) analysis using tau PET standardized uptake value ratio (SUVR) was used to assess treatment effects on Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale (iADRS) and Clinical Dementia Rating (CDR) domains. Efficacy impact was modeled by staging patients relative to their longitudinal trajectories of clinical scores along an estimated disease timeline by a latent-time mixed-effects model. Donanemab treatment effect, modeled as disease slowing, was allowed to depend on the predicted disease stage.

Results: Significant difference from placebo in iADRS and CDR-SB was observed across baseline tau levels, with greater percent slowing of clinical decline at week 76 in patients with lower baseline tau PET or P-tau217 levels. Treatment difference for < 75 years old was similar in low and high P-tau217 level groups, but the low P-tau217 group had greater slowing. Treatment difference and slowing for ≥ 75 years old was greater in low P-tau217 than high P-tau217 participants. The latent-time model suggested that donanemab slowed disease progression to a greater extent in patients in earlier disease stages.

Conclusions: Results suggest that donanemab provides benefit to early symptomatic AD patients regardless of clinical or pathological disease stage, with higher efficacy in those early in the disease as defined clinically or with pathological markers such as tau PET or plasma P-tau217.

Disclosure: This study was previously presented and published at 16th Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) Boston, MA (USA) October 24–27, 2023; Symposia. *J Prev Alzheimers Dis* **10** (Suppl 1), 4–55 (2023) and at International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases; Lisbon, Portugal, and Online; March 5-9, 2024.

W-198

Kleinhirnatrophie bei der Alzheimer-Krankheit

Maya Shrestha¹, Carolin Miklitz, Julia Franke¹, Philipp Wegner^{1,2}, Monica Ferreira^{1,2}, Anja Schneider^{1,3}, Klaus Fließbach^{1,3}, Jennifer Faber^{1,4,5}, Delcode Study Group¹

¹Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Bonn, Deutschland; ²Universität Bonn, Bonn, Deutschland; ³Klinik für Kognitive Störungen und Alterspsychiatrie, Bonn, Deutschland; ⁴Zentrum für Neurologie, Abteilung für Parkinson, Schlaf- und Bewegungsstörungen, Bonn, Deutschland; ⁵Klinik für Neuroradiologie, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Mit dem Kleinhirn werden führend koordinative motorische Funktionen in Zusammenhang gebracht. Werden Kraft und Metrik von Zielbewegungen fehlerhaft eingesetzt, kommt es zu den charakteristischen zerebellären Koordinationsstörungen. Das Kleinhirn spielt aber darüber hinaus auch eine entscheidende Rolle bei adaptiven Prozessen von Kognition und Emotion.

Ziel: Ziel unserer Arbeit ist es, das Kleinhirnvolumen bei PatientInnen mit Alzheimer Krankheit zu untersuchen.

Fragestellung: Gibt es zerebelläre Volumenunterschiede zwischen PatientInnen mit subjektiver kognitiver Beeinträchtigung (subjective cognitive decline, SCD), leichter kognitiver Störung (mild cognitive impairment, MCI), Demenz bei Alzheimer-Krankheit (AD) und gesunden Kontrollen (healthy controls, HC)? Zeigt sich eine topographische Verteilung oder Betonung dieser Veränderungen?

Methoden: Untersucht wurden MRT und Patientendaten einer mulizentrischen DELCODE-Kohorte. Ausgewertet wurde eine Subgruppe der vorliegenden Daten unter Ausschluss der ProbandInnen mit noch unvollständigen klinischen Informationen. Es lagen Daten vor zu 220 gesunden Kontrollen (Altersmittelwert 69.3), 369 SCD (Altersmittelwert 71.2), 155 MCI Kontrollen (Altersmittelwert 73.0), 101 AD Kontrollen (Altersmittelwert 75.1).

Für alle Probanden lagen T1-gewichtete MP-RAGE in einer Auflösung von 1mm isotrop vor, die Messungen erfolgten nach einem standardisierten Protokoll auf 3T SIEMENS Scannern an Standorten des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE). Klinische Daten umfassten neben demographischen Informationen den Mini-Mental-Status-Test (MMST) sowie, wo vorhanden, die Bestimmung der Demenzparameter Amyloid ($A\beta_{40}$, 42 und $A\beta_{42/40}$ -Ratio) sowie Tau (total Tau und phosphoryliertes Tau (pTau 181)) im Liquor cerebrospinalis.

Die MRT wurden N4biasfeld korrigiert und die Kleinhirnvolumetrie erfolgte automatisiert mittels CerebNet. Das intrakranielle Volumen (estimated total intracranial volume, eTIV) wurde via FreeSurfer bestimmt. Alle zerebellären Volumina wurden normalisiert via Division durch das eTIV. Normalisierte Volumina waren die Grundlage für die statistische Testung, welche mit R erfolgte.

Ergebnisse: Demographische und klinische Daten sind in Abbildung 1 zusammengefasst. In der Volumetrie der Lobi sowie des Vermis des Kleinhirns zeigte sich insgesamt ein Trend mit abnehmendem Volumen von HC über SCD und MCI zu AD (Abbildung 2).

Dieser war am deutlichsten ausgeprägt im superioren und inferioren Lobus des Kleinhirns.

Schlussfolgerungen: Bei SCD, MCI und AD zeigt sich eine zunehmende Atrophie des Kleinhirns. Diese liegt insbesondere in den Bereichen des Kleinhirns, die vor allen Dingen mit nicht-motorischen Funktionen assoziiert sind. In weitergehenden Untersuchungen sollte der Zusammenhang dieser Veränderungen mit dem Ausmaß der kognitiven Beeinträchtigung gemessen via MMST untersucht werden, ebenso eine Relation zur globalen und hippocampalen Atrophie.

Inwieweit die beobachteten Veränderungen sich in den Stadien SCD und MCI zwischen Personen mit Amyloid- und Tau-positivem und negativem Status unterscheiden werden weitergehende Untersuchungen zeigen; ebenso ob sich ähnliche Beobachtungen eines verminderten Kleinhirnvolumens auch bei anderen Demenzformen, wie zum Beispiel Frontotemporalen Demenzen (FTD), nachweisen lassen.

Basic demographics per group						Test
	HC (N=220)	SCD (N=369)	MCI (N=155)	AD (N=101)	Overall (N=845)	
Age at visit (yrs)						F=26.27***
Mean (SD)	69.3 (5.36)	71.2 (6.17)	73.0 (5.64)	75.1 (6.32)	71.5 (6.15)	
Median [Min, Max]	68.6 [60.6, 87.5]	71.2 [59.2, 87.4]	73.4 [61.0, 86.4]	75.8 [60.3, 89.6]	71.7 [59.2, 89.6]	
IQR [Q1, Q3]	7.77 [65.0, 72.8]	9.50 [66.4, 75.9]	8.38 [69.0, 77.4]	8.00 [70.9, 78.9]	9.67 [66.5, 76.2]	
Gender						X2=12.508***
f	127 (57.7%)	168 (45.5%)	70 (45.2%)	59 (58.4%)	424 (50.2%)	
m	93 (42.3%)	201 (54.5%)	85 (54.8%)	42 (41.6%)	421 (49.8%)	
Education (yrs)						F=14.141***
Mean (SD)	14.8 (2.74)	14.8 (2.99)	14.1 (3.17)	12.8 (3.07)	14.4 (3.04)	
Median [Min, Max]	15.0 [8.00, 20.0]	14.0 [8.00, 20.0]	13.0 [8.00, 20.0]	13.0 [6.00, 20.0]	14.0 [6.00, 20.0]	
IQR [Q1, Q3]	4.00 [13.0, 17.0]	5.00 [13.0, 18.0]	5.00 [12.0, 17.0]	3.00 [11.0, 14.0]	5.00 [12.0, 17.0]	
MMSE						F=481.482***
Mean (SD)	29.5 (0.824)	29.2 (1.01)	27.8 (1.96)	22.9 (3.15)	28.3 (2.61)	
Median [Min, Max]	30.0 [26.0, 30.0]	29.0 [24.0, 30.0]	28.0 [18.0, 30.0]	23.0 [16.0, 28.0]	29.0 [16.0, 30.0]	
IQR [Q1, Q3]	1.00 [29.0, 30.0]	1.00 [29.0, 30.0]	2.00 [27.0, 29.0]	5.00 [21.0, 26.0]	2.00 [28.0, 30.0]	
Missing	0 (0%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0 (0%)	2 (0.2%)	

Abb. 1: Tabelle zu demographischen und klinischen Daten in den Gruppen gesunde Kontrollen (HC), subjektive kognitive Beeinträchtigung (SCD), leichte kognitive Beeinträchtigung (MCI) und Alzheimer-Demenz (AD) zu Alter, Geschlecht, Bildung und Mini-Mental-Status-Test (MMSE)

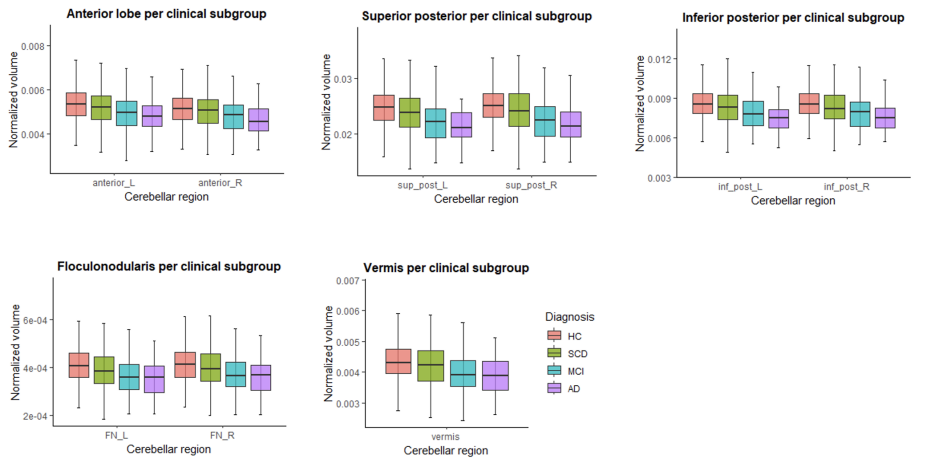


Abb. 2: Boxplot-Darstellung der relativen zerebellären Volumina in den o. g. Gruppen für den anterioren, superior-posterioren und inferior-posterioren sowie flocculonodularen Lobus des Kleinhirns und den Vermis.

W-248

Multiparametrische quantitative MRT bei physiologischer Hirnalterung und leichter kognitiver Störung (MCI)

Daniel Charissé^{1,2}, Johanna Handke¹, David Richard¹, Christian Grefkes-Hermann¹, Ralf Deichmann², Simon Baudrexel^{1,2}

¹Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Klinik für Neurologie, Frankfurt am Main, Deutschland; ²Brain Imaging Center, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Deutschland

Hintergrund: Die Unterscheidung von gesunder Hirnalterung und einer beginnenden neurodegenerativen Erkrankung im Stadium der leichten kognitiven Störung (MCI) anhand von quantitativen MRT-Parametern ist schwierig. Durch Musteranalyse der alterstypischen Hirnatrophie kann das Hirnalter eines Individuums geschätzt werden (Brain Age). Des Weiteren stellt die durchschnittliche kortikale Dicke von Regionen, die bei einer Alzheimer-Krankheit betroffen sind, einen Risikomarker für eine dementielle Entwicklung dar (CT-AR). Bislang liegen jedoch wenige Erkenntnisse über die Zusammenhänge zwischen diesen beiden Atrophie-basierten Größen und quantitativen Parametern der Gewebemikrostruktur (T1, T2, Protonendichte (PD)) vor. Eine bessere Kenntnis hierüber kann möglicherweise die Abgrenzung von altersbedingten und neurodegenerativ-bedingten MRT-Veränderungen verbessern.

Ziele und Fragestellung: In einem Kollektiv von gesunden Probanden und Patienten mit MCI soll untersucht werden, wie sich die oben genannten Atrophie-basierten und mikrostrukturellen quantitativen MRT-Parameter für beide Gruppen unterscheiden.

Methoden: 64 gesunde Probanden (HC) und 19 MCI-Patienten erhielten eine multimodale MRT-Untersuchung (MPRAGE und Sequenzen zur Berechnung quantitativer Parameterkarten für T1, T2, PD). Durchschnittswerte für T1, T2 und PD wurden aus einem bestehenden Template für kortikale Alzheimer-Regionen¹ und aus dem gesamten Kortex berechnet.² Das geschätzte Hirnalter wurde mit einem etablierten Modell auf Grundlage von maschinellem Lernen aus den strukturellen Bilddaten berechnet (Brain Age).³ Gruppenvergleiche zwischen HC und MCI erfolgten anhand univariater Varianzanalysen unter Korrektur für Alter und Geschlecht.

Ergebnisse: MCI-Patienten wiesen im Vergleich zu HC ein fortgeschrittenes Hirnalter von +5,63 Jahren (Tab. 1) und eine reduzierte kortikale Dicke in Alzheimer-Regionen (CT-AR) auf. Ferner fanden sich nach Normierung auf das Kortextmittel reduzierte T1- und PD-Werte in Alzheimer-Regionen, mit jedoch geringeren Signifikanzniveaus (Tab. 2). Veränderungen der normierten T2-Werte waren nicht signifikant. Erhöhungen der nicht-normierten T2-Werte bei MCI-Patienten sind daher am ehesten auf einen Atrophie-bedingten Partialvolumeneffekt durch das Liquorkompartiment zurückzuführen.

Schlussfolgerungen: Quantitative MRT-Parameter der Gewebemikrostruktur (T1, PD) unterscheiden sich zwischen gesunden Individuen und einem unsortierten Kollektiv von Patienten mit MCI. Atrophie-basierte Maße wie Brain Age Delta und kortikale Dicke scheinen allerdings robustere Marker zur Unterscheidung beider Gruppen zu sein.

	Gesunde (n = 64)	MCI (n = 19)	p-Wert
Alter	65,25	71,63	0,002*
Ausbildungsjahre	16,49	14,68	0,01*
MMST	29,20	27,16	<0,001*
MoCA	28,16	23,21	<0,001*
Brain Age	62,96	74,97	<0,001*
Brain Age Delta	-2,29	3,34	<0,001*

Tabelle 1: Demographie und Brain Age

Brain Age Delta = Differenz zwischen Alter und Brain Age, MCI = mild cognitive impairment, MMST = Mini Mental Status Test, MoCA = Montreal Cognitive Assessment

	Gesamter Kortex			Alzheimer-Regionen			Ratio (Alzheimer-Regionen/gesamter Kortex)		
	Gesunde	MCI	p-Wert	Gesunde	MCI	p-Wert	Gesunde	MCI	p-Wert
T1	1493,1	1491,4	0,782	1557,2	1547,6	0,145	1,043	1,038	0,012*
PD	82,0	81,7	0,316	83,6	83,0	0,046*	1,020	1,015	0,019*
T2	90,1	93,1	0,081	88,2	91,4	0,032*	0,980	0,983	0,540
CT	2,479	2,415	0,008*	2,701	2,586	<0,001*	1,089	1,071	<0,001*

Tabelle 2: Quantitative MR-Parameter (ROI-basiert)

CT = Kortikale Dicke, MCI = mild cognitive impairment, PD = Protonendichte, ROI = region of interest

Referenzen:

1. Dincer et al., Neurolmage 2020
2. Seiler et al., Aging 2020
3. Biondo et al., Neurolmage Clin. 2022

W-266
Veränderungen der Mikrostruktur im alternden menschlichen Kortex

Pawel Wrobel¹, Fanny Quandt¹, Robert Schulz¹, Christian Gerloff¹, Focko Higgen¹

¹Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund: Die kontinuierliche Weiterentwicklung von Analysemethoden der Magnetresonanztomographie (MRT) stellt ein wichtiges Element des Fortschrittes neurowissenschaftlicher Forschung dar ¹. Analysen der kortikalen Dicke haben einen wertvollen Beitrag zum besseren Verständnis der strukturellen Änderungen bei Alterungsprozessen und neurologischen Erkrankungen geleistet. Im gesunden Altern deutet die Literatur jedoch hauptsächlich auf eine Veränderung der Morphologie und weniger der Zahl der Neurone hin ². Veränderung der Morphologie können jedoch nur eingeschränkt mit der kortikalen Dicke erfasst werden. Neue MRT-Analysen unter der Verwendung von Diffusions-Tensor-Bildgebung (DTI) erlauben nun eine Untersuchung kortikaler Mikrostruktur und suggerieren eine höhere kortikale fraktionale Anisotropie (FA) im Alter ³. Um die Dynamik und Verteilung alterungsbedingter Prozesse weiter zu charakterisieren, sind Analysen der zugrundeliegenden Diffusivitätsmaße notwendig.

Ziele: Analyse der mikrostrukturellen kortikalen Veränderungen verschiedener Hirnregionen im gesunden Altern.

Fragstellung: Können im gesunden Alter mikrostrukturelle Veränderungen des Kortex mittels DTI, speziell Änderungen der radialen (RD, parallel zur Oberfläche) und axialen Diffusivität (AD, orthogonal zur Oberfläche), nachgewiesen werden?

Methoden: MRT-DTI Daten von 19 jüngeren (9 Männer, 20-28 Jahre [ø: 24.1, σ: 2.51]) und 20 älteren Erwachsenen (9 Männer, 65-79 Jahre [ø: 72.25, σ: 4.56]) wurden analysiert. Nach Vorverarbeitung und Korrektur für freies Wasser wurden die mittleren lobären FA-, RD- und AD-Werte auf Basis der zugrundeliegenden lobären Voxel bestimmt. Die Gruppenunterschiede wurden mittels linearer Modelle analysiert, für das Geschlecht sowie Gehirnvolumen adjustiert und nach Bonferroni-Methode korrigiert (Signifikanzniveau bei $P = 0.002$).

Ergebnisse: Begleitend zur ubiquitär signifikant erhöhten FA bei älteren Erwachsenen zeigte sich in allen lobären Regionen eine korrespondierende Reduktion der RD (linkshemisphäriell: $P_{Frontal} < 0.001$, $P_{Temporal} = < 0.001$, $P_{Parietal} = < 0.001$, $P_{Occipital} = < 0.001$; rechtshemisphäriell: $P_{Frontal} = < 0.001$, $P_{Temporal} = < 0.001$, $P_{Parietal} = < 0.001$, $P_{Occipital} = < 0.001$). Eine erhöhte AD wurde bei älteren Erwachsenen ausschließlich rechtshemisphäriell, im Parietal- ($P_{Parietal} = < 0.001$), Temporal- ($P_{Temporal} = < 0.001$) und Occipitallappen ($P_{Occipital} = < 0.001$) festgestellt.

Schlussfolgerungen: In Übereinstimmung mit der Literatur zeigte sich eine Reduktion der FA im gesunden Alter. Die ubiquitäre RD-Reduktion könnte auf eine Involution parallel zur Kortexoberfläche verlaufender neuronaler Fasern hindeuten und weniger auf eine Reduktion der Neuronendichte im Alter. Die erhöhte AD der rechten Hemisphäre weist auf interhemisphärielle Unterschiede der Alterungsprozesse hin und impliziert, dass insbesondere der parieto-occipitale Kortex empfindlich für mikrostrukturelle Veränderungen ist. Die Daten deuten darauf hin, dass Analysen der kortikalen Mikrostruktur morphologische Änderungen im Kortex abbilden und unterstützen ihre Relevanz für die neurowissenschaftliche Forschung.

Referenzen:

1. Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*. Jun 1996;111(3):209-19. doi:10.1006/jmrb.1996.0086
2. Burke SN, Barnes CA. Neural plasticity in the ageing brain. *Nat Rev Neurosci*. Jan 2006;7(1):30-40. doi:10.1038/nrn1809
3. Rathi Y, Pasternak O, Savadjiev P, et al. Gray matter alterations in early aging: a diffusion magnetic resonance imaging study. *Hum Brain Mapp*. Aug 2014;35(8):3841-56. doi:10.1002/hbm.22441

W-289

Characterizing the effect of TMEM106B coding variant on the endolysosomal pathway using iPSC-derived cortical neurons

Lars Mohren^{1,2,3}, Miranda Lastra Osua^{1,2}, Bavo Heeman^{1,2}, Rafaela Policarpo^{1,2}, Linus De Witte^{1,2}, Bob Asselbergh^{1,2}, Simona Manzella^{1,2}, Renzo Mancuso^{1,2}, Rosa Rademakers^{1,2,4}

¹VIB Center for Molecular Neurology, Antwerp, Belgium; ²Department of Biomedical Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; ³Institute of Human Genetics, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁴Department of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, United States

Background: frontotemporal dementia (FTD) is one of the most common forms of early onset dementia. This devastating disorder is characterized by changes in behavior and speech. There are different neuropathological subtypes of the disease according to the protein aggregates found in the patients. TDP-43 aggregates are the most common proteinopathy, representing ~45% of all FTD cases.

Genetically, the second most common cause of inherited FTD-TDP are heterozygous loss-of-function mutations in the gene encoding progranulin (*GRN*), a key lysosomal protein. In 2010, *TMEM106B* was identified as a key risk modulator for a variety of neurodegenerative diseases, with its strongest impact in FTD-TDP in *GRN* mutation carriers. The *TMEM106B* locus is spanned by multiple single nucleotide polymorphisms (SNPs), which are inherited together as “risk” or “protective” haplotypes [Fig. 1].

GRN mutation carriers with two copies of the “protective” *TMEM106B* haplotype almost never develop FTD symptoms, while those with one “protective” allele show an OR of 0.54 for developing FTD. Moreover, the *TMEM106B* haplotype impacts cognitive function in ALS, Parkinson’s- and Alzheimer’s disease patients. *TMEM106B* is a protein localized in the lysosomal membrane and previous knockout studies of *TMEM106B* showed alteration of lysosomal function, localization and fitness, indicating a crucial role of *TMEM106B* for the endolysosomal pathway.

The set of SNPs among the *TMEM106B* locus comprises mainly non-coding variants and one coding variant (rs1373615, p.T185S).

Previous studies indicate that these variants influence *TMEM106B* expression levels, but the specific effect of the coding variant on *TMEM106B* protein levels and its impact in the endolysosomal pathway is still a matter of debate.

In this study, we investigate the effect of the *TMEM106B* coding variant on *TMEM106B* expression, localization and function in human iPSC-derived cortical neurons.

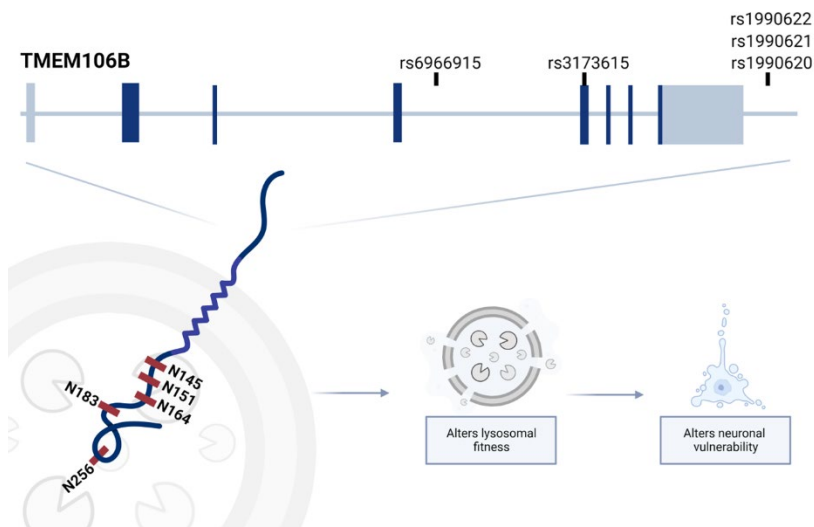


Figure 1. *TMEM106B* variants modify risk for neurodegeneration.

Methods and results: we generated isogenic iPSC-derived human cortical neurons homozygous and heterozygous for the coding variant (p.185T/T, p.185T/S, p.185S/S, confirmed by Sanger sequencing). At the time of abstract submission, we are further in the process of analyzing *TMEM106B*, *GRN*, *LAMP1* and other lysosomal proteins expression levels and glycosylation status in iPSC, NPC (neuronal progenitor cells) and neurons using qPCR and western blotting. Moreover, immunocytochemical stainings and confocal microscopy are used for studying the localization and intracellular transport of *TMEM106B* and lysosomes, and results will be presented during the talk.

Discussion: the p.185 amino acid change may have impact on glycosylation [Fig. 1, N-glycosylation sites] and thus intracellular transfer and processing of *TMEM106B*, which may influence lysosomal fitness and thus neuronal vulnerability. By characterizing lysosomal function of cortical neurons homozygous and heterozygous for the coding variant we aim to understand how the pathophysiology of FTD and other neurodegenerative diseases is influenced by *TMEM106B*.

W-324

Angebot und Erreichbarkeit von Studienzentren für Patienten mit Alzheimererkrankung in Deutschland

Michaela Butryn^{1,2}, Lars Masannek^{3,4}, Christopher Nelke³, Emrah Duezel^{2,5}, Sven G. Meuth³, Marc Pawlitzki³

¹Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland; ²Deutsches Zentrum

für Neurodegenerative Erkrankungen e. V., Magdeburg, Deutschland; ³Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁴Hasso-Plattner-Institut Potsdam, Potsdam, Deutschland;

⁵Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Institut für kognitive Neurologie und Demenzforschung, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund/Ziel: Der Bedarf an Schwerpunktzentren zur Behandlung und Erforschung der Alzheimererkrankung wird aufgrund der zunehmenden Inzidenz sowie der aktuellen, rasanten immuntherapeutischen Entwicklungen wachsen. Diese Arbeit untersucht die aktuelle geografische Erreichbarkeit von spezialisierten Zentren, welche Interventionsstudien mit krankheitsmodifizierendem Ansatz zur Behandlung der Alzheimerkrankheit in Deutschland anbieten/ anbieten.

Methoden: Die Daten zu klinischen Studien wurden von ClinicalTrials.gov abgerufen (letzter Abruf am 23.02.2024). Analysen zur Erreichbarkeit der Studienzentren und räumlichen Abdeckung Deutschlands wurden mittels Open-Source Software und öffentlichen Datensets durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt konnten Studien mit bisher 19 verschiedenen Wirkstoffen mit krankheitsmodifizierendem Ansatz an 50 Standorten identifiziert werden, welche in Deutschland angeboten wurden und werden. Hierbei handelt es sich überwiegend um Amyloid-Antikörper (n = 7), Tau-Antikörper (n = 4) und aktive Immunisierungen/Impfungen (n = 3). Daneben erfolg(ten) auch Untersuchungen zu weiteren Präparaten wie Small Molecules, Antisense-Oligonukleotiden oder Antikörpern gegen weitere Zielstrukturen. Dabei befanden sich die meisten Studienzentren in den Ballungsgebieten, weshalb lediglich 37,7% der Bevölkerung ein solches Studienzentrum in 30 Minuten via Kraftfahrzeug erreichen könnten (82,9% bei 60 min).

Schlussfolgerung: Es gibt eine erhebliche geografische Disparität in Bezug auf den Zugang zu spezialisierten Einrichtungen mit innovativen Therapieansätzen für Alzheimer-Patienten. Lange Anfahrtswege können gerade vor dem Hintergrund der kognitiven Einschränkungen der Patienten und der daraus resultierenden möglichen Abhängigkeit von einer Begleitperson/Caregiver ein bedeutendes Hindernis mit eingeschränktem Zugang zu potentiellen Behandlungsoptionen darstellen. Steigende Patientenzahlen sowie zunehmende Therapieansätze machen eine Erweiterung der klinisch-wissenschaftlichen Infrastruktur notwendig, welche im Vergleich mit anderen Erkrankungen derzeit nicht ausreichend erscheint.

Alzheimer's disease and neurodegenerative copathologies in symptomatic cerebral small vessel disease

Philipp Arndt^{1,2}, Malte Pfister¹, Christopher Nelke³, Alma Kokott³, Robin Jansen³, Michael Gliem³, Sven G. Meuth, Stefan Vielhaber¹, Katja Neumann¹, Stefanie Schreiber^{1,2,3}

¹Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Klinik für Neurologie, Magdeburg, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen, Magdeburg, Deutschland; ³Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Background: Neuropathologic studies have shown that the co-occurrence of Alzheimer's disease (AD) pathology and sporadic cerebral small vessel disease (CSVD) is frequent and accelerates the development of dementia, compared to isolated pathologies.

Objectives: This study investigates *in vivo* biomarker constellations for AD pathology and neurodegeneration in patients with symptomatic CSVD, including deep perforator arteriopathy (DPA) and cerebral amyloid angiopathy (CAA), compared to controls and patients with AD dementia.

Question: What are frequencies and predictors of ATN classification profiles and their clinical effects on cognition in CSVD?

Methods: A retrospective observational study of participants with available magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid biomarkers (amyloid- β 42/40 ratio, phosphorylated-tau, total tau, neurofilament light) was conducted. Biomarker levels and frequencies of ATN profiles were compared among groups and related to demographic, clinical and CSVD neuroimaging markers. The significance of pathological ATN profiles on global cognition (Mini Mental State Examination) was tested cross-sectionally in CSVD.

Results: We included 229 participants (median age 74 years; 47% female), comprising 18 controls, 62 with DPA, 79 with probable CAA and 70 with AD dementia. Continuous AD pathology biomarker levels of CSVD patients were in between those of controls and AD dementia. A subset of CSVD patients (28%) fell within the AD pathology continuum, with lower frequency in DPA than CAA (A+ 15% vs. 38%, $p = .003$).

Neurodegeneration without AD pathology was found in 42%, with A-T-N+ being more frequent in DPA than CAA (42% vs. 19%, 48 $p = .002$). A+ was associated with age, female sex, lobar hemorrhages and low burden of deep white matter hyperintensities and lacunes. A-T-N+ was related to younger age, symptomatic stroke and lacunes.

Prevalence of A-T+N+ did not differ between DPA and CAA (10% vs. 15%, $p = .323$), and was associated with increased age only. Each pathological ATN profile was independently related to lower global cognition in CSVD (A+: $B = -2.7$, $p = .012$; A-T+N+: $B = -4.7$, $p = .001$; A-T-N+: $B = -2.3$, $p = .029$).

Conclusions: Using biomarkers, we confirm *in vivo* that microvascular, AD and neurodegenerative pathologies co-occur and that they can characterize different pathological subtypes of symptomatic CSVD with relevance for cognitive health. With the emergence of disease-modifying therapies for neurodegenerative and cerebral microvascular diseases, the integration of interacting biomarkers will be necessary to select the patients with greatest benefit.

W-336

Charakterisierung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion in einem In-vitro-Modell unter Verwendung von induzierten pluripotenten Stammzellen im Kontext der familiären Alzheimer-Krankheit

Michelle Grimm^{1,2}, Thomas Hollemann², Bernadette Harwardt², Johanna Aschauer^{1,2}, Hendrik Schlüter², Matthias Jung², Sohana Khan², Chaudhry Luqman Abid³, Henning Großkopf¹, Annemarie Thäle^{1,2}, Maira Tariq², Dietmar Schlote⁴, Markus Otto¹

¹Universitätsmedizin Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Universitätsmedizin Halle (Saale), Institut für Physiologische Chemie, Halle (Saale), Deutschland; ³Universitätsklinik Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Halle (Saale), Institut für Humangenetik, Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund: Demenz ist eine neurodegenerative Krankheit, die weltweit 55 Millionen Menschen betrifft, wobei jährlich fast 10 Millionen neue Fälle auftreten. Die Prävalenz steigt im Alter. Die familiäre Alzheimer-Krankheit (FAD) macht nur 1 % bis 5 % aller Demenzfälle aus und tritt typischerweise vor dem 65 Lebensjahr auf. Bei altersbedingten neurodegenerativen Erkrankungen ist die Integrität und Funktionalität der Blut-Hirn-Schranke (BHS) häufig beeinträchtigt. Die Endothelzellen spielen in dem Kontext eine wichtige Rolle. Die genauen Auswirkungen von FAD in diesem Zusammenhang sind jedoch noch nicht vollständig verstanden.

Ziele: Unser Ziel ist es, die BHS im Kontext der FAD umfassend zu charakterisieren. Dabei liegt ein besonderer Fokus auf der Identifizierung spezifischer Proteine, die an der FAD-Pathologie beteiligt sind, sowie auf dem Verständnis der zugrundeliegenden Signalwege. Wir verwenden ein etabliertes menschliches In-vitro-Modell, um die BHS-Funktion unter FAD-Bedingungen detailliert zu untersuchen. Insbesondere interessieren wir uns für die Auswirkungen einer Mutation im Amyloid-Precursor-Gen auf BHS-Dysfunktionen im Rahmen der FAD-Pathologie. Durch Massenspektrometrie analysieren wir Endothelzellen, um potenzielle proteomische Biomarker zu identifizieren und ihre Expression zu untersuchen.

Fragestellung: Der Fragestellungen der Arbeit sind einerseits die potenziellen Auswirkungen der Amyloid-Precursor-Protein (APP) Mutation auf die Funktion der Endothelzellen der BHS und auf die Schrankenfunktion. Die Untersuchung soll einerseits die Quantifizierung der Barrierefunktion umfassen. Andererseits sollen zusätzliche qualitative Nachweise erbracht werden, um die Auswirkungen präziser zu charakterisieren.

Methoden: In diesem Projekt wurden humane induzierte pluripotente Stammzellen (hiPSCs) verwendet, einschließlich zweier Linien mit einer Mutation im APP-Gen. Zur Kontrolle wurden drei weitere gesunde Zelllinien verwendet. Die hiPSCs wurden zu Blutkapillarendothelzellen (BCECs) differenziert und in ein Modell der BHS integriert. Die Barrierefunktion wurde mittels transendothelialer elektrischer Widerstandsmessung (TEER) und eines Natriumfluorescein-Assays bewertet. Die Differenzierung und Reife der Zellen wurden durch morphologische Analyse, Genexpressionsanalyse und Immunofluoreszenz bestätigt, während die Reinheit der Zellpopulation durch Durchflusszytometrie validiert wurde. Darüber hinaus umfasste die Untersuchung der BHS die Bewertung von Zelladhäsion und -migration unter Verwendung der elektrischen Zellsubstrat-Impedanzmessung (ECIS) sowie die Analyse der Endothelzellkontakte unter zellulärem Stress, der durch die Krankheit verursacht wird und wie diese Kontakte unter Zugabe von Glutathion beeinflusst werden.

Ergebnisse: Die Durchflusszytometrie-Analyse offenbarte eine überwiegend hohe Expression von BHS-Markern, wobei TJP1 bei über 99 % exprimiert wurde. Die Immunofluoreszenz bestätigte eine erwartete Lokalisierung der BHS-Proteine. Die Bewertung der Barrierefunktion mittels TEER deutete auf stabile Barriere in allen Modellen hin, wobei die BCECs den parazellulären Transport effektiv unterbanden, wie durch einen niedrigen Permeabilitätskoeffizienten von Natriumfluorescein ersichtlich wurde. Eine Pilotstudie wurde initiiert, um die Migrations- und Adhäsionskapazitäten der erkrankten BCECs zu analysieren, um ein besseres Verständnis ihres Widerstandspotenzials zu erlangen. Die Proteomanalyse mittels Massenspektrometrie der BCECs aus dem Modell wird voraussichtlich pathologisch hoch- und herunterregulierte Proteine in den Mutationsträger-BCECs identifizieren.

Schlussfolgerungen: Wir haben spezifische In-Vitro-Modelle der BHS für die FAD etabliert, die sich für Biomarker-Studien mittels Proteomanalyse eignen. Die identifizierten Biomarker könnten potenziell zu Früherkennung der FAD dienen oder die Entwicklung zielgerichteter Therapien für die Erkrankung unterstützen, sofern diese ins Blut sezerniert werden.

W-351

Erfassung des Krankheitsverlaufs der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (bvFTD) mit frühem und spätem Beginn mittels struktureller Bildgebung

Fabiola Böhm¹, Marie Söntgerath¹, Markus Otto¹

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Neurologie, Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund: Es ist bekannt, dass sich ein früher oder später Erkrankungsbeginn der Verhaltensvariante der frontotemporalen Demenz (bvFTD) in unterschiedlichen kognitiven und verhaltensbezogenen Symptomen manifestiert. Es ist jedoch noch unbekannt, ob der Krankheitsverlauf in den verschiedenen Stadien der bvFTD eine unterschiedliche Dynamik aufweist, insbesondere, ob es Unterschiede in der Beteiligung assoziierter Hirnregionen sowie im Atrophieverlauf gibt.

Ziele: Das Wissen über unterschiedliche Krankheitsverläufe ist wichtig für die Planung möglicher Ergebnisse bei therapeutischen Versuchen.

Fragestellung: Es wurde untersucht, ob sich Personen mit frühem Beginn (early-onset-bvFTD, EO-bvFTD) signifikant von Personen mit spätem Beginn (late-onset-bvFTD, LO-bvFTD) der bvFTD in der Atrophie zu Beginn der Symptomatik bzw. in der Zunahme der Atrophie im Verlauf unterscheiden.

Methoden: Entsprechend den Ergebnissen einer hierarchischen Clusteranalyse wurden insgesamt N=81 Personen mit bvFTD in zwei Gruppen, eine Gruppe mit frühem Beginn (EO-bvFTD; N=43) und eine Gruppe mit spätem Beginn (LO-bvFTD; N=38), unterteilt. Strukturelle MRTs des Gehirns wurden bei Einschluss in die Studie und in Follow-up-Visiten von bis zu 2 Jahren durchgeführt. Volumetrische Daten der frontalen, temporalen und limbischen Areale sowie der Basalganglien wurden mit Hilfe von t-Tests im Hinblick auf Unterschiede bei der Atrophie zu Beginn (Baseline) und auf das Fortschreiten der Atrophie zwischen den beiden Gruppen analysiert.

Ergebnisse: Bei LO-bvFTD erwies sich die Atrophie im Hippocampus und in der Amygdala sowie im linken Gyrus temporalis superior und linken Gyrus cinguli bei der Baseline-Messung als größer als bei EO-bvFTD. Volumenänderungen der grauen Substanz nach einem Jahr waren hingegen bei EO-bvFTD in Bezug auf Insula, Striatum, Putamen, Hippocampus und Amygdala, den linken Gyrus cinguli sowie mehrere frontale und temporale Regionen ausgeprägter.

Schlussfolgerungen: EO-bvFTD zeigt im Vergleich zu LO-bvFTD ein stärkeres Fortschreiten der Atrophie in frontalen, temporalen und limbischen Regionen sowie in den Basalganglien, während beide Gruppen nur geringe (hier mit stärkerer Atrophie in der LO-bvFTD-Gruppe) Unterschiede in der Baseline-Atrophie aufwiesen.

W-364

Navigationstestung zur Differenzierung von Patienten mit Amyloid-positiver und Amyloid-negativer MCI

Denis Grabova^{1,2}, Cauchy Pradhan², Laura Marie Federspieler¹, Florian Schöberl¹, Andreas Zwergal^{1,2}

¹LMU Klinikum, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ²LMU Klinikum, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, München, Deutschland

Hintergrund: Störungen der räumlichen Orientierung gehören zu den ersten Symptomen bei Patienten mit Morbus Alzheimer. Im Rahmen der Alzheimer-Pathologie sind mit dem Hippocampus, dem retrosplenialen Kortex und dem posterioren parietalen Kortex integrale Strukturen des zerebralen Raumorientierungsnetzwerks früh betroffen. Navigationstests könnten daher besonders sensitiv bei der neuropsychologischen Früherkennung von Patienten mit einer Amyloidpathologie sein, was angesichts der aktuellen Entwicklung krankheitsmodifizierender Therapien zunehmend klinisch relevant wird.

Ziel: Das Ziel dieser Studie bestand daher darin, die Eignung eines etablierten Navigationstests in realer Umgebung sowie eines digital anwendbaren Tests zur mentalen Rotation und Wiedererkennung von Objekten (4 Mountains Test) zur Differenzierung von Patienten mit Amyloid-positiver leichter kognitiver Beeinträchtigung (A+ MCI) gegen Amyloid-negative (A-) MCI zu untersuchen und mit den in der klinischen Routine etablierten neuropsychologischen Testverfahren (CERAD-plus, ROCF) zu vergleichen.

Methoden: 22 Patienten mit A+ MCI, 21 Patienten mit A- MCI und 15 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 Post-hoc-Analyse der Navigationsleistung und der zurückgelegten Navigationstrajektorien ermöglichte. Außerdem absolvierten die Probanden Teile der CERAD-Batterie (Wortliste lernen, Trail-Making Test B, Verbale Flüssigkeit) sowie den 4 Mountains Test und den Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF).

Ergebnisse: Patienten mit MCI (A+ und A-) schnitten sowohl auf dem gesamten Navigationsparadigma als auch bei der Planung bisher unbekannter Routen signifikant schlechter ab als Ktr. A+ MCI Patienten fanden auch verglichen mit A- MCI im gesamten Navigationstest und auf bisher unbekannten Routen weniger Navigationsziele. Während Patienten mit A- MCI auf den bekannten Routen ähnliche Ergebnisse wie Ktr erzielten, fanden auch hier Patienten mit A+ MCI signifikant weniger Navigationsziele als Patienten mit A- MCI und Ktr. Auch im verzögerten Abruf der Wortliste und im ROCF erzielten A+ MCI Patienten schlechtere Ergebnisse als A- MCI Patienten. In linearen Regressionsanalysen hatte die Navigationsleistung im Vergleich zu den anderen neuropsychologischen Tests die höchste diagnostische Genauigkeit für die Unterscheidung von A+ und A- MCI (alle Routen: AUC 0.96, bekannte Routen: AUC 0.92, unbekannte Routen: AUC 0.97). Im Vergleich schnitt die CERAD-Testbatterie schlechter ab (verzögerter Wortabruf: AUC 0.74, verbale Flüssigkeit: AUC 0.70, Trail-Making B: AUC 0.62). Der 4 Mountains-Test war wenig trennscharf für die Unterscheidung A+/A- (AUC 0.69). Der ROCF war hingegen vergleichbar sensitiv und spezifisch wie das reale Navigationsparadigma (direkter Abruf: AUC 0.94, verzögerter Abruf: AUC 0.93).

Schlussfolgerungen: Navigationstests in realer Umgebung und der ROCF als etabliertes Testverfahren zum visuell-räumlichen Gedächtnis sind besser als die standardisierten psychometrischen Testverfahren von Gedächtnis und Wortflüssigkeit, um A+ MCI zu detektieren. Die Etablierung standardisierter und klinisch applikabler Raumorientierungstests in der neuropsychologischen Testung von Patienten mit MCI kann daher ein wichtiger Baustein sein, Patienten mit Alzheimer-Pathologie frühzeitig zu erkennen und so geeignete Patienten für krankheitsmodifizierende Therapien zu selektieren.

Verbesserung der Alltagsbewältigung und Lebensqualität durch Dual-task Aufgaben und Sport bei Demenz

Jan Brosius¹, Birgit Backes², Uschi Wihr², Matthias Maschke^{1,2}

¹Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Medizincampus Trier der Universitätsmedizin Mainz, Abteilung für Neurologie und Neuropsychologie, Trier, Deutschland; ²Demenz-Zentrum Trier e.V., Trier, Deutschland

Hintergrund: Studien wie das Finger-Trial (Rosenberg, et al., 2018) und die Studie von Hauer et al. (2012) zeigten positive Effekte von Bewegungsinterventionen auf die Kraft und kognitive Leistung bei Demenzerkrankten. Lamb et al. (2018) maßen zu der vorzustellenden Studie vergleichbare Endpunkte, wobei sich die Intervention auf Aerobic- und Krafttraining konzentrierte. Die vorliegende Arbeit legt den Fokus jedoch auf Dual-Task-Aufgaben, bei denen die Kombination aus einfachen Bewegungsübungen mit Gedächtnisaufgaben gefördert wird (Backes, Maschke, & Wihr, 2018).

Ziele: Ziel ist hier die Evaluation des Programms.

Fragestellung: Die vorliegende Studie untersucht den Effekt eines Bewegungsprogramms für Demenzerkrankte und deren gesunde Angehörige. Über einen Zeitraum von je sechs Monaten werden die Auswirkungen dieses Programms auf die Alltagsbewältigung, den Pflegeaufwand, die Lebensqualität, Stimmung und Gedächtnisleistung beurteilt.

Methoden: Die mögliche Fallzahl ergibt sich aus den tatsächlich am Programm Teilnehmenden. Dies sind maximal 35 Paare bestehend aus je einem Demenzerkrankten und dessen Angehörigem. Die Auswertung erfolgt deskriptiv und explorativ. Die Gruppen werden aufgeteilt in Demenzerkrankte und pflegende Angehörige, sowie neue Teilnehmende und Langzeiteilnehmende.

Es werden Demenzerkrankte und deren pflegende Angehörige hinsichtlich des longitudinalen Effekts der Bewegungsintervention auf folgende Variablen vor Beginn, nach 3 und nach 6 Monaten untersucht: a. Gedächtnisleistungen (CERAD-Plus-Testbatterie, nur Patienten), b. Alltagsbewältigung (Activity of Daily Living Inventory, nur Patienten), c. Lebensqualität (QOL-AD-Fragebogen und EQ-SD-SL-Fragebogen, Patienten und Angehörige), d. Stimmung (GDS: Die Geriatrische Depressionsskala, Patienten und Angehörige), e. Pflegeaufwand (Häusliche Pflegeskala (HPS), nur Angehörige), f. Klinischer Gesamteindruck (GCI-Skala: Clinical Global Impression, Patienten).

Die Veränderungen in diesen Variablen innerhalb der 6 Monate werden nicht zwischen den Gruppen, sondern longitudinal innerhalb der Gruppen verglichen. Es werden dabei nicht-parametrische Tests (Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest, Vorzeichentest) verwendet. Deskriptiv werden Mittelwerte und Standardabweichungen, sowie Median, Quartile, Minimum und Maximum bei quantitativen Variablen bestimmt - sowohl für Messwerte als auch deren Differenzen zwischen den Zeitpunkten. Für kategoriale Merkmale werden absolute und relative Häufigkeiten bestimmt. Änderungen werden mittels Kreuztabellen dargestellt und mittels McNemar-Test bzw. Bowker-Test bewertet.

Ergebnisse: Vorläufige Ergebnisse der ersten fünf Teilnehmendenpaare deuten darauf hin, dass sich eine Verbesserung in den gemessenen Bereichen zeigt. Insbesondere werden positive Effekte auf die Alltagsbewältigung und Lebensqualität beobachtet. Bei den fünf neu teilnehmenden Demenzerkrankten lag der Mittelwert im ADCS zu Beginn der Erhebung bei 52,60 Punkten (Standardabweichung 17,71 Punkte), der Punktezuwachs nach drei Monaten lag im Mittel bei 5,00 Punkten (Standardabweichung 2,92 Punkte) und nach sechs Monaten bei 13,80 Punkten (Standardabweichung 12,68 Punkte). Im QOL-AD verbesserte sich die empfundene Lebensqualität innerhalb der sechs Monate im Mittel von 31,60 Punkten (Standardabweichung 8,02 Punkte) um 5,60 Punkte (Standardabweichung 3,91 Punkte) bei den Patienten und von 36,20 Punkten (Standardabweichung 7,67 Punkte) um 1,00 Punkt bei den Angehörigen (Standardabweichung 3,00).

Schlussfolgerungen: Die vorläufigen Ergebnisse legen nahe, dass das Bewegungsprogramm positive Auswirkungen auf die Alltagssituation der Demenzerkrankten und ihrer Angehörigen haben kann. Allerdings ist die Studie noch nicht beendet und eine abschließende Beurteilung steht aus. Ebenso werden in der Folge weitere Untersuchungen notwendig sein, um Langzeiteffekte und den langfristigen Nutzen des Programms auch unter Hinzuziehen einer Kontrollgruppe zu verstehen.

W-432

Automatisierte Analyse von Spontansprache detektiert Erkrankungen des frontotemporale Demenz (FTD) Spektrums

Carolin Miklitz^{1,2}, Janik Raue³, Julia Volkening³, Anja Schneider^{1,2}, Delcode Study Group²

¹Klinik für Kognitive Störungen und Alterspsychiatrie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland; ³PeakProfiling GmbH, Berlin, Deutschland;

Hintergrund: Die Frontotemporale Demenz (FTD) ist eine seltene Gruppe neurodegenerativer Erkrankungen, die einen Verhaltenssubtyp (bvFTD) und die Sprachvarianten der primär progressiven Aphasie (PPA) umfasst. Die nicht-flüssige Variante der PPA (nfvPPA) und die semantische Variante (svPPA) sind Teil des FTD-Spektrums, während der logopenische Subtyp (lvPPA) aufgrund seiner molekularen Pathologie als Alzheimer-Variante gilt. Die FTD-Diagnose wird häufig verzögert gestellt und erfordert Expertenwissen, das oft nur in spezialisierten Zentren verfügbar ist.

Ziele: Ziel unserer Arbeit ist es, Patient*innen mit bvFTD und Subtypen der PPA durch eine computerbasierte Analyse der Spontansprache zu klassifizieren.

Fragestellung: Ist eine automatisierte Detektion von Patient*innen mit FTD anhand von Spontansprachaufnahmen möglich?

Welche akustischen und linguistischen Features eignen sich am besten zur Differenzierung zwischen bvFTD und gesunden Kontrollproband*innen (HC), zwischen PPA und HC und zwischen den Subtypen der PPA voneinander?

Methoden: Die Studie basiert auf Sprachaufzeichnungen von 159 deutschsprachigen Teilnehmenden aus der multizentrischen DESCRIBE-FTD-Kohorte und der zugehörigen DANCER-FTD Kohorte mit HC. Die klinische Diagnosestellung der bvFTD und der PPA-Subtypen erfolgte gemäß der Rascovsky bzw. Gordon-Tempini Kriterien.

Die Spontansprache wurde in einem standardisierten, amnestischen Interview mit drei Fragen zu Beruf, Familie und Freizeitaktivitäten aufgezeichnet und anonymisiert. Es wurden 55 HC, 39 bvFTD, 24 lvPPA, 15 svPPA und 26 nfvPPA Proband*innen eingeschlossen.

Nach Noise-Reduktion und Schneiden der Aufnahmen in zusammenhängende Sprachausschnitte (Takes) wurden akustische Features (z. B. Tempogram, Chromogram, Melspectrogram, Pausen) sowie auf Basis einer automatisierten Transkription (Vosk) textuelle Features, wie Verteilung von Wortklassen (*Stanza*), Worthäufigkeit (*wordfreq*) und semantische Informationen (*fasttext*) extrahiert.

Zur Klassifikation wurde ein 5-fach kreuz-validierender Ansatz gewählt, bei dem jeweils 83% der Daten zum Training und 17% zum Testen des Modells genutzt wurden. Innerhalb dieses Kreuzvalidierungs-Schemas wurden Pipelines, bestehend aus verschiedenen Feature Selektions- und Reduktionsverfahren, wie *Principal Component Analysis* und *k-best*, sowie verschiedene Machine-Learning Algorithmen (*Logistic regression*, *Nearest Neighbor*, *Naive Bayes*, *Support Vector Machine*, *XG-Boost* und *Feedforward Neural Networks*), getestet.

Die statistische Auswertung der klinischen und neuropsychologischen Daten erfolgte in Python und R.

Ergebnisse: Die automatisierte Sprachanalyse diskriminierte mit AUCs von 0.91-0.97 zwischen den PPA Subtypen und HC und mit einer AUC von 0.88 zwischen bvFTD und HC. Die Diskriminierung der PPA Subtypen voneinander gelang mit AUCs zwischen 0.86 und 0.93. Textuelle Features wurden zur Unterscheidung zwischen nfvPPA und HC, svPPA sowie lvPPA genutzt, in allen sonstigen Modellen zeigten akustische Features die beste Performance.

Schlussfolgerungen: Eine Detektion von Patient*innen FTD mittels automatisierter Analyse von Spontansprache ist möglich. Dies gilt insbesondere auch für die bvFTD, bei der Sprach- und Sprechstörungen nicht zu den klinischen Hauptmerkmalen gehören.

Die computergestützte Sprachanalyse hat das Potenzial, zukünftig als digitaler Biomarker den Diagnoseprozess zu objektivieren und eine Diagnosestellung auch außerhalb von spezialisierten Zentren zu ermöglichen.

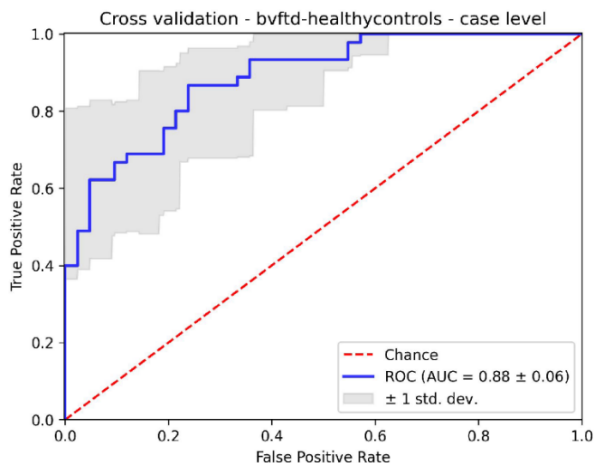


Abb. 1: Klassifizierung von bvFTD vs. HC Die Klassifikation basiert auf einem Gradienten Boosting -Algorithmus (XGBoost Linear). Die Selektion von akustischen Features zeigte die beste Diskriminierung (AUC 0.88 $\pm$ 0.06). Die top 10 Features entstammten den Bereichen Spektrogramm (Constant Q-Transform's (CQT)-Spektrogramm) sowie Frequenzspektrum (Mel-Frequenz-Cepstrum-Koeffizienten (MFCC))

W-436

Determinanten struktureller Hirnalterung und körperlich-geistiger Leistungsfähigkeit im Alter

Moritz Andreas Link¹, Marvin Petersen¹, Carola Mayer¹, Felix Leonard Nägele¹, Maximilian Schell¹, David Leander Rimmel¹, Simone Kühn², Jürgen Gallinat², Raphael Twerenbold³, Götz Thomalla¹, Bastian Cheng¹

¹Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Neurologie, Hamburg, Deutschland; ²Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Psychiatrie, Hamburg, Deutschland; ³Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Kardiologie, Hamburg, Deutschland

Hintergrund und Ziele: Vaskuläre Hirnschädigungen infolge zerebraler Kleingefäßerkrankung führt zu fortschreitenden strukturellen, metabolischen und funktionellen Veränderungen des Gehirns. Diese begünstigen eine beschleunigte Hirnalterung und eine Abnahme kognitiver und körperlicher Leistungsfähigkeit im Alter. In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Assoziation zwischen strukturellen Parametern der Hirnintegrität, körperlicher und kognitiver Leistungsfähigkeit in zwei unabhängigen, populationsbasierten Kohorten.

Methoden: Wir analysierten klinische und bildgebende Hirn-MRT Daten aus der UK Biobank (N=38.082) und der Hamburg City Health Study (N=2.497). Die Erfassung motorischer und kognitiver Leistungsprofile erfolgte mittels studienspezifischer, multidimensionaler Testbatterien. Die Charakterisierung struktureller Hirnparenchymveränderungen erfolgte anhand etablierter MRT-Parameter wie White Matter Hyperintensities (WMH), Peak Width Of Skeletonized Mean Diffusivity (PSMD) und relative brain age (RBA). Mittels Partial Least Squares Correlation (PLS), ein doppel-multivariates Analyseverfahren, erfolgte die Untersuchung der Assoziation von struktureller Hirnintegrität und körperlicher sowie kognitiver Leistungsfähigkeit. Über eine Mediationsanalyse analysierten wir die Interaktion zwischen vaskulären Risikofaktoren, struktureller Hirnintegrität und körperlich-kognitiver Leistungsfähigkeit.

Ergebnisse: PLS identifizierte eine signifikante latente Variable, die 94.7 % der gemeinsamen Varianz erklärt (Abb. 1a). Die Kovarianzprofile veranschaulichen, dass eine verminderte motorische und kognitive Leistung (Abb. 1b) signifikant mit erhöhten WMH-, PSMD- und RBA-Werten assoziiert ist (Abb. 1c). Individuelle PLS-Scores, welche den Ausprägungsgrad des jeweiligen Kovarianzprofils illustrieren, korrelierten positiv mit dem Vorhandensein erhöhter vaskulärer Risikofaktoren. Eine Mediationsanalyse untermauerte weiter, dass vaskuläre Risikofaktoren strukturelle Hirnveränderungen begünstigen und diese wiederum den Effekt auf eine verminderte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit medieren.

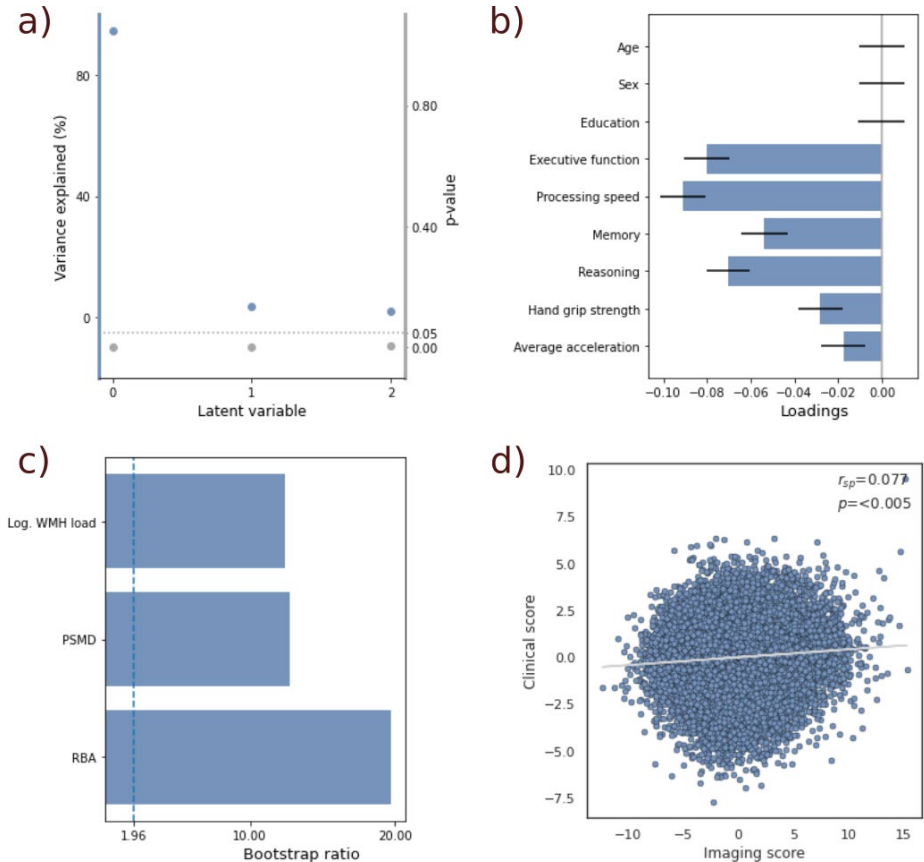


Abb 1. PLS Ergebnisse UK Biobank: a) Überblick über detektierte latente Variablen mit der ersten latenten Variable, welche 94.7% der beobachteten Varianz erklärt. b) Klinisches Kovarianzprofil mit Loadings für motorische und kognitive Variablen. Fehlerbalken markieren das 95% Konfidenzintervall, welches per bootstrap resampling berechnet wurde. c) Kovarianzprofil der imaging Variablen illustriert als Bootstrap ratios. Die vertikal gestrichelte Linie veranschaulicht das Signifikanzniveau (bootstrap ratio > 1.96). d) Zusammenhang individueller PLS Scores, welche den individuellen Ausprägungsgrad des zugehörigen Kovarianzprofils repräsentieren. Abkürzungen: r_{sp} – Spearman Korrelationskoeffizient, RBA – relative brain age, Log. WMH load – logarithmierte white matter hyperintensity load, PSMD – Peak Width of Skeletonized Mean Diffusivity.

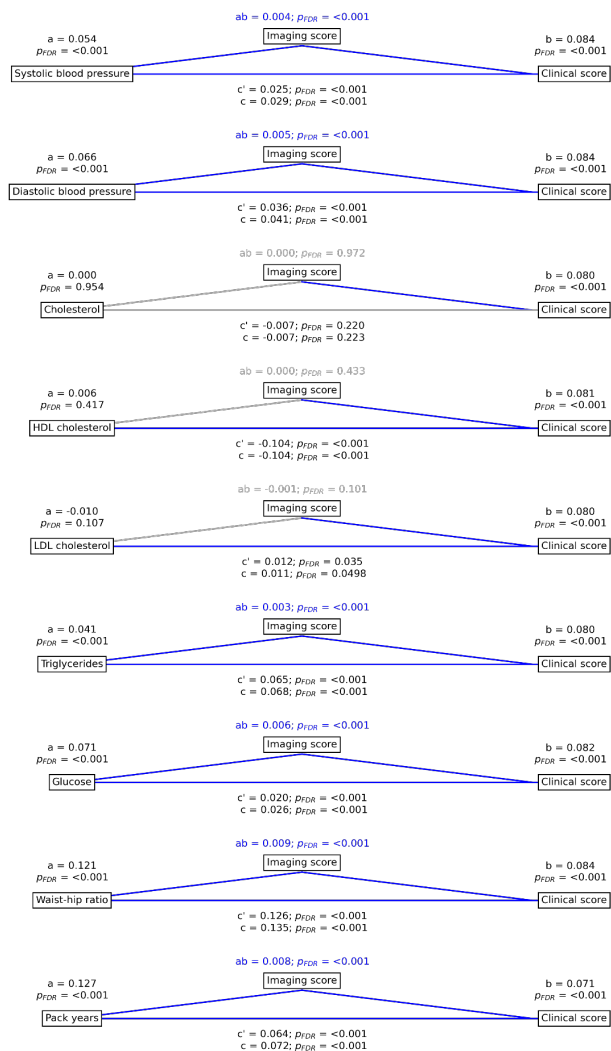


Abb 2. Mediationsanalyse UK Biobank: Mediationseffekt individueller imaging scores auf den Zusammenhang zwischen vaskulären Risikofaktoren und individuellen clinical scores. Pfadplots illustrieren standardisierte Effekte und p-values: (a) vaskulärer Risikofaktor und individueller imaging score, (b) individueller imaging score und clinical score, (ab) indirekter Effekt (c') direkter Effekt und (c) totaler Effekt. Signifikante Zusammenhänge sind blau markiert; nicht signifikante Zusammenhänge sind grau markiert. Im Falle eines indirekten, signifikanten Zusammenhangs ist der Text für ab blau markiert.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse illustrieren eine monodimensionale Beziehung zwischen vaskulären strukturellen Hirnparenchymveränderungen und körperlich-kognitiver Leistungsfähigkeit. Sie unterstreichen die Schlüsselrolle struktureller Hirngesundheit für körperliche und geistige Unabhängigkeit im Alter und die Wichtigkeit vaskulärer Primärprävention.

W-463

Metabolic MR Imaging in Mild Cognitive Impairment in Late-life Depression in Distinction to Alzheimer's Pathology

Alexa Haeger¹, Hanna Simmler¹, Sandro Romanzetti¹, Mikhail Zvyagintsev², Jörg B. Schulz¹, Thomas Frodl², Kathrin Reetz¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Aachen, Deutschland

Background: Late-life depression is a significant risk factor for Alzheimer's disease (AD). Concurrently, mild cognitive impairment (MCI) can manifest in late-life depression as well as in the prodromal phase of AD, posing a challenge for clinicians in accurately diagnosing and differentiating between a mimicking condition and an actual neurodegenerative disease.

Objectives: To understand the pathophysiological processes on a cellular and metabolic level that underlie late-life-depression with MCI and its differentiation to potential neurodegeneration via 3 Tesla metabolic Sodium (²³Na) magnetic resonance imaging (MRI).

Question: Do patients with MCI due to late-life-depression in the absence of cerebrospinal fluid pathology of AD have distinctive metabolic cerebral changes compared with patients with AD pathology and elderly controls?

Methods: 39 subjects were examined via structural high-resolution T1-imaging and a ²³Na-MRI FLORET sequence, as well as neuropsychological and neuropsychiatric assessments: 14 patients diagnosed with AD according to NIA-AA criteria (mean age 64.7±9.2 years; mean MoCA 18.1±6.5; mean HADS 8.3±6.1), 8 patients with MCI diagnosed with late-life depression (mean age 66±3.4 years; mean MoCA 24.8±3.2; mean HADS 16.6 ±10.4) and 17 elderly control subjects (mean age 60.7±7.7 years; mean MoCA 27.1±1.8; mean HADS 5.3±6.2). Volumetric and cortical thickness information were extracted from the Hammersmith segmentation atlas from the anatomical images with a focus on brain regions affected in neurodegeneration in ANTs. Partial-volume-corrected and reconstructed sodium MR-images were calibrated and coregistered to the anatomical images (Figure 1A), allowing for the extraction of quantitative and normalized Tissue sodium concentration (TSC) (Haeger et al., 2022; Neuroimage Clinical). Group comparisons were conducted using the Wilcoxon Rank-Sum Test.

Results: In most examined brain regions, we observed an increase in TSC in AD compared to the control group (see Figure 1B). Interestingly, subjects affected by MCI due to depression revealed increases in normalized TSC in the parahippocampus ($p = 0.039$, $zval = 2.1$), the anterior and posterior cingulate ($p = 0.029$; $zval = 2.2$; $p = 0.011$, $zval = 2.5$) and the insula ($p = 0.025$, $zval = 2.2$), differentiating them from the control subjects. In contrast, structural volumetric differences between the control and the MCI due to depression group were only observed in the superior parietal gyrus ($p = 0.044$, $zval = 2.0$) and superior temporal gyrus for cortical thickness ($p = 0.039$, $zval = 2.1$), pointing to a valuable additional contribution from metabolic imaging.

Conclusions: In this pilot study, we show that there is evidence for possible metabolic changes in MCI due to late-life depression that occur in subregions of the temporal lobe and the anterior and posterior cingulate, regions previously associated with affective disorders and emotion regulation. The identification of affected regions in MCI due to depression could support understanding the pathway from late-life depression to neurodegeneration. Larger sample sizes in association with clinical parameters and additional multimodal imaging approaches are required prospectively.

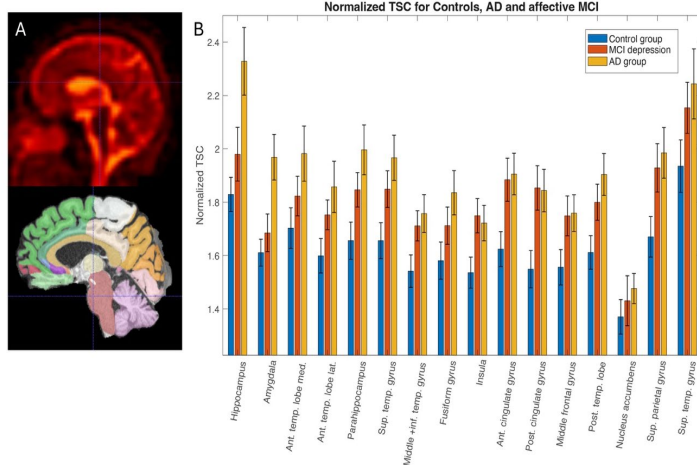


Figure 1A) Exemplary 23Na-MRI image (above) and anatomical segmented image (below). 1B) Mean normalized TSC (normalized to brainstem TSC) for different brain regions for control group, MCI due to depression and AD group with SEM errorbar.

W-466

Charakterisierung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion im Kontext genetischer Frontotemporaler Demenz (FTD): ein In-vitro-Modell mit humanen induzierten pluripotenten Stammzellen

Johanna Aschauer^{1,2}, Annemarie Thäle^{1,2}, Thomas Hollemann², Matthias Jung², Michelle Grimm^{1,2}, Bernadette Harwardt², Hendrik Schlüter², Maira Tariq², Sohana Khan², Chaudhry Luqman Abid³, Henning Großkopf¹, Dietmar Schlote⁴, Markus Otto¹

¹Universitätsmedizin Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland;

²Universitätsmedizin Halle (Saale), Institut für Physiologische Chemie, Halle (Saale), Deutschland; ³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ⁴Universitätsmedizin Halle (Saale), Institut für Humangenetik, Halle (Saale), Deutschland

Hintergrund: Demenzen zählen zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen im Alter und belasten aufgrund ihrer mit dem demographischen Wandel steigenden Prävalenz unsere Gesellschaft und das Gesundheitssystem zunehmend. Besonders präsenile Demenzerkrankungen, wie die neurodegenerative Erkrankung „Frontotemporale Demenz“ (FTD) stellen aufgrund ihres frühen Erkrankungsalters und rapiden progressiven Verlaufs eine enorme Belastung für die Betroffenen dar. Eine veränderte Integrität und Funktionalität der Blut-Hirn-Schranke (BBB) ist ein gemeinsames Kriterium vieler altersassoziierter neurodegenerativer Erkrankungen. Störungen der BBB wurden auch für die FTD nachgewiesen. Zudem ist bekannt, dass genetische Mutationen im Progranulin-Gen (GRN) mit der Entwicklung einer FTD assoziiert sind. Obwohl sich zahlreiche Forschungsgruppen mit der Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen auseinandersetzen, bleiben diese dennoch ätiologisch bislang weitestgehend ungeklärt.

Ziele: Mit einer Charakterisierung der BBB im In-vitro-Krankheitsmodell soll gezeigt werden, dass diese eine entscheidende Rolle in der Krankheitsentstehung der FTD spielt.

Fragestellung: Hierfür gilt es zu überprüfen, ob die mutationstragenden Zellen im FTD-Modell eine veränderte Genexpression potentieller Biomarker-Proteine aufweisen und Rückschlüsse auf die Alteration nachgeschalteter Signalwege zu ziehen.

Methoden: Zu diesem Zweck wurde ein In-vitro-Modell der BBB verwendet, welches auf humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (hiPSCs) basiert. In dem Projekt wurden neu etablierte hiPSCs einer krankheitsverursachenden GRN-Mutation verwendet.

Als Kontrollen dienten alters-, geschlechts- und ethnisch gematchte hiPSCs von gesunden Spendern.

Die hiPSCs wurden zu BBB-spezifischen Kapillarendothelzellen (BCECs) differenziert. Die Reife der ausdifferenzierten BCECs wurde via Genexpressionsanalysen und Immunfluoreszenzdarstellung der Lokalisation charakteristischer Barriereproteine als Reifemarker nachgewiesen. Mittels Durchflusszytometrie wurde die Reinheit der BCECs überprüft. Zur Bewertung der funktionellen Barriere wurden der transendotheliale elektrische Widerstand (TEER) und ein Transport-Assay mit Natriumfluorescein durchgeführt. Im Hinblick auf die Widerstandsfähigkeit der BCECs gegenüber mechanischer Belastung wurde die Adhäsions- und Migrationsfähigkeit der Zellen untersucht.

Nach Abschluss der Charakterisierung des FTD-Modells wurden die BCECs einer Proteomanalyse zugeführt.

Ergebnisse: Die vollständig ausdifferenzierten BCECs zeigten eine kopfsteinartige Endothelmorphologie. Die erhaltenen morphologisch homogenen Zellkulturen ließen bereits auf eine hohe Reinheit an BCECs schließen. Dies konnte durch eine durchflusszytometrische Analyse bestätigt werden. Die mittels Immunfluoreszenz durchgeführte Prüfung des Reifegrades der Zellen zeigte eine Lokalisation der Barriereproteine in typischer retikulärer Struktur.

Die reifen Endothelzellen des Blut-Hirn-Schranken-Modells bilden ein *Monolayer*, dessen Stabilität und Barrierefunktion über funktionelle Analysen in den gesunden und in den FTD-Modellen (TEER >300 Ωcm^2) bestätigt werden konnte. Der parazelluläre Transport, gemessen am Permeabilitätskoeffizienten von Natriumfluorescein ($\text{PC}_{\text{NaF}} < 1,5 \mu\text{m}/\text{min}$), wurde aufgrund der Barrierefunktion der BCECs verhindert. Um die Widerstandsfähigkeit kranker BCECs gegenüber mechanischen Einflüssen besser zu verstehen, wurden Zelladhäsion und -migration der mutationstragenden BCECs mit den gesunden *Matched Controls* in einer Pilotstudie miteinander verglichen. Die Quantifizierung der Zelladhäsion erfolgte über elektrische Zellsubstrat-Impedanzmessung mit dem ECIS System, die Migrationsfähigkeit der Zellen wurde im Rahmen eines *Wound-healing assays* quantitativ und morphologisch per Immunfluoreszenzmikroskopie analysiert. Mittels Massenspektrometrie konnten in den mutationstragenden BCECs verschiedene Proteine mit gegenüber den gesunden Zellen veränderter Genexpression identifiziert werden.

Schlussfolgerungen: Im Rahmen des vorliegenden Projektes wurde ein FTD-BBB In-vitro-Modell etabliert, welches sich für eine Biomarker-Studie mittels Proteomanalyse eignet. Langfristig kann dies dazu beitragen, die Ätiologie der FTD weiter zu klären und somit Strategien für eine mögliche Frühdiagnostik und zielgerichteter Therapien der bislang nur symptomatisch behandelbaren FTD entwickeln zu können.

Detecting Alzheimer's disease through language processing-derived digital biomarkers and deep learning as a precursor to monitoring treatment response

Ali Riza Günes¹, Daniel Wiechmann^{2,3}, Elma Kerz³, Yu Qiao³, Martin Köhne¹, Ulrich Sprick¹

¹Alexius/ Josef Krankenhaus, Department Forschung und Entwicklung, Neurostimulationszentrum, Neuss, Deutschland;

²University of Amsterdam, Institute for Logic, Language & Computation, Amsterdam, Netherlands; ³Exaia Technologies, Amsterdam, Netherlands

Background: Digital biomarkers extracted from verbal behavior are increasingly recognized in research on neurodegenerative diseases for their utility in diagnosing, monitoring disease progression, and evaluating treatment response. These digital biomarker-driven approaches hold significant promise for advancing precision medicine. The present study forms an integral component of an ongoing research project focused on leveraging natural language processing(NP)-derived digital biomarkers alongside deep neural networks to assess the therapeutic effects of transcranial pulse stimulation on Alzheimer's disease (AD).

Objectives: This study aims to present the first foundational work focused on evaluating the capacity of deep neural networks trained on NP-derived digital biomarkers extracted to automatically distinguish individuals diagnosed with AD from cognitively healthy controls (HC). A more general aim is to advance the development of AI-based predictive models for the German language, addressing a notable gap compared to the extensive research conducted in English.

Methods: Speech data were collected from 20 AD patients (mean age: 73.8 years) and 8 HC participants (mean age: 78.3 years) following speech elicitation protocols endorsed by the international research community. AD patients underwent assessment using the German S3-guideline "Demenzer". To address the scarcity of speech data, we employed a synthetic data generation approach to construct the training dataset, preserving the available authentic data for evaluation while ensuring robust training on an adequately sized dataset. An automatic speech recognition system was implemented to transcribe participant speech into textual data. This approach yielded datasets of comparable size, comprising 62,675 words for the AD group and 62,143 words for the HC group. A comprehensive set of 101 natural language processing NP-derived digital biomarkers were extracted, capturing the multidimensional nature of language. These features include measures of grammatical complexity, vocabulary diversity, sophistication and many others. Instead of representing measurement values of digital biomarkers using aggregate statistics, we move beyond and harness the sliding-window technique to compute a sequence of measurements that capture the temporal nature of language productions. These distributions are then fed into a bidirectional long short-term memory deep neural network, which is capable of leveraging temporal information to make accurate predictions.

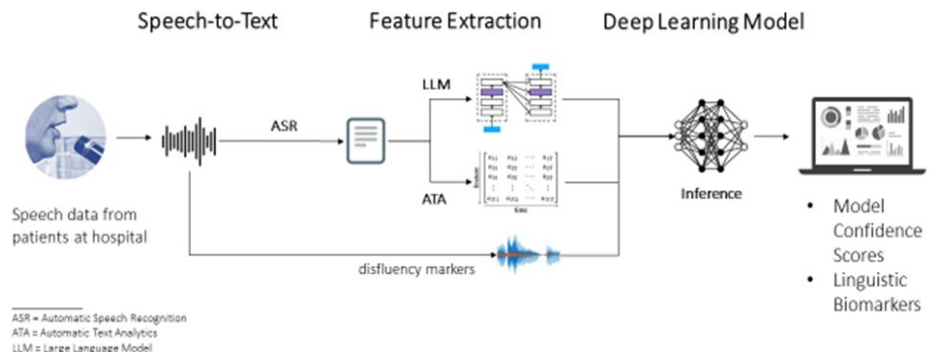


Abb. 1: AI-based predictive modelling

Results: Four performance metrics were utilized to evaluate the efficacy of our proposed model: accuracy, precision, recall, and F1-Score. The model demonstrated an accuracy of 80.77%, reflecting the proportion of correct identifications relative to the total predictions. The recall metric attained a value of 100%, indicating the model's capability to accurately identify all instances of AD. Precision, representing the ratio of true positive predictions to all positive forecasts, was measured at 78.26%. The F1-Score, the harmonic mean of precision and recall, yielded a value of 87.80%, underscoring the model's robust performance in AD detection.

Conclusions: The work presented here showcases the potential of deep neural networks trained on NP-derived digital biomarkers to accurately distinguish AD patients from cognitively healthy controls, marking a significant step towards AI-driven precision medicine in German-language research.

W-617

Multimodal Neuroimaging for Tracking the Effects of a Physical Activity Intervention on Alzheimer's Disease

Alexa Haeger¹, Christian Hohenfeld¹, Sandro Romanzetti¹, Shari David¹, Axel Kilders², Frank Hildebrand³, Jörg B. Schulz¹, Kathrin Reetz¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Uniklinik RWTH Aachen, Abteilung für Physiotherapie, Aachen, Deutschland; ³Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Aachen, Deutschland

Background: Physical exercise can be helpful as a preventive factor and non-pharmacological treatment option in Alzheimer's disease (AD). However, results on the impact of exercise and fitness on different aspects of the disease are often lacking.

Objectives: To examine the effect of a 6-month physical activity intervention study on AD pathology.

Question: Can specific brain imaging methods support the tracking of intervention effects?

Methods: Dementia-MOVE (Multi-Objective Validation of Exercise) is a pilot trial, including 46 patients (Age: 70.2 ± 7.0 years; 17 women; MoCA: 18.9 ± 4.7) diagnosed with Alzheimer's disease, who are randomized to either an intervention with a 6-months-supervised sports program or a control condition with psychoeducational lectures at the RWTH Aachen University Hospital. Participants received a multimodal assessment program including multimodal neuroimaging under 3 Tesla MRI conditions, neuropsychological assessments, blood examinations, quality-of-life assessments, sleep and various fitness assessments (study protocol: Haeger *et al.*, Alzheimers's & Dementia TRCI, 2020).

Closeness	Region	parameter	t-value	p-value	pd	rope	bf
	Frontal Lobe: Medial Orbital Gyrus R	d_vo2max	3.39	0.002	1.00	0.25	9.51
	Temporal Lobe: Superior Temporal Gyrus Anterior Part R	d_vo2max	3.55	0.001	1.00	0.23	13.75
Katz Centrality	Cerebellum L	d_vo2max	-3.70	0.001	1.00	1.60	26.74
	Temporal Lobe: Superior Temporal Gyrus Anterior Part R	d_vo2max	3.49	0.001	1.00	0.48	13.78
Hubness	Temporal Lobe: Superior Temporal Gyrus Anterior Part R	d_vo2max	3.58	0.001	1.00	0.00	15.04
Transitivity	Frontal Lobe: Medial Orbital Gyrus R	d_vo2max	2.58	0.014	0.99	0.16	1.49
Degree	Temporal Lobe: Superior Temporal Gyrus Anterior Part R	d_vo2max	3.68	0.001	1.00	0.00	17.59

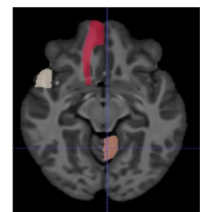


Figure 1. Regional results with the parameter fitness changes during the intervention (DVo2max) as predictor of the linear model for functional connectome changes including closeness, Katz centrality, Hubness, Transitivity and Degree. P- and t-values from the frequentist linear model are illustrated, pd as p-direction for measure of effect existence, rope: percent of values in the region of practical equivalence, bf: bayes factors. On the right masks from the hammsmith atlas for medial orbital gyrus, superior temporal gyrus (anterior part) and cerebellum, showing the highest evidence.

Results: In the intervention group, changes in cardiorespiratory fitness, indicated by $\Delta\text{VO}_2\text{max}$, were positively associated with changes in the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores, executive function scores, and volumes of the temporal lobe. Permutation analyses of group comparisons at the whole-brain level indicated trend effects in the frontal lobe.

In functional MRI (fMRI) using resting state and graph theory in a subgroup ($n = 20$ subjects), we observed that $\Delta\text{VO}_2\text{max}$ predicts changes in network properties such as degree, betweenness, triangles, transitivity, hubness, closeness, and Katz centrality with main effects of $\Delta\text{VO}_2\text{max}$ on connectome changes in the right superior temporal gyrus, the right medial orbital gyrus of the frontal lobe and the left cerebellum (Figure 1).

Metabolic MRI, including ^{23}Na -MRI and ^{31}P -MRS, suggests potential associations between VO_2max and/or group attribution and changes in brain sodium concentrations/cerebral metabolites.

Conclusions: We demonstrate that cardiorespiratory fitness and physical activity, assessed during a physical activity intervention, can influence various aspects of Alzheimer's disease. Different imaging modalities can here elucidate the multifaceted impacts of physical activity on brain structure, function, and metabolism.

W-626

Neurologische und neuropsychologische Untersuchung bei Patienten mit Normaldruckhydrozephalus

Sabrina Mareen Wölfel¹, Catherine Widmann¹, Ullrich Wüllner¹, Pawel Tacik¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Parkinson, Schlaf- und Bewegungsstörungen, Bonn, Deutschland

Hintergrund: Der Normaldruckhydrozephalus (NPH) ist eine häufige, progrediente Erkrankung im Alter, deren Ätiopathogenese noch unzureichend verstanden ist. Klinisch zeichnet sich das Krankheitsbild durch eine Trias (Hakim-Trias) aus Gangstörung, kognitiver Beeinträchtigung (6% aller Demenzfälle) und Urininkontinenz aus.

Diagnostisch wird ein Liquorablassversuch durchgeführt, im Rahmen dessen meistens 30-40 ml Liquor abgelassen wird. Der Effekt auf die Gang- und kognitive Störung wird mithilfe standardisierter kognitiver Tests und Ganganalysen gemessen, die vor und nach der Punktion durchgeführt werden.

Ziele: Validierung der neurologischen und neuropsychologischen Untersuchung im Rahmen einer diagnostischen NPH-Abklärung.

Fragestellung: Ist eine Verbesserung der kognitiven und der Gangstörung unmittelbar nach der Lumbalpunktion nachweisbar?

Methoden: Retrospektive Analyse der Krankenakten von 19 Patienten, die im Zeitraum von 2019 bis 2023 unter dem Verdacht auf einen NPH am Universitätsklinikum Bonn diagnostisch abgeklärt wurden. Die Abklärung umfasste: Anamneseerhebung, cMRT, Lumbalpunktion (LP) mit Liquorablassversuch und Bestimmung Neurodegenerationsassoziierter Proteine (A β 1-40, A β 1-42, Gesamt-Tau, pTau181, A β 1-42/A β 1-40), neurologische und neuropsychologische Untersuchung (10-meter walking test (10 MWT), timed up and go (TUG), Mini-Mental-Status-Test (MMSE), Trail Making Tests A und B (TMT-A und -B), Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition (WAIS-IV); vor sowie 2 und 24h nach Lumbalpunktion). Für statistische Zwecke wurde der T-Test verwendet (statistische Signifikanz $p < 0,05$).

Ergebnisse: Analysiert wurden die Daten von 5 Frauen und 14 Männern; das Durchschnittsalter betrug 76 Jahre (63- 88 Jahre) und die Erkrankungsdauer 39,7 Monate (10 - 120 Monate). Die Hakim-Trias bestand bei 13 Patienten nachgewiesen, 4 Patienten hatten keine Urininkontinenz, 1 Patient keine Gangstörung und ein weiterer Patient keine kognitiven Störungen. MRTs wiesen bei 15 Patienten einen Corpus-callosum-Winkel $< 90^\circ$ auf, 18 Patienten hatten erweiterte Sulci über der lateralen Konvexität und 13 Patienten ein abgeflachtes Windungsrelief über der Mantelkante. Die Durchschnittsmenge beim Liquorablassversuch betrug 37,6 ml (35 ml – 40ml). Zwei Patienten zeigten ein Alzheimer-Liquorprofil nach NIA-AA-Kriterien. Die Durchschnittswerte bei 10-MWT und MMSE waren wie folgt:

10-MWT: vor LP 9,2s (4-33s), 2h nach LP 7,4s (4,6 -15s) und 24h nach LP 7,7s (4-30s) ($p < 0,0009$)

MMST: vor LP (24,2s (10- 29s), 2h nach LP 26s (17- 30s), 24h nach LP 26,4s (15-30s) ($p < 0,08$)

Schlussfolgerungen: Anhand der vorläufigen Ergebnisse:

1. Der NPH kommt im Alter vor und betrifft häufiger Männer als Frauen.
2. Der Effekt des Liquorablassversuchs auf die Gangstörung ist statistisch signifikant während eine Verbesserung der kognitiven Funktionsstörungen nicht unmittelbar nach der Lumbalpunktion nachweisbar war.

W-26

Die Rolle der Lumbalpunktion als Diagnostikmethode im Rahmen der Abklärung von Polyneuropathien

Ibbram Adel¹, Anastasios Chatzikonstantinou^{2,3}

¹Caritasklinikum, St.Theresia, Neurologie, Saarbrücken, Deutschland; ²Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg, Neurologie, Mannheim, Deutschland; ³Kliniken Schmieder, Allensbach, Akutneurologie und Frührehabilitation, Allensbach, Deutschland

Hintergrund: Die Polyneuropathie (PNP) ist eine generalisierte Schädigung mehrerer Nerven des peripheren Nervensystems. Die Ursachen sind vielfältig. Die ätiologische Klassifikation der PNP beinhaltet hereditäre und erworbene Formen. Die neurophysiologische Klassifikation bezieht sich auf den Faserntyp (sensorisch, motorisch und sensomotorisch) und den Schädigungstyp (axonal, demyelinisierend oder gemischt). Die therapeutischen Aspekte beinhalten die Behandlung der Ursache und die Linderung der Symptome. Die Lumbalpunktion ist eine wichtige Untersuchungsmethode in der Neurologie, ihre Rolle bei der Ursachenabklärung von PNP ist aber eher marginal und relativ wenig untersucht. In gewissen Situationen, in denen die PNP-Ursache trotz der übrigen Abklärung unklar bleibt, kann sie aber einen gewissen Stellenwert haben.

Ziele: Ziel der vorliegenden Arbeit war eine retrospektive Analyse der Liquorbefunde von verschiedenen PNP-Patienten. Dabei lag ein besonderes Augenmerk auf der Wertigkeit der Lumbalpunktion im Hinblick auf die Ursachenabklärung der PNP.

Fragestellung: Führt die Lumbalpunktion tatsächlich zur Ursachenabklärung und welche Ursachen können mit deren Hilfe ausgeschlossen werden?

Methoden: Die insgesamt 100 Personen (67 Männer und 33 Frauen) umfassende Patientenpopulation erhielt im Zeitraum zwischen 2016 und 2018 eine Lumbalpunktion im Rahmen einer Ursachenabklärung einer PNP in der Klinik für Neurologie im Caritasklinikum Saarbrücken. Patienten mit Guillain-Barré-Syndrom und Meningoenzephalitis wurden ausgeschlossen.

Die Hauptkriterien unserer Patienten waren die Diagnose einer PNP und die Ursachenabklärung mittels einer Durchführung von Neurographien sowie Laboruntersuchungen inklusive einer Lumbalpunktion. Die analysierten Liquorparameter beinhalteten Zellzahl, Albumin, Glukose, Laktat und Reiberschema.

Ergebnisse: Die Ursache der PNP war bei 43% der Patienten ungeklärt, sonst war Diabetes mellitus 34% die häufigste klare Ursache. Andere PNP-Ursachen der Studie beinhalteten die chronisch-entzündliche demyelinisierende PNP, Vitaminmangel, alkoholtoxisch, Paraproteinämie, Paraneoplasie, Critical-illness-PNP und Small-fiber-PNP. Bei 67% der Patienten war die PNP axonal und bei 87% sensomotorisch. Die Liquorparameter wurden im Verhältnis zu den verschiedenen Faser- und Schädigungsarten untersucht, hier wurde keine statistische signifikante Erhöhung nachgewiesen. Statistisch signifikant waren die Glukoseerhöhung ($p=0,013$) bei der diabetischen PNP und die Laktaterhöhung ($p=0,044$) bei PNP unklarer Ursache.

Schlussfolgerungen: Insgesamt führte die Lumbalpunktion in unserer Studie nicht direkt zur Ursachenabklärung der PNP. Eine Rolle spielt sie zwar beim Ausschluss einiger infektiösen oder entzündlichen Ursachen, ansonsten erscheinen aber die Liquorparameter bezüglich der Ursachenabklärung generell nicht spezifisch oder wegweisend.

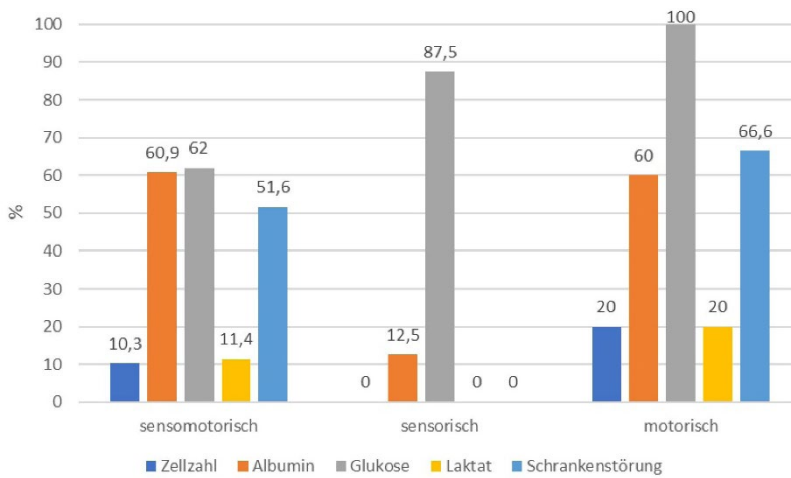


Figure 1. Pathologische Liquorparameter nach Faserart.

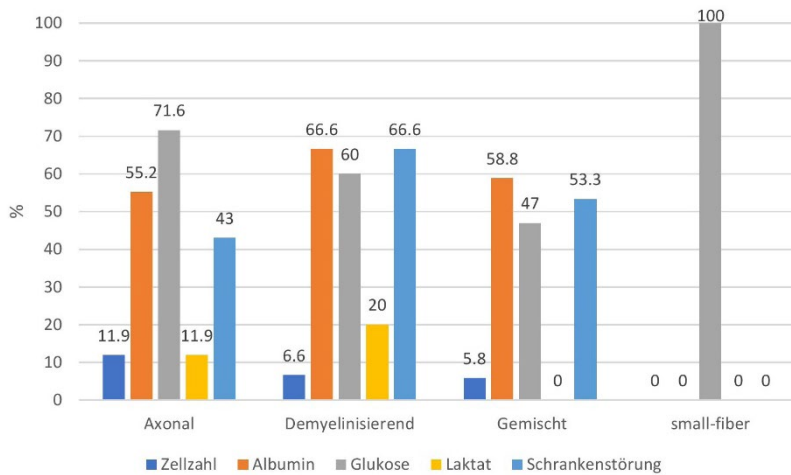


Figure 2. Pathologische Liquorparameter nach Schädigungsart.

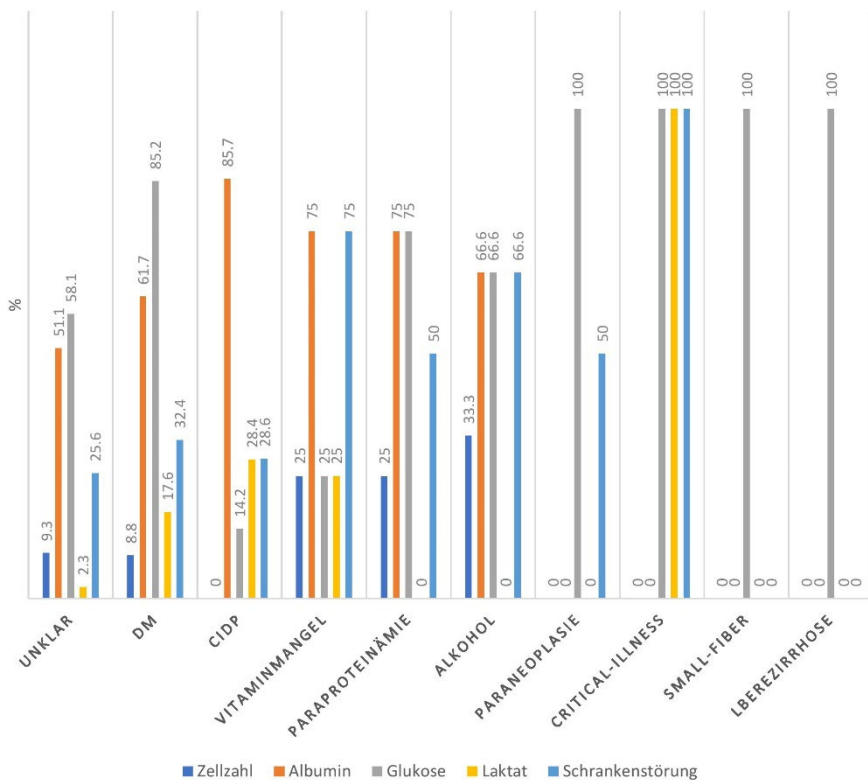


Figure 3. Pathologische Liquorparameter nach Ursachen.

W-34

C5 Komplementinhibition versus FcRn Antagonismus in generalisierter Myasthenia gravis

Niklas Huntemann¹, Lea Gerischer^{2,3}, Meret Herdick^{2,3}, Christopher Nelke¹, Frauke Stascheit^{2,3}, Sarah Hoffmann^{2,3}, Menekse Öztürk¹, Christina Menskes¹, Sophie Lehnerer^{2,3}, Maike Stein^{2,3}, Charlotte Schubert⁴, Christiane Schneider-Gold⁵, Steffen Pfeuffer⁶, Heidrun Krämer-Best⁶, Franz Felix Konen⁷, Thomas Skripuletz⁷, Marc Pawlitzki¹, Stefanie Glaubitz⁸, Jana Zschüntzsch⁸, Valerie Scherwies⁹, Andreas Totzeck⁹, Tim Hagenacker⁹, Sven G. Meuth¹, Andreas Meisel^{2,3,10}, Tobias Ruck¹

¹Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Deutschland; ²Klinik für Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ³NeuroCure Clinical Research Center, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie und Institut für Neuroimmunologie und Multiple Sklerose (INIMS), Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland; ⁵Klinik für Neurologie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität, Bochum, Deutschland; ⁶Klinik für Neurologie, Justig-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland; ⁷Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ⁸Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ⁹Klinik für Neurologie und Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TBNS), Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; ¹⁰Centrum für Schlaganfallforschung, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Myasthenia Gravis (MG) ist eine autoimmune Erkrankung der neuromuskulären Endplatte, die durch eine Autoantikörper-vermittelte Schädigung der postsynaptischen Membran gekennzeichnet ist. Charakteristische Symptome der generalisierten MG sind eine belastungsabhängige Schwäche der Skelettmuskulatur. Während bei vielen PatientInnen durch Standardimmunsuppressiva eine suffiziente Krankheitskontrolle erreicht werden kann, persistiert bei einem bedeutenden Anteil trotz dieser Therapie weiterhin eine alltagsrelevante Symptomlast mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten myasthener Exazerbationen sowie Krisen. Insbesondere für diese PatientInnen gewinnen neue Behandlungsansätze wie die Hemmung des Komplementfaktors C5 (CSIT) und der Antagonismus des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) zunehmend an Bedeutung.

Ziele: Das Ziel dieser Studie ist der Vergleich von CSIT und FcRn-Antagonisten bei PatientInnen mit einer generalisierten MG in einem *Real-World-Setting* im Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlungsoptionen.

Methoden: In einer retrospektiven Analyse wurden 153 MG-PatientInnen von acht spezialisierten MG-Zentren in Deutschland untersucht. Die PatientInnen erhielten entweder CSIT (26 Eculizumab, 80 Ravulizumab) oder Efgartigimod (47 PatientInnen). Nach klinischer Charakterisierung der Kohorten in Bezug auf klinische Wirksamkeits- sowie Sicherheitsparameter erfolgte ein Vergleich der Therapiemechanismen. Im Anschluss an die Anwendung eines Propensity-Score-Matchings (PSM) wurden dafür MG-spezifische Krankheits-Scores und Sicherheitsaspekte innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn in beiden Kohorten analysiert.

Ergebnisse: Beide Behandlungsstrategien führten zu schnellen klinischen Verbesserungen und einer signifikanten Reduktion der Begleitmedikation. Dennoch zeigte sich in Abhängigkeit von den untersuchten Parametern bei 24–49,1% der PatientInnen ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapien. Neue Sicherheitsbedenken ergaben sich in keiner der untersuchten Gruppen. In Bezug auf den Vergleich beider Therapiegruppen verblieben nach Anwendung des PSM 40 PatientInnen pro Gruppe. Im Hinblick auf die Baseline-Charakteristika fanden sich bis auf einen höheren MG-Quality of Life 15 (MG-QoL15)-Score bei den mit Efgartigimod behandelten PatientInnen keine signifikanten Unterschiede. Hinsichtlich des vor Studienbeginn definierten primären Endpunkts, der maximalen Verbesserung im MG-Activities of Daily Living (MG-ADL), ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kohorten (CSIT: $-4,7 \pm 3,7$ versus Efgartigimod: $-4,3 \pm 4,2$; $p = 0,637$). Die maximale Reduktion des Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)-Scores betrug $5,4 \pm 7,1$ unter CSIT und $5,8 \pm 5,4$ unter der FcRn-Hemmung ($p=0,76$). Auch die Untersuchung der sekundären Studienendpunkte,

der Anteil an PatientInnen mit einem Patient-acceptable symptom state (PASS) oder einer Minimal symptom expression (MSE), die Reduktion im MG-QoL15 und die Verminderung der Prednisolon- sowie Pyridostigmin-Dosis, ergab in beiden Kohorten vergleichbare Ergebnisse. Bezüglich des Sicherheitsprofils gab es keine signifikanten Unterschiede, abgesehen von einem häufigeren Auftreten cholinergischer Nebenwirkungen in der C5IT-Gruppe (9 [22,5%] versus 0 [0%] PatientInnen; $p=0,0024$). Myasthene Exazerbationen wurden bei 7 (17,5%) PatientInnen unter C5IT sowie bei 8 (20%) unter Efgartigimod berichtet, wohingegen myasthene Krisen bei 2 (5%) PatientInnen unter C5IT und 5 (12,5%) unter FcRn-Antagonisten auftraten.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend ergaben sich sowohl für C5IT als auch Efgartigimod bei der Behandlung von PatientInnen mit einer generalisierten MG vergleichbare klinische Vorteile. Beide Behandlungsansätze führten zu einer signifikanten Verringerung der Krankheitslast, ohne dass neue Sicherheitsbedenken festgestellt wurden. Trotz der deutlich verbesserten Krankheitskontrolle zeigt ein erheblicher Anteil weiterhin ein unzureichendes Ansprechen auf diese neuen Therapien, was die Notwendigkeit weiterer Behandlungsmöglichkeiten verdeutlicht. Zudem sollte die Identifikation prädiktiver Faktoren Ziel zukünftiger Studien sein.

W-37

Follow-up on severe subacute combined degeneration of the spinal cord resulting from nitrous oxide (N2O) abuse: A case series

Lucas Adam¹, Christiana Franke¹, Klemens Ruprecht¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

Background: In recent years, an increasing incidence of neurological and psychiatric symptoms associated with nitrous oxide (N2O) abuse has been observed in young adults across Europe and Germany. There is an ongoing discussion about regulating the sale of N2O in Germany, similar to what has already been done in neighboring countries.

Objectives: To describe the demographic, clinical, laboratory, and radiological findings, and the clinical course of seven patients with severe N2O-induced subacute combined degeneration of the spinal cord (SACD).

Question: What medical and legal conclusions can be drawn from the diagnostic work-up and follow-up assessments of seven young adults with N2O-induced subacute SACD?

Methods: Retrospective study with prospective follow-up of patients with SACD associated with N2O abuse presenting at a single center between 2014 and 2024.

Results: The median age (range) of the seven patients (one woman, six men) was 24 (18-33) years. Prior to disease onset, patients had consumed N2O daily over a median (range) of 12 (4 - 20) weeks, with a mean (SD, range) inhalation dosage of 2376.7 (2872.7, 277-9000) g of N2O per day. Clinical presentations included paresthesia and paresis in the legs and gait disturbances. All patients exhibited characteristic signal alterations in the posterior columns extending from C1 to T10 on T2-weighted spinal MRIs. Electrophysiology demonstrated polyneuropathies in all but one patient. Vitamin B12 levels were decreased in four, but normal in three patients. Methylmalonic acid were elevated in all patients. Although the median (IQP) modified Rankin Scale score improved from 3.0 (3.0-4.0) at baseline to 1.0 (1.0-2.0; $p<0.05$, Wilcoxon matched-pairs signed-rank test) at follow-up after the start of vitamin B12 supplementation, all five patients who examined for follow-up exhibited persisting deficits in last follow-up assessment (5 months median time from onset, range 3 – 116 months).

Conclusions: N2O abuse over a few weeks can lead to severe SACD. The diagnosis is supported by characteristic findings on spinal MRI and elevated homocysteine and methylmalonic acid levels, while normal vitamin B12 levels do not rule out N2O-induced SACD. Although there was some clinical improvement upon cessation of N2O abuse and vitamin B12 supplementation, residual deficits persisted.

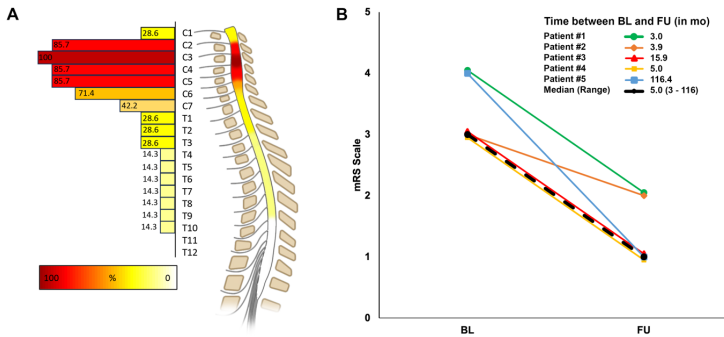


Abb. 1. Depiction of the relative frequency (in %) and segment location of SCD in the present case series of seven patients (A). All five patients had persistent disabilities at baseline (BL), with a median modified Rankin Scale (mRS) score of 3 (IQR: 3–4), which improved to 1 (IQR: 1–2) at follow-up (FU, $p < 0.05$). The FU period ranged from 3 months to 13.5 years.

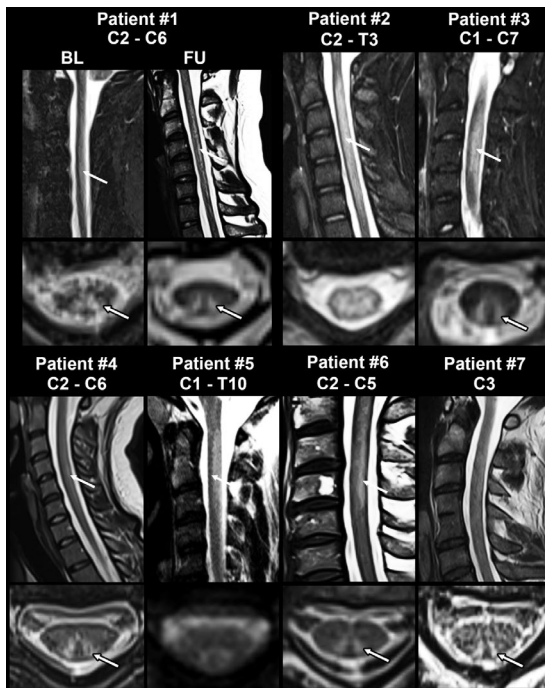


Abb. 2 Spinal MRIs of patient 1 – 7 revealed posterior column hyperintensity (white arrow) of cervical and thoracic spinal cord in T2-weighted midsagittal and T2-weighted axial sections spanning from C1 to T10 segment. Patient #1, #3, #4, #6 and #7 showed the characteristic “inverted V-sign” on axial sections (white arrow with black contours). Persisting hyperintensities on T2-weighted imaging in patient #1 on follow-up MRI assessment after 4 months. BL: baseline, FU: follow-up.

Entwicklung eines Monitoring Tools zur Therapiekontrolle bei CIDP

Wolfgang Löscher¹, Uwe Faude², Claudia Sommer³, Mark Stettner⁴

¹Medizinische Universität Innsbruck, Department Neurologie und Neurochirurgie, Innsbruck, Österreich; ²Kedrion Biopharma GmbH, Gräfelfing, Deutschland; ³Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (CIDP) ist eine chronisch oder schubhaft verlaufende Erkrankung des peripheren Nervensystems. Therapieverfahren der Wahl sind neben Steroiden humanes Immunglobulin mit intravenöser oder subkutaner Gabe. Weitere Therapien werden nach Zulassung als Erst- oder Zweitlinientherapie in der nächsten Zeit erwartet. Individuelles Therapieansprechen ist bisher bei den Immunneuropathien nicht einheitlich definiert, auch sind standardisierte Bewertungsalgorithmen nicht etabliert. Ungeachtet der Verfügbarkeit einer Reihe verschiedener neurologischer und neuromuskulärer Scores mit unterschiedlicher Eignung für die CIDP-Erkrankung, wird das Ansprechen auf die gewählte Medikation meist auf der Basis der klinischen Erfahrung des Behandlers bewertet und ist wenig standardisiert. Wir erwarten, dass die objektive Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie im Zusammenhang mit der möglichen Verfügbarkeit weiterer zugelassener Medikamente bei der Therapieentscheidung zusätzlich an Bedeutung gewinnt.

Ziele: Das Ziel des Projekts ist die Entwicklung einer Vorlage zur Verlaufskontrolle und Beurteilung des Therapieeffekts bei Patienten mit CIDP im Verlauf. Der Dokumentationsbogen kombiniert die wichtigsten bei dieser Indikation etablierten klinischen Skalen, kondensiert auf notwendigsten Angaben zur Bewertung des Therapieeffekts, und dokumentiert die daraus abzuleitenden Entscheidungen.

Ergebnisse: Es wurde ein dreiteiliger Monitoring-Bogen entwickelt, der als Verlaufsdocumentation in der Patientenaakte abgelegt werden kann. Dokumentiert werden A) die aktuelle Therapie mit Angaben der Dosis und des Applikationsintervalls, B) Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten, sowie Peak-Dose und End-of-Dose-Effekte einschließlich der Wirksamkeitsdauer einer Therapie mit weiterführenden Angaben zum subjektiven und objektivierbaren Einschränkungen des Patienten anhand der Modified Ranking Scale (MRS), Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS), Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment Score (INCAT), Inflammatory Neuropathy Sensory Sum Score und der Grip Strength Score (GS). Der Dokumentationsbogen erfasst zudem die Beurteilung des Therapieeffekts durch den Patienten und die Bewertung der Korrelation zwischen Patienteneinschätzung und ärztlicher Therapiebeurteilung. Zudem dokumentiert der Bogen (C) das weitere therapeutische Vorgehen.

Schlussfolgerungen: Es wurde ein übersichtlicher Dokumentationsbogen für den klinischen Alltag zum Therapieeffekt und zeitlichen Verlauf bei der CIDP entwickelt. Mit diesem Tool soll eine Vereinfachung und Vereinheitlichung der Bewertung des Therapieeffekts bei der CIDP erreicht werden. Es gilt zu evaluieren, inwieweit dieses Tool in der Zukunft für die Differenzierung zwischen ‚Therapieversagern‘ und ‚Therapie-Respondern‘ genutzt werden kann.

W-79

Verbessert Oleat die anaerobe Energiebereitstellung im Skelettmuskel bei Morbus Pompe?

Laura Förster¹, Leila Scholle¹, Tobias Mayer¹, Ilka Schneider², Karl-Stefan Delank³, Thomas Kendzierski¹, Anna Kölsch¹, Lorenzo Barba, Markus Otto¹, Alexander Mensch¹

¹Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland;

²Klinikum St. Georg, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ³Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Department für Orthopädie, Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Halle (Saale), 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. Für diese Erkrankung sind sowohl Alterationen des Glykogenstoffwechsels als auch der Zellatmung und der Glykolyse beschrieben worden. Das Defizit der Glykolyse und der Zellatmung kann auf eine zelluläre Energiekrise hinweisen. Oleat ist eine ungesättigte Fettsäure, die zu einer verbesserten Insulinsensitivität beitragen und dadurch auch eine Änderung im Glykogen- und Glucosestoffwechsel zur Folge haben könnte. Es gibt bisher keine Daten hinsichtlich der Wirkung von Oleat auf den Zellstoffwechsel in Myoblasten von Patient:innen mit Morbus Pompe.

Ziele: Messung der Glykolyse in Myoblasten von Patient:innen mit Late-Onset Morbus Pompe (LOPD) in Echtzeit mittels Seahorse XF96 Cell Analyzer (Seahorse Bioscience, USA), unter Zugabe von Oleat sowie unter verschiedenen Ernährungsbedingungen.

Fragestellung: Kann das in der Literatur vorbeschriebene Glykolyse-Defizit bei LOPD bestätigt werden und könnte dieses durch die Zugabe von Oleat verbessert werden?

Methoden: Es wurden insgesamt 12 Zelllinien humaner Myoblasten kultiviert und anschließend mittels Seahorse-Analyzers in Echtzeit untersucht. Die Kohorte bestand aus fünf LOPD Zelllinien (2 w, 3 m; medianes Alter 49 Jahre [36-55]), vier gesunden Kontrollen (CTR) (2 w, 2 m; medianes Alter 47,5 Jahre [35-58]) sowie drei Patient:innen mit einer Anoctamin-5-assoziierten Gliedergürtelmuskeldystrophie R12 (ANO5) (1 w, 2 m; medianes Alter 46 Jahre [36-48]). Die Bestimmung der glykolytischen Aktivität mittels Glykolytic Rate Assay erfolgte mit und ohne Zugabe von Oleat. Weiterhin wurden die Zellen unter normalen sowie reduzierten Ernährungsbedingungen untersucht. Es wurden 3 - 4 biologische und ein technisches Replikat angefertigt.

Ergebnisse: Patient:innen mit LOPD (93,81 pmol/min) zeigten im Unterschied zu CTR (75,44 pmol/min) kein Defizit in der Glykolyse. Unter normalen Ernährungsbedingungen zeigte sich bei Zugabe von Oleat in allen untersuchten Gruppen ein Trend zu einer erhöhten basalen Glykolyserate (LOPD: 93,81 vs. 140,40 pmol/min; CTR: 75,44 vs. 125,50 pmol/min; ANO5: 68,26 vs. 129,60 pmol/min). Unter Fastenbedingungen konnte dieser Trend nur noch bei den gesunden Kontrollen festgestellt werden. Die durch Hemmung der Zellatmung getriggerte kompensatorische Glykolyse wurde durch Oleat nicht beeinflusst.

Schlussfolgerungen: Ein Stoffwechseldefizit der Glykolyse bei LOPD konnte nicht bestätigt werden. Obwohl in der statistischen Testung aufgrund der kleinen Stichprobenumfänge keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden, konnten die erhobenen Daten einen deutlichen Trend hinsichtlich einer durch Oleat gesteigerten basalen Glykolyse zeigen. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass Oleat einen Einfluss auf den Glucosestoffwechsel hat.

Phase 2 Efficacy and Safety of Riliprubart, a C1s-Complement Inhibitor, in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

Luis Querol¹, Richard A. Lewis², Hans-Peter Hartung⁷, Pieter van Doorn³, Erik Wallstroem⁴, Kristen Auwarter⁵, Luo Xiaodong⁵, Miguel Alonso-Alonso⁴, Nazem Atassi⁴, Richard Hughes⁶

¹Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ²Cedars Sinai Medical, Los Angeles, United States; ³Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands; ⁴Sanofi, Massachutes, United States; ⁵Sanofi, New Jersey, United States; ⁶University College London, London, United Kingdom; ⁷Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Background: Riliprubart, a first-in-class humanized IgG4-monoclonal antibody, selectively inhibits activated-C1s within the classical complement pathway. Here, we report efficacy and safety results of riliprubart in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).

Methods This global, multicenter, Phase-2, open-label trial (NCT04658472) evaluates riliprubart across three subgroups: Standard-of-care (SOC)-Treated (immunoglobulins/corticosteroids), SOC-Refractory, and SOC-Naïve. Participants undergo 24-week treatment (Part-A), followed by optional treatment-extension (Part-B: 52-weeks, Part-C: until end-of-study). In Part-A, the primary endpoint for SOC-Treated is percentage of participants with relapse (i.e., ≥ 1 -point increase in adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] disability score) after switching from SOC to riliprubart. For SOC-Refractory and SOC-Naïve, the primary endpoint is percentage of participants with response (i.e., ≥ 1 -point decrease in adjusted INCAT score) from baseline up to 24-weeks. Part-B evaluates efficacy durability based on percentage of relapse-free participants (SOC-Treated) or those with sustained-response (SOC-Refractory/Naïve), defined as no-increase in adjusted INCAT score ≥ 2 -points relative to 24-weeks. Exploratory endpoints include additional efficacy measures (IN-CAT, I-RODS, MRC-SS, grip-strength), change in total complement (CH50), and plasma neurofilament-light chain (NfL). Safety is also evaluated.

Results: As of May-2023, Part-A results from pre-specified interim-analysis show 88% (N=22/25) SOC-Treated participants improved/remained stable (44% [N=11/25] improved), and 12% relapsed (N=3/25). 50% (N=9/18) SOC-Refractory participants responded to riliprubart. Clinically meaningful improvements were observed across secondary efficacy measures. Sustained inhibition of complement activity and reduction in NfL levels were observed with riliprubart in SOC-Treated and SOC-Refractory subgroups.

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) occurred in 60% (N=15/25) and 72% (N=13/18) of SOC-Treated and SOC-Refractory participants, respectively. Two deaths were reported in participants with significant medical comorbidities aside from CIDP. Most frequent TEAEs were headache, fatigue, and nasopharyngitis.

Conclusions: These preliminary results support proof-of-concept for riliprubart in CIDP, with a favorable benefit-risk profile, and support further investigation in Phase-3.

I-88

Phase 2 Trial of Riliprubart in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Quality-of-life and Fatigue

Pieter van Doorn¹, Luis Querol², Hans-Peter Hartung³, Richard Hughes³, Mattea Orsini⁴, Natalia Hakimi-Hawken⁵, Charles Minor⁶, Jerome Msihid⁷, Miguel Alonso-Alonso⁶, Nazem Atassi⁶, Richard A. Lewis⁸

¹Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; ²Neuromuscular Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Department of Neurology, Centro para la Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, Spain; ³UCL Queen Square Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom; ⁴Sanofi, Sèvres, France; ⁵Sanofi BV, Amsterdam, Netherlands; ⁶Sanofi, Sanofi R&D, Massachutes, United States; ⁷Sanofi, Global Health Economics and Value Assessment, Gentilly, France; ⁸Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, United States; ⁹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Background: People with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) often experience fatigue in conjunction with weakness and sensory abnormalities. This adversely affects the ability to walk and perform daily activities, impacting quality-of-life (QoL). Evidence suggests that complement activation is likely involved in the pathogenesis of CIDP. Riliprubart, a first-in-class, humanized, IgG4 monoclonal antibody, selectively inhibits activated-C1s in the classical complement pathway. A Phase 2, open-label trial (NCT04658472) indicates favourable efficacy and safety of riliprubart, along with improved function in participants with CIDP, as measured by the Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability score, Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS), and grip strength. Here, we assess the effects of riliprubart on fatigue and QoL in people with CIDP in the ongoing Phase 2 trial.

Methods: This is a global, multicenter, open-label trial evaluating riliprubart across three subgroups: Standard-of-Care (SOC)-Treated, SOC-Refractory, and SOC-Naïve. Participants underwent a 24-week treatment period (Part-A), followed by optional treatment-extension (Part-B: 52-weeks, Part-C: until end-of-study). During Part-A, changes from baseline in fatigue and health-related QoL were descriptively analysed using Modified Rasch-built Fatigue Severity Scale (R-FSS; range 0-21, higher score indicates worse outcomes) and EuroQoL Visual Analogue Scale (EQ-VAS; range 0-100, higher score indicates better outcomes), respectively.

Results: As of Oct-2023, 77 participants were treated with riliprubart, of whom N=29/47 SOC-Treated, N=14/18 SOC-Refractory, and N=8/12 SOC-Naïve were analyzed at Week-24 (Part-A). The mean [SD] change from baseline in R-FSS at Week-24 showed reduction in fatigue in all participants treated with riliprubart across all subgroups (SOC-Treated: -3.79 [7.39], SOC-Refractory: -3.50 [8.75], and SOC-Naïve: -6.63 [4.14]).

Similarly, the mean [SD] change from baseline in EQ-VAS at Week-24 showed improvement in QoL across all subgroups (SOC-Treated: 9.59 [21.59], SOC-Refractory: 12.21 [19.56], and SOC-Naïve: 10.50 [15.92]).

Conclusions: These findings suggest that riliprubart decreases fatigue severity and improves QoL in people with CIDP, in addition to clinical improvement.

Neuroinflammation and neurodegeneration in a mouse model of chronic neuritis

Bianca Eggert¹, Fabian Szezanowski¹, Kai C. Liebig¹, Christoph Kleinschnitz¹, Anne-Kathrin Mausberg¹, Mark Stettner¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Background: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is one of the most common autoimmune disorders of the peripheral nervous system (PNS) and presents as clinically heterogeneous disease affecting the peripheral nerves and nerve roots. The disease is defined by immune mediated damage of myelin and axonal structures; however, processes of dedifferentiation and degeneration may further contribute to the clinical damage. The ICAM-1-deficient NOD mouse represents a spontaneous model of chronic neuritis that shares several pathological and clinical features with CIDP, including responsiveness to IVIg.

Objectives: Here, we aimed to better understand to what extent neuroinflammation, dedifferentiation and neurodegeneration in the sciatic nerves determine disease progression.

Methods: To characterize key immune cell populations including T-lymphocytes (CD3, CD4, CD8), B-lymphocytes (B220) and macrophages (CD11b) by means of quantity and localization immunohistochemistry was performed. In addition, Sox2 was analyzed as a marker for dedifferentiation of Schwann cells. Morphometric analyses were used to investigate myelin integrity and axonal density to assess neurodegeneration.

Results: Accumulation of infiltrating immune cells in the sciatic nerves was more prominent in moderate and severely affected animals indicating a correlation with disease severity. These findings were paralleled by an increased number of dedifferentiated Schwann cells. Axonal density was lower in more severely affected animals compared to animals with mild clinical signs. While only minor differences in myelin thickness were measured, we observed more "onion bulb"-like structures in severely affected animals.

Conclusions: Although the disease severity is heterogeneous in the chronic neuritis model of ICAM1-deficient NOD mice, these findings indicate that severity of clinical symptoms was not just paralleled by inflammatory infiltration, but also by Schwann cell dedifferentiation, which may make a relevant contribution to secondary degenerative aspects. The clinical relevance of neurodegeneration and dedifferentiation in immune mediated neuropathies is to be longitudinally investigated in further studies.

W-99

Funicular myelopathy and demyelinating polyneuropathy due to nitrous oxide induced vitamin B12 inactivation: a case report

Anne Zeitz¹, Sait Seymen Babacan¹, Rainer Kollmar¹, Ilia Aroyo¹

¹Klinikum Darmstadt, Klinik für Neurologie und Neurointensivmedizin, Darmstadt, Deutschland

Introduction: In recent years the consumption of nitrous oxide ("laughing gas") has seen a significant increase, especially among adolescents and young adults in Europe.¹ The side effects of the substance, which is currently legally available in Germany, are dose-dependent; in the foreground is neurotoxicity due to irreversible inactivation of vitamin B₁₂.² In the literature, there are few case reports of funicular myelopathy as a result of nitrous oxide consumption and only isolated publications of associated subacute polyneuropathy.^{2,3,4}

Case Report: We report on a 20-year-old previously healthy patient who presented to us due to a sensorimotor symptomatology that had been progressive for the last 9 months prior to the hospital presentation.

The symptoms began with dysesthesia evolving to hypoesthesia in the left sole of the foot, which spread to both lower legs over the following months and recently also affected both palms. His gait pattern had deteriorated progressively, most recently with recurrent falls. In the drug history he reported inhalation of nitrous oxide several times a week for about a year.

Clinical findings: In addition to the described sensory disturbances, the patient presented with mild bilateral foot flexion and extension palsy (strength grade 4/5) and gait ataxia; the Achilles tendon reflexes could not be triggered on either side.

Laboratory tests: We found a low serum vitamin B₁₂ value of 186 pg/ml (normal value 200-770 pg/ml) and significantly elevated values for methylmalonic acid (2045 nmol/l, normal value 50-450 nmol/l) and homocysteine (132 µmol/l, normal value 5-15 µmol/l). Blood counts and erythrocyte parameters were normal (erythrocyte count, Hb, MCV, MCH, MCHC). The cerebrospinal fluid (CSF) examination revealed a lymphocytic pleocytosis with 21 cells/µl, without any indication of another, e.g. inflammatory cause. The oligoclonal bands were negative in serum and cerebrospinal fluid.

Imaging: Magnetic resonance imaging revealed an "inverted V-sign" as an imaging correlate of funicular myelopathy (figs. 1-1 and 1-2).

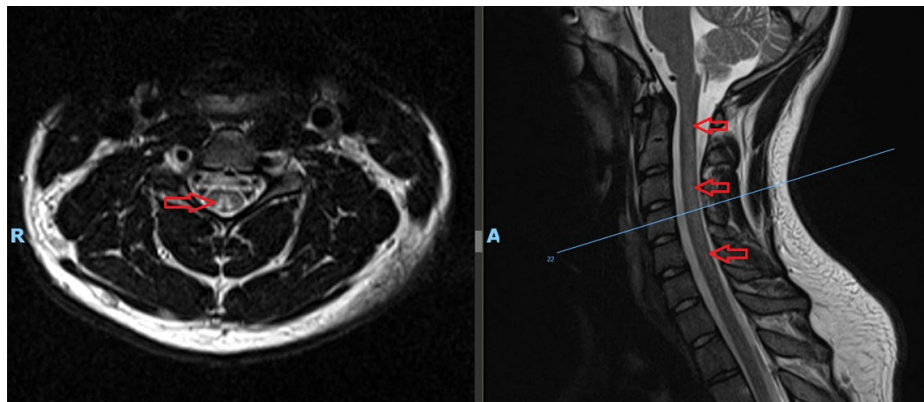


Fig. 1-1: "inverted V-sign" at the level of cervical vertebrae 4 (arrow)

Fig. 1-2: prolonged spinal T2 signal alteration (cervical vertebrae 1 to 7) (arrows)

Neurophysiology: The electroneurography revealed a leg-accentuated axonal-demyelinating polyneuropathy (figs. 2-1 and 2-2); in the sensory evoked potentials (SEP), congruent with the electroneurographic findings no responses could be derived on all examined levels (popliteal, lumbar, cervical and cortical). The motor evoked potentials (MEP) showed a peripheral conduction disorder to the legs (fig. 3).

Neurophysiology

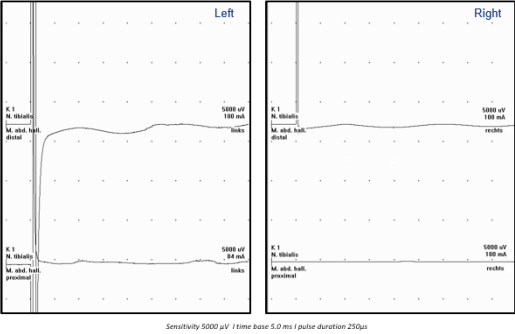


Fig. 2-1:
Electroneurography of the tibial nerve:
No responses on both sides.

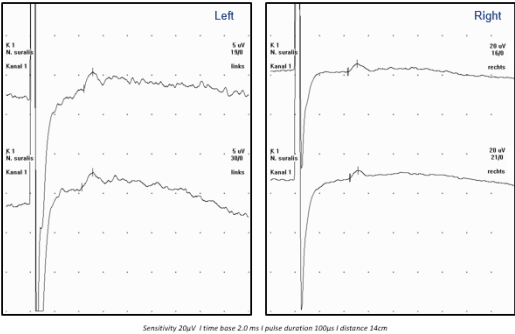


Fig. 2-2:
Electroneurography of the sural nerve
Left:
Low amplitude of the sensory nerve action potential (SNAP): **2,2 µV**
Decreased sensory nerve conduction velocity: **33,2 m/s**
Right:
Low amplitude of the sensory nerve action potential (SNAP): **4,1 µV**
Decreased sensory nerve conduction velocity: **32,4 m/s**

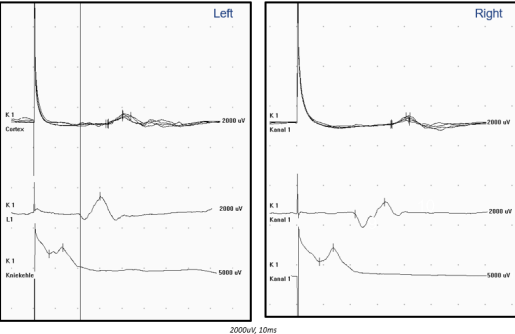


Fig. 3: Motor evoked potentials

Stim		Lat	Ampl.
		ms	mV
Cortex le.	Cortex	33.80	0.35
Cortex le.	Cortex	33.40	0.52
Cortex le.	Cortex	32.60	0.35
Cortex le.	Cortex	33.80	0.50
lumbar ri.	L1	21.20	0.98
Popliteal	Popliteal	7.00	0.79
	CMCT	11.4	
Cortex ri.	Cortex	35.20	0.40
Cortex ri.	Cortex	35.40	0.42
Cortex ri.	Cortex	34.80	0.18
Cortex ri.	Cortex	34.80	0.27
lumbar le.	L1	21.60	0.63
Popliteal	Popliteal	8.40	1.75
	CMCT	13.2	

Pat. height: 183 cm, CMCT standard value <16,5 ms
Standard value Cortex <32 ms,
Standard value lumbar: <19 ms
Peripheral conduction disorder with
delayed lumbar response and normal
CMCT

Therapy and recommendations: We started an intramuscular substitution of vitamin B₁₂ for 5 days, then followed by oral substitution. The patient was advised of the need for absolute abstinence of nitrous oxide consumption, as continuing “laughing gas” inhalation is associated with an increased risk of persistent neurological failure.⁴

Conclusion: Due to increasing nitrous oxide consumption, an increased incidence of secondary diseases due to vitamin B₁₂ deficiency is to be expected. In the case of unclear symptoms, an anamnesis of addictive substances and vitamin level diagnostics should be carried out to ensure early initiation of therapy.

Literature:

1. Van Aerts et al. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, European Union 2022
2. Keddle, S. et al. J Neurol 265, 2018
3. Gancarczyk, N. et al. Neurol Sci 44, 2023
4. Weihrauch, M. et al. Nervenarzt 2019

W-102

Akuter Querschnitt durch inhalativem „Lachgasabusus“ – Fallbericht einer 24-jährigen Patientin

Christian Roth, Yannic Saathof¹, Mareike Hagge¹, [Nargiza Khalikova¹](#), Katrin Thies¹, Mona Grewe¹

¹Klinikum Kassel, Neurologie, Kassel, Deutschland

Einleitung: Akute spontane Querschnittssymptomatik bei jungen Frauen lassen in erster Linie an eine entzündliche oder infektiöse Ursache denken. Wir präsentieren den Fall einer 24-jährigen Patientin mit Lachgasabusus.

Fallbericht: Eine 24-jährige Patientin wurde aufgrund einer zunehmenden Lähmung von Armen und Beinen über unsere Notaufnahme vorgestellt. Ein Laufen war nicht mehr möglich. Anamnestisch bestand ein Taubheitsgefühl aller Extremitäten bereits seit mehr als 14 Tagen. Vorerkrankungen bestanden nicht. Die Patientin ernährte sich normal. Klinisch bestand eine sensomotorische beinbetonte hochgradige Tetraparese. Eine ausführliche Diagnostik zeigte im spinalen MRT eine langstreckige medulläre Läsion zentral mit Beteiligung der Hinterstränge von HW 2 bis HW 7.

Das cMRT war unauffällig allerdings zeigte sich im EEG Zeichen einer mittelgradigen diffusen Enzephalopathie mit generalisierter und kontinuierlicher Verlangsamung. Auch die neuropsychologische Testung war pathologisch. Die Liquordiagnostik ergab lediglich eine leichte Schrankenstörung, sonst keine Auffälligkeiten.

Laborchemisch fand sich eine hyperchrome makrozytäre Anämie und passend war Vitamin B12 mit 148ng/ml erniedrigt bei deutlich erhöhtem Methylmalonsäurespiegel von 1455 nmol/l. Anamnestisch war weiterhin zu erheben, dass die Patientin seit Wochen erhebliche Mengen an Lachgas täglich über frei verkäufliche Gaskartuschen mit Ihren Freunden konsumierte. Vitamin B12 wurde substituiert und die Patientin in leicht gebesserem Zustand in die Rehaklinik verlegt.

Diskussion: Zusammenfassend gehen wir von einer durch pathologischen Lachgaskonsum hervorgerufenen akuten Vitamin-B12-Mangel und toxischer Myelopathie aus. Lachgas blockiert die Oxidation von Homocystein zu Methionin und führt zur Vitamin-B12-Mangel. Bisher sind nur wenige Fallberichte beschrieben, Der vermehrte Missbrauch und freie Zugang über inhalativem Konsum von Sahnkartuschen ist ein zunehmendes Problem und sollte bei der Differentialdiagnose einer akuten Querschnittssymptomatik insbesondere bei jungen Patienten bedacht werden.

Phase 2 Trial of Riliprubart in CIPD: Effect on Complement Biomarkers and Neurofilament Light Chain

Luis Querol^{1,2}, Richard A. Lewis³, Pieter van Doorn⁴, Richard Hughes⁵, Michael Storek⁶, Rajagopal Vaishnavi⁶, Timothy Chow⁷, Luo Xiaodong⁸, Miguel Alonso-Alonso⁹, Nazem Atassi⁹, Hans-Peter Hartung¹⁰

¹Neuromuscular Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Department of Neurology, Barcelona, Spain;

²Centro para la Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Raras (CIBERER), Madrid, Spain; ³Cedars Sinai

Medical Center, Los Angeles, United States; ⁴Erasmus MC, University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; ⁵UCL

Queen Square Institute of Neurology, University College London, London, United Kingdom; ⁶Sanofi R&D, Immunology

& Inflammation Therapeutic Area, Cambridge, United States; ⁷Sanofi R&D, Pharmacokinetics, Dynamics and Metabolism,

Development, Cambridge, United States; ⁸Sanofi R&D, Biostatistics and Programming, Bridgewater, United States; ⁹Sanofi

R&D, Department of Neurology, Cambridge, United States; ¹⁰Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Background: Riliprubart, a first-in-class, humanized IgG4-monoclonal antibody, selectively inhibits activated-C1s within the classical-complement pathway. Phase-2, open-label trial (NCT04658472) data demonstrated positive clinical effects of riliprubart in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD).

Here, we present preliminary results of biomarker changes related to target-engagement (complement) and neuroaxonal damage [neurofilament light-chain (NfL)].

Methods: Global, multicenter, open-label, Phase-2 trial evaluating riliprubart across three subgroups: Standard-of-Care (SOC)-Treated, SOC-Refractory, and SOC-Naïve. Participants undergo 24-week treatment (Part-A), followed by optional treatment-extension (Part-B: 52-weeks, Part-C: until end-of-study).

In Part-A, changes from baseline in total hemolytic-complement (CH50) and plasma-NfL levels were measured by in-vitro liposomal immunoassay and Quanterix Simoa®, respectively. Post-hoc analyses for complement-biomarkers (Ba/Bb/C3a/C4a/C5a/sC5b9/C1q, intact-C2/C3/C4/C5, factors-H/I/D/P) were performed using multiplex-ELISA. Samples (Weeks-1 and 24) were mapped to treatment-response and correlated with complement-biomarker analysis.

Results: As of Oct-2023, available interim data from 49 participants were analyzed, 29 of whom were SOC-Treated, 12 SOC-Refractory, and 8 SOC-Naïve. Reduction in complement activation, informed by CH50, was rapidly achieved and sustained through Week-24 in all participants. Overall, mean±SEM NfL level at baseline was 26.4±2.6 pg/mL. NfL change from baseline was: -6.7±2.6 (N=29), -6.2±2.6 (N=12), and -2.7±4.5 (N=7) in SOC-Treated, SOC-Refractory, and SOC-Naïve subgroups, respectively.

All participants had complement-biomarker levels largely within normal range at baseline. Upon treatment, C4a-levels decreased at Week-24, with concurrent increase in C4-levels, indicating effective inhibition of C1s-mediated C4-cleavage. Decreased C5a/C3a/C3-levels were observed, suggesting reduced downstream-pathway activation and inflammation.

Associations between biomarkers and clinical outcomes were examined within the SOC-treated subgroup which had the largest available samples. Responders (vs non-responders) showed a greater reduction in C5a (-28.8% vs 21.1%), C3a (-45.0% vs -31.4%), and C3 (-32.9% vs -9.4%), along with an increase in C4 (34.0% vs -5.7%) levels.

Conclusions: Phase-2 results to date indicate that riliprubart robustly inhibits the classical-complement pathway and may reduce NfL levels associated with neuroaxonal damage in CIPD.

W-107

Quantitatives Muskel-MRT bei Patienten mit sporadischer Einschlusskörpermyositis (sIBM)

Johannes Forsting¹, Robert Rehmann¹, Martijn Froeling², Anne-Katrin Güttches¹, Matthias Vorgerd³, Elena Enax-Krumova¹, Lara Schlaffke¹

¹Neurologische Klinik und Poliklinik, BG-Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland; ²Abteilung für Radiologie, UMC Utrecht, Utrecht, Netherlands; ³Heimer-Institut für Muskelforschung, BG-Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die sporadische Einschlusskörpermyositis (sIBM) ist die häufigste idiopathische inflammatorische Myositis bei Personen ab 50 Jahren. Angesichts zahlreicher gescheiterter Medikamentenstudien wurden zuletzt die Einschränkungen der klassischen klinischen Untersuchungen als mögliche Ursache diskutiert und die Notwendigkeit der Entwicklung von sensitiveren Outcome-Parametern betont. Hierbei nimmt die quantitative MRT-Bildgebung eine vielversprechende Rolle ein. Mittels der Dixon-Sequenz kann der Fettanteil der Muskulatur bestimmt werden, während die Wasser-T2-Relaxationszeit aktive Muskeldegeneration abbilden kann. Mittels Diffusionsbildgebung können Informationen über die mikro- und makrostrukturellen Eigenschaften des Muskelgewebes gewonnen werden. Allerdings sind die genauen zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozesse, insbesondere bei der Diffusionsbildgebung, aktuell noch nicht vollständig verstanden.

Ziele: Longitudinale Anwendung der quantitativen MRT-Bildgebung bei Patienten mit sIBM.

Fragestellung:

1. Unterscheiden quantitative MRT-Parameter zwischen sIBM-Patienten und gesunden Kontrollen?
2. Korrelieren bei sIBM-Patienten quantitative MRT-Parameter mit klinischen Untersuchungen?
3. Zeigen sich longitudinale Veränderungen der quantitativen MRT-Parameter bei sIBM-Patienten?

Methoden: Untersucht wurden acht Oberschenkel- und sieben Unterschenkelmuskeln von 12 sIBM-Patienten (5 Frauen, durchschnittliches Alter 69,6 Jahre, BMI 27,8) und 12 gesunde Kontrollen, hinsichtlich Geschlechts und Alter vergleichbar waren, untersucht. Sieben Patienten und entsprechende Kontrollen wurden ein Jahr später erneut evaluiert. Die klinische Bewertung umfasste die Testung der Muskelkraft mit dem Quick Motor Function Measure (QMFM), der funktionellen Einschränkungen mit der IBM Functional Rating Scale (IBM-FRS), und eine Ganganalyse (Sechs-Minuten-Gehtest). MRT-Scans der unteren Extremitäten wurden an einem 3T-MRT durchgeführt, einschließlich einer Dixon-basierten Sequenz zur Bestimmung der Fettfraktion (FF), einer T2-Mapping Sequenz zur Quantifizierung der Wasser-T2-Relaxationszeit (T2) und Diffusionsbildgebung (DTI) zur Bestimmung der Parameter fraktionelle Anisotropie (FA), mittlere Diffusivität (MD), axiale Diffusivität ($\lambda_{\parallel}$) und radiale Diffusivität (RD).

Ergebnisse: Im Vergleich zu gesunden Kontrollen wurden bei sIBM in einer MANOVA ($p < 0,001$) signifikante Unterschiede für alle qMRT-Parameter festgestellt. In fettarmen Muskeln ($FF < 10\%$) wurde eine signifikante Zunahme von Wasser-T2 und FA mit gleichzeitiger Abnahme von MD, $\lambda_{\parallel}$ und RD beobachtet ($p \leq 0,020$). Die höchste Korrelation mit klinischen Untersuchungen wurde für Wasser-T2-Werte in Oberschenkelmuskeln gefunden ($r \leq -0,634$). Signifikante Veränderungen von FF (+3,0%), Wasser-T2 (+0,6 ms), MD ($-0,04 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), $\lambda_{\parallel}$ ($-0,05 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und RD ($-0,03 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) wurden bei der Längsbewertung von sIBM-Patienten beobachtet ($p \leq 0,001$). Die FA zeigte keine signifikante Veränderung ($p = 0,242$).

Schlussfolgerungen: qMRT-Parameter korrelieren mit klinischen Befunden, sind sensitiv für Veränderungen im Langzeitverlauf und können verschiedene pathophysiologische Mechanismen widerspiegeln. In diesem Zusammenhang stellt die Wasser-T2-Relaxationszeit einen vielversprechenden Marker für Krankheitsaktivität bei sIBM dar. Die in der aktuellen Studie nachgewiesenen Veränderungen der Diffusionsparameter im Langzeitverlauf könnten eine zunehmende Ablagerung von intrazellulären Aggregaten oder eine zunehmende Faserdegeneration reflektieren, benötigen jedoch weitere prospektive Untersuchungen an größeren Kohorten. Insgesamt stellt die qMRT-Bildgebung eine vielversprechende Option in der Verlaufsbeobachtung von sIBM-Patienten dar.

Non-conventional analyses of muscle magnetic resonance imaging along with clinical data for pattern recognition in idiopathic inflammatory myositis

Yana Leven¹, on behalf of AG Digitale Translation, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland, Suam Kim², Antoine Sanner², Ahmed Othman², Sergiu Groppa³, Christopher Nelke¹, Tobias Ruck¹, Sven G. Meuth¹, Marc Pawlitzki¹, on behalf of AG Digitale Translation, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Neuroradiologie, Mainz, Deutschland; ³Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Neurologie, Mainz, Deutschland

Background: Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) represent a diverse set of diseases characterized by autoimmune-mediated inflammation of skeletal muscles as well as systemic involvement, often requiring interdisciplinary collaboration. Consequently, diagnosis is challenging, resulting in a delay of treatment and compromised quality of life. The utilization of non-traditional imaging modalities, such as magnetic resonance imaging (MRI), is progressively gaining significance in both diagnosis and monitoring of IIM.

Objectives: This retrospective study seeks to delineate distinctive patterns for each IIM entity using clinical, laboratory, radiological, and histological parameters. The primary goal is to enhance the accuracy of diagnosis and monitoring of IIM subtypes. Additionally, this study aims to evaluate the emergence of novel patterns not previously linked to the diverse IIM subtypes.

Methods: Between 2012 and 2020, we recruited a cohort of 95 IIM patients from Düsseldorf, Germany. Inclusion required established diagnosis of IIM according to the European League Against Rheumatism (EULAR) and the American College of Rheumatology (ACR) Classification Criteria. Clinical data encompassing demographic information, antibody status, muscle strength and histology were systematically collected, alongside MRI data. The study includes significant IIM subgroups, such as Dermatomyositis (DM), Polymyositis (PM), Immune-mediated-necrotizing myositis (IMNM), Anti-synthetase Syndrome (Asys), and Inclusion-body-myositis (IBM).

Correlation between severity of muscle affection graded clinically (MMT-8) and laboratory (Creatine kinase level) compared to MRI will be analyzed as well as differences between subgroups using unpaired Student's T-test or Mann-Whitney-U test, as appropriate, or Kruskal-Wallis test for multiple groups.

Results: The final patient cohort comprised 53 individuals with available muscle MRIs, with diagnoses distributed as follows: 27 IBM, 10 PM, 7 DM, 6 Asys, and 3 IMNM patients. Median muscle strength, evaluated by MMT-8, demonstrated similar findings across all IIM subtypes, ranging from 138 to 146. The myositis panel yielded positive results in 100% of patients with DM, IMNM, and Asys, 90% with PM, and 44% with IBM. Median creatine kinase levels were highest in IMNM (5935 U/l) and lowest in IBM (226 U/l).

While muscle biopsies were conducted in 90% of cases overall, only 25-30% showed signs for IIM through biopsy alone. In Asys and IMNM, twice as many patients met diagnostic criteria through MRI (rated by experienced radiologists) compared to combined MRI and biopsy. In PM and DM, an equal number of patients met diagnostic criteria through MRI alone as through combined MRI and biopsy.

Only in IBM, the highest proportion of patients met diagnostic criteria through combined MRI and biopsy findings. The analysis of muscle involvement through heatmaps and automated anatomical and pathological segmentation of muscle MRIs remains outstanding. However, preliminary results show promising insights into the distinctive features of each IIM subtype.

Conclusions: IIM remain a rare and heterogenous disease group requiring combined diagnostic modalities including clinical, biopsy as well as MRI characteristics. In all IIM subgroups except IBM, MRI has shown to be a sensitive and non-invasive modality that can aid in precise diagnosis.

I-127

Phase 3 Trial Designs Evaluating Riliprubart, a C1s-Complement Inhibitor, in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy

Richard A. Lewis¹, Jeffrey Allen², Ingemar S. J. Merkies³, Pieter van Doorn⁴, Claudia Sommer⁵, Erik Wallstroem⁶, Luo Xiaodong⁷, Miguel Alonso-Alonso⁸, Nazem Atassi⁹, Luis Querol⁹

¹Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, United States; ²University of Minnesota, Department of Neurology, Division of Neuromuscular Medicine, Minneapolis, Minnesota, United States; ³Maastricht University Medical Center, Department of Neurology, Maastricht, Netherlands; ⁴Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; ⁵Universitätsklinikum Würzburg, Neurologische Klinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland; ⁶Sanofi R&D, Departments of Neurology, Cambridge, Massachutes, United States; ⁷Sanofi R&D, Biostatistics and Programming, Cambridge, Massachutes, United States; ⁸Sanofi R&D, Department of Neurology, Cambridge, Massachutes, United States; ⁹Neuromuscular Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Department of Neurology, Barcelona, Spain

Background: There is a high unmet need in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIPD). Standard-of-care (SOC) therapies (immunoglobulins/corticosteroids) are burdensome, have variable efficacy, and significant side-effects. Riliprubart, a first-in-class, humanized, IgG4-monoclonal antibody, selectively inhibits activated-C1s within the classical complement pathway, and has convenient low-volume subcutaneous route of administration with a simple autoinjector. Phase 2, open-label trial (NCT04658472) results of riliprubart in CIPD indicated promising clinical benefits with a favorable benefit-risk profile.

Here, we present two Phase 3 trial designs which will evaluate riliprubart in two CIPD populations with high unmet needs: patients refractory to SOC therapies and responders to intravenous immunoglobulins (IVIg) with residual disability.

Methods: Two global, multicenter, randomized, Phase 3 trials are ongoing: MOBILIZE, a placebo-controlled trial targeting SOC-refractory patients, and VITALIZE, a double-dummy trial targeting IVIg-treated patients with residual disability (i.e., persistent Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment [INCAT] score ≥ 2).

Each trial consists of a 24-week double-blinded period (Part-A), then a 24-week open-label period (Part-B). In Part-A, MOBILIZE participants will be randomized (1:1) to receive riliprubart or placebo (N $\leq$ 140), and VITALIZE participants will be randomized (1:1) to receive riliprubart plus IVIg-placebo or IVIg plus riliprubart-placebo (N $\leq$ 160). Sample sizes will be re-estimated based on a pre-defined interim analysis during Part-A. Eligible adults with CIPD having INCAT score 2-9 (score 2 exclusively from legs) can be included. CIPD diagnosis will be based on 2021 EAN/PNS guidelines and confirmed by adjudication committee.

Primary endpoint is %- participants responding, defined as ≥ 1 point decrease from baseline in adjusted INCAT score at Week-24 (Part-A). Key secondary endpoints include change from baseline in additional disability/impairment measures (Part-A) and long-term efficacy (Part-B).

Results: Both trials have begun enrolment.

Conclusions: These Phase 3 trials aim to demonstrate efficacy of riliprubart in people with CIPD, including those showing residual disability or refractory disease despite SOC therapies.

RNAi therapy in ATTRv amyloidosis with polyneuropathy (HELIOS-A): Patient-reported experiences and preferences

Laura Obici¹, Alejandra Gonzalez-Duarte², Lucia Galan³, John L. Berk⁴, Shaun Bender⁵, Siddharth Jain⁶, Varun Kumar⁵, Kelley Capocelli⁷, Daniel Bäumer⁸, Michael Polydefkis⁹

¹Amyloidosis Research and Treatment Center, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; ²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; ³Department of Neurology, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid, Spain; ⁴Boston University School of Medicine, Boston, MA, United States; ⁵Amylin Pharmaceuticals, Cambridge, MA, United States; ⁶Vertex Pharmaceuticals, Boston, MA, United States; ⁷Scholar Rock, Cambridge, MA, United States; ⁸Amylin Deutschland, München, Deutschland; ⁹Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, United States

Background: Vutrisiran and patisiran are approved RNAi therapies for ATTRv amyloidosis with polyneuropathy. Vutrisiran is administered subcutaneously (Q3M) and patisiran intravenously (Q3W). We evaluated patient experiences and preferences about treatment administration approaches.

Methods: In HELIOS-A, patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy were randomized to vutrisiran (Q3M) or patisiran (Q3W) for 18m with an extension phase where patients received vutrisiran (Q3M or Q6M) for 18m.

A 'Patient Experience Survey' (PES) evaluating study treatment convenience in all patients at baseline/M9/M18 and a 'Patient Preference Survey' (PPS) was administered during the extension phase to evaluate preference between vutrisiran and patisiran.

Results: 113/122 vutrisiran-arm and 38/42 patisiran-arm patients completed the PES at M18; 95.6% and 99.1% of vutrisiran-arm PES respondents considered dosing frequency and time per dose administration, respectively, to be "somewhat", "quite", or "extremely" convenient, versus 71.1% and 57.9% of patisiran-arm respondents. PPS results at M9 were available in 27/37 patients who switched from patisiran to extension-phase vutrisiran treatment; 92.6% preferred vutrisiran over patisiran, with dose frequency (80.0%) and administration time (52.0%) being the most commonly cited reasons for preferring vutrisiran. The location of administration (i.e., infusion center, doctor's office, home) was not a major factor driving vutrisiran preference (8.0%).

Conclusions: Majority of patients receiving vutrisiran or patisiran report favorable experiences regarding convenience, although vutrisiran is more commonly considered a convenient treatment option. The majority of patients switching from patisiran to vutrisiran prefer vutrisiran, primarily due to less frequent dosing; location of dose administration has limited impact on patient preference.

W-137

Deep learning-based quantification of hypothalamic volume in ALS and PLSIna Vernikouskaya¹, Hans-Peter Müller², Albert Christian Ludolph², Volker Rasche¹, Francesco Roselli², Jan Kassubek²¹Ulm University Medical Center, Internal Medicine II, Ulm, Deutschland; ²University of Ulm, Neurology, Ulm, Deutschland

Background: Primary lateral sclerosis (PLS) is a motor neuron disease which almost exclusively affects upper motor neurons. As one of the restricted phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), PLS is much more slowly progressive than 'classical' ALS.

'Classical' ALS is characterized by catabolism and abnormal energy metabolism preceding onset of motor symptoms, and previous studies indicated that the disease progression of ALS involves hypothalamic atrophy¹.

Only limited weight loss is observed in patients with PLS on the contrary², what allows to hypothesize that there might be also less hypothalamic volume alteration in these patients.

Recently, we have introduced an automatic hypothalamus quantification method based on the use of convolutional neural network (CNN) to reduce human variability and enhance studies' robustness³.

Objectives: The purpose of this study was to apply the CNN-based segmentation method to quantification of the hypothalamic volume in large groups of ALS and PLS patients vs. healthy controls.

Question: We ask whether hypothalamic volume alteration can be confirmed by CNN-supported volumetry in ALS and PLS patient groups.

Methods: Two CNNs of U-Net architectures were applied for automatic segmentation of hypothalamus and intracranial volume (ICV) to allow adjustments of the hypothalamic volume between subjects with different head sizes. Automatic segmentation and volumetric analysis (MPRAGE sequence, 1.5T MRI) according to the previously established protocol³ were performed in 107 controls, 411 ALS and 46 PLS MR datasets.

Results: Significant hypothalamic volume reduction was observed in ALS ($823 \pm 84 \text{ mm}^3$) compared to controls ($852 \pm 77 \text{ mm}^3$) (ALS: -3% vs. control, $p = 0.002$), in confirmation of previous studies^{1,3}. Significant reduction in normalized hypothalamic volume was observed as well in PLS ($819 \pm 71 \text{ mm}^3$) (PLS: -4% vs. control, $p = 0.015$).

Conclusions: This unbiased hypothalamic volume quantification study using CNN confirmed hypothalamic atrophy in ALS and demonstrated, for the first time, hypothalamic atrophy in PLS patients, underscoring the similarity of PLS and ALS also in the involvement of non-motor brain structures.

References:

1. M. Gorges *et al.*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017.
2. J.M. Statland *et al.*, *Neurol. Clin.* 2015.
3. I.Vernikouskaya *et al.*, *Sci Rep*. 2023.

Effect and Safety of Patisiran in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy and Chronic Kidney Disease

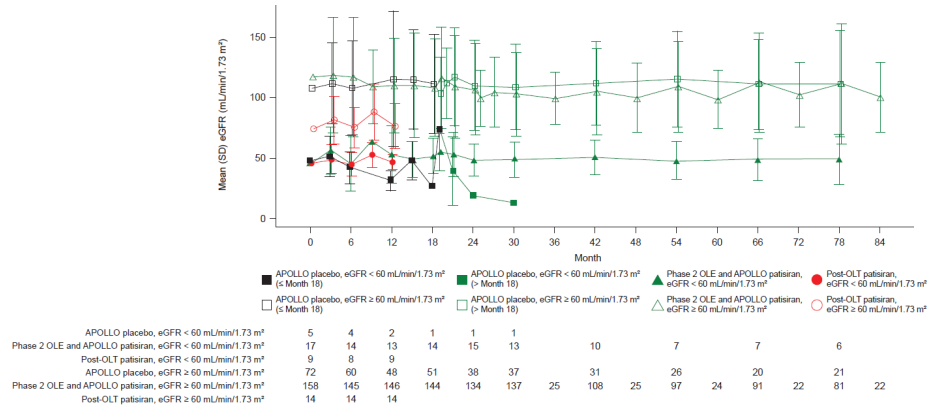
Julien Dang¹, Celine Labeyrie², Shaun Bender³, Alexia Bakdache⁴, Marianne T. Sweetser³, Daniel Bäumer⁵, Cecile Cauquil²
¹Nephrology Department, APHP, CHU Bicêtre, Université Paris-Saclay, Paris, France; ²Neurology Department, APHP, CHU Bicêtre, Université Paris-Saclay, Paris, France; ³Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA, United States; ⁴Alnylam Pharmaceuticals, Paris, France; ⁵Alnylam Deutschland, München, Deutschland

Background: Data are limited for patisiran in patients with hereditary transthyretin (ATTRv; v for variant) amyloidosis and comorbid chronic kidney disease (CKD). As treatments emerge for ATTRv amyloidosis, patients live longer, likely increasing the population with comorbid CKD.

Methods: Data from patisiran Phase (Ph)2 open-label extension (OLE), Ph3 APOLLO, Global OLE, and Ph3b post-orthotopic liver transplant (OLT) studies of patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy were evaluated post-hoc. This analysis assessed estimated glomerular filtration rates (eGFR) and transthyretin (TTR) levels in patients with baseline eGFR <60/≥60 mL/min/1.73 m², eGFR by baseline longitudinal strain (<-15%/≥-15%), and safety.

Results: In Ph2 OLE/APOLLO/Global OLE, 22/252 patients (8.7%) had baseline eGFR <60 mL/min/1.73 m². During long-term patisiran treatment, mean eGFR remained relatively stable irrespective of baseline eGFR (<60/≥60 mL/min/1.73 m²) (Figure). In the post-OLT study, mean eGFR remained stable until end of study in patients with baseline eGFR <60/≥60 mL/min/1.73 m². Patisiran treatment resulted in rapid TTR knockdown that was comparable irrespective of baseline eGFR <60/≥60 mL/min/1.73 m² and maintained throughout the studies. Mean eGFR remained relatively stable in patients with baseline longitudinal strain <-15%/≥-15%. Patisiran had an acceptable safety profile in patients with baseline eGFR <60mL/min/1.73m² with no new concerns.

Conclusions: During long-term patisiran treatment, eGFR remained relatively stable in patients with ATTRv amyloidosis with polyneuropathy and impaired kidney function (baseline eGFR <60 mL/min/1.73 m²), irrespective of baseline cardiac function (longitudinal strain <-15%/≥-15%). TTR knockdown was comparable irrespective of baseline eGFR. No new safety concerns were identified.



All data after month 18 for patients in the APOLLO study (NCT01960348) and after month 24 for patients in the Phase 2 OLE study (NCT01961921) are from the Global OLE study (NCT02510261).
Post-OLT study clinicaltrials.gov identifier: NCT03862807
eGFR, estimated glomerular filtration rate; OLE, open-label extension; SD, standard deviation.

Figure. eGFR over time across studies and by baseline eGFR (<60/≥60 mL/min/1.73m²)

I-142

History of Polyneuropathy and Musculoskeletal Manifestations in Patients with Transthyretin-Mediated Amyloidosis with Cardiomyopathy in APOLLO-B

Martha Grogan¹, Shaun Bender², Varun Kumar², Daniel Bäumer³, Kelley Capocelli⁴

¹Mayo Clinic, Rochester, MN, United States; ²Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA, United States; ³Alnylam Deutschland, München, Deutschland; ⁴Scholar Rock, Cambridge, MA, United States

Background: Recent evidence has shown that many patients with ATTR amyloidosis develop a mixed phenotype of both polyneuropathy and cardiomyopathy, with polyneuropathy and musculoskeletal symptoms manifesting first, well before a confirmed diagnosis of cardiomyopathy.

The objective of this study was to evaluate the occurrence of polyneuropathy and musculoskeletal manifestations prior to a confirmed diagnosis of ATTR amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR-CM) in patients enrolled in APOLLO-B (NCT03997383).

Methods: Baseline disease characteristics and medical history, coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA version 23.0), collected during the screening period from APOLLO-B were analyzed in the overall study population and in patients by ATTR amyloidosis type (hATTR, wtATTR) across both treatment arms. The event prevalence and time from event onset to diagnosis of ATTR amyloidosis with cardiomyopathy were summarized descriptively. Additional analyses of polyneuropathy and musculoskeletal manifestations in a matched cohort of patients, as a comparator group, are ongoing.

Results: Overall, medical histories of 359 ATTR-CM patients were analyzed, of which there were 72 hATTR and 287 wtATTR patients. Polyneuropathy and musculoskeletal manifestations were found in >20% and >60% of all patients, respectively, with these extra-cardiac events occurring at least 3 years prior to a confirmed diagnosis of ATTR-CM.

Conclusions: This analysis demonstrates that polyneuropathy and musculoskeletal manifestations may be early signs that are potentially overlooked in patients with ATTR-CM. Multisystem clinical assessment and early identification of non-cardiac manifestations are therefore crucial for management of this debilitating condition.

Neurofilament Light Chain in ATTR Amyloidosis with Cardiomyopathy: Analysis from the Phase 3 APOLLO-B study

Alejandra Gonzalez-Duarte¹, Marianna Fontana², Yoshiki Sekijima³, Laura Obici⁴, Shaun Bender⁵, Simina Ticau⁵, Emre Aldinc⁵, Daniel Bäumer⁶, Julian D Gilmore²

¹Department of Neurology, NYU Langone Health, New York, United States; ²Division of Medicine, University College London, Royal Free Hospital, London, United Kingdom; ³Shinshu University Hospital, Matsumoto, Japan; ⁴Amyloidosis Research & Treatment Center, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Di Pavia, Pavia, Italy; ⁵Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA, United States; ⁶Alnylam Deutschland, München, Deutschland

Background: Transthyretin (ATTR) amyloidosis is a rapidly progressive, fatal disease, often presenting with a mixed phenotype of polyneuropathy and cardiomyopathy. Neurofilament light chain (NfL) is a biomarker of neuroaxonal damage. We assessed NfL as a potential biomarker for polyneuropathy in patients with ATTR amyloidosis with cardiomyopathy from APOLLO-B, and the effect of patisiran on NfL levels.

Methods: APOLLO-B was a Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of patisiran in patients with wild-type/hereditary (ATTRwt/ATTRv) amyloidosis with cardiomyopathy (NCT03997383). NfL was measured post-hoc at baseline and 12 months. Patients with PND>II were excluded. Baseline NfL was compared with age- and sex-matched healthy controls and two sets of reference values (Mayo Clinic and University of Basel). Baseline and 12-month NfL levels are presented for placebo- and patisiran-treated patients with baseline NfL greater than Mayo Clinic normal range or above 95th percentile vs University of Basel database.

Results: 236 patients had baseline NfL data and no other self-reported cause of polyneuropathy. Mean baseline NfL was significantly higher than matched healthy controls (32.0 vs 17.2 pg/mL; $P<0.05$) and similar to levels in the Phase 2 open-label extension of patisiran in ATTRv amyloidosis with polyneuropathy (NCT01961921). A substantial percentage of patients had elevated NfL vs Mayo Clinic (13.1% [ATTRwt], 46.7% [ATTRv]) and University of Basel (38.2% [ATTRwt], 60.0% [ATTRv]) reference values. Patients with elevated baseline NfL showed a trend toward numerical decrease, or less of an increase in NfL vs placebo when treated with patisiran for 12 months.

Conclusions: Baseline NfL was elevated in patients with ATTRwt/ATTRv amyloidosis with cardiomyopathy, suggesting the potential presence of peripheral neurologic involvement. A trend toward impact on NfL was documented following patisiran treatment. As NfL can be affected by factors including renal dysfunction or concomitant conditions causing nerve damage, additional studies and extended-term data are necessary to validate these findings.

W-144

Liquor UCH-L1 als diagnostischer und prognostischer Biomarker in der Amyotrophen Lateralsklerose

Daniel Riedel¹, Johannes Dorst¹, Kristina Mayer¹, Maximilian Wiesenfarth¹, Simon Witzel¹, Albert Christian Ludolph^{1,2}, Patrick Öckl^{1,2}

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Ulm, Deutschland

Hintergrund: Es werden neue Biomarker für die Diagnose und prognostische Einschätzung der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) benötigt, die unterstützen sollen, erfolgreiche klinische Studien durchzuführen. Erhöhte Konzentrationen des Markers UCH-L1 (Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1) wurden bereits in einzelnen Studien im Liquor cerebrospinalis von ALS Patienten gefunden. Daten aus größeren Kohorten zum diagnostischen und prognostischen Wert von UCH-L1 von ALS Patienten fehlen jedoch bisher.

Ziele: Es wurden die UCH-L1 Konzentrationen aus 88 Liquorproben einer Kohorte von genetischen sowie sporadischen ALS Patienten sowie 37 Kontrollpatienten untersucht. Anhand der Korrelation von klinischen Daten und der Biomarkerkonzentrationen sollte der diagnostische und prognostische Nutzen von Liquor UCH-L1 evaluiert werden.

Methoden: Die UCH-L1 Konzentrationen im Liquor wurden mit Hilfe eines kommerziell verfügbaren ELISAs (R&D Systems) bestimmt. Die Kohorte der ALS Patienten bestand aus 29 Liquorproben von Patienten mit einer C9orf72 Mutation, 11 Liquorproben von Patienten mit einer SOD-1 Mutation und 47 Liquorproben 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.

Ergebnisse: Die UCH-L1 Konzentrationen im Liquor von ALS Patienten waren gegenüber den Kontrollpatienten erhöht (Median: 1157 pg/ml vs. 1950 pg/ml, $p < 0,0001$). Im longitudinalen Verlauf zeigte sich bei ALS Patienten mit einer Baseline UCH-L1 Konzentration oberhalb des Medians eine schnellere Abnahme des ALS-FRS als bei ALS Patienten mit UCH-L1 Konzentrationen unterhalb des Medians (-14,3 vs. -6,6 Punkte pro Jahr, $p = 0,0001$). Außerdem zeigten ALS Patienten mit einer Baseline Liquor UCH-L1 Konzentration oberhalb des Medians eine stärkere Abnahme ihres BMI im Verlauf (-1,99 vs. -0,21 kg/m² pro Jahr, $p = 0,0012$).

Darüber hinaus zeigten ALS Patienten mit einer Baseline Liquor UCH-L1 Konzentration oberhalb des Medians ein kürzeres Gesamtüberleben (Medianes Gesamtüberleben: 25 vs. 41 Monate, $p = 0,0076$).

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen eine Erhöhung von UCH-L1 im Liquor von ALS Patienten und bestätigen frühere Untersuchungen zu UCH-L1 als ein möglicher diagnostischer Marker in ALS.

Unsere Studie gibt einen Hinweis, dass Liquor UCH-L1 als leicht zugänglicher Biomarker zur Einteilung der Schwere und Progression der ALS dienen könnte. Es werden jedoch weitere Studien benötigt, um den prognostischen Wert von Liquor UCH-L1 in ALS näher zu beurteilen.

Assessment of mitochondrial damage as a potential mediator of inflammatory pathways in inclusion body myositis

Sara Walli¹, Donya Abdennebi¹, Boris Görg², Derya Cengiz¹, Vera Döbelmann¹, Corinna Preuß³, Werner Stenzel³, Benedikt Schoser, Andreas Roos¹, Anna Brunn⁴, Sven G. Meuth¹, Tobias Ruck¹, Christopher Nelke¹

¹Klinik für Neurologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ³Klinik für Neuropathologie, Charité–Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁴Institut für Neuropathologie, Heinrich Heine Universität, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

Background: Inclusion body myositis (IBM) is a chronic inflammatory disease of the skeletal muscle refractory to contemporary immunosuppressive approaches. Aside of autoimmune and neurodegenerative features, the pathogenesis also involves mitochondrial dysfunction in skeletal muscle cells, as evidenced by cytochrome c oxidase (COX)-negative fibers, mitochondrial DNA (mtDNA) alterations such as mtDNA depletion and reduced copy numbers.

Mitochondria are vital for cellular homeostasis but may also mediate apoptosis through a process termed mitochondrial outer membrane permeabilization (MOMP). Intriguingly, in the case of sub-lethal apoptotic stress, mtDNA may “leak” into the cytosol without triggering apoptosis, a condition termed minority MOMP (miMOMP). In this case, cytosolic mtDNA induces a plethora of effector functions including the engagement of inflammatory pathways.

Objectives: We hypothesize that miMOMP might provide a pathophysiological link between mitochondrial dysfunction and the inflammatory IFN- γ response in IBM. To test this hypothesis, we aimed to visualize and quantify mitochondrial leakage using immunofluorescence imaging.

Methods: We used skeletal muscle specimens obtained from clinically and histologically diagnosed IBM patients. Biopsies were sliced into 4 and 8 μ m sections and cryopreserved at -80°C prior staining. We performed immunofluorescence stains with the following antibodies: TOMM20 (translocase of outer mitochondrial membrane 20), cytochrome C and anti-DNA. Protocol was also performed on immune mediated necrotizing myopathy (IMNM) muscle specimens serving as diseased controls as well as on non-diseased controls. Specimen were analysed using wide-field fluorescence microscopy (ObserverZ.1, Zeiss, 25x and 63x objectives) and superresolution microscopy (ELYRA PS.1, Zeiss, 100x/1.46NA) in cooperation with the Core Facility for Advanced Light Microscopy, Medical Faculty of the Heinrich Heine University, Duesseldorf. Plotting relative intensity of fluorescence signals over distance in a two-dimensional image, we quantified the localization of cytochrome C within the boundaries of intact mitochondrial membranes visualized by TOMM20. Intensity values were generated by ZEISS Zen 3.7.

Results: Comparing different pre-processing approaches, permeabilization with 1% saponin proved most effective for high resolution visualization of mitochondria. We were able to visualize both mitochondrial networks in the sarcoplasm of skeletal muscle cells as well as single mitochondria at a larger magnification. We observed differences in mtDNA localization between IBM and non-diseased controls with an increase of mitochondrial leakage into the cytosol of IBM skeletal muscle cells as compared to healthy controls.

Conclusions: Immunofluorescence analysis with carefully selected pre-processing steps including the permeabilization of cells in tissue with saponin facilitates the visualization of mitochondrial networks in skeletal muscle tissue. Intensity measurements can be used to objectively evaluate mitochondrial integrity. We plan to perform further experiments on the engagement of downstream pathways of cytosolic mtDNA in IBM muscle to investigate the pathophysiological implications of mitochondrial defects in the etiology of myositis.

Confirmation of the role of mitochondria as promoters of an inflammatory status in the muscle of IBM may introduce new possible targets for therapeutic intervention in this so far treatment-refractory disease.

W-148

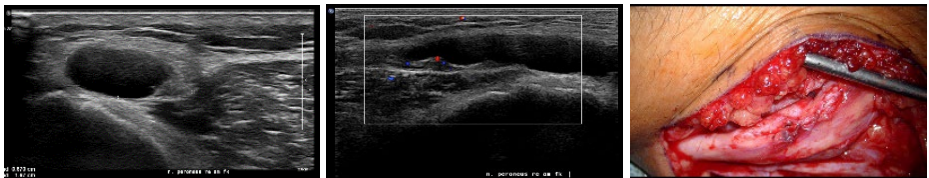
Intraneurale Ganglien: 2 Fälle und Literaturübersicht

Caroline Limpach¹, Pavel Arefjev¹, Matthias Maschke¹¹Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier, Campus Trier Universitätsmedizin Mainz, Neurologie und Neurophysiologie, Trier, Deutschland

Wir berichten über zwei Fälle einer Mononeuropathie, die man durch die Anwendung der Nervensonographie ätiologisch auf ein intraneurales Ganglion zurückführen konnte.

Im ersten Fall handelt es sich um einen 61-jährigen Patienten, der während seiner Arbeit als Küchenmonteur plötzlich eine Fußheberschwäche rechts erlitt. Als Begleitsymptome berichtete er über Unwohlsein und Schmerzen im Bereich des Knies und Unterschenkels. Bei der ersten neurologischen Vorstellung zwei Monate nach Symptombeginn zeigte sich eine Fußheber- und Großzehenheberplegie bei leicht- bis mittelgradiger Zehenheberparese Dig III-V. Sensibel war eine Hypästhesie im Spatium interdigitale I nachweisbar, geringer auch im Bereich der dorsalen Zehen Dig I bis V. In der Elektroneuro- und -myographie fand sich eine ausgeprägte axonale Schädigung des N. peroneus profundus mit sensibler Beteiligung des N. peroneus superficialis rechts sowie floride Denervierungszeichen im M. tibialis anterior rechts. Neurosonographisch konnte ein ca. 5 cm langes intraneurales Ganglion im N. peroneus communis rechts auf Höhe des Fibulaköpfchens dargestellt werden.

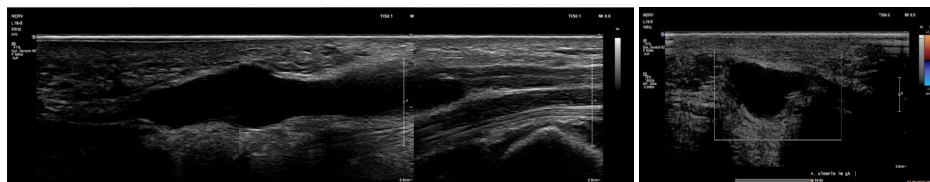
Nach magnetresonanztomographischer Bestätigung erfolgte eine mikrochirurgische Neurolyse mit Fenestration des Nerven, woraufhin sich eine leichte Besserung der Motorik zeigte. Eine zweite Vorstellung in einem Zentrum für periphere Neurochirurgie ist geplant.



Von links nach rechts: 1. Transversale sonographische Darstellung des Nervus peroneus communis rechts auf Höhe des Fibularköpfchens mit einem 0,7 x 1,7 cm messbaren intraneuralen Ganglion. 2. Longitudinale Darstellung des über 5 cm langen Ganglions ohne duplexsonographisch nachweisbares Flusssignal. 3. Intraoperatives Bild des rechten Knies auf Höhe des Fibulaköpfchens mit Fenestrierung und Darstellung des intraneuralen Ganglions.

Beim 2. Fall stellte sich ein 55-jähriger Patient vor aufgrund einer seit zwei Monaten progredienten linksseitigen Hypästhesie und Dysästhesie der Dig. V (komplett)-IV (ulnare Hälfte), begleitend von einer zunehmenden Schwäche der Handinnenmuskulatur und Schmerzen im Handgelenk. Beruflich war er seit 35 Jahren als Fliesenleger tätig. Elektroneurographisch war ein Loge-de-Guyon-Syndrom mit verlängerter distal motorischen Latenz (5,4 ms links versus 3,1 ms rechts) sowie eine Ulnarisneuropathie am Ellenbogen mit einem Nervenleitgeschwindigkeitssprung von 25 m/s im Ellenbogenbereich differenzierbar.

Elektromyographisch fanden sich Zeichen der floriden Denervierung im M. abductor digiti minimi links bei unauffälliger Elektromyographie des M. flexor carpi ulnaris links. Neurosonographisch ließ sich auch hier ein intraneurales Ganglion des N. ulnaris links darstellen, beginnend ca. 2 cm proximal des Handgelenks bis über 5 cm distal davon, mit nach ventromedial verdrängten Nervenfaszikeln. Eine neurochirurgische Resektion ist vorgesehen.



Von links nach rechts: 1. Kombinierte longitudinale Darstellung mehrerer sonographischer Bilder mit dem ca. 5 cm langen intraneuralen Ganglion am N. ulnaris im Bereich des Loge-de-Guyon-Kanals links. 2. Transversale Darstellung des Ganglions ohne duplexsonographisch nachweisbares Flusssignal.

Das intraneurale Ganglion ist eine der häufigsten raumfordernden gutartigen Nervenläsionen. Die Ätiologie bleibt oftmals unklar. Bei vielen Patienten lassen sich degenerative Veränderungen oder Traumata im assoziierten Gelenk eruieren, die zur Defektbildung in der Gelenkkapsel mit nachfolgender Leckage der Synovialflüssigkeit über das Epineurium eines innervierenden artikulären Nervenastes führen. Bei der Operation ist eine Darstellung und Ausschaltung des artikulären Astes entscheidend, um ein Rezidiv zu vermeiden und ein gutes Outcome zu erreichen.

W-152

Einzelzell- und räumliche Transkriptomik von humanen Suralisnerven in Polyneuropathien

Michael Heming¹, Jolien Wolbert¹, Julia Tietz¹, Anne-Kathrin Mausberg², Claudia Sommer³, Heinz Wiendl, Mark Stettner, Gerd Meyer zu Hörste¹

¹Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Münster, Münster, Deutschland; ²Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ³Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Polyneuropathien (PNP) sind häufige Erkrankungen mit teils schweren Verläufen. Die Ursachen von Polyneuropathien sind vielfältig und schwerig zu unterscheiden.

Ziele: Ziel war es die zelluläre Heterogenität von humanen peripheren Nerven auf Einzelzellebene darzustellen und Polyneuropathien molekular zu klassifizieren.

Methoden: Wir haben Suralisnerven von 33 Patienten mit Polyneuropathie und 4 Kontrollen aus 3 Zentren mittels Einzellängensequenzierung (scRNA-seq) analysiert. Darüber hinaus haben wir ausgewählte Suralisnerven mit räumlicher Transkriptomik (spatial-seq, 10X Xenium) analysiert.

Ergebnisse: Wir stellen den ersten Einzelzellatlas des peripheren Nervens mit 365 700 Zellen von 37 Patienten vor. Wir identifizieren neue Zellmarker in myelinisierenden und nicht-myelinisierenden Schwannzellen und perineuralen Zellen mittels scRNA-seq, die in der spatial-seq Analyse mit bekannten Markern ko-lokalisierten. Die Menge der Reperatur Schwann Zellen korrelierte mit der Krankheitsschwere. Mittels scRNA-seq ließen sich die Polyneuropathien in molekulare Gruppen einteilen.

Schlussfolgerungen: Wir stellen eine umfassende Einzelzell-Transkriptionskarte des Suralisnervens von Polyneuropathien-Patienten zur Verfügung, identifizieren neue Zellmarker und präsentieren eine molekulare Klassifikation von Polyneuropathien.

W-168

Blockade of CD1d-restricted lipid antigen presentation ameliorates experimental autoimmune neuritis

Fabian Szezanowski¹, Kai C. Liebig¹, Bianca Eggert¹, Christoph Kleinschnitz¹, Anne-Kathrin Mausberg¹, Mark Stettner¹

¹Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Background: Inflammatory neuropathies such as the Guillain-Barré-Syndrome (GBS) and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) present as clinically heterogeneous disease entity affecting the peripheral nerves and nerve roots. The contribution of MHC-mediated peptide antigen presentation driving cytotoxic and helper T cell activation and expansion is a well-established aspect of the underlying immunopathology. Although presumably relevant, the role of CD1d mediated lipid antigen presentation, modulating the effector functions of invariant Natural Killer T cells (NKT), has not been elucidated so far.

Here, we propose that lipid constituents of cellular and myelin debris released during inflammatory nerve damage may serve as CD1d ligands, further propagating the inflammatory response through NKT cell activation and contribute to clinical disability.

Methods: We induced experimental autoimmune neuritis (EAN) in female Lewis rats by inoculation of myelin protein 2 peptide (P255–78). Animals received an anti-CD1d blocking antibody via intraperitoneal injection twice a week, starting in parallel to immunization with P2 peptide. The analyses were based on clinical testing and electroneurography, micro bead arrays, immunohistochemistry, and morphometric assessment of myelination.

Results: Under treatment with the anti-CD1d antibody, animals displayed a significant improvement in clinical scores beginning at the peak of disease from day 16 onwards. This clinical improvement was paralleled by a significant elevation of nerve conduction velocity and increased myelin thickness at the end of the experiment on day 28. Immunohistochemistry of sciatic nerves obtained on day 21 pointed at a significant reduction in T-lymphocytes, NK cells and NKT cells and was suitable to demonstrate effective blockade of CD1d. Cytokine secretion analysis from splenocytes by microbead array indicated a marked reduction in several pro-inflammatory cytokines including IFN-gamma, IL-2 and IL-17.

Conclusions: Collectively, these findings highlight CD1d mediated lipid antigen presentation as relevant pathway aggravating peripheral nerve inflammation in EAN. Thus, CD1d blockade is a potential novel therapeutic target in inflammatory neuropathies.

Performance Fatigability bei Erwachsenen mit Spinaler Muskelatrophie unter Langzeittherapie mit Nusinersen

Benjamin Stolte¹, Svenja Neuhoﬀ¹, Teresa Kruse², Jaqueline Lipka¹, Melina Schlag¹, Cornelius Deuschl³, Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Klinik für Neurologie und Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ²Poliklinik für Kieferorthopädie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ³Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Hintergrund: Menschen mit spinaler Muskelatrophie (pwSMA) berichten im Alltag nicht nur von einer fortschreitenden Muskelschwäche, sondern auch von einer verringerten Ausdauer bei der Ausübung repetitiver Tätigkeiten wie z. B. Zähneputzen, Kauen, Schreiben oder Laufen. Diese vorzeitige Erschöpfbarkeit ist durch ein objektivierbares kurzfristiges Nachlassen der körperlichen Leistungsfähigkeit während der Bewältigung einer Aufgabe gekennzeichnet und wird daher als „Performance Fatigability“ (PF) bezeichnet. Die PF wird bei pwSMA zunehmend als zusätzliche Dimension der motorischen Dysfunktion angesehen und könnte somit ein unabhängiges und relevantes Therapieziel darstellen. Der 6-Minuten-Gehtest (6MWT) hat sich bereits als nützliches Instrument zur Messung der PF bei gehfähigen pwSMA erwiesen. Allerdings liegen bislang nur wenige Daten über einen möglichen Effekt der neuen krankheitsmodifizierenden SMA-Therapien auf die PF vor.

Ziele: Ziel dieser Studie war es, das Vorliegen und die Entwicklung der PF bei erwachsenen gehfähigen pwSMA unter Langzeittherapie mit Nusinersen zu untersuchen.

Methoden: Um einen möglichen Einfluss der Nusinersen-Therapie auf die PF zu beurteilen, erfolgte eine retrospektive Analyse der Rohdaten des 6MWT, der jeweils vor Beginn und regelmäßig während der Behandlung durchgeführt wurde. Die PF wurde als prozentuale Veränderung der jeweils innerhalb der letzten und der ersten Minute des 6MWT zurückgelegten Distanz definiert. Darüber hinaus wurden mögliche Beziehungen zwischen der PF und anderen klinischen Merkmalen wie beispielsweise dem Vorliegen von Fatigue, gemessen an der Fatigue Severity Scale, untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt wurden die Daten des 6MWT von 14 erwachsenen pwSMA, die bis zu 70 Monate lang mit Nusinersen behandelt wurden, ausgewertet. Das Vorliegen von PF konnte vor Therapiebeginn bei 12 von 14 pwSMA (85,7%) nachgewiesen werden. Dabei war die in der sechsten Minute zurückgelegte Strecke mit 71,1 m im Durchschnitt kürzer als die in der ersten Minute zurückgelegte Strecke (81,8 m) ($p = .0007$), was einer mittleren PF von 13,1% bzw. einer Reduktion der durchschnittlichen Gehgeschwindigkeit um 0,18 m/s entspricht. Während der Behandlung mit Nusinersen zeigte sich ein deutlicher Trend zu einer frühzeitigen Verringerung und anschließenden Stabilisierung der PF. Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der PF und Fatigue konnte nicht nachgewiesen werden.

Schlussfolgerungen: Diese Studie bestätigt das Vorliegen von PF als unabhängige Komponente der motorischen Beeinträchtigung und als potenzielles therapeutisches Ziel bei der Mehrheit der erwachsenen gehfähigen pwSMA. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise für eine langfristige Wirkung von Nusinersen in Form einer frühen Besserung mit anschließender Stabilisierung der PF.

W-197

Die Expression und regulatorische Funktion von GM-CSF im Kontext der idiopathischen inflammatorischen Myopathien

Esther Wiehe¹, Derya Cengiz¹, Corinna Preuß^{2,3,4}, Werner Stenzel², Sven G. Meuth¹, Tobias Ruck¹

¹Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Charité - Universitätsmedizin, kooperatives Mitglied der Freien Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, und Berlin Institute of Health (BIH), Institut für Neuropathologie, Berlin, Deutschland; ³Charité - Universitätsmedizin, kooperatives Mitglied der Freien Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, und Berlin Institute of Health (BIH), Klinik für Neuropädiatrie und NeuroCure Clinical Research Center, Charité, Berlin, Deutschland; ⁴Charité - Universitätsmedizin, kooperatives Mitglied der Freien Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, und Berlin Institute of Health (BIH), Klinik für Neurologie und NeuroCure Clinical Research Center, Charité, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Idiopathische inflammatorische Myopathien (IIMs) sind seltene autoimmune Erkrankungen mit entzündlicher Beteiligung der Skelettmuskulatur. Die Pathogenese involviert neben Skelettmuskelzellen auch Endothelzellen und Immunzellen, deren Interaktion durch Chemokine, Zytokine und andere lösliche Mediatoren reguliert wird. Frühere Experimente haben gezeigt, dass der GM-CSF Signalweg die immunologischen Funktionen von Skelettmuskel- und Muskelendothelzellen beeinflusst. Die Rolle von GM-CSF in der Interaktion dieser Zellen mit Immunzellen und die Übertragbarkeit dieser Experimente auf den humanen Pathomechanismus der IIMs sind jedoch größtenteils ungeklärt.

Ziele und Fragestellung: Forschungsziel ist die Expression und Funktion des Signalweges von GM-CSF und die ihn regulierenden Faktoren, wie pro- und anti-inflammatorische Zytokine, zu charakterisieren. Zudem soll der Einfluss und die immunologische Funktion von GM-CSF auf Muskelzellen und mikrovaskuläre Endothelzellen bei Entzündungsprozessen detaillierter erforscht werden, um Rückschlüsse auf die Pathogenese von IIMs ziehen zu können.

Methoden: Um den Einfluss von GM-CSF und anderer pro-inflammatorischer Zytokine zu untersuchen, wurden primäre murine Muskelzellen (PMMC) und mikrovaskuläre Endothelzellen (PMMEC) isoliert und nach Stimulation mit den unterschiedlichen Zytokinen mittels durchflusszytometrischer Analysen untersucht. Zusätzliche RT-qPCR Analysen ermöglichten die Detektion von Expressionsunterschieden auf Genebene. Weiterhin erfolgten *in vitro* Transmigrationsassays, um die Immunzellmigration durch eine Endothelzellschicht darzustellen. Zur Darstellung von Adhäsionsvorgängen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen, wurden zudem Flow Video Assays durchgeführt, welche die physiologischen Bedingungen des Blutstroms in den Gefäßen *in vitro* simulieren. Um den Einfluss des GM-CSF Signalweges in der Pathogenese der verschiedenen IIM-Subtypen zu charakterisieren, wurden verschiedene humane IIM-Entitäten im Hinblick auf die Expression vom GM-CSF und GM-CSF-Rezeptor immunhistochemisch gefärbt.

Ergebnisse: Durchflusszytometrische Analysen wiesen auf eine erhöhte Expression vom GM-CSF-Rezeptor auf PMMCs und PMMECs nach pro-inflammatorischer Stimulation hin. Weiterhin zeigte GM-CSF eine Tendenz zur Steigerung der Adhäsionsprozesse an die Muskelendothelzellschicht sowie zur Förderung der Immunzellmigration durch diese Zellbarriere. Immunhistochemische Färbungen von Muskelbiopsien ergaben zudem eine gesteigerte Expression von GM-CSF und dessen Rezeptor in IIM-Entitäten.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend tragen unsere Forschungsergebnisse dazu bei, eine präzisere Bewertung des GM-CSF-Signalweges und seiner Rolle in der Pathogenese von IIMs zu ermöglichen. Ein besseres Verständnis für die Vorgänge bei diesen Autoimmunerkrankungen könnte einen Beitrag für neue Therapiestrategien erbringen.

Muskelspindeln als Zielstruktur autoimmuner Nodopathien

Johannes Weigel¹, on behalf of PD Dr. Kathrin Doppler, Uniklinikum Würzburg, Neurologische Klinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland, Luise Appeltshauser¹, on behalf of PD Dr. med. Kathrin Doppler, Uniklinikum Würzburg Neurologische Klinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland, Claudia Sommer¹, on behalf of Prof. Dr. med. Claudia Sommer, Uniklinikum Würzburg, Neurologische Klinik und Poliklinik Würzburg, Deutschland, Kathrin Doppler¹, on behalf of PD Dr. med. Kathrin Doppler, Uniklinikum Würzburg, Neurologische Klinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland

¹Uniklinikum Würzburg, Neurologische Klinik und Poliklinik, Würzburg, Deutschland

Hintergrund: Die autoimmune Nodopathie ist eine Subgruppe der Immunneuropathien. Charakteristisch sind hier Autoantikörper gegen Adhäsionsproteine wie Contactin-assoziiertes Protein 1 (Caspr1), Neurofascin-155 (NF155), Contactin-1 (CNTN1) am Ranvier'schen Schnürring. Typisch für Nodopathien sind neben einer schweren sensomotorischen Polyneuropathie auch u. a. eine deutlich verlängerte distal motorische Latenz in den motorischen Neurographien, sowie propriozeptive Störungen und eine oft ausgeprägte sensible Ataxie. Dass die Autoantikörper im Bereich der Ranvier'schen Schnürringe binden, ist bekannt. Unbekannt ist ob weitere neuronale Strukturen betroffen sein könnten. Die Symptome der Propriozeptionsstörung rücken den Fokus auf Muskelspindeln als autoimmune Zielstruktur, die Symptome der verlängerten distal motorischen Latenz auf neuromuskuläre Terminalen und distale motorische Nervenfasern.

Ziele: Ziel der Studie war, zu überprüfen, ob die neuronalen Strukturen der Muskelspindeln, sowie neuromuskuläre Terminalen autoimmune Zielstrukturen bei folgenden Kohorten sind: Bei Patienten mit autoimmunen Nodopathien mit Autoantikörpern gegen Caspr1, CNTN1, NF155 und PanNF, sowie einer Gruppe von Patienten mit entzündlichen Neuropathien ohne Autoantikörpernachweis (seronegativ), aber mit ausgeprägter sensibler Ataxie.

Methoden: In Kryoschnitten des M. tibialis anterior und des M. extensor digitorum longus der Maus wurden motorische Endplatten durch Fluoreszenzfärbung mit Bungarotoxin und propriozeptive Nervenfasern durch Immunfluoreszenzfärbung mit Anti-VGLUT untersucht. Muskelspindeln wurden durch das Vorliegen Anti-VGLUT-positiver anuluspiraler Fasern identifiziert.

Es folgten Immunfluoreszenzdoppelfärbungen mit Antikörpern gegen Caspr1, CNTN1, und Pan-NF, um das Vorliegen dieser Proteine an den oben genannten Strukturen zu untersuchen, sowie Bindungsversuche mit Patientenseren mit entsprechenden Autoantikörpern (Anti-CNTN1 n=8, Anti-Caspr1 n=2, Anti-NF155 n= 2, Anti-PanNF n= 1). Außerdem verwendeten wir eine Kohorte von (n=19) seronegativen Patientenseren, bei klinisch ausgeprägter sensibler Ataxie.

Die Patientendaten, sowie klinischen Verläufe sammelten wir aus bestehenden Patientenakten. Die Kohorte von an die Zielstrukturen bindenden Patientenseren wurde mit nicht bindenden klinisch verglichen, bezüglich folgender neurologischer Parameter: Ataxie, Tremor, Propriozeption, Pallästhesie und elektrophysiologischer Messwerte.

Ergebnisse: In der Immunfluoreszenzfärbung mit kommerziellen Anti-CNTN1-Antikörpern konnte nachgewiesen werden, dass CNTN1 an anuluspiralen Nervenfasern der Muskelspindeln lokalisiert ist, kommerzielle Antikörper gegen Caspr und PanNF zeigten keine Bindung. In der Kohorte der Patienten mit autoimmuner Nodopathie zeigten 4/8 Fälle mit Anti-CNTN-Autoantikörpern eine Bindung an anuluspirale Nervenfasern, während Patienten mit Anti-NF155 (n=2), Anti-PanNF (n=1) und Anti-Caspr1-Autoantikörpern (n=2) keine Bindung zeigten.

In der Kohorte der seronegativen Patientenseren (n=19) zeigten 2 Seren eine deutliche und 3 Seren eine schwache Bindung an anuluspirale Fasern der Muskelspindeln. 14 Patientenseren zeigten keine spezifische Bindung an Strukturen der Muskelspindeln. Klinisch zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten, deren Serum an anuluspirale Fasern bindet bzw. nicht bindet.

Neuromuskuläre Terminalen wurden weder von kommerziellen Antikörpern und Patientenseren mit Anti-CNTN- (n=7), Anti-Caspr1- (n=2), Anti-NF155- (n=2), Anti-PanNF-Autoantikörpern (n=1) noch von seronegativen Patientenseren gebunden (n=18), allerdings zeigt sich erwartungsgemäß bei Patienten mit paranodalen Autoantikörpern eine Bindung an die entsprechende Schnürringregion an distalen motorischen Nervenfasern.

Schlussfolgerungen: Anulospirale Fasern der Muskelspindeln exprimieren CNTN1 an ihrer Oberfläche und Patientenserum mit Anti-CNTN1-Autoantikörpern zeigen eine entsprechende Bindung, wodurch die Funktion der Muskelspindeln in der Patientenkohorte der autoimmunen Nodopathie beeinträchtigt sein könnte. Dies könnte im Zusammenhang mit den stark ausgeprägten Propriozeptionsstörungen der Kohorte stehen. Eine spezifische Bindung der Autoantikörper-positiven Serum und damit Lokalisation untersuchter Antigene an neuromuskulären Terminalen war nicht feststellbar.

W-226

Zytotoxizität im Liquor und Hirnparenchym bei spinaler Muskelatrophie

Ina Lu¹, Michael Heming¹, Christian Thomas², Romana Höftberger³, Christoph Kleinschnitz⁴, Heinz Wiendl¹, Tim Hagenacker⁴, Gerd Meyer zu Hörste¹

¹Universitätsklinikum Münster, Klinik für Neurologie, Münster, Deutschland; ²Universitätsklinikum Münster, Institut für Neuropathologie, Münster, Deutschland; ³Comprehensive Center for Clinical Neurosciences and Mental Health, Wien, Österreich; ⁴Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland;

Hintergrund: Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine Motoneuronerkrankung, die durch Mutationen im Survival Motor Neuron 1 (SMN1)-Gen verursacht wird. Adaptive Immunität kann zu SMA beitragen, wie es bei anderen Motoneuron-Erkrankungen beschrieben wurde, die genauen Mechanismen sind jedoch noch unbekannt. Die Antisense-Behandlung Nusinersen erhöht die kompensatorische Expression des orthologen SMN2-Gens und erhöht dadurch das Überleben und die motorische Funktion von SMA-Patienten.

Ziele: Wir haben hier longitudinal untersucht, wie die SMA und Nusinersen lokale Immunantworten im Liquor cerebrospinalis und im Parenchym des Zentralnervensystems beeinflussen.

Ergebnisse: Einzelzell-Transkriptomik identifizierte eine Expansion zytotoxischer NK-Zellen und CD8+-T-Zellen im Liquor von unbehandelten SMA-Patienten im Vergleich zu Kontrollen mit transkriptionellen und proteomischen Anzeichen von Aktivierung und Degranulation. Spatial Transcriptomics in Verbindung mit Multiplex-Immunhistochemie zeigte Zytotoxizität in der Nähe von chromatolytischen Motoneuronen in von SMA betroffenen Gehirnen. Wir fanden keine Hinweise auf eine veränderte Expression im Liquor nach der Behandlung mit Nusinersen bei SMA-Patienten.

Schlussfolgerungen: Diese Ergebnisse unterstreichen die Existenz einer zellvermittelten Zytotoxizität bei SMA, die zum neuronalen Zellverlust beitragen kann, der in verschiedenen Kompartimenten beobachtet wird. Zytotoxizität könnte daher ein potenzielles therapeutisches Ziel bei SMA darstellen und ein gemeinsames Merkmal von Motoneuron-Erkrankungen darstellen.

Aktivierte Liquorzytologie unter der Therapie mit Tofersen bei Amyotropher Lateralsklerose

Veronika Teumer¹, Maximilian Wiesenfarth¹, Makbule Senel¹, Franziska Bachhuber¹, Simon Witzel², David Brenner, Özlem Parlak¹, Zeynep Elmas¹, Joachim Schuster¹, Johannes Dorst¹, Hayrettin Tumani¹, Albert Christian Ludolph¹

¹Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Klinikum Kempten, Abteilung für Neurologie, Kempten, Deutschland

Hintergrund: Seit 2022 wird das Antisense-Oligonukleotid (ASO) Tofersen bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) und Superoxid-Dismutase-1 (SOD-1)-Mutation im Rahmen eines Early-Access-Programms angewendet. Tofersen bindet an die mRNA des SOD1-Gens und reduziert so die Proteinsynthese von mutiertem, toxischem SOD-1. Hierunter zeigte sich eine Reduktion der Progressionsrate der Krankheitssymptome sowie ein Abfall der Neurofilamentwerte in Liquor und Serum als etablierter prognostischer Biomarker bei ALS. Auf diesem Boden erfolgte im Februar 2024 die Empfehlung der Europäischen Arzneimittelagentur zur Zulassung des Medikaments.

In den Liquoruntersuchungen im Rahmen der monatlichen Medikamentengabe fielen bei einem Teil der Patienten unter der Therapie eine Liquorpleozytose, intrathekale Immunglobulinsynthese und liquorspezifische oligoklonale Banden auf. Die Ursache für diese entzündlich anmutenden Veränderungen ist noch nicht geklärt. Bei bereits länger in Anwendung befindlichen ASOs, wie z. B. Nusinersen zur Behandlung der Spinalen Muskelatrophie, wurden solche Veränderungen bisher nicht beschrieben.

Ziele: ASOs bilden eine neue Gruppe vielversprechender Therapeutika genetisch-bedingter neurologischer Erkrankungen. Die Untersuchung und Bewertung von Veränderungen des Liquors und der Liquorzytologie unter der Therapie sind ein wichtiger Bestandteil für die Beurteilung der Therapiesicherheit.

Fragestellung: Wie verändert sich die Liquorzytologie unter der Therapie mit Tofersen? Gibt es Zeichen für eine entzündliche Aktivierung der untersuchten Zellen? Können, ähnlich wie bei der Therapie mit dem ASO Nusinersen, Einschlüsse in Makrophagen nachgewiesen werden?

Methoden: Analysiert wurden Liquor-Zytopräparate von Patienten, die in der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Ulm im Rahmen eines Early-Access-Programms Tofersen bei ALS erhalten. Diese Präparate wurden im Liquorlabor erstellt und mit der Pappenheim-Färbung (Eosin-Methylenblau-Giemsa) gefärbt. Im Anschluss erfolgten die Analyse und Auswertung der Präparate unter dem Durchlicht-Mikroskop.

Ergebnisse: Alle sechs Patienten, die in der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Ulm bei ALS mit SOD-1-Mutation Tofersen erhalten, zeigen im Verlauf eine aktivierte Liquorzytologie. Der Anteil der aktivierten Leukozyten (aktivierte Lympho- und Monozyten) in der Differentialzytologie lag nach einer Therapiedauer von einem Jahr im Median bei 23%. Darüber hinaus zeigte die Differentialzytologie einen Anteil von bis zu 10% Plasmazellen.

In allen Fällen lag ein lympho-monozytäres Zellbild vor. Bei fünf von sechs Patienten konnten zudem Makrophagen im Zytopräparat nachgewiesen werden. Diese präsentierten sich teilweise mit zahlreichen, heterochromen Einschlüssen, ähnlich denen, wie sie bei Patienten unter Nusinersen-Therapie bei SMA gesehen und als „Nusinophagen“ bezeichnet werden.

Schlussfolgerung: Unter der Therapie mit Tofersen bei ALS zeigt die Liquorzytologie eine Aktivierung, die an Veränderungen im Rahmen von chronisch-entzündlichen ZNS-Erkrankungen erinnert. Ähnlich wie bei der Therapie mit Nusinersen zeigen einige Makrophagen unter der Therapie mit Tofersen Einschlüsse, die bisher nur vereinzelt in der Literatur beschrieben wurden und als „Tofersenophagen“ oder auch „Asophagen“ betitelt werden können. Die weitere Charakterisierung der entzündlichen Liquor-Veränderungen und mit ihr die Entscheidung über die Relevanz für das Therapiensprechen ist derzeit noch ausstehend.

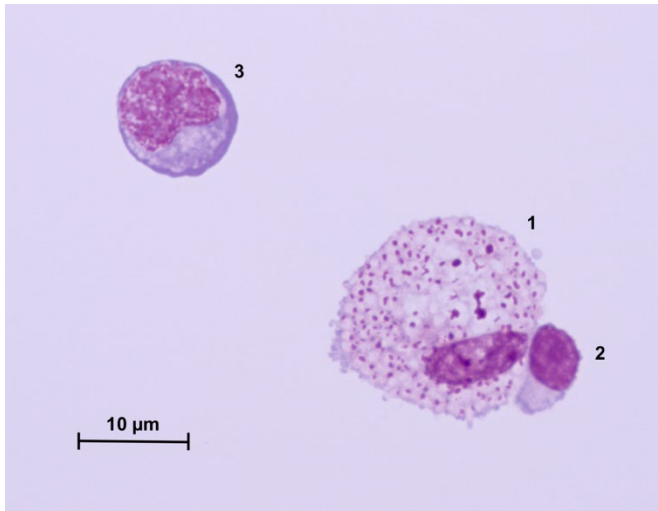


Abbildung 1: Liquorzytologie unter der Therapie mit Tofersen. Makrophage mit multiplen heterochromen Einschlüssen (1), anliegend ein Lymphozyt (2). Am linken Bildrand eine Plasmazelle (3).

Zirkulierende und gewebsgebundene Biomarker für die Myotone Dystrophie Typ 2

Felix Kleefeld¹, Benedikt Schoser, Katrin Hahn¹, Rita Horvath², Werner Stenzel³, Andreas Roos⁴

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ²University of Cambridge, Department of Clinical Neurosciences, Cambridge, United Kingdom; ³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Neuropathologie, Berlin, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Neuropädiatrie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die myotone Dystrophie Typ 2 (DM2) ist eine autosomal-dominante, multisystemische Erkrankung mit den Kernsymptomen proximale Muskelschwäche, Myalgien, Muskelatrophie, sowie myotonen Phänomenen. Hinzu kommt eine Reihe systemischer Komplikationen, z. B. Katarakte, Herzrhythmusstörungen und hormonelle Veränderungen. Aufgrund der vielgestaltigen und häufig zu Beginn der Erkrankung unspezifischen Symptome sind Fehldiagnosen häufig. Die krankheitsverursachende CCTG-Tetranukleotid-Expansion im *CNBP*-Gen auf Chromosom 3 führt zu einer RNA-dominierten Spliceopathie, die derzeit nicht ursächlich behandelt werden kann. Während die Pathophysiologie der myotonen Dystrophie Typ 1 (DM1) intensiv beforscht wurde, bestehen für die DM2 erhebliche Evidenzlücken. Dabei bestehen Hinweise, dass mitochondriale Veränderungen bei der DM1 eine Rolle spielen könnten. Es bleibt aber bislang unklar, ob und inwieweit zwischen der Pathophysiologie von DM1 und DM2 Überschneidungen bestehen, die sich auch therapeutisch nutzen ließen.

Ziele: Das Ziel dieser Studie war es, pathophysiologische Mechanismen der DM2 auf proteomischer, molekularer und morphologischer Ebene mit Fokus auf mitochondriale Dysfunktion zu untersuchen. Zusätzlich erfolgten proteomische Untersuchungen aus Serumproben, um mögliche gewebsgebundene und/oder zirkulierende Biomarkerkandidaten zu identifizieren.

Fragestellung: Lassen sich mitochondriale Funktionsstörungen in der DM2 detektieren und neue gewebsgebundene oder zirkulierende Biomarker für die Erkrankung identifizieren?

Methoden: In dieser Querschnittsstudie wurden Muskelbiopsien von DM2-Patient*innen auf proteomischer, transkriptomischer, ultrastruktureller und morphologischer Ebene untersucht. Zur Charakterisierung möglicher mitochondrialer Funktionsstörungen wurden außerdem Immunoblotting der Atmungskettenkomplexe, Bestimmung der mitochondrialen DNA-Kopienzahl und Long-Range-PCR zur Untersuchung von mitochondrialen DNA-Deletionen durchgeführt. Zusätzlich wurden weiße Blutzellen aus dem Serum von DM2-Patient*innen proteomisch analysiert.

Ergebnisse: Proteomische und transkriptomische Analysen zeigten eine Herunterregulation einer Vielzahl von mitochondrialen Proteinen und ihrer entsprechenden RNA-Transkripte, insbesondere von Proteinen, die mit den Atmungskettenkomplexen I, III und IV assoziiert sind. Lichtmikroskopisch und ultrastrukturell ließen sich eindeutige, aber in der Quantität interindividuell unterschiedliche, mitochondriale Strukturveränderungen nachweisen. Interessanterweise ließ sich in weißen Blutzellen ebenfalls eine mitochondriale Signatur auf proteomischer Ebene nachweisen, aus der sich möglicherweise zukünftig Biomarkerkandidaten definieren lassen.

Schlussfolgerungen: Diese Studie wies bisher noch nicht beschriebene funktionelle und strukturelle mitochondriale Veränderungen bei der DM2 nach, die mögliche therapeutische Ziele darstellen könnten. Die proteomische Analyse weißer Blutzellen aus dem Serum bietet zusätzlich einen neuen Ansatzpunkt für die Identifizierung von Biomarkern für die DM2.

W-287

Clinical, patient-reported outcomes and neurofilament light-chain response to tofersen in SOD1-ALS: Results of a multicenter observational study over 18 months

Thomas Meyer^{1,2}, Peggy Schumann^{1,2}, Patrick Weydt^{3,4}, Susanne Petri⁵, Jochen H. Weishaupt⁶, Ute Weyen⁷, Jan Christoph Koch⁸, René Günther^{9,10}, Martin Regensburg¹¹, Matthias Boentert¹², Maximilian Wiesenfarth¹³, Yasemin Koc¹, Felix Kolzarek², Dagmar Kettemann¹, Jenny Norden¹, Sarah Bernsen³, Zeynep Elmas¹³, Julian Conrad⁶, Ivan Valkadinov⁶, Maximilian Vidovic⁹, Johannes Dorst^{13,14}, Albert Christian Ludolph^{13,14}, Jasper Hesebeck-Brinckmann⁶, Susanne Spittel², Christoph Münch^{1,2}, André Maier¹, Peter Körtevelyessy¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Berlin, Deutschland; ²Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Deutschland; ³Bonn University, Department for Neurodegenerative Disorders and Gerontopsychiatry, Bonn, Deutschland; ⁴DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Research Site Bonn, Bonn, Deutschland; ⁵Hannover Medical School, Department of Neurology, Hannover, Deutschland; ⁶University Medicine Mannheim, Heidelberg University, Mannheim Center for Translational Medicine, Neurology Department, Division for Neurodegenerative Diseases, Mannheim, Deutschland; ⁷Ruhr-University Bochum, BG-Kliniken Bergmannsheil, Department of Neurology, Bochum, Deutschland; ⁸Universitätsmedizin Göttingen, Department of Neurology, Göttingen, Deutschland; ⁹Technische Universität Dresden, University Hospital Carl Gustav Carus, Department of Neurology, Dresden, Deutschland; ¹⁰DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Research Site Dresden, Dresden, Deutschland; ¹¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Department of Molecular Neurology, Erlangen, Deutschland; ¹²Münster University Hospital, Department of Neurology, Münster, Deutschland; ¹³Ulm University, Department of Neurology, Ulm, Deutschland; ¹⁴DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Research Site Ulm, Ulm, Deutschland

Background: In amyotrophic lateral sclerosis (ALS) caused by SOD1 mutations (SOD1-ALS), tofersen received accelerated approval in the US and is available via expanded access programs (EAP) outside the US.

Objectives: This multicenter study investigates clinical and patient-reported outcomes (PRO) and serum neurofilament light chain (sNfL) during tofersen treatment in an EAP in Germany.

Methods: This study is a secondary use of existing data from 16 SOD1-ALS patients treated with tofersen for at least 6 months within the EAP. In all participants, the ALS Functional Rating Scale–Revised (ALSFRS-R), ALS progression rate (ALS PR) as defined by the monthly decline of ALSFRS-R, and sNfL were investigated. ALSFRS-R data were assessed by self-rating either on a printed form or a smartphone application for remote digital data collection (“ALS-App”). PRO included the Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP2), Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) and Net Promoter Score (NPS). Data were collected between October 2021 (pre-treatment data) and August 2023.

Results: Mean tofersen treatment was 11 months (6 to 18 months). The mean ALSFRS-R before treatment was 36 (range 46 to 17). During treatment ALSFRS-R was increased in seven patients and unchanged in one individual (n=8, 50%). ALS-PR showed a mean change of -0,2 (range 0 to -1,1) and relative reduction by 25%.

sNfL decreased in all patients except one heterozygous D91A-SOD1 mutation carrier (mean change of sNfL -58%, range -91 to +27%, p<0,01). MYMOP2 indicated improved symptom severity (n=10) or yet indifferent perception of outcome (n=6). TSQM-9 score showed high global treatment satisfaction (mean 83, SD 16) although the convenience of drug administration was modest (mean 50, SD 27). NPS revealed a very high recommendation rate for tofersen (NPS +80).

Conclusions: Tofersen therapy has been used in a wide spectrum of SOD1-ALS patients in terms of age, duration of disease and functional deficits. NfL data correspond with the VALOR study results and underscore the role of NfL as an early treatment response marker in ALS. Furthermore, the presented data support the positive outcome as measured by ALS-FRS-R and ALS-PR, the established clinical endpoints in ALS. MYMOP2, TSQM-9 and NPS indicated a positive perception of tofersen therapy in most patients and added an important self-reported dimension to the overall treatment evaluation.

Serum neurofilament light chain in distinct phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis – a longitudinal multicenter study

Thomas Meyer^{1,2}, Marie Dreger¹, Torsten Grehl³, Ute Weyen⁴, Dagmar Kettemann¹, Patrick Weydt^{5,6}, René Günther^{7,8}, Paul Lingor^{9,10}, Susanne Petri¹¹, Jan Christoph Koch¹², Julian Großkreutz¹³, Annekathrin Rödiger^{14,15}, Petra Baum¹⁶, Andreas Hermann^{17,18}, Johannes Prudlo^{17,18}, Matthias Boentert¹⁹, Jochen H. Weishaupt²⁰, Wolfgang Löscher²¹, Johannes Dorst^{22,23}, Yasemin Koc¹, Sarah Bernsen^{5,6}, Isabell Cordts⁹, Maximilian Vidovic⁷, Robert Steinbach¹⁴, Moritz Metelmann¹⁶, Jenny Norden¹, Albert Christian Ludolph^{22,23}, Bertram Walter¹, Peggy Schumann^{1,2}, Christoph Münch^{1,2}, Peter Körtvelyessy¹, André Maier¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Berlin, Deutschland;

²Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Deutschland; ³Alfried Krupp Krankenhaus, Department

of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Essen, Deutschland; ⁴Berufsgenossenschaftliches

Universitätsklinikum Bergmannsheil, Department of Neurology, Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Bochum,

Deutschland; ⁵Bonn University, Department for Neurodegenerative Disorders and Gerontopsychiatry, Bonn, Deutschland;

⁶DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Research Site Bonn, Bonn, Deutschland; ⁷Technische

Universität Dresden, University Hospital Carl Gustav Carus, Department of Neurology, Dresden, Deutschland; ⁸DZNE,

Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Research Site Dresden, Dresden, Deutschland; ⁹Technical University

of Munich, School of Medicine, Klinikum rechts der Isar, Department of Neurology, München, Deutschland; ¹⁰DZNE, Deutsches

Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Research Site Munich, München, Deutschland; ¹¹Hannover Medical School,

Department of Neurology, Hannover, Deutschland; ¹²Universitätsmedizin Göttingen, Department of Neurology, Göttingen,

Deutschland; ¹³Universitätsmedizin Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Department of Neurology, Lübeck, Deutschland;

¹⁴Jena University Hospital, Department of Neurology, Jena, Deutschland; ¹⁵Jena University Hospital, ZSE, Zentrum für Seltene

Erkrankungen, Jena, Deutschland; ¹⁶University Hospital Leipzig, Department of Neurology, Leipzig, Deutschland; ¹⁷University

of Rostock, University Medical Center, Translational Neurodegeneration Section "Albrecht-Kossel", Department of Neurology,

Rostock, Deutschland; ¹⁸DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Research Site Rostock/Greifswald,

Rostock, Deutschland; ¹⁹Münster University Hospital, Department of Neurology, Münster, Deutschland; ²⁰University Medicine

Mannheim, Heidelberg University, Mannheim Center for Translational Medicine, Neurology Department, Division for

Neurodegenerative Diseases, Mannheim, Deutschland; ²¹Medical University Innsbruck, Department of Neurology, Innsbruck,

Österreich; ²²Ulm University, Department of Neurology, Ulm, Deutschland; ²³DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative

Erkrankungen, Research Site Ulm, Ulm, Deutschland

Background: In amyotrophic lateral sclerosis (ALS), the clinical symptoms and individual prognosis vary greatly and are related to different phenotypes. Neurofilament light chain (NfL) has emerged as a prognostic biomarker in patient management and clinical research. NfL levels significantly correlate with disease progression as measured by the ALS functional rating scale (ALSFRS-R), and, most importantly, with survival.

Objectives: To evaluate the contribution of sNfL to existing models of disease progression, a multicenter prospective study was performed.

Methods: A longitudinal study at 16 ALS centers in Germany and Austria was performed. Phenotypes were differentiated for two determinants: A) upper and/or lower motor involvement (typical, typMN; primary lateral sclerosis, PLS; upper/lower motor neuron predominant, UMNp/LMNp), and B) regional onset and propagation of motor neuron dysfunction (limb, bulbar, flail-arm, flail-leg, thoracic onset). sNfL was correlated to phenotypes, progression, and survival. Binary logistic regression analysis investigated concurrent effects of phenotypes on sNfL.

Results: In the total cohort (n=2949), sNfL was highly correlated with progression and survival (p<0.001). Mean sNfL was significantly lower in PLS (37.6 pg/ml, n=84), LMNp (45.1 pg/ml, n=413), and UMNp (58.7 pg/ml n=206) compared to typMN (75.7 pg/ml, n=1791). Also, sNfL significantly differed in the bulbar (92.7 pg/ml, n=669), limb (64.1 pg/ml,

n=1305), thoracic (74.5 pg/ml, n=96), flail-leg (53.6 pg/ml, n=141) and flail-arm (46.4 pg/mL, n=283) phenotypes. Faster progression (OR=3.24) and bulbar onset (OR=1.94) highly contributed to sNfL elevation, whereas PLS (OR=0.20), UMNp (OR=0.70), LMNp (OR=0.45), and thoracic onset (OR=0.43) showed reduced contributions to sNfL. Longitudinal investigation of sNfL revealed stable biomarker levels (<0.2% monthly change).

Conclusions: ALS phenotypes demonstrated a significant effect on sNfL and should be recognized as independent confounders of sNfL analyses in ALS trials and clinical practice. The robust correlation of sNfL with progression and survival across phenotypes and its longitudinal stability underscore the value of sNfL as prognostic biomarker in ALS.

W-301

Koexistenz einer hereditären motorisch-sensiblen Neuropathie und einer X-chromosomal vererbten Ichthyose

Emi Sulmina¹, Martin Kitzrow², Dietrich Sturm¹

¹Agaplesion Bethesda Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Wuppertal, Deutschland; ²Agaplesion Bethesda Krankenhaus, Klinik für Neurologie, Wuppertal, Deutschland

Hintergrund: Die hereditäre motorisch-sensible Neuropathie Typ 1A (HMSN1A) ist die häufigste hereditäre Neuropathie und entsteht durch die Duplikation des Gens PMP 22, dessen Produkt infolge der Überexpression zu einer demyelinisierenden Schädigung der peripheren Nerven führt. In der Regel manifestiert sich die Erkrankung in den ersten Lebensjahrzehnten. Die X-chromosomal-rezessiv vererbte Ichthyose hingegen ist eine Haut-Erkrankung, verursacht durch unterschiedliche Aberrationen im Steroidsulfatase-Gen (STS-Gen). Es existiert zudem eine heterogene Gruppe seltener hereditärer Neuro-Ichthyose-Syndrome mit klinischer Manifestation in der Kindheit oder dem (frühen) Erwachsenenalter.

Kasuistik: Wir beschreiben den Fall eines 66-jährigen Patienten mit unauffälligem Stammbaum, der unsere Klinik anlässlich einer seit 2 Jahren bestehenden, langsam progredienten Gangstörung in Verbindung mit schmerzhaften Parästhesien im Bereich der unteren Extremitäten aufsuchte. Eine Ichthyose war gemäß den Angaben des Patienten zwar seit dem frühen Kindesalter bekannt, eine eindeutige ätiologische Zuordnung bislang jedoch noch nicht erfolgt. Bis auf eine gestörte Glukosetoleranz lagen keine relevanten Vorerkrankungen vor. Fokal-neurologisch bestand eine sensibel-ataktische Gangstörung mit geringer Atrophie der kleinen Fußmuskeln. Laborchemisch fand sich eine ausgeprägte Vitamin B6–Hypervitaminose im Rahmen einer längeren Substitution, sodass auch eine alimentär herbeigeführte periphere Nervenschädigung zunächst als wesentliche Differentialdiagnose zu berücksichtigen war. Gemäß elektrophysiologischen Kriterien lag ein überwiegend demyelinisierendes sensomotorisches Polyneuropathie-Syndrom vor. Neurosonologisch präsentierte sich ubiquitär eine Vergrößerung der Nervenquerschnittsflächen der untersuchten Nerven. Die Aussagekraft dieser Untersuchungsmodalität war allerdings aufgrund der kutanen Hyperkeratose eingeschränkt.

Trotz der Beendigung der Vitamin B6–Supplementation beobachteten wir im 6-monatigen Intervall einen klinischen Progress, unter anderem durch Ausbildung einer Parese der Zehenhebung. Elektrophysiologisch und neurosonologisch bestanden konstante pathologische Befunde.

Humangenetisch ließen sich im Verlauf die Diagnosen einer HMSN1A mit einer Duplikation des PMP22-Gens und einer X-chromosomal vererbten Ichthyose mit einer Deletion des STS-Gens nachweisen.

Schlussfolgerungen: Das intraindividuelle kombinierte Auftreten hereditärer Syndrome ist selten. Typische klinische Befunde sollten dennoch Anlass zur zielgerichteten humangenetischen Diagnostik in unterschiedlichen medizinischen Fachbereichen geben. Eine HSMN kann sich auch jenseits des 60 Lebensjahres manifestieren.

p-Tau 181 als Serum-Biomarker bei amyotropher Lateralsklerose und Alzheimer-Krankheit: eine multizentrische Kohortenstudie

Samir Abu Rumeileh¹, Leila Scholle¹, Alexander Mensch¹, Antonia Ratti², Lorenzo Barba, Petra Steinacker¹, Anna De Gobbi², Thomas Kendzierski¹, Caroline Stapf¹, Andreas Posa¹, Patrick Öckl³, Steffen Halbgebauer³, Vincenzo Silani², Nicola Ticozzi², Jochen H. Weishaupt⁴, Federico Verde², Markus Otto¹

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik und Poliklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²IRCCS Istituto

Auxologico Italiano, Klinik für Neurologie, Mailand, Italy; ³Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland;

⁴Universitätsmedizin Mannheim, Neurologische Klinik, Sektion Neurodegeneration, Mannheim, Deutschland

Hintergrund: Phosphoryliertes Tau an Threonin 181 (p-Tau 181) im Blut wurde kürzlich als Biomarker für die Früherkennung der Alzheimer-Krankheit (AD) in der Allgemeinbevölkerung vorgeschlagen. Dieser Blutmarker ist jedoch auch bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS) erhöht, was Fragen zu seiner Spezifität aufwirft. Bemerkenswert ist, dass sich die aktuelle Datenlage auf drei Kohortenstudien beschränkt und keine große multizentrische Analyse vorliegt.

Ziele: Wir untersuchten die Rolle von p-Tau 181 im Blut in einer multizentrischen Kohorte von Patienten mit ALS und AD.

Methoden: Wir haben Fälle mit ALS und AD (Demenz oder MCI) sowie nicht-neurodegenerative Kontrollpatienten aus drei verschiedenen Kohorten eingeschlossen (Halle-Kohorte: 38 ALS-, 22 AD- und 20 Kontrollpatienten; Mailand-Kohorte: 30 ALS-, 20 AD- und 22 Kontrollpatienten; Mannheim-Kohorte: 22 ALS- und 13 Kontrollpatienten). p-Tau 181 im Serum wurde mit Simoa gemessen, während die AD-Marker im Liquor mit der Lumipulse-Plattform bestimmt wurden.

Ergebnisse: p-Tau 181 im Liquor war bei AD-Patienten im Vergleich zu ALS-Patienten und Kontrollpatienten erhöht (beide $p < 0,001$), wobei es weder in der Gesamtkohorte noch in den einzelnen Kohorten einen Unterschied zwischen ALS-Patienten und Kontrollen gab. Im Gegensatz dazu war das Serum p-Tau 181 in der Gesamtkohorte bei Patienten mit AD und ALS im Vergleich zu den Kontrollen erhöht (beide $p < 0,001$), wobei es keinen Unterschied zwischen Patienten mit AD und ALS gab. Bei ALS korrelierten p-Tau 181 im Liquor und p-Tau 181 im Blut nicht miteinander, während bei AD eine moderate Korrelation bestand ($r = 0,554$, $p < 0,001$). In der gesamten Kohorte zeigte p-Tau 181 im Serum einen guten diagnostischen Wert zur Unterscheidung von ALS (AUC $0,800 \pm 0,036$) oder AD (AUC $0,803 \pm 0,045$) von Kontrollpatienten. Bei ALS war p-Tau 181 im Serum stark mit Myoglobin ($r = 0,791$, $p = 0,004$) und schwach mit der Krankheitsdauer ($r = 0,267$, $p = 0,028$) und dem ECAS-Score ($r = -0,383$, $p = 0,040$) assoziiert. Bei ALS mit überwiegender Beteiligung des 2. Motoneurons (PLMN-ALS) waren die Serumkonzentrationen von p-Tau 181 höher als bei bulbärer ALS ($p = 0,031$).

Schlussfolgerungen: In drei unabhängigen Kohorten war p-Tau 181 im Serum sowohl bei ALS als auch bei AD erhöht und zeigte eine ähnliche diagnostische Genauigkeit bei der Unterscheidung zwischen Kontrollen und AD oder ALS. Die starke Assoziation zwischen p-Tau 181 im Blut und Myoglobin, die fehlende Korrelation zwischen Liquor- und Blutmarkern und die höheren Werte bei Patienten mit PLMN-ALS deuten auf eine periphere Quelle für die Erhöhung von p-Tau 181 im Blut bei ALS hin, die weiter untersucht werden sollte.

W-359

Patients' attitude towards vaccination after Guillain Barré syndromeBen-Ole Holtz¹, Otto Witte¹, Hubertus Axer¹¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena (07747), Deutschland

Background and Aims: Guillain Barré syndrome (GBS) could be triggered by an infectious disease but by vaccination as well. Thus, suffering GBS may influence patients' attitudes towards vaccination.

Question: Does the attitude towards vaccination in GBS-patients differ from the attitude towards vaccination of the general German population? How is the state of health in former GBS-patients, even years or decades after the onset of their disease?

Methods: An anonymous questionnaire consisting of the Overall Neuropathy Limitations Score (ONLS), the short form-36 health survey (SF-36), and questions addressing patients' attitude towards vaccination was sent to members of a German GBS support group and to patients with GBS diagnosis who were treated at Jena University Hospital.

Results: Ninety-seven questionnaires clearly stated GBS as a diagnosis and were included in the analysis. Although 19.6% of the GBS patients reported having no disability in the long-time follow-up, a considerable number of patients still had persistent neurological symptoms; 74.2% of the GBS patients reported being able to walk at least 10m independently. However, 5.2% were restricted to wheelchair. The patients reached lower scores in all domains of quality of life compared to German controls.

Moreover, patients showed a more critical attitude towards vaccination compared to a German representative survey. Fewer patients (58.8%) received a vaccination after suffering from GBS than before (77.3%). Every tenth patient believed that vaccination was the trigger for the GBS. 32% of the patients did not receive a vaccination in the last 5 years mainly because of the fear of adverse effects (32%) or disadvice of the general practitioners (25.8%).

Conclusions: Although the risk of relapse following immunization may be rather low, uncertainties and fears still impair the counseling of these patients by their medical practitioner.

Klinische Charakterisierung häufiger pathogener Varianten der SOD1-ALS in Deutschland

Maximilian Wiesenfarth¹, Yalda Forouhideh-Wiesenfarth¹, Zeynep Elmas¹, Christine Herrmann¹, Joachim Schuster¹, Axel Freischmidt¹, Kathrin Müller², Kornelia Günther¹, Elke Fröhlich¹, Antje Knehr¹, Martin Regensburger^{3,4}, Susanne Petri⁵, Thomas Klopstock^{6,7,8}, Peter Reilich⁶, Florian Schöberl⁶, Thomas Meyer⁹, Wolfgang Ruff¹, David Brenner¹, Johannes Dorst¹, Albert Christian Ludolph^{1,10}

¹Universität Ulm, Abteilung für Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Universität Ulm, Institut für Humangenetik, Ulm, Deutschland;

³Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Abteilung für Neurologie, Erlangen, Deutschland; ⁴Universitätsklinik Erlangen, Deutsches Zentrum Immuntherapie (DZI), Erlangen, Deutschland; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Abteilung für Neurologie, Hannover, Deutschland; ⁶LMU Universitätsklinik München, Abteilung für Neurologie mit Friedrich-Baur-Institut, München, Deutschland; ⁷Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, München, Deutschland;

⁸Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland; ⁹Charité - Universitätsmedizin Berlin, korporatives Mitglied der Freien Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, und Berlin Institute of Health, Abteilung für Neurologie, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Berlin, Deutschland; ¹⁰Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Pathogene Varianten im Cu/Zn-Superoxiddismutase-Gen (SOD1) sind die zweithäufigste Ursache der genetischen ALS in Europa und werden bei ca. 2% der sporadischen und 11% der Patienten mit familiärer Amyotropher Lateralsklerose (ALS) nachgewiesen. Die 2023 für die SOD1-ALS in den USA zugelassene Behandlung mit dem Antisense Oligonukleotid (ASO) Tofersen, die 2024 auch in Europa zugelassen wird, stellt die erste wirksame genetische Therapie der ALS dar.

Ziele: In dieser Studie sollte beantwortet werden, ob und inwiefern sich Patienten mit SOD1-ALS in Abhängigkeit der pathogenen Variante in ihren klinischen und demographischen Merkmalen unterscheiden und ob diese Unterschiede Auswirkungen auf Planung und Ansprechen einer Therapie mit Tofersen haben.

Fragestellung: Durch die klinische Charakterisierung der häufigsten genetischen Subtypen der SOD1-ALS in der deutschen Bevölkerung (R115G, D90A und L144F), sollte die Kenntnis über Besonderheiten dieser klinischen Phänotypen vertieft werden, die für die Bewertung neuer Therapieansätze, wie Tofersen, von hoher Relevanz ist, und durch eine beschleunigte Diagnosestellung einen frühzeitigen Therapiebeginn gewährleisten kann.

Methoden: Es wurden 84 SOD1-ALS Patienten hinsichtlich ihrer klinischen und demographischen Daten, u. a. Progressionsgeschwindigkeit im ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSF_{RS}-R), Überleben, Verzögerung in der Diagnosestellung, Lokalisation erster Symptome (bulbär/spinal), Geschlecht, Erkrankungsalter und Familienanamnese, analysiert. Ein besonderer Fokus wurde auf Patienten mit den in Deutschland häufigsten pathogenen Varianten R115G, D90A und L144F gelegt. Effekte der Tofersen-Behandlung wurden bei zehn Patienten mit diesen drei Mutationen untersucht.

Ergebnisse: In dieser Studie stellte sich R115G als die aggressivste der verglichenen SOD1-Varianten, mit einem medianen Überleben von 22,0 Monaten im Vergleich zu 198,0 Monaten bei D90A und 87,0 Monaten bei L144F, dar. Die mediane Progressionsrate war bei R115G mit einem Punktverlust von 0,12 Punkten (IQR 0,07-0,20) pro Monat im ALSF_{RS}-R gegenüber 0,04 Punkten (IQR 0,02-0,09) bei D90A und 0,06 Punkten (IQR 0,04-0,14) bei L144F höher. Die zeitliche Verzögerung der Diagnose betrug im Median 10,0 Monate (IQR 5,5-11,5) und somit weniger als 57,5 Monate (IQR 14,0-83,0) bei D90A und 21,5 Monate bei L144F. Der initiale ALSF_{RS}-R war bei R115G mit 42,5/48 Punkten (Median, IQR 39,0-45,0) im Vergleich zu D90A (37,0, IQR 29,0-40,5) höher. Im Gegensatz zu D90A (50,0 %) berichteten 96,2 % der R115G- und 100,0 % der L144F-Patienten über eine positive Familienanamnese. Mit Ausnahme eines Patienten hatten alle Patienten einen spinalen Erkrankungsbeginn. Während bei R115G und L144F mehr Männer betroffen waren (69,2 % vs. 66,7 %), wurde eine D90A-Mutation häufiger bei Frauen (54,5 %) nachgewiesen. Unter der Tofersen-Behandlung war der ALSF_{RS}-R bei der Mehrzahl der Patienten, unabhängig vom SOD1-Mutationstyp, stabil. Alle Patienten zeigten eine Reduktion der NFL-Serumspiegel.

Schlussfolgerungen: Patienten mit *SOD1*-ALS zeigen Gemeinsamkeiten, aber auch relevante Unterschiede in ihrem klinischen Phänotyp, je nachdem ob sie eine R115G-, D90A- oder L144F-Mutation tragen. Hierzu zählt eine schnellere Krankheitsprogression mit kürzerem Überleben, aber auch kürzerer Verzögerung in der Diagnosestellung bei Vorliegen einer R115G-Mutation, und einem vergleichsweise gutartigen Krankheitsverlauf und hohen Anteil an Patienten mit negativer Familienanamnese bei D90A. In einer Untergruppe von zehn Patienten schien die Tofersen-Therapie die Erkrankung unabhängig vom *SOD1*-Mutationstyp der Patienten zu stabilisieren.

W-387

Rejuvenating Fecal Microbiota Transplant Enhances Peripheral Nerve Repair in Aged Mice by Modulating Endoneurial Inflammation

Martin Kurt Richard Svacina¹, Tong Gao², Alina Sprenger-Svacina¹, Kazim Sheikh², Gang Zhang²

¹McGovern Medical School at UTHealth Science Center Houston, Uniklinik Köln, Neurologie, Houston, Texas, USA & Köln,

Deutschland; ²McGovern Medical School at UTHealth Science Center Houston, Department of Neurology, Houston, United States

Background: Peripheral nerve injury (PNI) resulting from trauma or neuropathies can cause significant disability, and its prognosis deteriorates with age. Gut dysbiosis and reduced fecal short-chain fatty acid levels contribute to an age-related systemic hyperinflammation (inflammaging), which hinders nerve recovery after injury.

Objectives: This study aimed to evaluate the pro-regenerative effects of a rejuvenating fecal microbiota transplant (FMT) in a preclinical PNI model using aged mice.

Question: Does a rejuvenating FMT enhance peripheral nerve repair in elderly mice following sciatic nerve crush injury?

Methods: Aged C57BL/6 mice underwent bilateral crush injuries to their sciatic nerves. Subsequently, they either received FMT from young donors at three and four days after the injury or retained their aged gut microbiota. Gut microbiome composition and SCFA concentrations in fecal samples were analyzed.

The integrity of the ileac mucosal barrier was assessed by immunofluorescence staining of Claudin-1. Flow cytometry was utilized to examine immune cells and cytokine production in the ileum, spleen, and sciatic nerve. Behavioral tests, electrophysiological studies, and morphometrical analyses, were conducted to evaluate peripheral nerve function and repair following injury.

Results: Rejuvenating FMT reversed age-related gut dysbiosis by increasing Actinobacteria, especially *Bifidobacteriales* genera. This also led to an elevation of gut SCFA levels and mitigated age-related ileac mucosal leakiness in aged recipients. Additionally, it augmented the number of T-helper 2 (Th2) and regulatory T (Treg) cells in the ileum and spleen, most being positive for anti-inflammatory interleukin-10 (IL-10). In sciatic nerves, rejuvenating FMT resulted in increased M2 macrophage counts and a higher IL-10 production by IL-10⁺TNF- α M2 macrophages.

Ultimately, restoring a youthful gut microbiome in aged mice led to improved nerve repair and enhanced functional recovery after PNI.

Conclusions: As FMT is already a clinically available technique, exploring novel translational strategies targeting the gut microbiome to enhance nerve repair in the elderly seems promising and warrants further evaluation.

Prospective clinical and ultrasound study of median nerve lesions in pediatric supracondylar humerus fracture reveals excellent prognosis

Ines Sophie Schädlich¹, Tim Magnus², Konrad Reinshagen³, Kristofer Wintges³, Mathias Gelderblom²

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Neurology, Hamburg, Deutschland; ²University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Neurology, Hamburg, Deutschland; ³University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Pediatric Surgery, Hamburg, Deutschland

Background: Supracondylar humerus fractures (SCHF) are the most common elbow fractures in children. Anatomic proximity predisposes all three major forearm nerves to traumatic injury, and the risk increases with fracture displacement. There is no consensus in the pediatric orthopedic literature as to which nerve is most frequently affected in SCHF, but most studies identified the median nerve or its pure motor branch the anterior interosseus nerve (AIN) to be preferentially injured. Data on recovery of traumatic median nerve or AIN palsy range between 7 and 17 weeks.

Objectives: The present study aimed at a prospective and multimodal neurological characterization of median nerve injuries in children with displaced SCHF.

Questions: Are median nerve lesions after SCHF complete or do children present with a distinct pattern of motor deficits indicating selective fascicular injury of e.g., AIN fibers? What is the exact time course of motor and sensory recovery?

Methods: Motor and sensory deficits of 10 children with median nerve lesions after displaced SCHF were analyzed by detailed neurological examination within 2 months after trauma. 8 children were prospectively followed by repeated clinical examination, electrodiagnostic studies and neuromuscular ultrasound for an average of 12.5 months.

Results: 9 of 10 median nerve lesions were partial. Motor fibers to the flexor pollicis longus (FPL), flexor digitorum profundus (FDP) and flexor digitorum sublimis (FDS) of the index finger were most frequently and most severely affected. Motor recovery required a maximum of 11 months and was longest for FPL (9.14 ± 1.35 months). Nerve conduction studies showed severe axonal motor and sensory median nerve neuropathy and FPL electromyography revealed active denervation.

Neuromuscular ultrasound visualized a post-traumatic neuroma at the fracture site in all children with a mean neuroma to forearm CSA ratio of 2.96. Under physical and occupational therapy motor and sensory deficits resolved completely in all children irrespective of neuroma size, neuroma persistence, and electrodiagnostic findings.

Conclusions: The mutual pattern of motor deficits indicated selective fascicular injury of the median nerve at the elbow always affecting AIN fibers. However, deficits exceeded an isolated AIN syndrome in all children as severe weakness of AIN innervated FPL and FDP II was always accompanied by FDS II paresis and varying degrees of sensory deficits and further non-AIN motor deficits of the median nerve.

The clinical outcome underscores the excellent prognosis of median nerve lesions in pediatric SCHF and supports a conservative approach based on neuromuscular ultrasound to exclude neurotmesis or persistent compression.

W-399

Prävalenz und Charakteristika chronischer Schmerzen bei adulten Patienten mit 5q-SMA

Valerie Scherwies¹, Melina Schlag¹, Jaqueline Lipka¹, Benjamin Stolte¹, Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsklinikum Essen, Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die 5q-assoziierte Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine hereditäre Motoneuronerkrankung, die durch eine unzureichende Produktion des SMN-Proteins („Survival Motor Neuron“) verursacht wird. Die SMA ist durch fortschreitende atrophe Paresen, Kontrakturen und Skoliose gekennzeichnet. Zudem leiden die Betroffenen häufig unter Schmerzen, welche erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Krankheitslast haben, und in Diagnostik und Therapie womöglich vernachlässigt werden. Dabei ist unklar, ob es sich primär um nozizeptive oder neuropathische Schmerzen handelt, und ob diese primär oder durch sekundäre Faktoren, wie eingeschränkte Mobilität, Kontrakturen und Druckschädigung, verursacht werden. Untersuchungen zur Prävalenz von chronischen Schmerzen insbesondere bei erwachsenen Patienten gibt es kaum.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, die Prävalenz von chronischen Schmerzen bei erwachsenen Patienten mit 5q-SMA zu erfassen und nozizeptive von neuropathischen Schmerzen zu differenzieren.

Fragestellung: Wie häufig ist das Auftreten eines chronischen Schmerzsyndroms bei erwachsenen SMA-Patienten und welche Art von Schmerzen liegt dabei vor?

Methoden: Im Rahmen einer monozentrischen Querschnittsstudie wurde bei 100 Patienten mit genetisch gesicherter 5q-SMA mittels Kurzinterviews sowie dem Screening-Fragebogen PainDETECT das Vorliegen von Schmerzen sowie deren genauere Einordnung erfasst. Darüber hinaus wurde der Analgetikagebrauch ermittelt.

Ergebnisse: Mehr als die Hälfte der SMA-Patienten geben mehrfach pro Woche bis täglich auftretende Schmerzen und eine dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität an. Bei circa der Hälfte der Patienten liegt ein regelmäßiger Analgetikagebrauch bei einem durchschnittlichen Schmerzgrad von 5 der visuellen Analogskala vor. Die am häufigsten betroffenen Körperregionen sind die Schulterregion sowie der Lumbal/Gluteal-Bereich. Das Screening gibt wichtige Hinweise auf das Vorliegen neuropathischer Schmerzsyndrome.

Schlussfolgerungen: Chronische Schmerzen tragen relevant zur Symptomlast der SMA bei. Um eine bessere Schmerztherapie bei erwachsenen Patienten mit SMA zu ermöglichen, müssen Screening-Tools und aktive Befragung in die multidisziplinären Versorgungskonzepte implementiert werden.

W-405

Langzeit-Liquorproteomanalyse Nusinersen-behandelter Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie

Gina Cebulla¹, Ling Hai¹, Uwe Warnken¹, Cansu Güngör², Dirk Hoffmann^{1,3}, Wolfgang Wick^{1,3}, Tobias Kessler^{1,3}, Markus Weiler²

¹Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Klinische Kooperationseinheit Neuroonkologie, Heidelberg, Deutschland; ²Neurologische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ³Neurologische Klinik und Neuroonkologie Programm, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

Hintergrund: Die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessive, monogenetische Motoneuronenerkrankung, die zu progredienter Degeneration von Alpha-Motoneuronen und konsekutiver Muskelatrophie und -schwäche führt. Die kausale intrathekale Therapie mit dem Antisense-Nukleotid Nusinersen modifiziert den Krankheitsverlauf bei erwachsenen Patienten mit SMA. Biomarker für die Therapie sind bislang jedoch noch keine bekannt.

Ziele/Fragestellung: Ziel dieser Studie ist die Identifizierung von Biomarkern zum tieferen Verständnis zugrundeliegender molekularer Pathomechanismen und zum Monitoring der Nusinersen-Therapie.

Methoden: 134 Liquorproben von 24 Patienten mit SMA Typ 2 oder 3 wurden proteomisch mit einem Orbitrap Massenspektrometer (MS) analysiert, die über einen Zeitraum von bis zu 3,5 Jahren (Spannweite: 10 bis 42 Monate) gesammelt wurden. Durch die Anwendung zweier komplementärer MS-Proteinquantifizierungsmethoden, die sog. Label-free-quantification (LFQ) Methode und die Tandem-Mass-Tag (TMT) Isotopenmarkierungsmethode, wurden spezifische Proteinmuster identifiziert, die Veränderungen des Liquorproteoms im Kontext der Nusinersentherapie widerspiegeln. Diese Ergebnisse wurden mit zellulären und metabolischen Profilen der Patienten integriert.

Ergebnisse: Die Therapie mit Nusinersen führte insgesamt zu einer medianen Verbesserung der motorischen Funktionen von 2,2 (Spannweite: -3 bis 12) HFMSE-Punkten nach 10 Monaten und 2,6 (Spannweite: -2 bis 11) Punkten nach 34 Monaten. Ebenso stiegen Albuminkonzentration und Albumin-Quotient (Liquor/Serum) sowie die Makrophagenzahl im Liquor unter der Therapie mit Nusinersen an. Die Albumin-, Glukose- und Laktat-Konzentrationen im Liquor waren invers mit der klinischen Verbesserung im Therapieverlauf korreliert. Mittels MS-Analyse der Liquorproben wurden 1.674 (TMT) und 441 (LFQ) Proteine identifiziert. Proteinprofile, die mit klinischer Verbesserung verbunden waren, spiegelten die Rekonstitution neuronaler Schaltkreise wider. Zusätzlich war eine Verbesserung der motorischen Funktion mit einer Reduktion humoraler Mediatoren der Immunantwort wie Komplementfaktoren und Immunglobulinen sowie zellulärer Mediatoren wie Lymphozyten assoziiert.

Schlussfolgerungen: Unsere Multi-Proteomanalyse liefert neue Einblicke in die Pathobiologie der SMA und definiert potenzielle Biomarkerprofile im Liquor für den Verlauf unter verlaufsmodifizierender intrathekaler Therapie mit Nusinersen.

W-415

Selektive Muskelfaser-Schädigung bei Einschlusskörpermyositis

Sven Wischnewski¹, Thomas Thäwel¹, Chiseko Ikenaga², Anna Kocharyan¹, Celia Lerma Martin¹, Amel Zulji¹, Hans-Werner Rausch¹, David Brenner⁶, Leonie Thomas¹, Michael Kutza¹, Tim Trobisch¹, Brittney Wick³, Corinna Preuß⁴, Jan Leipe⁵, Maximilian Haeussler³, Albert Christian Ludolph⁶, Angela Rosenbohm⁶, Ahmet Hoke², Michael Platten^{1,7}, Jochen H. Weishaupt¹, Clemens Sommer⁸, Werner Stenzel⁴, Thomas E. Lloyd⁹, Lucas Schirmer¹

¹Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, Neurologische Klinik, Mannheim, Deutschland; ²Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Neurology, Baltimore, United States; ³University of California, Santa Cruz, Genomics Institute, Santa Cruz, United States; ⁴Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuropathologie, Berlin, Deutschland; ⁵Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim, V. Medizinische Klinik, Mannheim, Deutschland; ⁶Universität Ulm, Neurologische Klinik, Ulm, Deutschland; ⁷Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), DTK Clinical Cooperation Unit Neuroimmunology and Brain Tumor Immunology, Heidelberg, Deutschland; ⁸Universität Mainz, Universitätsmedizin, Institute für Neuropathologie, Mainz, Deutschland; ⁹Baylor College of Medicine, Department of Neurology, Houston, United States

Hintergrund: Die Einschlusskörpermyositis (IBM) ist eine langsam progrediente entzündliche Muskelerkrankung mit unklarer Pathogenese und die häufigste idiopathische inflammatorische Myopathie älterer Menschen. Die Muskel-pathologie ist gekennzeichnet durch endomysiale Infiltrate hochdifferenzierter T-Zellen, Akkumulationen ubiquitinierten Proteinaggregate, geränderte Vakuolen und mitochondrialen Schäden. Da aktuell keine effektiven Therapien zur Verfügung stehen, ist in Hinblick auf die alternde Gesellschaft ein besseres Verständnis dieser Erkrankung essentiell, um neue Biomarker oder therapeutische Ansätze entwickeln zu können.

Ziele: In dieser Studie führten wir Einzelzellkern-RNA-Sequenzierungen (snRNA-seq) und räumliche Genexpressionsanalysen (ST) an Muskelbiopsien durch, um Zelltyp-spezifische Pathomechanismen in der IBM im Vergleich zu der subakuten immun-vermittelten nekrotisierenden Myopathie (IMNM) und nicht-entzündlicher Skelettmuskulatur (CTRL) zu identifizieren.

Methoden: Die hier verwendeten Muskelbiopsien wurden zu diagnostischen Zwecken entnommen, eingefroren und für zukünftige wissenschaftliche Zwecke (mit Zustimmung der Patienten) eingelagert. Anhand von Histologie, RNA-Qualität und weiterer Kriterien (Alter, Geschlecht) wurden snap-frozen Muskelbiopsien vom Quadrizeps von IBM, IMNM und CTRL-Patienten für snRNA-seq (CTRL: 7, IMNM: 4, IBM: 8) und ST (CTRL: 3, IMNM: 2, IBM: 3) Experimente ausgewählt. Ergebnisse der folgenden bioinformatischen Analysen wurden mittels *in situ* Hybridisierung und Immunhistochemie im Gewebe validiert.

Ergebnisse: Mithilfe dieser Techniken konnten wir einen IBM-spezifischen Verlust von Typ 2 Muskelfaserkernen und eine Vermehrung von zytotoxischen T-Zellen und cDC1 dendritischen Zellen in der IBM feststellen. Außerdem zeichneten sich Muskelfasern in der IBM durch hochregulierte Zellstressmarker wie *GADD45A* und *NORAD*, oder Proteinabbaumarker wie *RNF7* (oft in Verbindung mit p62-Aggregaten) aus. Dabei war die Hochregulation von *GADD45A* assoziiert mit Typ 2A Muskelfasern und T Zell-vermittelter Entzündung. Außerdem fanden wir eine IBM-spezifische Hochregulation von *ACHE* (codiert die Acetylcholinesterase), welche durch Aktivität von *NORAD* beeinflusst werden und eine funktionelle Denervierung von Muskelfasern bewirken könnte.

Schlussfolgerungen: Zusammengefasst konnten wir durch diese Studie interessante Erkenntnisse zu möglichen Pathomechanismen der Muskelfaserdegeneration in der IBM sammeln und spezifisch eine selektive Typ 2 Faser-Vulnerabilität in Verbindung mit genomischem Stress und Denervierung in der IBM identifizieren.

Die inhaltliche Struktur des Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screens (ECAS): Eine kritische Analyse

Elisabeth Kasper^{1,2}, Judith Machts³, Annaliis Lehto¹, Andreas Hermann^{2,4}, Johannes Prudlo^{1,2}

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland; ²Deutsches Zentrum für neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) – Standort Rostock/Greifswald, Rostock, Rostock, Deutschland; ³Institut für Kognitive Neurologie und Demenzforschung, Universitätsklinikum Magdeburg, Magdeburg, Deutschland; ⁴Sektion für Translationale Neurodegeneration "Albrecht Kossel", Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Rostock, Rostock, Deutschland

Hintergrund: Der ECAS (Abrahams et al. 2014) erfasst als Screeningverfahren ALS relevante Funktionsbereiche, darunter exekutive und sprachliche Leistungen und insbesondere die verbale Flüssigkeit als einen sensitiven Parameter zur Erfassung kognitiver Störungen bei der ALS.

Ziele: Die retrospektive Datenanalyse zielt zum einen auf die Untersuchung der Konstruktvalidität des ECAS, d. h., ob er die bei ALS beeinträchtigten kognitiven Funktionen ausreichend erfasst. Dazu erfolgte ein Vergleich des theoretischen Modells des Tests (festgelegte Zuordnung spezifischer Subfunktionen zu kognitiven Domänen) mit der Zuordnung auf Grundlage von Patientendaten. Zum anderen interessiert, inwieweit mögliche Unterschiede Einfluss auf die Bewertung der Kognition ausüben.

Methoden:

1. An 123 ALS-Patienten (Alter: 64±12 Jahre) wurde eine konfirmatorische Faktorenanalyse (*Principal Component Analysis/PCA*) durchgeführt und auf deren Grundlage alle ALS-relevanten Subtests den kognitiven Domänen: Sprache, verbale Flüssigkeit und Exekutivfunktionen zugeordnet. Um das Störungsausmaß nicht zu überschätzen, wurde in einer weiteren Analyse für jede kognitive Subfunktion nur ein Test verwendet (Verzicht auf einen Untertest zur verbalen Flüssigkeit).
2. Im Vergleich zu 70 gesunden, für Alter und Bildung gematchten Kontrollpersonen wurden die ALS Patienten nach den Strong-Kriterien (Strong et al., 2017) doppelt klassifiziert: Auf Grundlage des theoretischen Testmodells und auf Grundlage der empirischen Daten (ECAS-PCA).
3. Die Patientenklassifikation auf Basis der eigenen Kontrollstichprobe wurde mit der Patientenklassifikation auf Basis der publizierten deutschen Kontrollstichprobe (Loose 2016) verglichen.

Ergebnisse:

1. In der PCA wurden drei Faktoren mit folgenden Subtests identifiziert: (1) Soziale Kognition, verbale Flüssigkeit S-Wörter, verbale Flüssigkeit G-Wörter, Benennen; (2) Alternation, Arbeitsgedächtnis, Buchstabieren; (3) Inhibition, Sprachverständnis, Benennen. Einzelne Untertests erfassen demnach unabhängig von ihrer theoretischen Zuordnung zu den Domänen ähnliche kognitive Funktionen (z. B. Benennen). Auch sind Untertests eigentlich einer anderen Domäne zuzuordnen als theoretisch vorgegeben (z. B. Buchstabieren mit enger Beziehung zu Exekutivfunktionen statt der Sprache).
2. Unter dem theoretischen und empirischen Testmodell zeigten sich vergleichbare Häufigkeiten globaler kognitiver Störungen (42% vs. 43%). Unterschiede ergaben sich dagegen bei den einzelnen Domänen, wie der Exekutivfunktionen (15% vs. 7%) oder der Sprache (16% vs. 20%). Beeinträchtigungen der verbalen Flüssigkeit wiesen jeweils 34% der Patienten auf, nach Ausschluss eines (von zwei) Untertests (G-Wörter) aber nur noch 6%; hierdurch sank der Anteil der globalen kognitiven Beeinträchtigung auf 20%.
3. Der Vergleich der Klassifikationen unter Berücksichtigung verschiedener Normkollektive ergab eine Differenz globaler kognitiver Beeinträchtigungen von 4%.

Schlussfolgerungen: Der ECAS erfasst mit ausreichender Validität die globale Kognition von ALS Patienten, gewichtet die einzelnen kognitiven Domänen aber möglicherweise ungleich mit einer Tendenz zur Betonung exekutiver Dysfunktionen. Einen entscheidenden Einfluss auf die Bewertung der globalen, ALS-spezifischen, kognitiven Beeinträchtigung hat die Gewichtung der verbalen Wortflüssigkeit. Die Häufigkeit kognitiver Einschränkungen ist zudem abhängig von der jeweiligen Vergleichsstichprobe und unterstreicht deshalb die Notwendigkeit eines großen, Normkollektivs.

W-455

T1-gewichtete MRT Textur-Analyse bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose in Anwendung des D50-Krankheitsprogressionsmodells.Robert Steinbach¹, Pedram Parnianpour², Isabelle Buchholz³, Sanjay Kalra², Julian Großkreutz³¹Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ²Division of Neurology, Alberta, Canada; ³Präzisionsneurologie, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Diese Studie untersuchte die Anwendung von Textur-Analysen T1-gewichteter Magnetresonanztomografie (MRT) Bilder als potenzieller Biomarker für Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS). ALS ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung die aufgrund ihrer immensen Heterogenität Behandler wie Forscher vor große Herausforderungen stellt, wodurch individuelle Krankheitsverläufe nicht vorhersagbar sind. Das D50-Krankheitsprogressionsmodell wurde entwickelt um den nicht linearen Funktionsabfall der ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) im Erkrankungsverlauf besser abzubilden als traditionell verwendete Methoden wie die linear-approximierte Krankheitsprogressionsrate. Das D50-Modell kalkuliert eine sigmoidale Kurve des Funktionsverlustes und ermöglicht voneinander unabhängige Quantifikationen der Krankheitsaggressivität sowie der Krankheitsakkumulation. Die Anwendung des D50-Modells konnte bereits robuste Korrelationen mit strukturellen MRT-Signalen wie auch biologischen Signalen aus anderen Quellen aufdecken [1,2].

Textur-Analyse quantifiziert Muster von Voxelintensitätsveränderungen bei T1-gewichteter MRT und wurde entwickelt um auch subtilere strukturelle Veränderungen im Gehirn von an ALS Erkrankten aufzudecken [3].

Ziele und Fragestellung: In dieser Studie wurde das D50-Modell erstmalig in Kombination mit Texturanalysen bei T1-gewichteten MRT-Datensätzen angewendet. Ziel war es Veränderungen des Textur-Parameters „Autokorrelation“ in Relation zur Krankheitsaggressivität bzw. Krankheitsakkumulation zu analysieren.

Methoden: Es wurde eine repräsentative Kohorte von 116 Patienten mit ALS untersucht, die im Neuromuskulären Zentrum Jena rekrutiert wurden. Die Analysen beinhalteten Subgruppenvergleiche, stratifiziert nach Krankheitsaggressivität (hoch vs. niedrig), Krankheitsakkumulation (Phase 1 vs. Phase 2) sowie der ersten Region des Symptombeginns (bulbär vs. spinal) unter jeweiliger Beachtung von Co-Variaten. Des Weiteren wurden direkte voxelweise Regressionsanalysen mit der Krankheitsakkumulation bzw. Krankheitsaggressivität durchgeführt.

Ergebnisse: Es zeigten sich spezifische Muster des Textur-Parameters Autokorrelation in grauer wie weißer Substanz. In Krankheitsakkumulations-spezifischen Subgruppenanalysen waren Erhöhungen in bilateralem corticospinalen Trakt, rechtem Hippocampus und linkem Temporalpol sowie weitreichende Erniedrigungen in diversen Hirnregionen nachweisbar. Autokorrelationen in grauer wie weißer Substanz zeigten dementsprechend ebenso Assoziationen mit der Krankheitsakkumulation in Regressionsanalysen. Andererseits war die Krankheitsaggressivität nur mit Autokorrelationsveränderungen in 2 kleinen Clustern assoziiert (rechter superiorer temporaler Gyrus sowie im rechten Gyrus cinguli).

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse suggerieren das Textur-Analysen als Biomarker für die Krankheitsakkumulation (Staging) bei der ALS anwendbar wären mit dem Vorteil einer rascheren unimodularen Untersuchung. Bestätigungen in weiteren unabhängigen Kohorten sind hingegen notwendig.

Referenzen:

- 1) Dieckmann N, Roediger A, Prell T, Schuster S, Herdick M, Mayer TE, Witte OW, Steinbach R & Grosskreutz J (2022). Cortical and subcortical grey matter atrophy in Amyotrophic Lateral Sclerosis correlates with measures of disease accumulation independent of disease aggressiveness. *Neuroimage Clin*, 36, 103162.
- 2) Steinbach, R., Gaur, N., Roediger, A., Mayer, T. E., Witte, O. W., Prell, T., & Grosskreutz, J. (2021). Disease aggressiveness signatures of amyotrophic lateral sclerosis in white matter tracts revealed by the D50 disease progression model. *Hum Brain Mapp*, 42(3).
- 3) Parnianpour P, Benatar M, Briemberg H, Dey A, Dionne A, Dupré N, Evans KC, Frayne R, Genge A, Graham SJ, Korngut L, McLaren DG, Seres P, Welsh RC, Wilman A, Zinman L, Kalra S (2024). Mismatch between clinically defined classification of ALS stage and the burden of cerebral pathology. *J Neurol*. Epub ahead of print.

Studie zur klinischen, paraklinischen und genetischen Präsentation der histologisch gesicherten idiopathischen Small Fiber Neuropathie

Evgenia Winezki^{1,2}

¹Alfried Krupp Krankenhaus Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Heinrich Heine Universität, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die Small fiber Neuropathie ist eine seltene, unterdiagnostizierte und häufig fehldiagnostizierte Erkrankung, bei der die Patienten aufgrund der Schädigung der A δ - und C-Fasern häufig an schmerzhaften, oft distal betonten Missempfindungen und autonomen Funktionsstörungen leiden. Die Diagnosekriterien umfassen klinische Symptome einer sensiblen Polyneuropathie, einen fehlenden elektrophysiologischen und klinischen Nachweis einer Großnervenfaserbeteiligung, histologisch nachgewiesener reduzierter intraepidermaler Nervenfaserdichte, sowie ggf. dem apparativen Nachweis autonomer Funktionsstörungen und anderer Zusatzuntersuchungen.

Die Ätiologie der SFN ist heterogen und umfasst stoffwechselbedingte, immunologische, infektiöse und genetische Ursachen. Trotz ausführlicher Diagnostik bleibt jedoch bei ca. 30-50% die Genese unklar. In diesen Fällen wird von einer idiopathischen Small Fiber Neuropathie (iSFN) gesprochen. Die Studienlage hinsichtlich der weiteren Charakterisierung dieser heterogenen Patientengruppe ist sehr eingeschränkt.

Ziele: Ziel der Arbeit ist eine systematische Untersuchung der laborchemischen, liquorchemischen, genetischen sowie paraklinischen Daten von Patienten mit einer iSFN eines spezialisierten Zuweiser-Zentrums um ein besseres Verständnis und Ansatzpunkte für weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu entwickeln.

Methoden: Hierfür erfolgte eine retrospektive Auswertung von Patientendaten, welche zwischen 2014 und 2021 die Diagnose einer Small Fiber Neuropathie am Alfried Krupp Krankenhaus in Essen erhielten. Weiterhin erfolgten in Kooperation mit dem genetischen Labor Centogene in Rostock genetische Untersuchungen von 104 Patienten für die Na1.7 Mutation im SCN9A, SCN10A, SCN11A und TRPA1 Gen, sowie 76 Patienten für die TTR-Gen. Darüber hinaus wurden standardisierte (PDI, Schmerzgraduierung nach Korff, FLZ, MPSS, DASS) und studienspezifische Fragebögen zur Erfassung von schmerzbedingter Beeinträchtigung, psychischer Belastung und gesundheitsökonomischer Aspekte versendet. Die Datenauswertung erfolgte mittels Microsoft Excel Version 16.80 und IBM SPSS 29.

Ergebnisse: Von 267 gescreenten Patienten litten 183 an einer isolierten und idiopathischen Form. 71,58% Prozent der Kohorte waren Frauen, das Durchschnittsalter lag bei 51,66 Jahren. Die durchschnittliche Dauer von Erstsymptomatik bis Diagnosestellung 5,4 Jahren. Vor der Diagnosestellung hatten die Patienten durchschnittlich 2,88 ambulante ärztliche Kontakte und 1,94 stationäre Aufenthalte. Durchschnittlich wurden bis zur aktuellen medikamentösen Therapie 3,17 symptomatische Medikamente ausprobiert. Eine hohe schmerzbedingte Beeinträchtigung der Patienten konnte sowohl mittels PDI (Pain Disability-Index) bei durchschnittlich 32,02 Punkten als auch der Schmerzgraduierung nach Korff mit 58,42% der Patienten im Stadium 3 und 4 dargestellt werden. Zudem zeigte sich eine deutliche psychische Belastung mit auffälligen Stress- und Depressivitätsscores im DASS- Fragebogen. 49,18% der Patienten litten an einer psychiatrischen Komorbidität. Bei 134 von 183 Patienten (73,22%) konnten autoimmunologische Phänomene (ANAs, OKB, Pleozytose, autoimmune Komorbiditäten, Raynaud) ohne konkreten Nachweis einer sekundären Genese der SFN beobachtet werden. 19,75% litten an einem Folsäure Mangel, 12,64% an einem Prädiabetes, 17,49% hatten einen Vitamin B12 Spiegel im unteren Drittel der hiesigen Referenzlaborwerte. Bei 8 von 104 Patienten fanden sich Mutationen in den Genen SCN9A, SCN10A und SCN11A, bei einer Patientin konnte eine vermutlich pathogene Mutation im BSCL2-Gen nachgewiesen werden, bei einem weiteren Patienten eine Variante in einem CMT (Charcot-Marie-Tooth)-Gen.

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend ließ sich anhand der gewonnenen Daten eine deutliche Kohortenheterogenität nachweisen. Insbesondere hinsichtlich eines ätiologischen Folsäuremangels und unspezifischer Autoimmunität sind weitere Studien notwendig. Darüber hinaus konnte eine hohe psychische Belastung und schmerzbedingten Beeinträchtigung wie auch deutliches Potential in den Bereichen der Diagnosestellung und Therapie der Erkrankung dargestellt werden.

W-474

Brachio-cervikale inflammatorische Myopathie (BCIM): eine neue Entität im Spektrum der idiopathischen inflammatorischen Myopathien?

Felix Kleefeld¹, Corinna Preuß², Werner Stenzel²

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland; ²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Neuropathologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM; Myositiden) sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch subakut-chronisch auftretende Paresen und Inflammation im Bereich der Skelettmuskulatur und variablen extramuskulären Symptomen gekennzeichnet sind. Trotz großer Fortschritte bei der Klassifikation von IIM existieren weiterhin noch nicht zugeordnete Erkrankungen in diesem Spektrum. Klinisch und histologisch sticht unter diesen Erkrankungen die sogenannte brachio-cervikale inflammatorische Myopathie (BCIM) hervor. Diese erstmals 2006 beschriebene Entität ist durch subakute Paresen im Bereich des Schultergürtels, Nackens und eine variabel auftretende faziale Beteiligung gekennzeichnet und ähnelt daher klinisch der fazio-skapulo-humeralen Muskeldystrophie (FSHD). Aktuell ist unklar, ob die BCIM eine eigene Entität innerhalb der IIM, oder eine Sonderform einer der bereits beschriebenen IIM darstellt.

Ziele: Das Ziel dieser Studie war es, die klinischen und histopathologischen Merkmale, sowie die molekularen Charakteristika der BCIM zu untersuchen, um Ähnlichkeiten und Unterschiede zu den bekannten Formen der IIM zu verstehen und damit potenzielle diagnostische und therapeutische Ansätze zu identifizieren.

Fragestellung: Sind die klinischen, histopathologischen und molekularen Merkmale der BCIM von anderen Formen der IIM abgrenzbar? Welche pathogenetischen Mechanismen liegen der BCIM zugrunde?

Methoden: In dieser Studie wurden Patient*innen mit Verdacht auf BCIM klinisch charakterisiert und Muskelbiopsien histologisch und elektronenmikroskopisch untersucht. Die Biopsien wurden darüber hinaus mittels single nucleus RNA-Sequenzierung analysiert, um zugrundeliegende Pathomechanismen zu identifizieren.

Ergebnisse: Klinisch zeigten die hier untersuchten Patient*innen (n=12) subakut bis chronisch auftretende Paresen von Schulter- und Nackenmuskulatur bei nur moderater Erhöhung der Creatinkinase. Etwa die Hälfte der Patient*innen zeigte einen positiven Befund für Acetylcholinrezeptor-Antikörper im Serum, allerdings klinisch ohne korrespondierendes myasthenes Syndrom. Alle Patient*innen wiesen positive antinukleäre Antikörper (ANA) im Serum auf. Die histopathologischen Untersuchungen zeigten eine perivaskuläre und perimysiale Entzündungsreaktion mit teils deutlichen CD20(+)-B-Zell-Clustern im perivaskulären Bereich, wohingegen endomysial ein CD4(+)-lymphozytäres Infiltrat dominierte.

Schlussfolgerungen: Die brachio-cervikale inflammatorische Myopathie stellt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine neue Entität im Spektrum der idiopathischen inflammatorischen Myopathien dar und sollte als Differenzialdiagnose u. a. zur FSHD bedacht werden.

Myelonatrophie durch chronische Hepatitis-E-Virus-Infektion bei einem Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie

Marvin Ritter¹, Olaposi Yomade², Ben-Ole Holtz¹, Stefanie Deinhardt-Emmer³, on behalf of AG Translationale Mikrobiologie, Jena, Deutschland, Aaron Lawson McLean⁴, Stefanie Hartinger¹, Matthias Schwab¹, Christian Mawrin⁵, Hubertus Axer¹, Karin G. Schrenk², Philipp Reuken⁶, Irina Mäurer¹, on behalf of AG Neurotoxizität und Neuroonkologie, Jena, Deutschland

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ²Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Internistische Onkologie und Palliativmedizin, Jena, Deutschland; ³Universitätsklinikum Jena, Institut für medizinische Mikrobiologie, Jena, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurochirurgie, Jena, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Magdeburg, Klinik für Neuropathologie, Magdeburg, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin, Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie, Interdisziplinäre Endoskopie, Jena, Deutschland

Hintergrund: Eine Infektion durch das Hepatitis-E-Virus (HEV) stellt weltweit die häufigste Ursache für eine akute virale Hepatitis dar. Neurologische Syndrome sind dabei die häufigsten extrahepatischen HEV-Manifestationen. Während eine HEV-Infektion bei immunkompetenten Patienten (mit und ohne neurologischen Störungen) meist selbstlimitierend verläuft, kommt es bei Patienten mit onkologischen Vorerkrankungen häufiger zur HEV-Chronifizierung, welche mit Outcome-relevanten Komplikationen assoziiert sein kann. Wie häufig dabei HEV-assoziierte neurologische Erkrankungen auftreten und wie sie die Tumorbehandlung beeinflussen, ist bislang nicht untersucht. Neben wenigen Fallbeschreibungen existieren keine diagnostischen und therapeutischen Managementpfade für die Routineversorgung von onkologischen Patienten mit neurologischen HEV-Manifestationen.

Fallvorstellung: Wir präsentieren den Langzeitverlauf und das interdisziplinäre Therapiemanagement eines Patienten mit einer hämato-onkologischen Grunderkrankung, der eine Myelonatrophie im Rahmen einer chronischen HEV-Infektion entwickelte. Der 61-jährige Patient mit einer 13-jährigen Vorgeschichte einer CLL (Binet Stadium B, keine zytogenetischen Aberrationen, ZAP-70-Überexpression) und multiplen vorausgegangenen Systemtherapien stellte sich kurz nach dem Therapiebeginn mit Ibrutinib aufgrund zunehmender Missempfindungen neurologisch vor. Klinisch-neurologisch zeigten sich distal- und beinbetonte Parästhesien, Atrophien kleiner Muskelgruppen, gesteigerte Muskeleigenreflexe der unteren Extremitäten sowie eine leichte Gangstörung (ECOG: 1). Elektrophysiologisch waren zentralmotorische sowie sensible Leitungsstörungen nachweisbar. Liquordiagnostisch fanden sich eine lymphozytäre Pleozytose (23 Zellen/ μ L) und eine Gesamtproteinерhöhung (960 mg/L) ohne Erreger- und Tumorzellnachweis. Unter dem initialen Verdacht einer immunvermittelten Ibrutinib-assoziierten Genese wurde der Patient primär immunsuppressiv mit Hochdosis-Steroid-Pulsen behandelt, worunter sich die sensomotorischen Defizite verschlechterten. Im kurzfristigen Verlauf zeigten sich erhöhte Leberwerte mit positivem Nachweis von HEV-RNA im Serum (267850 IU/mL) und im Liquor (2321 IU/mL). Eine spinale MRT zeigte eine beginnende zervikale Myelopathie. Unter einer Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen (40 g/d über 3 Tage) sowie antiviraler Therapie mit Ribavirin (800 mg/d) stabilisierte sich der neurologische Zustand zunächst. Aufgrund der progredienten CLL wurde der Patient in den darauffolgenden 4 Jahren wiederholt leitliniengerecht mit immunsuppressiven Systemtherapien behandelt. Darunter auftretende rezidivierende Episoden neurologischer Verschlechterung, unter anderem eine akute Mastdarmstörung mit Querschnittssymptomatik unter Obinutuzumab, korrelierten jeweils mit Anstiegen der HEV-RNA im Serum. MR-tomographisch zeigte sich über den langfristigen Verlauf eine zunehmende Myelonatrophie mit thorakalem Schwerpunkt. Der Patient verlor während der chronischen HEV-Infektion trotz dauerhafter antiviraler Therapie die freie Gehfähigkeit und ist inzwischen auf fremde Hilfe angewiesen (ECOG: 3). Unter einer Immunsubstitution mit intravenösen Immunglobulinen zeigte sich die neurologische Symptomatik zuletzt stabil. Eine Systemtherapie der CLL ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht indiziert. Wir illustrieren in diesem Fallbericht die klinischen, laborchemischen und MR-tomographischen Befunde aus dem komplexen Behandlungsverlauf des betroffenen Patienten. Dabei gehen wir auf das Für und Wider der therapeutischen Abwägungen in Bezug auf die onkologische Systemtherapie und das antivirale Therapieprocedere unter Berücksichtigung der neurologischen Symptomatik ein.

Schlussfolgerung: Der Fall verdeutlicht die große interdisziplinäre Herausforderung sowohl in der Differenzierung von Tumor-, Therapie- und HEV-bedingten neurologischen Störungen als auch in der therapeutischen Entscheidungsfindung bei Patienten mit onkologischen Begleiterkrankungen. Eine Betreuung dieser vulnerablen Patientengruppe in enger Absprache zwischen Neurologie, Onkologie und Hepatologie erscheint zur Festlegung des Behandlungskonzepts hinsichtlich vertretbarer Immunsuppression und optimaler antiviraler Therapie von großer Bedeutung.

W-493

Nerve Ultrasound in Anti-MAG antibody associated neuropathies: a uniformity in a heterogenic disease ?

Katharina Kneer¹, Jan-Hendrik Stahl¹, Stephanie Straub¹, Natalie Winter¹, Alexander Maximilian Grimm¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Neurologie, Tübingen, Deutschland

Background: Acquired inflammatory demyelinating neuropathies caused by antibodies against myelin-associated glycoprotein (Anti-MAG) remain a clinical challenge due to their heterogenic presentation and response to immunosuppressant therapy. Patients may present clinically with distal acquired demyelinating symmetrical (DADS) neuropathy. Anti-MAG antibody status itself has proven to be inconsistent with the overall clinical picture.

Question: This study serves to evaluate high-resolution ultrasound (HRUS) of peripheral nerves in diagnostics and possibly its use as a biomarker throughout therapy.

Methods: Patients with Anti-MAG associated neuropathies were included in this study and assessed with high-resolution ultrasound throughout their treatment with immunosuppressant therapy in an interval of 3 months. Ultrasound pattern sum score (UPSS) was used as a score to evaluate and compare nerve swelling amongst subjects. Anti-MAG titers were classified in highly (>10 000 U/L), moderately (1000- 10 000 U/L) and slightly (1 000 U/L) elevated and were measured throughout the therapy with immunosuppressants. INCAT score was used to evaluate clinical severity.

Results: 11 patients were included in this study. 27,4 % received Rituximab, 36,3 % intravenous Immunoglobulins, 36,3 % Glucocorticosteroids. Prior to therapy induction all patients showed nerve swelling of cervical nerve roots of C5 and C6. In 5 patients nerve swelling was also seen in peripheral sensorimotor nerves with a UPSS of >4 points. Nerve swelling severity did not correlate to Anti-MAG titers ($r = -0,07$). Overall, a complete or partial regression of nerve swelling was observed in all patients. Patients with a higher UPSS showed a more significant regression of nerve swelling ($p = 0.008$). Anti-MAG titers could not be detected in any patient under sufficient immunotherapy. Clinical neurological deficits remain stable throughout therapy (mean INCAT pre therapy 2, during therapy 2.5) although subjective symptom progression has been described by patients.

Conclusions: Patients with anti-MAG antibody associated neuropathies present with an heterogenous morphology in nerve ultrasound. Unlike in other inflammatory neuropathies, sonography shows a regression of nerve swelling. Despite subjective symptom progression, patients show no relevant deterioration in the conventional clinical scores. Since patients nevertheless suffer from sensory ataxia symptoms, an underrepresentation of the clinical severity of the symptoms seems possible. Therefore, the use of other scores, or the development of other scores, may be needed.

Zink-induzierte Kupfermangel Myelo-Neuropathie

Kristina Helene Schwindt¹, Annemarie Barbara Hübers¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Wir berichten über einen damals 37-jährigen Patienten, der sich uns zur Mitbeurteilung bei subakut aufgetretener Ataxie mit progredienter Gangstörung, aufsteigenden Hypästhesien bis zum Oberschenkel und Dysästhesien der Füße vorstellte. Klinisch und elektrophysiologisch zeigten sich sowohl eine Affektion der Vorder-Seitenstränge als auch der Hinterstränge sowie eine sensomotorische Polyneuropathie. In der bildgebenden Diagnostik konnte eine Signalalteration im oberen thorakalen Myelon nachvollzogen werden. Im Verlauf ließ eine positive Serologie für GM3-Ak den Verdacht auf eine CIDP vermuten. Nach wiederholtem Steroidpuls, 5-zyklischer Plasmapherese ließ sich jedoch keine Verbesserung verzeichnen. Die Symptomatik zeigte sich allerdings weiter progredient mit einer Zunahme der Gangstörung aufgrund einer schweren sensiblen Ataxie. Die freie Gehstrecke reduzierte sich mit Orthesen auf 50 Meter. Eine erweiterte Labordiagnostik erbrachte einen Kupfermangel von >10 mg/dl mit einem Zink Wert im oberen Normbereich von 119 mg/dl. Die genauere Anamnese ergab die Anwendung einer zinkhaltigen Zahnhaftsalbe seit 20 Jahren, welche nach einer Zahnreihendegeneration infolge eines schweren Schädelhirntraumas mit anschließender Prothesenversorgung nötig wurde.

Der Kupfermangel wurde somit oral über mehrere Wochen substituiert. Hierunter zeigte sich in einer Kontrolle nach 5 Monaten eine vollständige Regredienz der Myelon-Läsion in der MRT, allerdings keine klinische oder elektrophysiologische Befundbesserung.

Zusammenfassung: Wir präsentieren einen seltenen Fall von Zink-induzierter Kupfermangel-Myelo-Polyneuropathie bei einem jungen Patienten. Die meisten Fälle bei jüngeren Patienten sind auf Malnutrition, z. B. nach Magenbypass-Operation oder bei Anorexie, zurückzuführen (1,2). Klinisch präsentierte der Patient eine schwerste subakut verlaufende Erkrankung, welche auch nach Normalisierung der Kupfer- und Zinkspiegel keine relevante Besserung zeigte. Lediglich die bildgebenden Auffälligkeiten im cervicalen Myelon zeigten sich unter Substitutionstherapie vollständig regredient.

Schlussfolgerungen:

Zink-induzierter Kupfermangel kann schwerste Myelo-Polyneuropathien hervorrufen. Bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren sollten daher Kupfer- und Zinkspiegel kontrolliert und wenn nötig bereits prophylaktisch durch entsprechende Substitution normalisiert werden. Besondere Vorsicht ist geboten bei frei verkäuflichen zinkhaltigen Haftcremes für Zahnprothesen, hier sollte auf eine zinkfreie Alternative zurückgegriffen werden.

Literatur:

1. Gasimova U, Jayanth P, Kafaie M. A Case Series of Patients With Polyneuropathy Due to Copper Deficiency. *Cureus*. 2023 Apr 9;15(4):e37329. doi: 10.7759/cureus.37329. PMID: 37181952; PMCID: PMC10168132
2. Moon N, Aryan M, Westerveld D, Nathoo S, Glover S, Kamel AY. Clinical Manifestations of Copper Deficiency: A Case Report and Review of the Literature. *Nutr Clin Pract*. 2021 Oct;36(5):1080-1085. doi: 10.1002/ncp.10582. Epub 2020 Oct 9. PMID: 33037701.).

W-554

Serum Neurofilament-Leichtketten als Biomarker genetischer und erworbener Polyneuropathien

Janna Margaretha Siemer¹, Lea Grote-Levi¹, Sandra Nay¹, Tabea Seeliger¹, Anna Christina Saparilla¹, André Huss², Hayretin Tumani², Martin Hümmert¹, Anja Hänselmann^{3,4}, Johann Bauersachs^{3,4}, Udo Bavendieck^{3,4}, Thomas Skripuletz¹, 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: In den letzten Jahren wurden Serum Neurofilament-Leichtketten (NfL) bei verschiedenen Polyneuropathien (z. B. CIDP, GBS, Chemotherapie-induzierter Polyneuropathie, hereditäre Transthyretinamyloidose) auf ihre Eignung als fluide Biomarker für neuroaxonalen Schaden untersucht. Verschiedene Studien zeigten dabei erhöhte Serum NfL Werte bei Patient:innen mit Polyneuropathie unterschiedlicher Ätiologie. NfL-Werte korrelierten dabei teilweise auch mit der Krankheitsschwere sowie dem Therapieansprechen. Arbeiten mit großen Fallzahlen und Vergleichen zwischen verschiedenen Polyneuropathie-Ursachen liegen allerdings kaum vor.

Ziele: Das Ziel dieser Arbeit ist es, Serum NfL als potentiellen Biomarker in Patient:innen mit hereditärer und erworbenen Polyneuropathien (Chronisch inflammatorische Polyneuropathie (CIPD), Multifokale Motorische Neuropathie (MMN), hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv), Wildtyp Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt)) 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 verschiedenen Formen von hereditären und erworbenen Polyneuropathien und inwiefern korrelieren diese Werte mit der klinischen Schwere der Polyneuropathie?

Methoden: 195 Patient*innen mit Polyneuropathien unterschiedlicher Ätiologie (CIPD n= 111, MMN n=13, ATTRv n= 11, ATTRwt n= 60) wurden in der neurologischen Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover klinisch untersucht und es wurden Blutproben gewonnen. Etablierte neurologische Scores (I-RODS (Inflammatory Rasch-Overall Disability Scale), INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment disability score), MRC (Medical Research Council Sum Score) wurden erhoben und genutzt, um die Schwere der klinischen Betroffenheit der Patient:innen zu evaluieren. Alters- und Geschlechtsverteilung in den verschiedenen Subgruppen wurden untersucht.

Die Serum-Konzentration der Neurofilament-Leichtketten wurden in den gewonnenen Blutproben mittels mikrofluoridischem ELISA (Ella) bestimmt. Die Höhe der Serum NfL-Werte wurde mit klinischen Parametern der Patient:innen in den unterschiedlichen Subgruppen korreliert.

Ergebnisse: Die Konzentration der Serum NfL-Werte betrug für die CIPD-Subgruppe 28 pg/ml (17-43), für die MMN-Subgruppe 19 pg/ml (12-23), für die ATTRv-Subgruppe 76 pg/ml (48-116) und für die ATTRwt-Subgruppe 40 pg/ml (27-53) (jeweils (Median (IQR))). Zwischen den Subgruppen gab es signifikante Unterschiede in den Konzentrationen (zB ATTRv vs. ATTRwt ($p=0,01$); ATTRwt vs. CIPD ($p=0,001$); ATTRv vs. MMN ($p=0,001$)). Je nach Krankheitsätiologie befanden sich unterschiedlich viele Patient:innen oberhalb der 95%-Perzentile der altersadjustierten Serum NfL-Konzentration (bspw. 55% für ATTRv (n=6) und 10% für ATTRwt (n=10)). Es gab Hinweise für eine Korrelation der Serum NfL-Werte und der klinischen Betroffenheit der Patient:innen.

Schlussfolgerungen: Neurofilament-Leichtketten gelten als vielversprechende Biomarker für axonalen Schaden im Rahmen von neurologischen Erkrankungen, unter anderem für Polyneuropathien. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe, dass die Erhöhung der NfL-Konzentration im Serum unterschiedlich stark für verschiedene Ätiologien der Erkrankung ausfällt. Insbesondere die Korrelation zwischen klinischer Betroffenheit und Konzentration der Serum NfL-Werte sollte in multizentrischen Studien genauer untersucht werden.

Nutzererwartungen an und Nutzererfahrungen mit einem Roboterarm bei Menschen mit Amyotropher Lateralsklerose: eine multizentrische Beobachtungsstudie

Susanne Spittel^{1,2}, Thomas Meyer^{1,2}, Ute Weyen³, Torsten Grehl⁴, Patrick Weydt⁵, Robert Steinbach⁶, Susanne Petri⁷, Petra Baum⁸, Moritz Metelmann⁹, Anne-Dorte Sperfeld⁹, Dagmar Kettemann¹, Jenny Norden¹, Annekathrin Rödiger⁶, Benjamin Ilse⁵, Julian Großkreutz¹⁰, Barbara Hildebrandt², Bertram Walter¹, Christoph Münch^{1,2}, André Maier¹

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Berlin, Deutschland;

²Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Deutschland; ³Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum

Bergmannsheil, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Bochum, Deutschland; ⁴Alfried Krupp

Krankenhaus, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Essen, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum

Bonn, Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie, Bonn, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Jena,

Spezialambulanz für neuromuskuläre und Motoneuron-Erkrankungen, Jena, Deutschland; ⁷Medizinische Hochschule

Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig,

Deutschland; ⁹Sächsisches Krankenhaus Altscherbitz, Klinik für Neurologie, Altscherbitz, Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland

Hintergrund: Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine fatale neurodegenerative Erkrankung, die mit progredienten Extremitätenparesen und einem Verlust manueller Funktionen einhergeht. Aufgrund hoher funktioneller Einschränkungen ist die ALS ein Paradigma für pflegerische Bedarfe und eine komplexe Hilfsmittelversorgung. Roboterarme sind innovative Therapieoption für Menschen mit ALS, die an einer progressiven Paresse der Arme und Hände leiden.

Ziele: Die Nutzererwartungen von Patienten mit einer Indikation für einen Roboterarm und ihre Erfahrungen nach dem Einsatz des unterstützenden Assistenzsystems sollen systematisch analysiert werden.

Fragestellung: Wie sind die Erwartungen an den Nutzen des innovativen Hilfsmittels und die Erfahrungen von ALS-Patienten, die einen Roboterarm nutzen?

Methoden: Die prospektive Beobachtungsstudie wurde an neun ALS-Zentren in Deutschland durchgeführt. Insgesamt wurden 85 ALS-Patienten mit einer medizinischen Indikation für die Versorgung mit einem Assistenz-Roboterarm befragt, um Einblicke in die Erwartungen der Nutzer zu erhalten. Zusätzlich wurden 14 Patienten mit einer Roboterarm-Versorgung über ihre Erfahrungen mit der Nutzung des Hilfsmittels befragt. Die Wahrscheinlichkeit zur Weiterempfehlung wurde mittels des Net-Promotor-Scores (NPS; 0 bis 10 Punkte) erfasst: unwahrscheinliche Weiterempfehlung (0 bis 6 Punkte); indifferente Weiterempfehlung (7 bis 8 Punkte); wahrscheinliche Weiterempfehlung (9 bis 10 Punkte).

Ergebnisse: Die Versorgungsoption mit einem assistiven Roboterarm wurde von allen 85 ALS-Patienten als relevant empfunden. Als wichtigste Nutzungsoptionen des Roboterarms wurden das Handtieren von Gegenständen (89 %), körpernahe Bewegungen (88 %), das Drücken von Knöpfen (87 %), das Anreichen von Getränken (86 %) und das Öffnen von Schränken und Türen (85 %) genannt. Bei den 14 Patienten, die einen Roboterarm nutzen, waren das Handtieren von Gegenständen (79 %), das Anreichen von Getränken (79 %), körpernahe Bewegungen (71 %), das Drücken von Knöpfen (71 %), das Anreichen von Essen (64 %) sowie das Öffnen von Türen und Schränken (64 %) die häufigsten Funktionen des Roboterarms, die genutzt wurden. Die Mehrheit der Patienten (71 %) nutzte den Roboterarm täglich; 29 % mehrmals wöchentlich.

Alle versorgten Patienten (100 %) bewerteten den Roboterarm als nützlich, fühlten sich bei der Nutzung sicher und waren mit der Zuverlässigkeit des Hilfsmittels zufrieden. Die Mehrheit der versorgten Patienten (64 %) zeigte eine hohe Weiterempfehlung für den Roboterarm, 29 % zeigten eine indifferente Haltung und 7 % der Patienten sprach keine Weiterempfehlung aus. Insgesamt waren die Patienten mit dem Roboterarm sehr zufrieden (NPS-Wert: +57).

Schlussfolgerungen: Die Mehrheit der ALS-Patienten (71%) nutzt den Roboterarm täglich und erhielt damit eine nützliche Unterstützung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens. Handtieren von Gegenständen, Anreichen von Getränken und Essen, körpernahe Bewegungen, das Drücken von Knöpfen oder Öffnen von Türen stellten den größten Nutzen dar.

Die Zufriedenheit mit dem Roboterarm ist außergewöhnlich hoch (ein NPS > 50 gilt als 'exzellent'). Die Ergebnisse unterstützen das Potenzial von robotischer Assistenz im Versorgungskonzept der ALS. Weitere Erkenntnisse zur Nutzung sind wünschenswert, um den gezielten Einsatz bei der ALS zu fördern.

W-564

Häufigkeit von SOD1-, FUS- und TARDBP-Mutationen in einem multizentrischen Screening-Programm in Deutschland

Peggy Schumann^{1,2}, Peter Körtvelyessy¹, Torsten Grehl³, Ute Weyen⁴, Dagmar Kettemann¹, Susanne Petri⁵, Annekathrin Rödiger⁶, Julian Großkreutz⁷, Patrick Weydt^{8,9}, Sarah Bernsen^{8,9}, Joachim Wolf¹⁰, René Günther^{11,12}, Petra Baum¹³, Jochen H. Weishaupt¹⁴, Jenny Norden¹, Maximilian Vidovic¹¹, Moritz Metelmann¹³, Yasemin Koc¹, Bertram Walter¹, Christoph Münch¹², Philipp Schmitt¹⁵, Susanne Spittel², Felix Kolzarek², André Maier¹, Thomas Meyer^{1,2}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Berlin, Deutschland; ²Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Deutschland; ³Alfried Krupp Krankenhaus, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Essen, Deutschland; ⁴Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Bochum, Deutschland; ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, ALS und Muskelsprechstunde, Hannover, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Spezialambulanz für neuromuskuläre und Motoneuron-Erkrankungen, Jena, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Neurologie, Präzisionsmedizin, Lübeck, Deutschland; ⁸Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie, Bonn, Deutschland; ⁹DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Standort Bonn, Bonn, Deutschland; ¹⁰Diako Mannheim, Klinik für Neurologie, Mannheim, Deutschland; ¹¹Technische Universität Dresden, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Ambulanz für Motoneuronenerkrankungen, Dresden, Deutschland; ¹²DZNE, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Standort Dresden, Dresden, Deutschland; ¹³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ¹⁴Universitätsmedizin Mannheim, Universität Heidelberg, Sektion Neurodegeneration, Mannheim, Deutschland; ¹⁵Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die genetische Diagnostik bei ALS-Patienten gewinnt zunehmend an Bedeutung - angesichts der Behandlungsoption mit dem Antisense-Oligonukleotid (ASO) Tofersen für die SOD1 assoziierte ALS, der laufenden klinischen Studie für FUS assoziierte ALS (ION363-Studie) und der Entwicklung anderer genbezogener Interventionen. Eine systematische genetische Diagnostik für SOD1-, FUS- und TARDBP-Mutationen sowie für andere ALS assoziierte Gene gehört noch nicht zum Standard der medizinischen Versorgung und könnte ein Hindernis für Early-Access-Programme (EAP) oder die Rekrutierung in klinische Studien darstellen.

Ziele: Das multizentrische genetische Screening-Programm zielt darauf ab, systematisch genetische Varianten bei Patienten zu identifizieren - unabhängig davon, ob es sich um eine familiäre ALS oder eine sporadische ALS handelt. Außerdem wurde die Häufigkeit der Aufnahme von Patienten in ein EAP und eine klinische Prüfung eruiert.

Methoden: Es wurde eine prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. 15 spezialisierte ALS-Zentren in Deutschland nahmen an der Studie teil. Nach einer Beratung wurde die genetische Analyse der Gene SOD1, FUS und TARDBP im Rahmen dieser Beobachtungsstudie angeboten. Darüber hinaus wurden in einem strukturierten Interview der Stammbaum und die Familienanamnese von ALS, Demenz und anderen neurologischen Erkrankungen erfasst. Die genetische Analyse wurde in einem zertifizierten genetischen Labor durchgeführt, welches als zentrale Einrichtung des genetischen Screening-Programms diente.

Ergebnisse: In einem Beobachtungszeitraum von nur 28 Monaten wurden 1935 Patienten in das genetische Screening-Programm eingeschlossen. Es wurden bei 50 Patienten eine SOD1-Mutation nachgewiesen (2,6 %). 29 der 50 zuvor identifizierten SOD1-Mutationsträger (58 %) wurden in das laufende EAP mit Tofersen aufgenommen. Die Behandlung

wurde in 10 spezialisierten ALS-Zentren durchgeführt. Insgesamt wurden 1,5 % aller Patienten, die an dem genetischen Screening-Programm teilgenommen hatten, der Behandlung mit Tofersen überführt. Mutationen im FUS-Gen wurden bei 20 ALS-Patienten (1,0 %) nachgewiesen. Sechs der 20 Patienten mit FUS-Mutation (30%) wurden erfolgreich in eine laufende ASO-Studie zur Behandlung von FUS-Mutationen (ION363) aufgenommen. 29 Patienten mit einer TARDBP-Mutation wurden identifiziert (1,5 %). Die meisten Mutationsträger (SOD1 68 %, FUS 75 %, TARDBP 76 %) hatten keine ALS in der Familienanamnese und wurden daher als sporadische ALS eingestuft.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse dieses genetischen Screening-Programms bestätigen die Annahme früherer Berichte, dass SOD1-Mutationen auch bei sporadischer ALS nachgewiesen werden können. Die Häufigkeit von SOD1- und FUS-Mutationen, die für die Teilnahme an einem EAP bzw. an Studien relevant sind, war höher als zuvor beschrieben. Ein erheblicher Anteil der Patienten wurde nach der Identifizierung von SOD1-Mutationen der Therapie mit Tofersen zugeführt. Weitere Studien sind erforderlich, um den Anteil der tatsächlich behandelten Patienten, das Zeitintervall bis zur Behandlung und mögliche Hindernisse beim Zugang zur Tofersen-Therapie zu untersuchen.

W-575

Behandlungserfahrungen mit einem mechanischen Insufflator-Exsufflator (MIE) bei Menschen mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS): Ergebnisse einer multizentrischen Beobachtungsstudie

Dagmar Kettemann¹, Susanne Spittel^{1,2}, Ute Weyen³, Torsten Grehl⁴, Peter Schulte⁵, Robert Steinbach⁶, Annekathrin Rödiger⁶, Patrick Weydt^{7,8}, Susanne Petri⁹, Joachim Wolf¹⁰, Julian Großkreutz¹¹, Jan Christoph Koch¹², Jochen H. Weishaupt¹³, Simone Rosseau¹⁴, Jenny Norden¹, Peter Körtvelyessy¹, Birgit Koch¹, Barbara Hildebrandt², Peggy Schumann², Bertram Walter¹, Alessio Riitano¹, Christoph Münch^{1,2}, Thomas Meyer^{1,2}, André Maier¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Berlin, Deutschland;

²Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Deutschland; ³Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum

Bergmannsheil, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Bochum, Deutschland; ⁴Alfried Krupp

Krankenhaus, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronenerkrankungen, Essen, Deutschland; ⁵Alfried Krupp

Krankenhaus, Klinik für Pneumologie, Gastroenterologie und Innere Medizin, Essen, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum

Jena, Klinik für Neurologie, Spezialambulanz für neuromuskuläre und Motoneuron-Erkrankungen, Jena, Deutschland;

⁷Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Neurodegenerative Erkrankungen und Gerontopsychiatrie, Bonn, Deutschland;

⁸Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Bonn, Deutschland; ⁹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik

für Neurologie, ALS und Muskelsprechstunde, Hannover, Deutschland; ¹⁰Diako Mannheim, Klinik für Neurologie, Mannheim,

Deutschland; ¹¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Neurologie, Präzisionsmedizin, Lübeck, Deutschland;

¹²Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ¹³Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für

Neurologie, Spezialambulanz für neuromuskuläre und Motoneuron-Erkrankungen, Mannheim, Deutschland; ¹⁴Ernst von

Bergmann Klinik Bad Belzig, Pneumologisches Beatmungszentrum, Bad Belzig, Deutschland

Hintergrund: Zur Behandlung von Hustenschwäche bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) stehen mechanische Insufflatoren-Exsufflatoren (MIE) zur Verfügung. Diese Behandlung bietet drei wesentliche Vorteile: Die Insufflation bewirkt (1) eine physikalische Therapie kostaler Muskelgruppen sowie der Gelenke und (2) einen Abbau von Atelaktasen. Durch die Exsufflation wird eine Entfernung bronchialer Sekrete erreicht. Über die Vorteile der MIE-Therapie bei ALS-Patienten gibt es nur wenige Studien.

Ziele: In einer nicht-interventionellen multizentrischen Beobachtungsstudie zur MIE-Behandlung wurde die tägliche Anwendungshäufigkeit sowie das subjektive Erleben von Symptomlinderung und Therapiezufriedenheit untersucht.

Fragestellung: Wie häufig wird die MIE-Therapie angewendet? Kann eine subjektive Symptomlinderung der Hustenschwäche durch eine MIE-Behandlung erreicht werden? Wie wird die MIE-Behandlung von ALS-Patienten bewertet?

Methoden: Die Beobachtungsstudie wurde von Juli 2018 bis September 2023 an 12 spezialisierten ALS-Zentren durchgeführt. Patienten mit den folgenden Kriterien wurden eingeschlossen: (1) Diagnose einer ALS, (2) Vorliegen einer Hustenschwäche (Peak Cough Flow, PCF <270 L/min), (3) Versorgung mit einem MIE, (4) Koordination der MIE-Versorgung und Datenerfassung über die Management- und Forschungsplattform „Ambulanzpartner“. Alle Daten wurden in einem strukturierten Interview erfasst. Die subjektive Linderung der Hustenschwäche wurde anhand einer 11-Punkte-numerischen Ratingskala bewertet, wobei 0 Punkte keine Linderung und 10 Punkte die bestmögliche Linderung anzeigt. Die Zufriedenheit mit der MIE-Behandlung wurde anhand des Net Promoter Score gemessen (NPS: -100 bis +100, wobei jeder Wert über 0 eine positive Bewertung anzeigt).

Ergebnisse: Während des Beobachtungszeitraums wurden insgesamt 694 ALS-Patienten (Frauen 50,2 %; n=349) mit der MIE-Therapie behandelt. Die tägliche Anwendungshäufigkeit wurde wie folgt ermittelt: 21,6 % (n=80) wendeten den MIE weniger als 1-mal täglich an, 47,0 % (n=174) 1 bis 2-mal täglich und 31,4 % (n=116) nutzen die MIE-Therapie mehr als 2-mal täglich. Durch die Therapie wurde die folgende Symptomlinderung erreicht: 51,1 % (n=185) starke Linderung, 26,0 % (n=94) mittlere Linderung, 14,9 % (n=54) leichte Linderung und 8 % (n=29) keine Linderung der Hustenschwäche. Für die MIE-Behandlung ergaben sich folgende Weiterempfehlungsraten: 56,5 % (n=205) sprachen eine starke Empfehlung aus („Promotoren“), 23,4 % (n=85) waren sich bei der Empfehlung unsicher („Indifferente“) und 20,1 % (n=73) empfahlen die Therapie nicht weiter („Detraktoren“). Insgesamt waren die Zufriedenheit mit der MIE-Behandlung hoch: Gesamt-NPS +36,4 (n=363). Zudem zeigte sich, dass die Häufigkeit der täglichen MIE-Anwendung mit der Zufriedenheit korrelierte. Patienten, die den MIE weniger als 1-mal täglich anwendeten, hatten einen NPS von -2,5 Punkte, während diejenigen, die die Therapie 1 bis 2-mal täglich verwendeten, einen NPS von +37,0 Punkten hatten, und Patienten mit einer Nutzung von mehr als zweimal täglich einen Empfehlungswert von +62,3.

Schlussfolgerungen: Die meisten ALS-Patienten (75,9 %) unterzogen sich einer täglichen MIE-Behandlung, die für viele eine subjektive Erleichterung darstellt. Die Zufriedenheit mit der MIE-Therapie war sehr hoch und bei Patienten mit häufiger täglicher Anwendung (> 2-mal täglich) außergewöhnlich hoch (ein NPS > 50 gilt als „exzellent“). Die Ergebnisse unterstreichen das Potenzial der MIE-Therapie als symptomatische und palliative Behandlung für ALS-Patienten mit Hustenschwäche. In künftigen Studien ist von Interesse, ob die MIE-Behandlung funktionelle Endpunkte oder das Überleben verbessern kann.

Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) bei ALS - Behandlungszufriedenheit und Praxis der Medikamentengabe

André Maier¹, Susanne Spittel^{1,2}, Dagmar Kettemann¹, Torsten Grehl³, Ute Weyen⁴, Annekathrin Rödiger⁵, Robert Steinbach⁵, Susanne Petri⁶, René Günther^{7,8}, Jan Christoph Koch⁹, Julian Großkreutz¹⁰, Joachim Wolff¹¹, Patrick Weydt¹², Albert Christian Ludolph¹³, Johannes Dorst¹⁵, Jenny Norden¹⁴, Sarah Bernsen¹², Peter Körtvelyessy¹⁴, Barbara Hildebrandt¹⁵, Bertram Walter¹⁴, Christoph Münch^{14,15}, Thomas Meyer^{14,15}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Berlin, Deutschland;

²Ambulanzpartner APST GmbH, Berlin; ³Alfried Krupp Krankenhaus, Ambulanz für Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

und andere Motoneuronerkrankungen, Essen, Deutschland; ⁴Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum

Bergmannsheil, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Bochum, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum

Jena, Neuromuskuläres Zentrum, Jena, Deutschland; ⁶Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie,

Hannover, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden,

Universitätsambulanz für Motoneuronerkrankungen, Dresden, Deutschland; ⁸Deutsches Zentrum für neurodegenerative

Erkrankungen (DZNE), Dresden, Deutschland; ⁹Universitätsklinikum Göttingen, Spezialambulanz für ALS und andere

Motoneuronerkrankungen, Göttingen, Deutschland; ¹⁰Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/Campus Lübeck,

Fachzentrum für seltene neuromuskuläre Erkrankungen, Lübeck, Deutschland; ¹¹Diako Mannheim, Klinik für Neurologie,

Mannheim, Deutschland; ¹²Universitätsklinikum Bonn, Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Bonn,

Deutschland; ¹³Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland; ¹⁴Charité Universitätsmedizin Berlin,

Ambulanz für ALS und andere Motoneuronerkrankungen, Berlin, Deutschland; ¹⁵Ambulanzpartner APST GmbH, Berlin,

Deutschland

Hintergrund: Bei der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) ist der Einsatz einer Perkutanen Endoskopischen Gastrostomie (Ernährungssonde, PEG) ein wesentlicher Bestandteil des Versorgungskonzeptes. Das Therapieziel ist die symptomatische und palliative Behandlung der ALS. Bisher liegen nur begrenzte systematische Daten über die Behandlungserfahrung mit der PEG sowie der Medikamentengabe über eine PEG vor.

Ziele: Durch eine systematische Analyse der Therapiezufriedenheit mit einer PEG und der Versorgungsrealität der Arzneimitteltherapie bei ALS-Patienten soll das Potential der PEG in der symptomatischen und palliativen Behandlung der ALS untersucht werden.

Methoden: Eine prospektive Kohortenstudie wurde zwischen Februar 2021 und Januar 2023 an 12 spezialisierten ALS-Zentren in Deutschland durchgeführt. Eingeschlossen wurden ALS-Patienten, die 1. mit einer PEG versorgt wurde und 2. mit Riluzol waren. Zur Bewertung der funktionellen Beeinträchtigung wurde die ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) eingesetzt. Die Behandlungszufriedenheit mit der PEG wurde mit dem Net Promoter Score (NPS; -100 bis +100) erfasst. Die Behandlungserfahrungen der Patienten wurden anhand einer 11-stufigen numerischen Bewertungsskala bewertet.

Ergebnisse: 153 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Wahrscheinlichkeit, eine PEG weiterzuempfehlen, ergab einen NPS von +53. Patienten, die die Basismedikation Riluzol in Form einer Suspension einnahmen, zeigten eine höhere Weiterempfehlungswahrscheinlichkeit (NPS: +62) als Patienten, die die Tablettenform erhielten (NPS: +41). Die Mehrheit der Patienten (64 %, n=131) nahm Riluzol in Suspensionsform ein. Eine relevante Anzahl von Patienten (77 %) bevorzugte die Verabreichung der Medikamente über die PEG, was mit einer geringeren Belastung (78 %) und einer Präferenz für flüssige Medikamente (69 %) einherging. Die Verabreichung von zerkleinerten bzw. gemörserten Tabletten über die PEG gehörte ebenso zur Behandlungspraxis wie die Öffnung von Kapseln (62 %).

Schlussfolgerungen: Die Weiterempfehlung für die PEG in der Gesamtkohorte ist insgesamt als sehr hoch zu bewerten. Insbesondere in Bezug auf die Basismedikation mit Riluzol erfolgte die Einnahme bei der Mehrheit der Patienten sondenadaptiert als Suspension. Die meisten Patienten wünschten, dass mehr Medikamente in einer flüssigen Darreichungsform zur Verfügung stehen würden. Die Applikation von flüssigen Medikamenten bei bestehender PEG wird überwiegend als Entlastung bewertet.

Die Ergebnisse der Studie unterstreichen die entscheidende Rolle von Ernährungssonden und sondengerechten oder flüssigen Medikamenten in der Behandlung der ALS. Mit weiteren Studien kann die Lebensqualität und Behandlungssadherenz in Zusammenhang mit einer Perkutanen Endoskopischen Gastrostomie und deren bestimmungsgemäßen Einsatz bei der symptomatischen und palliativen Behandlung der ALS in den Blick genommen werden.

W-609

Identifikation einer neuen trunkierenden Variante im MT-CO3-Gen – Erweiterung des klinischen Spektrums der MT-CO3-assoziierten Mitochondriopathie und Stellenwert der Muskelbiopsie zur Diagnosestellung

Anna Kölsch¹, David Strube¹, Leila Scholle¹, Ilka Schneider^{1,2}, Dieter Gläser³, Marcus Deschauer⁴, Thomas Kendzierski¹, Stephan Zierz¹, Gisela Stoltenburg^{1,5}, Torsten Kraya², Dietrich Stoevesandt⁶, Steffen Naegel^{1,7}, Markus Otto¹, Alexander Mensch¹

¹Universitätsmedizin Halle, Universitätsklinik für Neurologie, Halle (Saale), Deutschland; ²Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland; ³Genetikum, Zentrum für genetische Beratung & Diagnostik, Neu-Ulm, Deutschland; ⁴Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Universitätsklinik für Neurologie, München, Deutschland; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Zell- und Neurobiologie, Berlin, Deutschland; ⁶Universitätsmedizin Halle, Universitätsklinik für Radiologie, Halle (Saale), Deutschland; ⁷Alfried Krupp Krankenhaus Rüttenscheid, Universitätsklinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Mitochondriopathien sind seltene Erkrankungen, die einer sorgfältigen und multimodalen Diagnostik bedürfen. Durch die zunehmende Verbesserung der genetischen Hochdurchsatzdiagnostik treten invasive Verfahren wie die Muskelbiopsie zunehmend in den Hintergrund. Die MT-CO3-assoziierte Mitochondriopathie ist eine sehr seltene mitochondriale Erkrankung, der ein Defekt einer Untereinheit im Komplex IV der Atmungskette (Cytochrom-c-Oxidase, COX) zugrunde liegt. Bisher sind wenige Einzelfälle beschrieben, wobei der klinische Phänotyp von vergleichsweise milden Beschwerden mit Belastungsintoleranz, variabler Muskelschwäche und rekurrenten Rhabdomyolyse-Episoden bis zu schwerwiegenden Verläufen mit Enzephalomyopathie, Laktatazidose sowie schlaganfallartigen Episoden reicht (Keightley et al., Nat Genet, 2005; Horvath et al., Neuromuscul Disord, 2005; Marotta et al., J Clin Neurosci, 2011; Xu et al., Front Genet, 2021)

Ziele: Erweiterung des phänotypischen Spektrums der MT-CO3-assoziierten Mitochondriopathie und Untersuchung der Rolle der Muskelbiopsie in der Diagnosestellung.

Methodik: Falldarstellung einer Patientin mit Nachweis einer Mitochondrialen Myopathie bei bisher nicht beschriebener trunkierender Variante im MT-CO3-Gen.

Fragestellung: Welche klinische Ausprägung der MT-CO3-assoziierten Mitochondriopathie ergab sich im aktuellen Fall? Welche Rolle spielte die Muskelbiopsie in der Diagnosestellung?

Ergebnisse: Die zu diesem Zeitpunkt 26-jährige Patientin stellte sich 2021 zur weiteren Diagnostik im Neuromuskulären Zentrum Halle vor. Sie berichtete über eine seit 10 Jahren bestehende belastungsabhängige Dyspnoe, welche sich zunächst progredient, nun aber seit mehreren Jahren stabil gezeigt hatte. Daneben wurde eine diskrete muskuläre Belastungsintoleranz, insbesondere bei längerdauernder monotoner Tätigkeit berichtet, eine permanente Muskelschwäche bestand nicht. Weder anamnestisch noch laborchemisch hatten sich im Vorfeld Episoden einer Rhabdomyolyse ergeben. Die Familienanamnese war hinsichtlich neuromuskulärer Erkrankungen unergiebig. In der klinischen Untersuchung zeigten sich keine relevanten muskulären Pathologien. Die Serum-Werte der Kreatinkinase lagen ebenso wie die mitochondrialen Biomarker FGF21 und GDF-15 im Normbereich. Elektromyografisch ergab sich ein Normalbefund, eine Ganzkörper-MRT der Muskulatur zeigte ebenso wie eine MRT des Neurokraniums keine Auffälligkeiten. In der Bodyplethysmografie wurde ein Normalbefund erhoben. Es fand sich ein normwertiges Serum-Laktat in Ruhe, demgegenüber ergab sich

im Fahrradbelastungstest ein pathologischer Laktat-Anstieg bis 5.8 mmol/l unter aerober Belastung. Vor diesem Hintergrund erfolgte unter der Verdachtsdiagnose einer mitochondrialen Myopathie eine Muskelbiopsie des M. vastus lateralis. Myohistologisch fand sich eine deutliche Vermehrung COX-negativer Fasern (ca. 80%) sowie eine dezente Akzentuierung mitochondrialer Enzymaktivität (NADH, SDH) subsarkolemmal. Daneben wurde eine leichte Vermehrung von Neutralfett nachgewiesen. Es wurde der Verdacht auf eine mitochondriale Myopathie gestellt. Die zunächst durchgeführte Whole-Exome-Diagnostik aus dem peripheren Blut erbrachte keine ursächlichen pathogenen Varianten. Demgegenüber konnte in der ergänzten Untersuchung Muskel-extrahierter DNA eine bisher nicht bekannte, trunkierende Variante im *MT-CO3*-Gen (m.9494del) nahezu homoplasmisch (ca. 93%) nachgewiesen werden. Die retrospektive Nachanalyse der Befunde aus dem peripheren Blut ergab eine Abundanz unterhalb der Nachweisgrenze. In Zusammenschau wurde eine *MT-CO3*-assoziierte mitochondriale Myopathie diagnostiziert.

Schlussfolgerung: Der Fall dieser Patientin mit bisher nicht bekannter Variante im *MT-CO3*-Gen erweitert das klinische Spektrum der *MT-CO3*-assoziierten Mitochondriopathie um eine oligosymptomatische Verlaufsform mit isolierter Dyspnoe und Belastungsintoleranz, fehlender permanenter Muskelschwäche und fehlenden Rhabdomyolyse-Episoden. Zudem unterstreicht der Fall die Notwendigkeit einer multimodalen Diagnostik im Kontext mitochondrialer Erkrankungen sowie die immanente Bedeutung der Muskelbiopsie, durch die letztlich die Diagnosestellung möglich war.

W-618

Proteomic analysis of a TANK-binding kinase 1 (TBK1) mutant mouse model of ALS

Jasper Hesebeck-Brinckmann¹, Shady-Amr Gouda², David Brenner⁶, Christian Münch³, Rosanna Parlato⁴, Jochen H. Weishaupt⁵

¹Universitäts Medizin Mannheim, Division for Neurodegenerative Diseases, Mannheim Center for Translational Medicine, Mannheim, Deutschland; ²Goethe University, University Hospital Frankfurt, Institute of Biochemistry II, Frankfurt, Deutschland; ³University Hospital Frankfurt, Institute of Biochemistry II, Frankfurt, Deutschland; ⁴Division for Neurodegenerative Diseases, Mannheim Center for Translational Medicine, Division for Neurodegenerative Diseases, Mannheim Center for Translational Medicine, Mannheim, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Mannheim, Division for Neurodegenerative Diseases, Mannheim Center for Translational Medicine, Mannheim, Deutschland; ⁶Universität Ulm, Neurologische Klinik, Ulm, Deutschland

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive motor neuron disorder, which ultimately results in the patient's paralysis and death 3-5 years after disease onset. Several genes including TANK-binding kinase 1 (TBK1) have been described as a genetic cause of ALS. TBK1 is a multifunctional kinase playing a key role in autophagy and innate immunity, linking several commonly associated pathways of ALS.

Objectives: In this study we aim to better understand and uncover novel pathways involved in the pathophysiology of ALS, by focusing on the TBK1 missense mutation p.E696K. This mutation causes a progressive, age-dependent phenotype reminiscent of ALS in knock-in mice.

Question: Which pathways play a key role in familial ALS TBK1^{E696K} mice pathophysiology?

Methods: We performed a proteomics analysis of homozygous and heterozygous knock-in and wild type mice via mass spectrometry in two vulnerable tissues, namely spinal cord and cerebral cortex. By the comparison of protein levels in the heterozygous and homozygous mutants with the respective wild type tissue we could identify 113 proteins that are significantly differentially expressed. We are currently validating the proteins, which are consistently up or down regulated in either spinal cord or cortex tissue by Western Blotting, immunofluorescence microscopy and RT-qPCR.

Results: One gene of special interest is listerin E3 ubiquitin protein ligase 1 (LTN1), a gene which is significantly down regulated in homozygous TBK1^{E696K} mice. LTN1 plays a major role in the Ribosome quality control complex. Initial data by confocal immunofluorescence analysis suggest that LTN1 protein expression is altered in the mutant mice. Using GPS 5.0,

an algorithm capable of predicting kinase specific phosphorylation sites, we showed that the known phosphorylation site S228 of LTN1 could be a target for TBK1. This potential interaction is supported by data showing colocalization of TBK1 and LTN1 in mouse spinal cord tissue. Additionally, we used proximity-based ligation assays to show that this colocalization is below a distance of 40nm indicating an interaction *in vivo*.

Conclusions: In our study we provide evidence pointing to ribosomal quality control as a key player in disease development. Further, we suggest LTN1 as potential formerly illusive TBK1 interaction partner and thereby describe a yet unknown link between the TBK1 pathway and ribosomal quality control.

W-633

Patientenbasiertes Register bei Einschlusskörpermyositis: 8-Jahres-Daten zu klinischen Parametern und Krankheitsverlauf

Karsten Kummer¹, Sabine Krause², Matthias Vorgerd³, Maggie C. Walter², Jens Schmidt¹

¹Medizinische Hochschule Brandenburg, Immanuel Klinik Rüdersdorf, Abteilung für Neurologie und Schmerztherapie, Rüdersdorf, Deutschland; ²Friedrich Baur Institut, Ludwig-Maximilians-Universität München, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ³Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik, Bochum, Deutschland

Hintergrund: Die Einschlusskörpermyositis (IBM) ist eine stetig fortschreitende entzündliche Myopathie, für die es bisher keine wirksame Behandlung gibt. Die Patienten leiden an einer generalisierten Muskelschwäche mit Betonung der Kniestrecker und Fingerbeuger und können unterschiedlich starke Schluckbeschwerden aufweisen. Es werden derzeit neue therapeutische Ansätze entwickelt und mehrere klinische Studien sind bereits angelaufen oder geplant. Das deutsche Patientenregister für IBM wurde 2015 aufgebaut, um epidemiologische Daten und Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf zu erheben und Versorgungsstandards zu untersuchen.

Auf der Grundlage eingereichter klinischer und histopathologischer Befunde wurde die Diagnose entsprechend den revidierten ENMC-Kriterien (Rose et al. 2013) validiert.

Ziele: Ziel des Patientenregisters ist es, Planung und Durchführung klinischer Studien auf diesem Gebiet der seltenen Erkrankungen zu ermöglichen und durch eine effektive Patientenrekrutierung zu unterstützen.

Fragestellung: Es können wichtige wissenschaftliche Fragestellungen zum natürlichen Erkrankungsverlauf, geschlechtsspezifischen Unterschieden und zu Aspekten der Versorgungsforschung und gesundheitsökonomischen Krankheitsevaluierung analysiert und beantwortet werden.

Methoden: Ein einheitlicher Datensatz mit klinischen Daten und Muskelbiopsieberichten wird seit 01/2016 über ein Patienten-basiertes Online-Berichtssystem (www.ibm-register.de) erfasst. Die Registrierung erfolgte dabei ausschließlich von den Patienten selbst. Datenschutzrechtliche Bestimmungen werden eingehalten, ethischen Gesichtspunkten wird Rechnung getragen.

Ergebnisse: Das Register dient der Auswertung von Daten über den Krankheitsverlauf. Neben demografischen Informationen wie Alter, Geschlecht und Krankheitsbeginn wurden Symptome wie Arm- und Beinschwäche, Gehbehinderungen, Schluckstörungen, aber auch der Antikörperstatus, aktuelle und vorhergehende Medikation, Biopsiebefunde und von den Patienten berichtete Ergebnisse in Bezug auf Lebensqualität, Schluckstörungen und der sIFA (sIBM Physical Functioning Assessment) erfasst. Es wird ein aktualisierter 8-Jahres-Zwischenbericht über alle verfügbaren Daten vorgestellt.

Schlussfolgerungen: Daten aus patientenbasierten Registern tragen dazu bei, „real-world“-Daten zu generieren, welche für die Entwicklung von klinischen Studien wichtig sind. Das Register bietet die einzigartige Möglichkeit, nicht nur Patienten für nationale (und internationale) klinische Studien zu rekrutieren, sondern auch mehr über Prävalenz und aktuelle Versorgungsstandards der Krankheit zu erfahren.

W-53

Effects of galvanic vestibular stimulation on functional brain activity in patients with persistent postural-perceptual dizziness

Viktoria Wrobel¹, Renana Storm, Antonia Frings¹, Christoph Helmchen^{1,2}, Andreas Sprenger

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Lübeck, Klinik für Neurologie, Lübeck, Deutschland; ²Center of Brain, Behavior and Metabolism (CBBM), Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland

Background: Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) is a chronic syndrome of perceived unsteadiness which is associated with abnormal ego- or visual motion perception. Although the pathophysiology of PPPD is still unknown, altered sensory responsivity in motion-sensitive (vestibular and visual) brain regions may account for the patients' symptoms.

Objectives: We studied the effects of galvanic vestibular stimulation (GVS) on functional brain activity in PPPD patients and healthy control subjects (HC) and related the neural activity to visual and vestibular motion perception thresholds and the individual ratings of stimulus-related egomotion perception. We expected higher ratings of GVS using different stimulus intensities in patients and questioned whether this is related to larger neural activity in vestibular and visual brain processing regions.

Methods: In this functional magnetic resonance imaging (fMRI) study 28 PPPD patients and 28 age- and gender-matched HC were examined by using bi-mastoidal GVS. Different stimulus intensities either adapted to individual motion perception thresholds (*low* and *high* GVS), an uniform suprathreshold stimulus intensity (*fix* GVS) or *sham* stimulation (somatosensory stimulation without vestibular perception) were applied to induce a feeling of lateral to and fro sway. The intensity of each GVS trial was rated on a visual analogue scale.

Results: On a perceptual level, PPPD patients:

- i. Showed a significantly lower perception threshold of GVS compared to HC and;
- ii. Rated the intensity of lower GVS intensities significantly higher than HC.

For neural activity, there was a main effect for stimulation (*low*, *fix*, *high* GVS exceeding *sham*) in brain areas engaged in vestibular and visual processing such as Rolandic operculum, insula and cerebellum as well as the cuneus. There was a main effect for group (patients > controls) for *low*, *fix* and *high* GVS exceeding *sham* in cerebellum, Rolandic operculum, insula and visual cortex areas (cuneus, lingual gyrus) but no interaction between stimulation and group. We will test whether the larger neural activity of patients is related to the lower egomotion perception threshold or to a larger perceptual-neural activity ratio.

Conclusions: Our results will provide insights into the neural substrate of vestibular-induced egomotion perception in patients with PPPD.

W-138

A clinical 3D pointing test differentiates spatial memory deficits in dementia and bilateral vestibular failure

Johannes Gerb^{1,2}, Thomas Brandt^{2,3}, Marianne Dieterich^{1,2,3,4}

¹Department of Neurology, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, München, Deutschland; ²German Center for Vertigo and Balance Disorders, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, München, Deutschland; ³Graduate School of Systemic Neuroscience, Ludwig-Maximilians-University, München, Deutschland; ⁴Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), München, Deutschland

Background: Deficits in spatial memory, orientation, and navigation are often neglected early signs of cognitive impairment or loss of vestibular function. Real-world navigation tests require complex setups. In contrast, simple pointing at targets in a three-dimensional environment is a basic sensorimotor ability which provides an alternative measure of spatial orientation and memory at bedside.

Aim: To test the reliability of a previously established 3D-Real-World Pointing Test (3D-RWPT) in patients with cognitive impairment due to different neurodegenerative disorders, bilateral vestibulopathy, or a combination of both compared to age-matched healthy participants.

Methods: The 3D-RWPT was performed using a static array of targets in front of the seated participant before and, as a transformation task, after a 90-degree body rotation around the yaw-axis. Three groups of patients were enrolled: (1) chronic bilateral vestibulopathy (BVP) with normal cognition ($n=32$, mean age 58.94 ± 15.40 years), (2) cognitive impairment with normal vestibular function ($n=28$, mean age 72.36 ± 7.87 years), and (3) combined BVP and cognitive impairment ($n=9$, mean age 63.56 ± 11.72 years). The control group consisted of age-matched participants (HP) without cognitive and vestibular deficits ($n=67$, mean age 48.42 ± 18.17 years).

Analyses focused on paradigm-specific mean angular deviation of pointing in the azimuth (horizontal) and polar (vertical) spatial planes, of the preferred pointing strategy (egocentric or allocentric), and the resulting shape configuration of the pointing array relative to the stimulus array. Statistical analysis was performed using age-corrected ANCOVA-testing with Bonferroni correction and correlation analysis using Spearman's rho.

Results: Patients with cognitive impairment employed more egocentric pointing strategies while patients with BVP but normal cognition and HP used more world-based solutions ($p_{\text{Bonf}} 5.78 \times 10^{-3**}$). Differences in pointing accuracy were only found in the azimuth plane, unveiling unique patterns where patients with cognitive impairment showed decreased accuracy in the transformation tasks of the 3D-RWPT ($p_{\text{Bonf}} < 0.001***$) while patients with BVP struggled in the post-rotation tasks ($p_{\text{Bonf}} < 0.001***$). Overall azimuth pointing performance was still adequate in some patients with BVP but significantly decreased when combined with a cognitive deficit.

Conclusions: The 3D-RWPT provides a simple and fast measure of spatial orientation and memory. Cognitive impairment often led to a shift from world-based allocentric pointing strategy to an egocentric performance with less azimuth accuracy compared to age-matched controls. This supports the view that cognitive deficits hinder the mental buildup of the stimulus pattern represented as a geometrical form. Vestibular hypofunction negatively affected spatial memory and pointing performance in the azimuth plane. The most severe spatial impairments (angular deviation, figure frame configuration) were found in patients with combined cognitive and vestibular deficits.

W-160

Visual and vestibular motion perception in Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD)

Viktoria Wrobel¹, Renana Storm¹, Janina Krause¹, Smila-Karlotta Blüm¹, Antonia Frings¹, Christoph Helmchen¹, Andreas Sprenger¹

¹Department of Neurology, University Hospital Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland

Background: Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) is a chronic disorder of perceived unsteadiness. Symptoms can be exacerbated in visually complex stationary or moving environment. Visual dependence and increased motion sensitivity are predictors for PPPD but its pathophysiology remains unknown.

Objectives: We hypothesized an abnormal sensory-perceptual scaling mechanism in PPPD and tested visual- and vestibular perceptual thresholds in 32 patients and 28 age-matched healthy control subjects (HC).

Methods: All participants showed normal vestibular function tests on quantitative testing. Visual motion coherence thresholds were assessed by random dot kinematograms. Vestibular perceptual thresholds of egomotion were assessed by binaural galvanic vestibular stimulation (GVS) and passive chair rotation around an earth-vertical axis. Chair rotation trials were contrasted with no-motion (sham) stimulus trials.

Results: Mean thresholds of visual motion perception were higher in patients compared to HC. The perception threshold of GVS was lower in patients but the threshold of correctly perceived egomotion during chair rotation did not differ. Interestingly, the number of trials with correct perception in the no-motion condition increased with the threshold of correct responses for rotatory egomotion in patients. Unlike expected, PPPD patients required more coherently moving random dots than HC to perceive visual motion.

Conclusions: A poorer complex visual motion recognition, e.g. traffic visual stimuli, may increase anxiety and levels of uncertainty as visuomotor reactions might occur delayed. The vestibular rotatory perception threshold predicted the probability of making false assignments in the sham condition in PPPD, i.e. patients who readily recognize the correct egomotion direction are prone to perceive egomotion in the no-motion condition. As this relation was not found in healthy subjects it may reflect an abnormal sensory-perceptual scaling feature of PPPD.

W-229

Vergleich einer mobilen Kopfpulstest-Applikation (mHIT) zur Untersuchung des Vestibulookulären Reflexes mit der standardisierten Methode des Videokopfpulstests (vHIT)

Marius Niklas Näher¹, Konstanze Dunker², Richard Ippisch³, Andreas Zwergal⁴, Philipp Filippopoulos¹

¹LMU Klinikum, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, München, Deutschland; ²LMU Klinikum, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland; ³Praxiszentrum Neurologie, Psychiatrie, Psychotherapie Germering, Germering, Deutschland; ⁴LMU Klinikum, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum, Neurologische Klinik und Poliklinik, München, Deutschland

Hintergrund: 1988 wurde von Curthoys und Halmagyi der Kopfpulstest (englisch **Head Impulse Test - HIT**) als klinische Untersuchungsmethode zur Funktionsbeurteilung einzelner Bogengänge des Gleichgewichtsorgans beschrieben. Der HIT dient der Überprüfung des sogenannten Vestibulookulären Reflexes (VOR), welcher bei schnellen Kopfdrehungen ein sich bewegendes Blickziel auf der Retina stabilisiert und so eine scharfe Abbildung des Bildes ermöglicht. Hierbei erfolgt eine der Kopfdrehung entgegengesetzte Bewegung der Augen mit einer Winkelgeschwindigkeit von bis zu 400°/s.

Sekunde. Zur Durchführung fixiert der Patient ein Blickziel und der Untersucher dreht den Kopf des Patienten mit einer Geschwindigkeit von 150-200°/Sekunde und einer Amplitude von etwa 5-20° wiederholt nach rechts und links. Bei vestibulären Funktionsstörungen im Hochfrequenzbereich kann das eigentliche Blickziel nicht fixiert werden und projiziert nach Abschluss der Kopfbewegung außerhalb der Fovea. Daraufhin kommt es zu einer zweiten oder mehreren kompensatorischen Augenbewegungen (Sakkaden), um das Blickziel wieder in die Fovea zu projizieren. Die dabei auftretenden Korrekturbewegungen lassen sich in verzögerte Sakkaden, die im Rahmen der klinischen Untersuchung erkennbar sind („overt saccades“), und „verdeckte“ Korrekturbewegungen („covert saccades“), die noch während der nicht abgeschlossenen Kopfbewegung erfolgen und bei der klinischen Untersuchung verborgen bleiben, einteilen.

Ziele: Der vHIT als Goldstandard zur VOR-Messung bedient sich einer am Kopf befestigten Infrarotkamera zur Aufzeichnung der Pupillenbewegung, parallel dazu wird über einen Bewegungssensor die Kopfbewegung erfasst. Die Pupillen- und Kopfbewegungen werden dann zur Ermittlung des Gains zueinander korreliert. vHIT-Messvorrichtungen sind aufgrund der teuren Anschaffung nur in wenigen spezialisierten Einrichtungen verfügbar, sodass bei vielen Patienten außerhalb solcher Zentren eine objektivierbare VOR-Messung nicht möglich ist. Mithilfe des neu entwickelten mHIT-Verfahrens für Mobiltelefone, welches ähnlich zum vHIT den Gain und das Vorliegen von Korrektursakkaden detektieren kann, soll die breitere Verfügbarkeit der objektiven VOR-Messung die Diagnostik bei Schwindel verbessern.

Fragestellung: Zuordnung der Funktion des VOR in „kein Defizit“ und „Defizit“ mittels mHIT mit einer Sensitivität und Spezifität von ca. 90 %, als Goldstandard dient der vHIT.

Methoden: Das mHIT-Verfahren nutzt Methoden der künstlichen Intelligenz zur Pupillendetektion mittels Mustererkennung über ein neuronales Netz, welches mit einem algorithmischen Verfahren verglichen wird. Zur Erfassung der Kopfbewegung wird auf der Nasenwurzel ein Farbmarkierungspunkt gesetzt und unter Verwendung der o.g. Methode die Bewegung des Kopfes und beider Pupillen relativ zur stationären Mobiltelefonkamera bestimmt. Die zeitsynchrone gegenläufige Bewegung von Augen und Kopf wird dann in Form einer Bewegungskurve dargestellt.

Ergebnisse: In einer Pilotstudie wurden 15 Personen (7 weiblich, mittleres Alter 54.6 ± 20.6 Jahre) mit uni- (n=8) und bilateralen (n=3) peripher-vestibulären Defiziten oder normaler peripher-vestibulärer Funktion (n=4) untersucht. Die berechneten Gain-Werte von mHIT und vHIT korrelieren gepoolt für beide Drehrichtungsseiten je Messmethode signifikant, es zeigen sich somit vergleichbare Ergebnisse zwischen der Untersuchung mit mHIT und vHIT (Spearman ρ mHIT/vHIT 0.60, $p < 0.001^{***}$).

Schlussfolgerungen: Neben einer hohen Verfügbarkeit von Mobiltelefonen mit hochwertigen Kameras (Mindestvoraussetzung: zeitliche Auflösung von etwa 240 Hz) und der damit verbundenen qualitativen Aufwertung der Schwindeldiagnostik außerhalb von Spezialeinrichtungen können durch den Einsatz des mHIT-Verfahrens möglicherweise auch Störvariablen und Artefakte des vHIT-Verfahrens reduziert werden. Hierzu zählen z.B. die Eigenbeweglichkeit der am Kopf befestigten vHIT-Messeinrichtung durch die verschiebbliche Kopfhaut/Haare oder die Aufzeichnung nur eines Auges.

Validation of the German version of the revised Niigata PPPD Questionnaire (NPQ-R)

Eye-Yael Gerber^{1,2}, Sarah El Khadlaoui³, Sarah Chételat^{1,4}, Michaela Stark^{1,4}, Stefan Schädler⁵, Frank Behrendt^{1,6}, Lena Fabritius³, Denis Grabova³, Johannes Gerb³, Maximilian Maywald⁷, Leo Bonati^{1,8,9}, Andreas Zwergal^{3,10}, Sandra Becker-Bense³, Corina Schuster-Amft^{1,6,11}

¹Reha Rheinfelden, Research Department, Rheinfelden, Schweiz; ²University of Basel, Department of Psychology, Basel, Schweiz; ³Ludwig-Maximilians-Universität München, German Center for Vertigo and Balance Disorders, Munich, Deutschland; ⁴Zurich University of Applied Sciences, School of Health Professions, Institute of Physiotherapy, Winterthur, Schweiz; ⁵Private Physiotherapy Practice, Sumiswald, Schweiz; ⁶Bern University of Applied Sciences, Department of Engineering and Information Technology, Burgdorf, Schweiz; ⁷Ludwig-Maximilians-Universität München, University Hospital, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Munich, Deutschland; ⁸University of Basel, Department of Neurology, Basel, Schweiz; ⁹University of Basel, Department of Clinical Research, Basel, Schweiz; ¹⁰Ludwig-Maximilians-Universität München, Department of Neurology, Munich, Deutschland; ¹¹University of Basel, Department of Sport, Exercise and Health, Basel, Schweiz

Background: Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) is a frequent chronic functional vestibular disorder that manifests with dizziness, unsteadiness, or non-spinning vertigo present for minimum three months, and considered the most common form of vertigo. Diagnosis is mainly based on the presence of typical symptom constellation with characteristic provocation factors [1].

First, a Japanese group developed a standardized questionnaire: the Niigata PPPD Questionnaire (NPQ) to systematically evaluate PPPD symptomatology [2]. The NPQ (12 items, 3 subscales) was officially translated into German and revised (NPQ-R, 19 items, 5 subscales, [3]) in order to include the perspective of patients as well as experts, and thereby improve content validity.

Objectives: The aim of the current investigation was to examine convergent construct validity and test-retest reliability of the German NPQ-R in a large and well-diagnosed PPPD patient cohort.

Methods: Patients with PPPD diagnosed according to the guidelines of the Consensus Committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Bárány Society [1] were recruited at the Reha Rheinfelden, the University Hospital Zurich, the Lucerne Cantonal Hospital and private physiotherapy practices in Switzerland and at the German Center for Vertigo and Balance Disorders. All patients filled in the following patient-related outcome measures for dizziness and potentially related constructs: NPQ-R, Dizziness Handicap Inventory (DHI), Vertigo Symptom Scale (VSS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Activities-specific Balance Confidence Scale (ABC), SF-36.

A cross-sectional design was used to assess internal consistency (Cronbach's α) and convergent validity (Spearman's rank correlation coefficient r). In a subset, a test-retest design was used to examine test-retest reliability (two-way mixed effect model, Intraclass Correlation Coefficient, ICC).

Results: 265 patients (age 50.2 ± 16.8 years; 135 females; dizziness duration: 46.3 ± 76.6 months, NPQ-R mean 52.3 ± 19.6) participated ($n=117$ in Switzerland, $n=148$ in Germany). Compared to the NPQ with $\alpha=0.88$, the total NPQ-R score reached excellent internal consistency with $\alpha=0.91$ (subscales: upright posture ($\alpha=0.76$), movement ($\alpha=0.73$), visual ($\alpha=0.78$), associated symptoms ($\alpha=0.71$), symptom behavior ($\alpha=0.62$)).

Test-retest reliability was satisfactory with $ICC=0.83$ (CI 0.78 - 0.86). Correlations between NPQ-R and DHI and VSS was high ($r = 0.50 - 0.75$), between NPQ-R and HADS-A and VSS-A moderate ($r=0.43$). Correlations from ranged from -0.25 to -0.57 among the NPQ-R and self-reported measures of general quality of life (SF-36).

Conclusions: The NPQ-R demonstrated satisfactory convergent construct validity and test-retest reliability for the German version including 19 items (136 points) and 5 subscales (3 to 4 items with 18 to 24 points/subscale). The NPQ-R is a valid and reliable psychometric instrument for evaluation of PPPD symptomatology, also suitable for follow-up evaluations. Further analyses should investigate the NPQ-R's five dimensions into detail, e.g. with factor analytic methods, and in patients with organic vestibular disorders.

Literature:

1. Staab et al. J Vestib Res 2017, 27(4):191-208.
 2. Yagi et al. Otol Neurotol 2019, 40(7):e747-e752.
 3. Behrendt F et al. PloS one 2023, 18(9):e0291002.
- E.-Y. Gerber and S. El Khadlaoui attributed equally.

W-363**Self-reported spatial discomfort in vestibular and cognitive impairment: a pilot study**

Vivien Oertle¹, Johannes Gerb², Thomas Brandt³, Marianne Dieterich⁴

¹Ludwig-Maximilians-University, German Center for Vertigo and Balance Disorders (DSGZ), Munich, Deutschland; ²Ludwig-Maximilians-University, German Center for Vertigo and Balance Disorders (DSGZ); Department of Neurology, Munich, Deutschland; ³Ludwig-Maximilians-University, German Center for Vertigo and Balance Disorders (DSGZ); Graduate School of Systemic Neuroscience, Munich, Deutschland; ⁴Ludwig-Maximilians-University, German Center for Vertigo and Balance Disorders (DSGZ); Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Deutschland

Background: Spatial orientation is a complex ability based on the input of multiple sensory systems and their central processing. Deficits in abilities of spatial orientation can be signs of both vestibular disorders and cognitive impairment. These deficits can affect measurable quantitative spatial orientation skills as well as "spatial anxiety", i.e., the self-reported anxiety/discomfort in situations which require spatial skills. Recently, we introduced a bedside test, the 3D real world pointing task (3D-RWPT), that was able to differentiate between spatial impairment due to cognitive decline and chronic vestibular hypofunction.

Question: To test whether a novel questionnaire for spatial discomfort (Munich Spatial Discomfort Scale, MSDS) can aid in the differentiation between chronic vestibular deficits and cognitive impairment.

Methods: 103 patients (59 females, mean age 60.4 ± 13.1 years) underwent a detailed neurotological workup (bithermal water calorics, video head impulse test, neurothoptics) and the 3D-RWPT. All patients were screened for cognitive impairment using the Montreal cognitive assessment (MoCA) and filled out a self-report of their navigational skills (Santa Barbara Sense Of Direction Scale, SBSODS). Additionally, all patients filled out a novel 16 item questionnaire (MSDS) with four subscales (mental imagery, mental manipulation, scalar abilities, navigation) of four items each. Test scores were corrected for state- and trait-anxiety levels.

Results: Neurotological diagnostics revealed 16 bilateral (BVP) and 40 unilateral peripheral vestibular deficits (UVP) with the remainder of patients showing no persistent peripheral vestibular deficits. Cognitive screening disclosed relevant deficits in 21 patients (BVP: 3, UVP: 7; no peripheral vestibular deficit: 11). Patients reporting higher spatial discomfort showed higher angular deviation in the 3D-RWPT (Spearman's rho MSDS and mean azimuth deviation: -0.30, $p 2.09 \times 10^{-3}^{**}$; MSDS and mean polar deviation: -0.25, $p 0.01^{*}$) while the self-reported orientation ability in the SBSODS did not correlate with 3D-RWPT performance (Spearman's rho SBSODS and mean azimuth deviation: -0.16, $p 0.11$; SBSODS and mean polar deviation: -0.08, $p 0.44$).

ANCOVA testing (corrected for participant age and baseline anxiety levels) revealed no significant influence of vestibular function on the MSDS scores (post-hoc comparison between:

- i. no peripheral vestibular deficit ($n=47$),
- ii. unilateral deficit ($n=40$) and;
- iii. bilateral deficit ($n=16$): n.s.),

But a strong effect of cognition (post-hoc comparison between:

- i. no cognitive deficit ($n=82$) and;
- ii. cognitive impairment ($n=21$): mean difference 0.77, Cohen's $d 1.11$, $p < 0.001^{***}$).

Conclusions: Spatial discomfort seems to be modulated more by cognitive abilities than by vestibular function, with cognitively impaired patients reporting higher levels of spatial discomfort. Chronic vestibular hypofunction as well as cognitive impairment affected the real-world spatial performance in the 3D-RWPT. MSDS scores were a better predictor for real-world spatial performance in the 3D-RWPT than self-reported orientation abilities (SBSODS). Further research is needed to determine how testing of subjective and objective spatial abilities can be implemented in the clinical routine as a potential early behavioural biomarker for vestibular or cognitive decline.

W-379

Sex differences in caloric nystagmus intensity: should reference values be updated?

Johannes Gerb^{1,2}, Sandra Becker-Bense¹, Doreen Huppert¹, Andreas Zwergal^{1,2}

¹German Center for Vertigo and Balance Disorders (DSGZ), University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, München, Deutschland; ²Department of Neurology, University Hospital, Ludwig-Maximilians-University, München, Deutschland

Background: Bithermal caloric irrigation of the horizontal semicircular canal is a key method of neurotological diagnostics, allowing for the detection of peripheral vestibular hypofunction. Current diagnostic criteria for unilateral vestibulopathy (UVP), bilateral vestibulopathy (BVP), and presbyvestibulopathy (PVP) rely on gender-neutral cut-offs based on either relative metrics (Jongkees' formula, side difference in %) or absolute values (slow phase velocity (SPV) in °/s). However, sex differences of caloric nystagmus intensity have been rarely investigated.

Methods: We analysed all bithermal water calorics (30°/44°C) performed in the German Center for Vertigo and Balance Disorders (DSGZ) between 06/2018 and 01/2024. Relative asymmetries were calculated using Jongkees' formula. Total caloric reactivity (TR) was calculated as the sum of the absolute peak caloric nystagmus SPVs in all four irrigation paradigms. As demographic factors, patient age during examination and patient sex were collected. UVP, BVP and PVP diagnoses were made according to International Classification of Vestibular Disorders (ICVD) criteria by the Bárány Society. In subgroup analyses, only patients without side differences >30% were examined.

Results: Caloric examinations from 11194 patients (6151 females, mean age 55.92 ± 17.54 years) were included. The rate of UVP based on relative SPV asymmetries >30% showed no sex differences ($n=2983$, 1595 females, Fisher's exact test Log Odds Ratio (OR) -0.08 $p=0.06$). However, the frequency of diagnoses which are based on absolute SPV value cut-offs was clearly different across sex subgroups (BVP: $n=305$, 138 females, OR -0.40 $p<0.001$; PVP: $n=813$, 378 females, OR -0.37 $p<0.001$). On average, female patients showed a stronger response to caloric irrigation, resulting in higher total caloric excitability (Mann-Whitney U Test: $W=1.38 \times 10^7$, $p<0.001$, Hodges-Lehmann estimate 6.41°/s). No age effect on TR was found (Spearman's rho -0.01, $p=0.28$).

Conclusions: When assessing absolute caloric excitability, sex differences should be taken into account. Diagnostic criteria for BVP or PVP might require updating to address gender-sensitive differences of caloric excitability. Total caloric excitability is not decreasing with higher patient age.

W-545

Pattern of cortical BOLD responses in visually induced motion aftereffects (MAE)Rainer Boegle¹, Franziska Reichl¹, Maximilian Maywald¹, Marianne Dieterich¹, Sandra Becker-Bense¹¹Ludwig-Maximilians-Universität, Neurologie, München, Deutschland

Background: The motion aftereffect (MAE) is a phenomenon following the end of prolonged coherent moving visual stimulus, that induces an illusory self-motion perception (i.e., vection). When the visual stimulus stops, the self-motion perception continues leading to the illusion of motion in opposite direction. The MAE phenomenon is attributed to the adaptation of movement-sensitive cortical areas to the unidirectional coherent motion with a prolonged neuronal and synaptic activity and inability to rapidly react to changed visual input.

Objectives: The physiological basis of MAE is not yet fully understood. Different studies suggested a role of retinal ganglia cells as well as the activation of neurons in temporo-occipital cortex areas V5/MT+. Furthermore, MAE has been shown to be modulated by attentional effects and enhanced in patients with functional dizziness such as persistent perceptual-postural vertigo (PPPD).

Question: Our aim was to decipher the pattern of brain areas involved with respect to activations and deactivations in healthy volunteers.

Methods: Twenty-two healthy volunteers (HC) underwent fMRI (2.5mmx2.5mmx2.5mm; TR= 700ms; 3T Siemens) while watching visual motion stimuli (dots in translation, rotation or random directions) as well as static dots. Following the stop of stimulation, HCs indicated (via button press) the end of the perceived MAE for each trial. Preprocessing of fMRI data was performed with SPM12 (head motion correction, segmentation and normalization to MNI space) and analysis of preprocessed fMRI data via group independent component analysis. Event-related averaging (ERA) of BOLD responses was performed with respect to the onset and offset of motion stimulation, as well as the end of MAE.

Results: All 22 HCs reported MAE of significant duration after translation and rotation stimuli but not after random motion stimuli. BOLD responses in visual area V1 showed no relation to MAE duration (permutation test). For BOLD responses in visual motion area MT+ a marked relation to MAE duration was found for translation and - even more - for rotation stimuli in line with the MAE duration (permutation test). Activations in the salience network also exhibited a marked relation to MAE duration for translation and even more for rotation stimuli in line with the MAE duration (permutation test). In contrast, BOLD responses in the bilateral posterior insula showed no significant relationship to MAE duration (permutation test), but a significant deactivation during translation and even more during rotation stimuli compared to the random dot motion condition.

Conclusions: MAE is reflected in motion sensitive (MT+) and attention related areas (salience network), but not in basal visual area V1. MAE induced deactivation (after translation and rotation relative to random motion) of the posterior insula bilaterally. This might reflect an outlasting downregulation of vestibular perception following visual motion stimulation to minimize an intersensory conflict during MAE, i.e., a reciprocal visual-vestibular interaction that is known from earlier studies during vestibular and visual stimulation.

Lageabhängiger Strabismus convergens – eine somatoforme Augenmotilitätsstörung

Sebastian Hartmann¹, Dilara Dabanli¹, Isabel Schulmeyer¹, Corina Eppler¹, Mario Abruscato¹, Sven Thonke¹

¹Klinik für Neurologie, Klinikum Hanau GmbH, Hanau, Deutschland

Hintergrund: Augenmotilitätsstörungen sind ein häufiges neurologisches Symptom und bedürfen einer ausführlichen Abklärung der zugrundeliegenden Ursache. Eine Unterform, der Strabismus convergens, kann dabei primär (primäres Innenschielen) oder sekundär auftreten. Neurogene Ursachen sind insbesondere in den Hirnnervenkernen III, IV und VI, im Tegmentum mesencephali/pontis oder den peripheren Hirnnerven zu suchen. Viel weniger bekannt ist hingegen der lagerungsabhängige psychogene Strabismus convergens, bei dem es durch bestimmte, vom Patienten abhängige Lagerungsmanöver anfallsartig zu einem Konvergenzspasmus mit teilweise vegetativer und psychischer Begleitsymptomatik kommt.

Ziele: Sensibilisierung für psychosomatische (Begleit-)Ursachen akuter neurologischer Symptome

Fallvorstellung:

Anamnese: Eine 58-jährige Patientin stellte sich aufgrund eines attackenförmigen Strabismus convergens und Schwindels notfallig in unserer neurologischen Klinik vor. Die Attacken treten in unregelmäßigen Abständen seit 5 Wochen auf (ca. 1-3x/Woche). Die erste Attacke sei nach hausärztlicher Blutdrucksenkung bei neu diagnostizierter arterieller Hypertonie aufgetreten. In der Akutsituation war sie psychisch agitiert und ängstlich. Sie äußerte eine Nadelphobie, sodass ein peripherer Venenkatheter nur nach Sedierung mit Lorazepam gelegt werden konnte. Beim Aufrichten setzte unmittelbar ein irregulärer Strabismus convergens ein, die Patientin wurde apathisch, konnte sich schlechter artikulieren und beklagte Doppelbilder. Es kam jedoch nie zum Bewusstseinsverlust.

Aufnahmebefund: Vitalparameter unauffällig (Herzfrequenz 88/min, Blutdruck 153 mmHg systolisch, afebril), im Kontakt freundlich aber agitiert und ängstlich, kein Meningismus, kein Herdblick, kein Spontan- oder Blickrichtungsnystagmus, Hirnnervenstatus außerhalb der Attacken unauffällig, keine Extremitätenparesen, Muskeleigenreflexe seitengleich mitteltief, Babinski negativ, Sensibilität intakt. Während der Attacke: Wach, scheinbar apathisch, Artikulationsstörung, z.T. mutistisch, Strabismus convergens mit intermittierender medialer Bulbusdeviation links, Miosis, Falltendenz nach hinten. Die Attacken sistierten spontan. Eine cCT mit CT-Angiographie zeigte keine intrazerebralen Pathologien. Laborchemisch zeigten sich neben einer normochrom-normozytären Anämie keine Auffälligkeiten.

Verlauf: Die Patientin wurde zur weiteren Diagnostik auf die Stroke-Unit aufgenommen. Die Umfelddiagnostik mit automatisierter Vorhofflimmerdetektion, Duplexsonographie der hirnversorgenden Gefäße und transthorakaler Echokardiographie war unauffällig. Die logopädische Beurteilung ergab keine Aphasie oder Dysphagie. Das EEG war unauffällig. Die cMRT konnte Läsionen insbesondere im dorsalen Hirnstamm ausschließen, es zeigten sich FLAIR-hyperintense Liquorkapsen um die Seitenventrikelvorderhörner, enggestellte Seitenventrikel und eine Exkavation der Hypophyse, MR-tomographisch passend zu einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension. In der Lumbalpunktion bestätigte sich diese jedoch bei einem Liquoreröffnungsdruck von 21 cmH₂O nicht. Die Liquorchemie war unauffällig. Seit der stationären Aufnahme kam es zu einer zunehmenden Häufung der Attacken, die jetzt mehrmals täglich auftraten, nun meist durch Kopfdrehung nach rechts ausgelöst und im Verlauf immer bizarrer wurden. Auf Nachfrage bestätigte sie eine ängstlich-vermeidende Primärpersönlichkeit. Sie sei aktuell sehr angespannt und habe zuletzt intensiv ein krankes Familienmitglied pflegen müssen, wobei sie ihre eigenen Bedürfnisse in den Hintergrund gestellt habe. Eine Attacke konnte schließlich videodokumentiert werden (Bildausswahl: s. u.). Letztlich diagnostizierten wir bei fehlendem organischem Korrelat einen lageabhängigen funktionellen Strabismus convergens und empfahlen eine psychotherapeutische Vorstellung.

Schlussfolgerungen: Störungen der Augenmotilität können vielerlei Ursachen haben, wobei ischämische, entzündliche, metabolische, tumoröse oder andere Läsionen im Hirnstamm schwere, mitunter lebensbedrohliche Folgen haben können und ausgeschlossen werden müssen. Bei unauffälliger somatischer Diagnostik ist aber, wie bei vielen neurologischen Erkrankungen, eine ausführliche Anamnese auch hinsichtlich psychosozialer Faktoren wichtig und hilfreich bei der Diagnosefindung.



Abb.1: Diffuse Augenmotilitätsstörung während einer Attacke

W-570

Evaluation of a multimodal diagnostic algorithm for prediction of cognitive impairment in elderly patients with dizziness

Karim Felfela¹, Nima Jooshani¹, Ken Möhwald¹, Doreen Huppert¹, Sandra Becker-Bense¹, Florian Schöberl¹, Roman Schniepp¹, Filipp Filippopoulos¹, Marianne Dieterich¹, Max Wühr¹, Andreas Zwergal¹

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum der Universität München, Neurologie, München, Deutschland

Background: The current diagnostic workup for chronic dizziness in elderly patients often neglects neuropsychological assessment, thus missing a relevant proportion of patients, who perceive dizziness as a subjective chief complaint of a concomitant cognitive impairment.

Objectives: This study aimed to establish risk prediction models for cognitive impairment in chronic dizzy patients based on data sources routinely collected in a dizziness center.

Question: Can data from routine assessment predict cognitive impairment in patients with chronic dizziness?

Methods: One hundred patients (age: 74.7 ± 7.1 years, 41.0% women) with chronic dizziness were prospectively characterized by:

1. Neuro-otological testing,
2. Quantitative gait assessment,
3. Graduation of focal brain atrophy and white matter lesion load, and;
4. Cognitive screening (MoCA).

A linear regression model was trained to predict patients' total MoCA score based on 16 clinical features derived from demographics, vestibular testing, gait analysis, and imaging scales. Additionally, we trained a binary logistic regression model on the same data sources to identify those patients with a cognitive impairment (i.e., MoCA < 25).

Results: The linear regression model explained almost half of the variance of patients' total MoCA score ($R^2=0.49$; mean absolute error: 1.7). The most important risk-predictors of cognitive impairment were age ($\beta=-0.75$), pathological Romberg's sign ($\beta=-1.05$), normal caloric test results ($\beta=-0.8$), slower timed-up-and-go test ($\beta=-0.67$), frontal ($\beta=-0.6$) and temporal ($\beta=-0.54$) brain atrophy. The binary classification yielded an area under the curve of 0.84 (95% CI: 0.70-0.98) in distinguishing between cognitively normal and impaired patients.

Conclusions: The need for cognitive testing in patients with chronic dizziness can be efficiently approximated by available data sources from routine diagnostic workup in a dizziness center.

W-591

Quantifying symptom severity and sensitivity of functional vertigo patients to visual stimuli via motion aftereffects (MAE)

Franziska Reichl¹, Rainer Boegle¹, Maximilian Maywald¹, Lena Fabritius¹, Marianne Dieterich¹, Sandra Becker-Bense¹

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum der Universität München, Neurologie, München, Deutschland

Background: Functional vertigo patients (persistent perceptual-postural vertigo, PPPD [1]) watching moving visual stimuli, report increased symptom severity. Motion aftereffect (MAE), is an illusory self-motion percept following prolonged exposure to coherent moving visual patterns, suspected to involve visual motion-sensitive and visual-vestibular interplay areas.

Objectives: Psychophysical evaluation of MAE duration following stimuli of different directions, coherence and speeds in patients with functional vertigo and healthy controls.

Question: Our aim was to evaluate the pattern of MAE responses with respect to speed and coherence of stimulation between PPPD and healthy volunteers.

Methods: Twenty PPPD patients and 10 healthy controls (HCs) watched translational, rotational or random dot visual stimuli with angular velocity of 7°/s to 210°/s, presented repeatedly in randomised order. Subjects indicated the end of perceived MAE via button press.

Results: All participants reported perceiving MAE as reversed motion relative to the adapting coherent (rotational and translational) motion stimulations. No MAE was reported for random dot motion by all HCs and 3/4 of PPPD patients. A quarter of PPPD patients reported unspecific directionless aftereffects for random dot motion stimulation. Translational MAE duration increased with increasing angular velocity for both groups. The typical maximum MAE duration was found near 120°/s for both groups. Rotational MAE duration peaked at 90-120°/s for HCs, whereas PPPD patients with high symptom severity peaked at angular velocities <90°/s (most peaking already near 30°/s). PPPD patients with low symptom severity showed a response curve near to the HC curve.

Conclusions: Compared to HC, peak rotational MAE duration was at lower velocity in functional vertigo syndromes (PPPD) as a function of their symptom severity, probably reflecting their increased sensitivity to slowly moving visual stimuli typically encountered in everyday life. MAE can be used to quantify the susceptibility of functional vertigo syndrome patients to visual motion and their symptom severity.

Neurogenetik & seltene Erkrankungen

I-60

Long-term Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Long-acting Terminal Complement Inhibitor, in Adults with Anti-acetylcholine Receptor Antibody-positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results from the Phase 3 CHAMPION MG Open-label Extension

Tuan Vu¹, Renato Mantegazza², Djillali Annane³, Masahisa Katsuno⁴, Andreas Meisel⁵, Michael Nicolle⁶, Vera Bril⁷, Rasha Aguzzi⁸, Glen Frick⁸, James Howard⁹

¹University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, United States; ²Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milan, Italy; ³Hôpital Raymond Poincaré, Garches, France; ⁴Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁶London Health Sciences Centre, London, Canada; ⁷Ellen & Martin Prosserman Centre for Neuromuscular Diseases, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada; ⁸Alexion, AstraZeneca Rare Disease, Boston, United States; ⁹The University of North Carolina, Chapel Hill, United States

Objectives: To evaluate the long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive (AChR-Ab+) generalized myasthenia gravis (gMG).

Background: The 26-week, double-blind, randomized, placebo-controlled period (RCP) of the CHAMPION MG study demonstrated the efficacy and favorable safety profile of ravulizumab in adults with AChR-Ab+ gMG. Participants who completed the RCP could receive ravulizumab in the open-label extension (OLE; NCT03920293).

Methods: In the OLE, patients could receive intravenous ravulizumab (blind induction or bridging dose at Week 26 [OLE start] for those previously receiving placebo or ravulizumab, respectively, then 3000–3600 mg according to body weight at Week 28 and every 8 weeks thereafter) for up to 4 years at database lock.

Assessments included Myasthenia Gravis-Activities of Daily Living (MG-ADL) and Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) total scores, and safety evaluations.

Results: The final analysis included data from 161 patients (78 received ravulizumab, 83 received placebo in the RCP) who entered the OLE and received ravulizumab for up to 164 weeks. Mean duration of ravulizumab treatment was ~2 years. Improvements in MG-ADL total score seen in ravulizumab-treated patients in the RCP were maintained: least-squares mean change from RCP baseline at Week 164 was -4.0 (95% confidence interval [CI] -5.3, -2.8; $p < 0.0001$).

Patients who switched from placebo in the RCP to ravulizumab in the OLE showed rapid improvements in MG-ADL score, which were maintained through 138 weeks (least-squares mean change from OLE baseline at Week 164: -2.1 [95% CI -3.3, -0.9]; $p < 0.0005$). QMG total score improvements were also maintained in patients continuing ravulizumab in the OLE and scores improved from OLE baseline in patients switching from placebo to ravulizumab. Ravulizumab was well tolerated; no meningococcal infections were reported.

Conclusions: Ravulizumab, administered every 8 weeks, demonstrated clinically meaningful, sustained improvements in MG symptoms and was well tolerated for up to 164 weeks in adults with AChR-Ab+ gMG.

W-81

Acute confusional migraine in adulthood – a case of the oldest patient described to date as rare cause of a stroke mimic

Moritz Furman¹, Robin Jansen¹, Tristan Kölsche¹, Michael Gliem¹, Tobias Ruck¹, Sven G. Meuth¹, John-Ih Lee¹

¹University Hospital Düsseldorf, Medical Faculty - Department of Neurology, Düsseldorf, Deutschland

Background: Acute confusional migraine (ACM) is a rare subtype of migraine which, due to its rarity, has not yet been included in the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) (1-3). The characteristic features of ACM are a migraine-like headache, followed by qualitative change in consciousness, which lasts for up to 72 hours and is completely resolved after a longer period of sleep. Visual, sensory, or speech motor symptoms may also occur (8). The condition was first described pediatrically by Gascon and Barlow in 1969 (4, 5).

However, in recent years, ACM has been increasingly reported in adults - currently up to the age of 62 years (6, 7).

The aim of this case report is to point out that ACM can present as possible stroke mimic in elderly patients and is difficult to diagnose as a diagnosis of exclusion.

Case report: The 84-year-old man was admitted to the Emergency Department for acute onset of confusion and motor aphasia within 10 minutes following a left-sided hemicrania with suspected cerebral ischemia. With initially unsuspecting stroke imaging using computer tomography and vascular imaging with perfusion the decision was made to perform systemic thrombolysis due to a functionally relevant deficit within window of time (NIHSS 4). There were no clinical changes within the next 12 hours. The patient presented disoriented and had to be temporarily restrained due to self-endangerment. After eight hours of sleep, however, the patient made a full recovery.

The patient reported that he had been suffering from the described episode of headache, motor aphasia and confusion for over 20 years: Initially, the symptoms began with a left hemispheric headache, followed after 10 minutes by a qualitative change in consciousness and motor aphasia, mostly observed by his wife. The confusional symptoms last for 12-14 hours and, together with the headache, are completely resolved after eight hours of sleep. In the medical reports submitted by the patient, the recurring clinical symptoms could be traced back to 2009 without any significant changes in the performed additional diagnostics. In five documented previous hospitalizations since 2009 to 2024, the initial working diagnoses of micturition syncope, aseptic meningitis and migraine with atypical aura were formulated.

However, after diagnostics without pathological findings specific diagnostic formulations were abandoned in favor of a descriptive diagnosis. During the patient's stay in our clinic, no pathological findings were revealed by cranial MRI, EEG, ECD/TCO, long-term monitoring and laboratory diagnostics.

Conclusion: The diagnosis of ACM is difficult to make due to the wide range of differential diagnoses of acute confusion, especially in older persons. It is also a rare cause of a stroke mimic. To complicate matters further, the clinical picture has not yet been included in the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) and is also widely considered restricted to a paediatric population. In view of the case described, we suggest a standardized definition of diagnostic criteria for ACM and their inclusion in the ICHD-3 are warranted and a raised awareness of the possibility of occurrence at an older age is needed.

I-108

Miglustat: a first-in-class enzyme stabiliser for late-onset Pompe disease

Stephan Wenninger¹, Barry Byrne², Mazen Dimachkie³, Robert J. Hopkin⁴, Priya Kishnani⁵, Tahseen Mozaffar⁶, Mark Roberts⁷, Benedikt Schoser¹, Ans van der Ploeg⁸, Jon Brudvig⁹, Brian Fox⁹, Fred Holdbrook⁹, Vipul Jain⁹, Franklin Johnson⁹, Jennifer Zhang⁹, Giancarlo Parenti^{10,11}

¹Friedrich-Baur-Institute, LMU University Clinic, LMU Munich, Department of Neurology, Munich, Deutschland;

²University of Florida, Gainesville, FL, United States; ³University of Kansas Medical Center, Department of Neurology,

Kansas City, KS, United States; ⁴Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Department of Human Genetics, Cincinnati,

OH, United States; ⁵Duke University Medical Center, Durham, NC, United States; ⁶University of California, Department of

Neurology, Irvine, CA, United States; ⁷Salford Royal NHS Foundation Trust, Salford, United Kingdom; ⁸Erasmus MC University

Medical Center, Rotterdam, Netherlands; ⁹Amicus Therapeutics, Inc., Princeton, NJ, United States; ¹⁰University of Naples

Federico II, Metabolic Unit, Department of Translational Medical Sciences, Naples, Italy; ¹¹Telethon Institute of Genetics and Medicine, Pozzuoli, Italy

Background: In late-onset Pompe disease (LOPD), deficiency of the lysosomal glycogen-degrading enzyme acid α -glucosidase (GAA) causes progressive loss of muscle and respiratory function. Cipaglucosidase alfa is a recombinant human GAA (rhGAA) enriched with natural bis-mannose-6-phosphate to improve uptake into muscle. A key challenge with rhGAA therapy is inactivation at the near-neutral pH of blood. To address this challenge, intravenous cipaglucosidase alfa is delivered as a two-component therapy with oral miglustat, an enzyme stabiliser that competitively and reversibly binds to cipaglucosidase alfa in blood.

Objectives: We present pre-clinical and clinical data from study ATB200-02 (NCT02675465), the PROPEL study (ATB200-03; NCT03729362) and its open-label extension (ATB200-07; NCT04138277) to further clarify the efficacy and safety benefits of using cipaglucosidase alfa plus miglustat in patients with LOPD as a two-component therapy.

Methods: In dose-finding studies with *Gaa* knockout mice, muscle glycogen levels and grip strength were evaluated for cipaglucosidase alfa (20 mg/kg) with and without miglustat (10 mg/kg; equivalent human dose 260 mg). The methodologies of the clinical studies have been described previously (Byrne *et al. J Neurol* 2024;271:1787–801; Schoser *et al. Lancet Neurol* 2021;20:1027–37; Schoser *et al. J Neurol* 2024;271:2810–23).

Results: Glycogen reduction in quadriceps muscle was greater for cipaglucosidase alfa plus miglustat than cipaglucosidase alfa alone. Grip strength improved at a greater rate for cipaglucosidase alfa plus miglustat than cipaglucosidase alfa alone and approached levels that were not statistically different from wild-type mice after 5 months of treatment. In human patients with LOPD (n=11), miglustat (260 mg) increased cipaglucosidase alfa area under the curve in plasma by 28.5% versus cipaglucosidase alfa (20 mg/kg) alone.

Patients treated with cipaglucosidase alfa alone showed dose-dependent decreases in urine hexose tetrasaccharide (Hex4) levels (a surrogate glycogen storage marker) by up to approximately 15% from baseline, which decreased by approximately 10% further when miglustat (260 mg) was added. In a head-to-head study, cipaglucosidase alfa plus miglustat had a similar safety profile to alglucosidase alfa. Of 151 patients treated with cipaglucosidase alfa plus miglustat in three clinical trials, 21 (13.9%) had 68 adverse events related to miglustat only, none of which were serious.

Conclusions: Stabilisation of cipaglucosidase alfa by miglustat in circulation improved cipaglucosidase alfa exposure, further reduced Hex4 levels and was well tolerated in clinical studies in patients with LOPD. This study was sponsored by Amicus Therapeutics, Inc.

Solriamfetol verbessert die kognitive Leistung in präklinischen Schlafapnoe-Modellen und in einer randomisierten Placebo-kontrollierten Studie bei Patient:innen mit obstruktiver Schlafapnoe (SHARP)

David Gozal¹, Hans Van Dongen², Ambra Stefani³, Nadja Scheuringer⁴, Eileen B. Leary⁵, Gregory Parks⁵, Samantha Floam⁵, Herriot Tabuteau⁵

¹Joan C. Edwards School of Medicine, Marshall University, Huntington, WV, United States; ²Translational Medicine and Physiology & Sleep and Performance Research Center, Washington State University, Spokane, WA, United States; ³Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ⁴Pharmanovia Ltd, Neurology, Basildon, United Kingdom; ⁵Axsome Therapeutics, New York, NY, United States

Hintergrund: Patient:innen mit Obstruktiver Schlafapnoe (OSA) können langfristig trotz PAP Therapie (Positive Airway Pressure) häufig kognitive Dysfunktionen entwickeln. Zudem führt die Beeinträchtigung von Exekutivfunktionen zu einer geringeren Lebensqualität. Solriamfetol ist ein Dopamin/Noradrenalin Wiederaufnahme-Hemmer und wird bei exzessiver Tagesschläfrigkeit (ETS) bei OSA-Patienten zur Verbesserung der Wachheit angewandt. Trace-amine-associated receptors (TAAR)-Proteine spielen eine wesentliche Rolle bei neurologischen und metabolischen Erkrankungen und Medikamenten, die auf den TAAR1 Rezeptor wirken, sind ein therapeutisches Ziel bei der Behandlung von Schizophrenie Patienten.

Ziele: Es sollte die Bindung von Solriamfetol auf potentielle Transmembranproteine und Transportproteine charakterisiert sowie der Einfluß auf die Verminderung kognitiver Defizite in präklinischen Tiermodellen untersucht werden. In einer klinischen Studie wurde die Wirkung von Solriamfetol bei OSA-Patienten mit ETS auf deren kognitive Defizite untersucht.

Fragestellung: Welche Auswirkung hat die Gabe von Solriamfetol bei induzierten verminderten kognitiven Fähigkeiten im Tiermodell? Kann die Einnahme von Solriamfetol bei OSA-Patienten mit kognitiven Beeinträchtigungen zu Verbesserungen führen?

Methoden: In-vitro Bindungsassays wurden durchgeführt, um die agonistische Aktivität von Solriamfetol auf TAAR1 und 5-Hydroxytryptamin 1A (HT1A) Rezeptoren zu untersuchen.

In präklinischen Studien wurden Mäuse wiederkehrender Hypoxie (während 16 Wochen) oder kontrollierter Schlafragmentierung (während 4 Wochen) ausgesetzt, die zu Defiziten im deklarativen Gedächtnis führen. In der letzten Woche wurde zusätzlich eine entsprechend umgerechnete Dosis von Solriamfetol (200 mg/kg), Modafinil (200 mg/kg) oder nur einem Vehikel verabreicht. Die kognitiven Leistungen vor sowie nach Behandlungsphase wurde mit Hilfe der NOR (novel object recognition task)-Analyse zur Erkennung von neuartigen Objekten untersucht.

SHARP (NCT04789174) ist eine randomisierte, doppelblind, Placebo-kontrollierte Phase IV Studie mit 59 Teilnehmer:innen mit OSA und ETS, die kognitive Dysfunktionen aufwiesen.

Die Teilnehmer:innen einer Cross-Over-Studie erhielten in randomisierter Reihenfolge eine 2-wöchige Behandlung mit Solriamfetol (75 mg für 3 Tage und anschließend 150 mg/Tag) einerseits sowie eine 2-wöchige Placebo-Behandlung andererseits, getrennt durch eine 1-wöchige Wash-Out Phase. Primärer Endpunkt war die Veränderung des nach der jeweiligen Behandlungsphase gemessenen Wertes im Digital Symbol Substitution Test of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (DSST RBANS) Testverfahren im Vergleich zum Ausgangswert. Der Wert nach der Behandlungsperiode wurde als Durchschnitt der Messergebnisse nach 2,4, 6 bzw. 8 Stunden post-dosis errechnet. Sekundärer Endpunkt umfasste die Veränderung zwischen Ausgangswert und Endwert im British Columbia Cognitive Complaints Inventory (BC-CCI) zur Untersuchung der subjektiven Wahrnehmung kognitiver Fähigkeiten.

Ergebnisse: In-vitro Experimente konnten zeigen, dass Solriamfetol in therapeutischen Plasmakonzentrationen agonistische Aktivität auf TAAR1 und 5HT1A Rezeptoren zeigt.

Solriamfetol führte in Mäusen zu einer signifikanten Verbesserung der NOR Leistungsfähigkeit (deklaratives Gedächtnis), jedoch nicht bei der Verabreichung von Modafinil oder einem Vehikel.

In der SHARP Studie konnten mit Solriamfetol signifikante Verbesserungen der kognitiven Leistungen bei objektiver und subjektiver Bewertung mittels DDSST-RBANS und BC-CCI bei OSA-Patienten erzielt werden.

Schlussfolgerungen: Solriamfetol könnte eine mögliche wirksame Therapieoption für kognitive Defizite bei Schlafapnoe-Patient:innen mit ETS darstellen. Die agonistische TAAR1/5HT1A Aktivität von Solriamfetol könnte zudem bei weiteren Erkrankungen im Zusammenhang mit kognitiven Dysfunktionen eine Rolle spielen.

Danksagung:

Diese Studie wurde von Axsome Therapeutics and Jazz Pharmaceuticals finanziert. Die Präsentation der Ergebnisse wurde von Axsome Therapeutics und Pharmanovia unterstützt.

W-142

Dysphagien bei der amyotrophen Lateralsklerose: Ein Vergleich zwischen Selbsteinschätzung und fiberendoskopischer Evaluierung des Schluckakts

Ricarda von Heynitz¹, Berit Schilling², Stefanie Felber², Katia Yolotli Scherzer^{1,2}, Paul Lingor¹, Marcus Deschauer¹, Simone Graf^{2,3}, Isabell Cordts¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, TUM School of Medicine and Health, Technische Universität München, München, Deutschland; ²Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, TUM School of Medicine and Health, Technische Universität München, München, Deutschland; ³Universitätsklinik für Hör-, Stimm- und Sprachstörungen, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Hintergrund: Bulbäre Dysfunktionen, insbesondere Dysphagien, sind häufige Symptome der amyotrophen Lateralsklerose (ALS), die mit einer Reduktion der Lebensqualität und Prognose einhergehen. Daher sind ein frühzeitiges Erkennen und das Einleiten therapeutischer Maßnahmen entscheidend. Dysphagien werden im klinischen Alltag überwiegend anamnestisch erfasst, jedoch gibt es Hinweise aus der Literatur, dass ein relevanter Anteil der Patienten ihre Schluckstörungen, insbesondere bei milder Ausprägung, nicht adäquat wahrnimmt.

Ziele/Fragestellung: Ziel dieser Studie ist, die Selbsteinschätzung der Schluckfunktion mit objektiven Befunden einer fiberendoskopischen Evaluierung des Schluckakts (FEES) zu vergleichen, um die Genauigkeit und Zuverlässigkeit der Selbsteinschätzung im Hinblick auf eine frühe Erfassung von therapierelevanten Schluckstörungen zu prüfen.

Methoden: In diese prospektive monozentrische Studie wurden Patienten mit einer, gemäß gängiger Kriterien, diagnostizierten ALS ohne vorangegangene FEES-Untersuchung oder bestehende Tracheotomie eingeschlossen. Zur Selbsteinschätzung wurden der bulbäre Subscore der ALS Functional Rating Scale-Revised (bALSFRS-R), bestehend aus den Items Schlucken, Sprechen und Speichelfluss, sowie eine Subskala des Swallowing Quality-of-Life Questionnaires (SWAL-QOL) verwendet. Ein einheitliches klinisch-bulbäres Assessment diente der ärztlichen Einschätzung. Im Rahmen einer FEES wurde die funktionelle Relevanz der Schluckstörung anhand des Munich Swallowing Score (MUCSS) ermittelt; weitere standardisierte Scores bewerteten die Schluckeffizienz (Yale Pharyngeal Residue Severity Rating Scale [YPR]), Sekretakkumulation (Murray Secretion Scale [MSS]) und Schlucksicherheit (Penetration-Aspiration Scale [PAS]). Die FEES-Untersucher waren hinsichtlich der Selbsteinschätzung der Patienten verblindet.

Ergebnisse: Bisher wurden 40 Patienten in diese fortlaufende Studie eingeschlossen. Die schluckbezogene Selbsteinschätzung legte insgesamt eine milde bulbäre Affektion der Studienkohorte nahe (Median bALSFRS-R=10, IQR=9-11; Median SWAL-QOL=58, IQR=54-65). In der FEES wiesen 50% aller Patienten eine milde (MUCSS=3-4) und 15% eine ausgeprägte (MUCSS≥5) Dysphagie auf. Bei den Patienten ohne subjektive Beeinträchtigung des Schluckens (bALSFRS-R Item Schlucken=4, 48% der Gesamtkohorte), konnte in 47% der Fälle mithilfe der FEES eine funktionell relevante Schluckstörung (MUCSS≥3) nachgewiesen werden. Die Schluckeffizienz, insbesondere von fester Nahrung, war bei 85% der Patienten ohne subjektive Dysphagie eingeschränkt (YPR≥2) und eine pathologische Sekretvermehrung wurde bei 37% beobachtet (MSS≥1), jedoch kam es nicht zu Aspirationen und bei lediglich 15% zu Penetrationen (PAS≥2). Von den Patienten, die keinerlei bulbäre Symptomatik angaben (bALSFRS-R=12, 23% der Gesamtkohorte), wiesen 11% in der FEES eine relevante Dysphagie (MUCSS≥3) auf. Weitere vorläufige Analysen zeigten eine signifikante Korrelation zwischen der

Selbsteinschätzung im BALSFRS-R und der Relevanz der Schluckstörung anhand des MUCSS, insbesondere für die Items Sprechen und Speichelfluss. Der SWAL-QOL korrelierte ebenfalls signifikant mit dem MUCSS, vor allem in Fragen zur Salivation sowie zur Hustenfrequenz. In unserem klinischen Assessment korrelierten vornehmlich eine Kraftminderung der Zunge und Veränderungen des Stimmklanges signifikant mit der Schluckstörung in der FEES.

Schlussfolgerungen: Unsere Daten zeigen, dass bei nahezu der Hälfte der untersuchten Patienten mit unauffälliger schluckbezogener Selbsteinschätzung die objektive endoskopische Untersuchung eine funktionell relevante Dysphagie mit eingeschränkter Schluckeffizienz und pathologischer Sekretansammlung nachweist. Auch wenn die Schlucksicherheit (noch) weitestgehend intakt sein kann, werden therapeutische Konsequenzen zur Prävention von Aspiration und Gewichtsverlust relevant. Es gibt zudem Hinweise darauf, dass die gezielte anamnestische und klinische Erfassung von Veränderungen des Sprechens und des Speichelflusses sensible klinische Prädiktoren einer objektiv messbaren Dysphagie darstellen können.

W-183

Rasch progrediente Muskelschwäche und Hypokaliämie bei einem jungen Patienten mit SARS-CoV-2-Infektion

Maximilian Wiesenfarth¹, Christoph Weinfurtnert², Albert Christian Ludolph^{1,3}, Jan Lewerenz¹

¹Universität Ulm, Abteilung für Neurologie, Ulm, Deutschland; ²Universitätsklinik Ulm, Abteilung für Innere Medizin III, Ulm, Deutschland; ³Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Periodische Lähmungen stellen seltene neuromuskuläre Erkrankungen dar, die durch genetische und symptomatische Ursachen hervorgerufen werden. Die hypokaliämische periodische Paralyse (Hypo-PP) hängt in ca. 70–80 % der Fälle mit autosomal-dominant vererbten Mutationen, die zu einer veränderten Kalzium- (CACNA1S) und Natriumkanalfunktion (SCN4A) führen, zusammen, wohingegen die thyreotoxische periodische Paralyse (TPP) als Komplikation einer Hyperthyreose auftritt und bei einem Drittel der Patienten durch Mutationen im Gen, das den Kaliumkanal Kir2.6 kodiert, begünstigt wird. Das klinische Erscheinungsbild der TPP ähnelt autosomal-dominant vererbten Formen der Hypo-PP mit episodischen Minuten bis Tage andauernden Anfällen schlaffer Muskelschwäche unter Hypokaliämie (<2,5 mmol/l). Eine SARS-CoV2-Infektion erhöht das Risiko einer Schilddrüsenfunktionsstörung als auch einer Hypokaliämie.

Ziele: Durch die Fallvorstellung soll die Aufmerksamkeit für mögliche COVID-19-bedingte Formen einer TPP, unter Berücksichtigung klinisch relevanter Differentialdiagnosen wie der autosomal-dominanten Hypo-PP oder des Guillain-Barré-Syndroms (GBS), in der neurologischen Notfallbehandlung geschärft werden.

Fragestellung: Anhand eines Fallberichtes soll der mögliche Zusammenhang des begünstigten Auftretens einer TPP unter einer SARS-CoV-2-Infektion diskutiert werden.

Methoden: Wir analysierten den Fall eines 25-jährigen Patienten, der sich mit einer rasch progredienten Muskelschwäche während einer SARS-CoV-2-Infektion in unserer neurologischen Notaufnahme vorstellte.

Ergebnisse: Der Patient habe in den Tagen vor der Aufnahme generalisierte Myalgien entwickelt. Am Morgen des Aufnahmetages sei akut eine immobilisierende Muskelschwäche der unteren Extremitäten aufgetreten. Die Schwäche betraf auch die Arme, nicht aber die Atemmuskulatur, das Sprechen oder das Schlucken. Die klinische Untersuchung ergab eine hochgradige links und distal betonte schlaffe Paraparese der unteren sowie eine leichtgradige Parese der oberen Extremitäten bei deutlich abgeschwächten Muskeleigenreflexen. Innerhalb weniger Minuten nach der Aufnahme entwickelte der Patient eine vollständige Tetraplegie unter Aussparung der Kopf- und Nackenmuskulatur. Die Liquoranalyse ergab ein normales Gesamtprotein von 311 mg/l (200–500 mg/l) sowie ein Albumin-CSF/Serum-Verhältnis von $5,7 \times 10^{-3}$ (obere Normgrenze $5,7 \times 10^{-3}$) bei einer Leukozytenzahl von 0/μl (< 5/μl). Die oligoklonalen Banden im Liquor waren negativ. Das zerebrale MRT ergab einen Normalbefund. In der Blutuntersuchung fielen eine schwere

Hypokaliämie (1,7 mmol/l) und eine manifeste Hyperthyreose (TSH 0,003 mU/l, Norm: 0,2-3,4 mU/l, T3 3,75 pg/ml, Norm 1,71-3,71 pg/ml, T4 1,85 ng/dl, Norm 0,7-1,48 ng/dl) auf. Durch intravenöse Substitution konnte innerhalb von drei Stunden eine Normalisierung des Kaliumspiegels erreicht werden unter der sich die Muskelkraft umgehend vollständig normalisierte. Der Patient wurde nach zwei Tagen asymptomatisch mit stabilen Serumkaliumspiegeln unter oraler Substitution entlassen.

Schlussfolgerungen: Bei dem beschriebenen Fall handelt es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine COVID-19-assoziierte Hyperthyreose mit dadurch bedingter TPP. Es erscheint wichtig, bei Patienten mit COVID-19 und Anzeichen einer Muskelschwäche auf den Serumkalium- und Schilddrüsenhormonspiegel zu achten, um Komplikationen vorzubeugen.

W-184

Multi-level phenotyping of AFG3L2-mutant lymphoblasts unveils a pathophysiological interplay between mitochondrial-driven metabolic changes, altered cytoskeletal proteostasis and neurodegeneration accompanied by neuroinflammation

Menekse Öztürk¹, Andreas Hentschel², Nina Rademacher³, Florian Kraft⁴, Ulrike Schara-Schmidt³, Anne Schänzer⁵, Diran Dr. Herebian⁶, Tobias Ruck¹, Felix Distelmaier⁶, Andreas Roos^{3,7}

¹Department of Neurology, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ²Leibniz-Institut Für Analytische Wissenschaften-ISAS-e.V., Dortmund, Germany, Dortmund, Deutschland; ³Department of Pediatric Neurology, Center for Neuromuscular Disorders, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), University Hospital Essen, Essen, Deutschland; ⁴Institute of Human Genetics and Genomic Medicine, RWTH-Aachen University, Aachen, Deutschland; ⁵Institute of Neuropathology, Justus Liebig University Giessen, Giessen, Deutschland; ⁶Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, University Children's Hospital, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁷Division of Neurology, Department of Medicine, The Ottawa Hospital, Brain and Mind Research Institute and Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, Canada

Background: Mitochondrial integrity is a cornerstone of cellular viability, with these organelles playing a pivotal role in ATP generation and intracellular signaling pathways. Quality control mechanisms meticulously modulate mitochondrial health, among which mitochondrial proteases like AFG3L2 (AFG3 Like Matrix AAA Peptidase Subunit 2) are significant. The implications of mutations in the AFG3L2 gene are associated with neurodegenerative phenotypes, such as spastic ataxia, optic atrophy, and peripheral neuropathy, illustrating the diverse and profound impact of compromised mitochondrial function on the nervous system. This connection underscores the urgent need to understand the specific mechanisms through which AFG3L2 mutations contribute to cellular dysfunction and disease pathology. Our research leverages an *in vitro* model from lymphoblastoid cells of a 4-year-old girl diagnosed with spastic ataxia 5 (SPAX5), who has compound heterozygous mutations in the AFG3L2 gene and exhibits muscular hypotonia, ataxia, dysarthria, dysphagia, and gait instability. The exploration into the pathophysiological effects of AFG3L2 mutations employs omics technologies and advanced imaging to phenotype AFG3L2-mutant lymphoblasts, aiming to understand how the loss of functional AFG3L2 influences cellular physiology. Our study seeks to illuminate the specific role of AFG3L2 mutations in cellular pathology, enhancing our understanding of neurodegenerative diseases and contributing to the development of targeted therapeutic strategies.

Objectives: Our combined omics- and morphological studies on immortalized lymphoblastoid cells derived from a AFG3L2-patient aimed to decipher key pathomechanisms associated with loss of the functional protein on cellular level and along this line to introduce this cellular population as a suitable *in vitro* model of the disease.

Question: Does loss of functional AFG3L2 affects proteostasis and metabolites beyond mitochondrial homeostasis? Can these pathophysiological processes be linked to known clinical hallmarks of the disease? Can immortalized lymphoblastoid cells serve as a suitable *in vitro* model?

Methods: This study employs a multi-omic approach, complemented by advanced imaging techniques, to thoroughly phenotype AFG3L2-mutant lymphoblasts derived from a patient. Integrating proteomics and metabolomics analyses, we investigate the extensive molecular alterations induced by loss of functional AFG3L2. Lipidomic and ultrastructural studies (utilized to provide detailed visual insights into the alterations in mitochondrial morphology) are currently ongoing.

Results and conclusions: In summary, our investigation into the consequences of functional AFG3L2 loss unveils its profound impact on a global scale, influencing proteins crucial for mitochondrial function, oxidative stress management, and cytoskeletal integrity. Disruption of these pathways aligns with established pathogenic mechanisms in neurodegenerative diseases.

Furthermore, proteomic analyses reveal dysregulation of proteins implicated in neurological disorders and neuroinflammation, underscoring the broad-reaching effects of AFG3L2 mutations. Metabolomic studies corroborate these findings, indicating alterations in metabolites such as Iso-citric acid, Acetyl-CoA, and Lactic acid, indicative of impaired mitochondrial function. Through the utilization of patient-derived lymphoblastoid cells, we elucidate the intricate interplay between mitochondrial dysfunction, cytoskeletal stability, and dysregulated protein homeostasis, providing insights into the molecular underpinnings of AFG3L2-related neurodegeneration.

These combined findings significantly enhance our understanding of AFG3L2's role in disease pathology and underscore the utility of patient-derived immortalized lymphoblastoid cells as an invaluable *in vitro* model for further elucidating disease mechanisms and evaluating potential therapeutic interventions.

W-218

Serum neurofilament light chain levels correlate with disease progression in Lafora disease

Bazile Ganceviciute¹, [David Brenner](#)¹

¹Universität Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland

Background: Lafora disease (LD) is an ultra-rare fatal childhood-onset neurogenetic disease for which no cure exists. The neuropathology of LD is characterised by progressive degeneration of cortical and cerebellar neurons. Serum neurofilament light chain levels reflecting axonal degeneration have been established as diagnostic and therapeutic biomarker in various neurodegenerative diseases.

Question: Blood biomarker endpoints promise clinical trials with low case numbers. However, biomarkers remain largely unexplored in LD.

Objectives: Our goal was to assess the utility of serum neurofilament light chain (sNfL) as a biomarker for LD.

Methods: We cross-sectionally and longitudinally measured serum levels of NfL in a German-Swiss cohort of 14 LD patients and age-matched healthy controls.

Results: We found that sNfL levels increase with disease progression compared to healthy subjects. sNfL levels correlate with the disease progression, in particular with locomotor impairment.

Conclusions: sNfL is a promising biomarker candidate for LD. Our results warrant validation in larger patient cohorts and preclinical models of LD.

W-293

Interaktion von spinalen Mikroglia und Astrozyten in der late-onset Spinalen Muskelatrophie

Linda-Isabell Schmitt¹, Andreas Roos², Stefanie Hezel¹, Christoph Kleinschnitz¹, Ulrike Schara-Schmidt², Tim Hagenacker¹, Markus Leo¹

¹Klinik für Neurologie, Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (CTNBS), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ²Klinik für Kinderheilkunde I, Abteilung für Neuropädiatrie, Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (CTNBS), Universitätsklinikum Essen, Abteilung für Neuropädiatrie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Bei der Spinalen Muskelatrophie (SMA) handelt es sich um eine seltene genetisch-bedingte neuro-muskuläre Erkrankung bei der es durch einen Mangel an funktionellem survival of motor neuron (SMN) Protein zu einem Verlust von spinalen Motoneuronen (MN) und Muskelmasse kommt. Trotz effektiver Medikamente stellt die Therapie der von den late-onset Subformen (z. B. Typ III SMA) Betroffenen weiterhin ein Problem dar, da diese häufig nicht in gleichem Maße partizipieren wie andere. Um auch diesen Patientinnen und Patienten effektiv helfen zu können, bedarf es eines besseren Verständnisses der zellulären Pathomechanismen der late-onset SMA.

Erst kürzlich konnte der mechanistische Beitrag von Astrozyten am Verlust spinaler MN bei late-onset SMA beschrieben werden. So kommt es bereits vor Verlust der spinalen MN zur Astroglie (vermehrte Aktivität) und zur verminderten Aufnahme von Glutamat durch die Astrozyten. Dies führt anschließend zum Untergang der MN durch Exzitotoxizität. Ein wichtiger Interaktionspartner für Astrozyten stellen Mikroglia dar, da diese z. B. zum neurotoxischen Phänotyp von Astrozyten beitragen können. Dies lässt vermuten, dass auch in der Pathogenese der late-onset SMA, Mikroglia eine elementare Funktion einnehmen könnten und zu den beschriebenen Effekten bei den spinalen Astrozyten beitragen könnten.

Ziele: In diesem Projekt soll die Rolle von spinalen Mikroglia in der Pathogenese der late-onset SMA untersucht werden. Hierbei steht besonders die Interaktion dieser Zellen mit den spinalen Astrozyten im Fokus.

Fragestellung: Kommt es bei der late-onset SMA zu einer vermehrten Reaktivität von Mikroglia? Wenn ja, tritt diese bereits vor Astroglie auf? Welche Subformen von Mikroglia sind zu welchem Zeitpunkt nachweisbar und dominant vertreten (M1/M2/DAMs-Ratio). Können von Mikroglia sezernierte Substanzen zu einem neurotoxischen Phänotyp von Astrozyten beitragen? Können Mikroglia oder ihre Interaktion mit Astrozyten als therapeutisches Target dienen?

Methoden: Zur Untersuchung der Fragestellungen wird ein SMA-Mausmodell verwendet, welches die late-onset SMA reflektiert. Dieses weist neben der Deletion des murinen *SMN1*-Gens, eine Insertion von vier Kopien des humanen *SMN2*-Gens auf. Mit Hilfe von Rückenmarksgewebeschnitten, Gewebekulturen und Zellkulturen werden Immunfärbungen, Western Blot und qPCR-Analysen sowie Multiplex-Assays und Secretomics durchgeführt.

Ergebnisse: Die ersten Ergebnisse dieses Projekts zeigen, dass bereits vor der Astroglie an P20, Mikroglia einer Veränderung der Reaktivität unterliegen (ab P15). Dies zeigt sich durch die vermehrte Expression des Markers Iba-1, der Zunahme der Zellzahl sowie der veränderten Morphologie. Nachfolgend ist ab P28 ein erhöhter Anteil an zytotoxischen Astrozyten nachweisbar. Weitere Untersuchungen dauern an.

Schlussfolgerungen: Die vorläufigen Daten deuten darauf hin, dass es in der Pathogenese der late-onset SMA bereits vor der Astro- zu einer Mikroglie kommt. Ferner lassen diese Daten vermuten, dass die vermehrte Reaktivität der Mikroglia zu einem neurotoxischen Phänotyp der Astrozyten beitragen. Inwiefern Mikroglia sowie ihre Interaktion mit den Astrozyten therapeutisches Potential aufweisen, gilt es in weiteren Untersuchungen zu evaluieren.

24-jährige Patientin mit rasch progredienter Enzephalopathie, Tetraparese und respiratorischer Insuffizienz

Sophia Rogozinski¹, Janna Gillig², Eva Bültmann³, Kurt-Wolfram Sühs¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Schätzungen zufolge leben in Deutschland ca. 4 Millionen Menschen mit einer seltenen Erkrankung. Häufig sind genetische Defekte Ursache dieser Erkrankung. Molekulargenetische Testungen haben in der Diagnostik seltener Erkrankungen einen hohen Stellenwert, allerdings werden in diesen Testungen auch Veränderungen von Genen identifiziert, für die bislang kein eindeutiger Zusammenhang mit der Krankheitsentstehung nachgewiesen ist.

Ziele: Wir berichten über den Fall einer 24-jährigen Frau mit einer rasch progredienten Enzephalopathie, Tetraparese, Ataxie, Ophthalmoplegie und respiratorischen Insuffizienz unklarer Ätiologie.

Fragestellung: Fallvorstellung

Methoden: Die Patientendaten wurden den Krankenakten der Medizinischen Hochschule Hannover, Deutschland, entnommen. Die schriftliche Einverständniserklärung durch die Vorsorgebevollmächtigten der Patientin wurde eingeholt.

Ergebnisse: Eine erste neurologische Vorstellung der Patientin erfolgte Mitte August 2023 aufgrund einer isolierten Störung der Kieferöffnung. Im Verlauf zeigte sich eine rasche Zunahme der neurologischen Defizite mit neuartiger Dysarthrie bzw. im Verlauf Anarthrie, Dysphagie, Ataxie und progredienter Tetraparese. Darüberhinaus entwickelte die Patientin eine beidseitige Ptosis und Ophthalmoplegie. Eine umfassende differentialdiagnostische labor- und liquorchemische Diagnostik verblieb ohne relevante Pathologie. Eine MRT-Bildgebung des Kopfes zeigte eine zunehmende T1- und T2-hyperintense Signalgebung der Basalganglien und des Hirnstamms.

Als probatorischer Therapieversuch erfolgte unter anderem eine Behandlung mit Immunglobulinen sowie eine Plasmapherese und Kortisonstoßtherapie. Hierunter konnte keine klinische Verbesserung erzielt werden. Bei progredienter Vigilanzminderung und respiratorischer Insuffizienz erfolgte eine Übernahme auf unsere Intensivstation und der Beginn einer invasiven Beatmung.

Bei inkonklusiver Differentialdiagnostik erfolgte schließlich eine Whole-Genome-Sequenzierung. In Zusammenschau mit der phänotypischen Präsentation und einer Auswahl von Human Phenotype Ontology (HPO-) Terms erfolgte eine Auswahl zu untersuchender Gene. Hier wurde eine Variante unklarer Signifikanz im mitochondrialen Gen MT-ND6 in Homoplasmie detektiert (c.466A>G[p.Thr156Ala]). Die Patientin verstarb ca. 2 Monate nach Verlegung in eine Rehabilitationseinrichtung bei schwerer respiratorischer Insuffizienz mit akuter Exazerbation im Rahmen einer Pneumonie.

Schlussfolgerungen: Dies ist eine Falldarstellung einer 24-jährigen Patientin mit einer rasch progredienten Enzephalopathie, Tetraparese, Ataxie, Ophthalmoplegie und respiratorischen Insuffizienz. Der klinische Verdacht einer Mitochondriopathie konnte genetisch nicht gesichert werden, allerdings fand sich eine Variante unklarer Signifikanz im mitochondrialen Gen MT-ND6.

W-346

Serum biomarkers indicate glial and neuronal pathology in primary brain calcification

Janine Schwahn¹, Sophie Hebestreit¹, Petra Steinacker², David Brenner³, Markus Otto², Julian Conrad¹, Jochen H. Weishaupt¹

¹Sektion Neurodegeneration, Universitätsmedizin Mannheim, Mannheim, Deutschland; ²Universität Halle, Neurologie, Halle, Deutschland; ³Universitätsklinik Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland;

Introduction: Primary brain calcification (PBC; primary familial brain calcification (PFBC) in inherited cases; formerly Fahr's syndrome) is an often-genetic condition characterized by symmetrical brain calcifications and neuropsychiatric symptoms. However, the calcifications can also occur without overt symptoms. Biomarkers for PBC have not been established. We evaluated serum damage markers to assess future trial readouts and to better understand the relation between PBC, cellular impairment and clinical symptoms.

Methods: Serum biomarkers for neuronal damage (pTau, NSE, NfL and NfH) as well as glial activation (GFAP, S100B) were measured in the serum. A total of 80 probands with PBC were enrolled in the German Fahr-NET register. The deep phenotyping protocol included neurological, neuropsychological, cCT/cMRI imaging, routine laboratory and whole exome genetic work-up.

Results: Individuals with calcifications exceeding the pallidum were symptomatic. Mild calcifications were observed already in young, asymptomatic PBC mutation carriers. Moreover, individuals with PBC had elevated serum GFAP and NfL levels, which correlated with the clinical impairment, but unaltered NfH, S100B and pTau. Elevated parathormone (PTH) levels distinguished the group of non-genetic PBC from both genetic PBC and controls.

Discussion: Our results define an imaging cut-off linked to the presence of PBC symptoms. Elevated PTH levels in non-genetic PBC but not PBC with a monogenic cause suggest abortive calcium regulation defects as a pathogenic factor. Elevated GFAP and neurofilament concentrations in individuals with PBC point to early, chronic astrogliosis and neuronal impairment, respectively, and will be relevant for future therapeutic studies.

W-350

EBV-Enzephalitis als neurologische Komplikation des Posttransplantationssyndroms oder PTLD (Post-transplant lymphoproliferative disorder) nach Herztransplantation

Anna Coordt¹, Niklas Vogel¹

¹Universitätsklinik Düsseldorf, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Das Posttransplantationssyndrom oder PTLD (*Post-transplant lymphoproliferative disorder*) stellt nach einer Organ- oder Stammzelltransplantation eine sehr seltene, aber schwere Komplikation dar, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität einhergehen kann. Die bis dato in der Literatur beschriebenen Fälle zeigen sich oft in Relation zum Epstein-Barr-Virus (EBV). Ätiologisch handelt es sich entweder um eine virale Primärinfektion mit EBV (*Sero-mismatch* vor Transplantation: Spender positiv und Empfänger negativ) oder um eine EBV-Reaktivierung bei notwendiger Immunsuppression nach erfolgter Transplantation. Pathophysiologischer Treiber ist hierbei die Hemmung zytotoxischer T-Zellen, die somit eine unkontrollierte Proliferation von EBV-infizierten B-Zellen weniger suffizient regulieren können. Klinisch äußern sich die Symptome wie bei einer 'klassischen' EBV-Infektion: Erschöpfung und Müdigkeit, Lymphadenopathie, hohes Fieber, Tonsillitis, Sinusitis, Hepatosplenomegalie, gastrointestinale Beschwerden, orale Haarleukoplakie, Exantheme oder Petechien sind nur einige der vielen klinischen Ausprägungsformen. Eine klinische Sonderform von PTLD ist die PTLD EBV-Enzephalitis.

Ziele: Dieser Fall ist nach unserem Kenntnisstand der weltweit erste Fall eines herztransplantierten 53-Jährigen- Patienten mit EBV-Enzephalitis als Sonderform des Posttransplantationssyndroms. Ziel der Fallvorstellung ist die Genese und das Krankheitsbild der *PTLD* in den neurologischen Fokus zu rücken.

Als Fachdisziplin, deren Krankheitsbilder sich ausgenommen der Stammzelltransplantation nicht mit Transplantationen therapieren lassen, gilt es zumindest deren neurologische Komplikationen sicher zu beherrschen und therapieren zu können.

Dies sollte insbesondere vor dem Hintergrund der Verantwortung gegenüber des hochgradig komplexen Seilaktes aus notwendiger Immunsuppression und gleichzeitiger Notwendigkeit an Immunkompetenz bei transplantierten Patienten geschehen.

Fallvorstellung: Ein 53-jähriger Patient, der im Jahr zuvor eine Herztransplantation erhalten hatte, stellte sich mit einer akut aufgetretenen globalen Aphasie, sowie starken Photophobie in unserer Notaufnahme vor. Sowohl Computertomografie als auch Magnetresonanztomografie mit Kontrastmittel des Schädels waren unauffällig. Im Liquor zeigte sich eine Schrankenstörung, sowie eine Pleozytose von initial 96 Zellen.

Einziger Fokus war der Nachweis von EBV-DNA Kopien im Liquor und Vollblut. Serologisch fanden sich niedrige EBV-spezifische IgG- und IgM- Antikörper, die knapp unterhalb des Referenzwertes für Seropositivität lagen. Therapeutisch zeigte sich unter Reduktion der Immunsuppression durch Pausierung von Mycophenolat mofetil keine gute klinische Responsivität des Patienten, sodass erst im weiteren Verlauf von einem Monat durch die orale Eindosierung von Valganciclovir und weitere Adaption der Immunsuppression eine klinische als auch laborchemische Besserung erzielt werden konnte. Bei weiterhin bestehender leichter Pleozytose in den Kontroll-Liquorpunktaten konnte dennoch 18 Monate nach Indexvorstellung bei fehlendem EBV-DNA Nachweis im Liquor, sowie einer EBV-DNA-Konzentration im Vollblut unterhalb des detektierbaren Bereiches von < 35IU/ml die Therapie mit Valganciclovir ausgeschlichen werden. Hierunter zeigten sich die Kontrollen zuletzt klinisch als auch laborchemisch verlaufsstabil.

Schlussfolgerungen: Die EBV-Enzephalitis als Sonderform des Posttransplantationssyndroms oder *PTLD* ist eine äußerst seltene, aber schwerwiegende neurologische Erkrankung. Die Reduktion der Immunsuppression von transplantierten Patienten auf das nötige Mindestmaß zur Erhaltung der *Graft*-Funktion, antivirale Prophylaxe, Routine EBV-Untersuchungen im Vollblut, sowie das Vermeiden von EBV-*Seromismatches* stellen Standards dar, die das Auftreten des Krankheitsbildes in transplantierten Patienten verhindern können.

W-373

Veränderungen perineuronaler Netze an spinalen Motoneuronen eines Mausmodells der late-onset Spinalen Muskelatrophie

Linda-Isabell Schmitt¹, Andreas Roos², Stefanie Hezel¹, Andreas Hentschel³, Christoph Kleinschnitz¹, Ulrike Schara-Schmidt², Markus Leo¹, Tim Hagenacker¹

¹Klinik für Neurologie, Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (CTNBS), Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; ²Klinik für Kinderheilkunde I, Abteilung für Neuropädiatrie, Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (CTNBS), Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; ³Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften - ISAS - e.V, Dortmund, Deutschland

Hintergrund: Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine genetische Erkrankung, die zu einer chronisch progredienten Muskelatrophie führt. Ursächlich sind rezessive Defekte des *survival of motor neuron (SMN) 1*-Gens auf Chromosom 5. Durch den Mangel an SMN-Protein kommt es zu einem Verlust von spinalen Motoneuronen (MN). Trotz zugelassener Medikamente stellt sich die Therapie erwachsener Patienten auf Grund einer limitierten Effektivität problematisch dar. Um auch diesen Betroffenen zu helfen, bedarf es eines besseren Verständnisses der Pathomechanismen dieser SMA-Phänotypen. Aktuelle Studien zeigen, dass spinale Astrozyten durch die verminderte Aufnahme von Glutamat einen entscheidenden Beitrag zum Verlust der spinalen MN leisten. Astrozyten sind an vielen physiologischen Prozessen beteiligt, so auch bei der Aufrechterhaltung der extrazellulären Matrix (EZM) zu der die perineuronalen Netze (PNNs) gehören. Diese spielen eine wichtige Rolle im Rahmen der synaptischen Plastizität und sind somit von besonderer Bedeutung für die Funktionalität von Neuronen.

Ziele: Im Rahmen dieses Projekts soll die Rolle der PNNs bei der Pathogenese der late-onset SMA untersucht werden. Ein Fokus soll hierbei auf der Bildung des synaptischen Netzwerks liegen.

Fragestellung: Kommt es im Rahmen der late-onset SMA-Pathogenese zu Veränderungen des PNN? Wenn ja, welche Proteine sind betroffen und zu welchen Zeitpunkten? Sind die spinalen MN unterschiedlich stark von Veränderungen der PNNs betroffen? Haben PNNs Einfluss auf die Ausbildung von exzitatorischen und inhibitorischen Synapsen an den spinalen MN?

Methoden: Das hier verwendete SMA-Mausmodell (FVB.Cg-Smn^{tm1Hung}Tg(SMN2)2Hung/J) spiegelt die late-onset Subformen der SMA wider. Dieses Modell weist eine Deletion des murinen *SMN1*-Gens und eine Insertion des menschlichen *SMN2*-Gens (4 Kopien) auf. Als Kontrolle dienen wildtypische FVB/N-Mäuse. Zu verschiedenen Zeitpunkten der Pathogenese wurde Rückenmarksgewebe gewonnen. Dieses wurde sowohl für Proteom-Analysen, Immunfärbungen, Western Blot- als auch qPCR-Analysen genutzt. Ferner wurden *ex vivo* Experimente mit Gewebekulturen des Rückenmarks durchgeführt.

Ergebnisse: Erste Ergebnisse zeigen, dass PNN-assoziierte Proteine Veränderungen im Rahmen der late-onset SMA-Pathogenese unterliegen. Mit Hilfe von Proteom-Analysen konnten alle PNN-assoziierten Proteine im Rückenmark von SMA- und FVB/N-Mäusen nachgewiesen werden. Hierbei zeigten sich zum Beispiel Veränderung der Expression von Aggregranin (Acan), Neurocan (Ncan) und Tenascin R (Tnr) zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Pathogenese (Transitionsphase und Progressionsphase). In Immunfärbungen konnten ebenfalls Veränderungen in der Ausprägung der PNN an den spinalen MN der SMA-Mäuse festgestellt werden. Diese zeigten sich auf Einzelzelebene unterschiedlich stark ausgeprägt. In ihrer Gesamtheit konnte eine Reduktion der Dicke der PNN an spinalen MN bei SMA-Mäusen nachgewiesen werden. Zusätzlich zeigte sich eine Reduktion von glutamatergen Synapsen (VGlu1/VGlu2) an diesen Neuronen. Weitere Experimente dauern aktuell an.

Schlussfolgerungen: Die ersten Daten dieser Studie zeigen, dass PNN-assoziierte Proteine Veränderungen in ihrer Expression im Verlauf der late-onset SMA-Pathogenese unterliegen. Weitere Untersuchungen müssen jedoch zeigen, inwiefern diese Veränderungen z. B. zum Verlust von Synapsen an den spinalen MN beitragen und ob die Restaurierung von PNN-Proteinen ein mögliches therapeutisches Target darstellen könnte.

Resilience in patients with Friedreich Ataxia: a longitudinal study

Ruth Eumann¹, Janna Krahe¹, Imis Dogan¹, Claire Didszun¹, Ana Sofia Ferreira Braga Da Costa¹, Jörg B. Schulz^{1,2}, Kathrin Reetz^{1,2}, Stella Glasmacher¹

¹RWTH Aachen University, Department of Neurology, Aachen, Deutschland; ²Forschungszentrum Jülich GmbH, JARA-BRAIN Institute Molecular Neuroscience and Neuroimaging, Jülich, Deutschland

Background: Friedreich Ataxia (FA) is a progressive multisystem neurodegenerative disease with an estimated prevalence of 1 in 50 000 in Caucasians. It follows an autosomal-recessive inheritance pattern with most patients displaying a homozygous GAA trinucleotide repeat expansion. Notably, prevalence of depression is higher in individuals with FA (14%) compared to healthy individuals (8.5%) in Europe. Negative relationships between depression and resilience have been established in some chronic disorders, prompting an investigation into the correlation between resilience, depression, and other factors in patients with FA.

Objectives:

- To compare the level of resilience between people with FA and healthy controls
- To investigate the associations between resilience, clinical and demographic factors
- To determine the associations between resilience, depression and anxiety in people with FA
- To investigate the evolution of the level of resilience over the course of the disease

Method: Individuals who participated in the European Friedreich Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS) registry in our centre in Aachen were included. Resilience was measured using the Wagnild and Young RS-25 questionnaire (RS-25, Scores range from 25-175 points with higher scores indicating lower resilience). The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, scores range from 0-21 for each subscale, higher scores indicating worse symptomatology) was employed for depression and anxiety screening. Results are displayed as mean $\pm$ standard deviation and range. Student's T-test was used to identify whether levels of resilience differed between participants and healthy controls. The correlation between resilience and depression and anxiety was investigated using the Pearson correlation coefficient (r). The longitudinal evolution of resilience was examined graphically. Data imputation was used for missing questionnaire data (10% of cases).

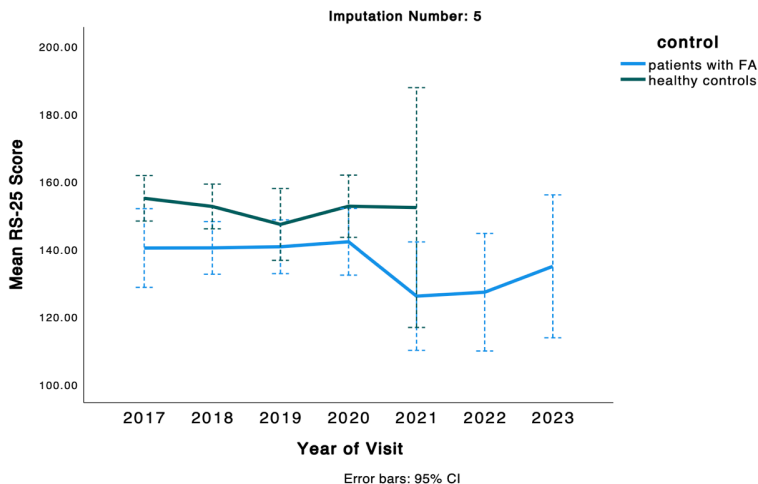


Figure 1.

Results: 62 participants were assessed for up to 6 years, including 46 people with FA (mean age 33, 57% female) and 18 healthy controls (mean age 32, 55 % female). At baseline, mean resilience scores were significantly lower in patients with FA (135.9 ± 24.8 , 50-170; $p < 0.05$) than in healthy controls (151.5 ± 12.18 , 123-171). Resilience showed a robust negative correlation with depression ($r = -0.85$, $p < 0.001$) and a moderate negative correlation with anxiety ($r = -0.65$, $p < 0.001$). In the longitudinal analysis, there was a substantial decrease in resilience level during the COVID-19 pandemic in patients with FA (Fig. 1).

Conclusion: Individuals with FA exhibited significantly lower resilience levels than their healthy counterparts, which likely results in higher susceptibility to mental health issues like depression and anxiety. Targeted interventions to enhance resilience in FA patients may be crucial for mitigating mental health challenges associated with the condition.

W-388

Connexin-43 als potenzielles therapeutisches Target in der Spinalen Muskelatrophie. Untersuchungen am Mausmodell der late-onset SMA

Schahin Salmanian¹, Linda-Isabell Schmitt¹, Stefanie Hezel¹, Christoph Kleinschnitz¹, Markus Leo¹, Tim Hagenacker¹

¹Klinik für Neurologie, Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die Spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine hereditäre Motoneuronenkrankung deren Ursache eine Deletion des *Survival of Motoneuron 1 (SMN1)* Gens und dem resultierenden Mangel an SMN-Protein ist. Dies führt zu einem Verlust spinaler Motoneuronen (MN) sowie von Muskelmasse. Die Pathomechanismen dieser Erkrankung, jenseits der Genetik, sind bisher nur unvollständig verstanden. In den letzten Jahren hat die Rolle von Astrozyten in der SMA-Pathogenese zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen. So konnte für die late-onset SMA bereits gezeigt werden, dass spinale Astrozyten ein elementarer Treiber des Verlusts spinaler MN sind. Nichtsdestotrotz bedarf es eines besseren Verständnisses der Funktion dieser miteinander interagierenden Zellen. Eine Struktur von Interesse stellt hierbei das Gap-Junction Protein Connexin-43 (Cx-43) dar.

Ziele: In diesem Projekt soll die Rolle von Cx-43 in der Pathogenese der late-onset SMA untersucht werden. Dies soll dazu dienen, ein besseres Verständnis der zellulären Pathomechanismen der Erkrankung zu gewinnen und in Zukunft dazu beitragen, neue therapeutische Targets zu identifizieren.

Fragstellung: Welche Rolle spielt astrozytäres Cx-43 in der Pathogenese der late-onset SMA und inwieweit hat das Blocken dieser Gap-Junctions einen Effekt auf die Funktionalität von spinalen MN?

Methoden: Zur Untersuchung der Fragstellungen wurde u. a. ein Mausmodell der late-onset SMA genutzt. Mit Hilfe von Immunfärbungen, Western Blot- und qPCR-Analysen erfolgte die Bestimmung der Cx-43 Expression im Rückenmark der SMA-Mäuse zu verschiedenen Zeitpunkten der Pathogenese (P20, P35 und P>100). Ferner wurden Astrozyten des Rückenmarks von Wildtyp-Mäusen (FVB/N) isoliert und kultiviert. Mittels siRNA wurde eine SMN-Defizienz induziert und die Expression von Cx-43 untersucht. Gewebekulturen des Rückenmarks von SMA-Mäusen wurden mit dem Cx-43 Inhibitor GAP27 behandelt und der Überstand dieser Kulturen analysiert. Anschließend erfolgte die Untersuchung der verschiedenen Überstände mit Hilfe von ELISA-Messungen zum Nachweis von verschiedenen Zytokinen. Ferner wurde die Überstände dazu genutzt, wildtypische embryonale MN-Kulturen zu inkubieren und mit Hilfe von Calcium-Imaging Messungen ihren Einfluss auf die Funktion der MN zu untersuchen.

Ergebnisse: Verschiedene Untersuchungen konnten die Veränderung der Expression von Cx-43 im Rückenmark von late-onset SMA-Mäusen nachweisen. Die Expression von Cx-43 im Rückenmark war zu allen untersuchten Zeitpunkten der Pathogenese erhöht. Ebenso konnte durch den siRNA-induzierten SMN-Mangel der Astrozyten-Kulturen eine Cx-43 Erhöhung nachgewiesen werden. Nach Inhibition von Cx-43 durch GAP27 in Schnittkulturen, konnte eine Reduktion der MN-Aktivität in Calcium Imaging Messungen nachgewiesen werden, die der Kontrolle angeglichen war. Um

die Ursache dieses Effekts zu untersuchen, wurden ELISA-Messungen der häufigsten proinflammatorischen Zytokine aus den Überständen der Schnittkulturen durchgeführt, welche aber keinen direkten Zusammenhang zur veränderten Aktivität der MN nachweisen konnten. Die Messungen zeigten dafür eine Erhöhung des IFN- γ Spiegels nach Inhibition von Cx-43.

Schlussfolgerungen: Erste Ergebnisse dieses Projekts zeigen, dass es im Rahmen der Pathogenese der late-onset SMA zu einer Erhöhung der Cx-43 Expression in spinalen Astrozyten kommt. Hierbei scheint es sich um einen Zell-autonomen Prozess zu handeln. Die durchgeführten Untersuchungen zum Einfluss der vermehrten Cx-43 Expression konnten nachweisen, dass diese einen direkten Einfluss auf die Funktion von spinalen MN nimmt. Die Modulation dieses Effekts durch GAP27 deutet hin, dass Cx-43 in Zukunft ein potenzielles therapeutisches Target darstellen können. Hierzu bedarf es weitere funktionelle Untersuchungen in *in vitro*- sowie *in vivo*-Modellen.

W-418

Blue Poo Project: Beleuchten des Zusammenspiels aus neuropathischem Schmerz, autonomer Neuropathie und Magen-Darm-Passage

Greta Z. Peschke¹, on behalf of AG Hereditäre Neuropathien, neuropathische Schmerzsyndrome und Motoneuronenerkrankungen, Klinik für Neurologie, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland, Dylan Baker^{1,2}, Noortje W. M. van den Braak¹, on behalf of AG Hereditäre Neuropathien, neuropathische Schmerzsyndrome und Motoneuronenerkrankungen, Klinik für Neurologie, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland, Andrea Maier¹, Julia Dallman³, Thomas Frodl⁴, Maïke Dohrn¹, on behalf of AG Hereditäre Neuropathien, neuropathische Schmerzsyndrome und Motoneuronenerkrankungen, Klinik für Neurologie, Uniklinik RWTH Aachen, Aachen, Deutschland

¹Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Symplify LLC, Miami, United States; ³University of Miami, Miller School of Medicine, John P. Hussman Institute for Human Genomics and Department of Human Genetics, Miami, United States; ⁴Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Psychiatrie, Aachen, Deutschland

Hintergrund: In unserem Patient*innenregister für idiopathische/familiäre Small Fiber Neuropathien beklagten 92% der Betroffenen neben sensiblen Symptomen wie neuropathischen Schmerzen, Parästhesien oder Taubheitsgefühlen auch autonome Beschwerden. Dabei gab die Hälfte aller Patient*innen gastrointestinale Symptome wie Diarrhoe und/oder Obstipation an. Die Auswirkungen von Small Fiber Neuropathien auf die Magen-Darm-Passage und resultierende Symptome sind bislang noch weitgehend unbekannt.

Ziele: Mit diesem Projekt untersuchen wir erstmalig mögliche Veränderungen der Magen-Darm-Passage-Zeit bei idiopathischen Small Fiber Neuropathien.

Fragestellung: Korrelieren geschilderte Beschwerden mit möglichen Abweichungen der Magen-Darm-Passage-Zeit? Korreliert eine autonome Beteiligung mit dem Schweregrad und/oder dem Verlauf der Erkrankung? Könnte eine veränderte Darmmotilität signifikante Auswirkungen auf die Blutserumspiegel oral eingenommener Schmerzmedikamente haben?

Methoden: Aus unserem Register für idiopathische und familiäre Small Fiber Neuropathien wurden Patient*innen ohne gastrointestinale Vorerkrankungen/Operationen oder Einnahme von Medikamenten mit deutlichem/häufigem Effekt auf die Magen-Darm-Motilität rekrutiert. Dabei wurden drei Teilnehmendengruppen festgelegt nach gastrointestinalen Beschwerden (Gruppen 1 und 2) sowie bestehender (Gruppe 1) oder keinerlei neuropathischer Schmerzmedikation (Gruppe 2). Teilnehmende der Gruppe 3 gaben keinerlei gastrointestinale Symptome an. Die Patient*innen wurden nach festgelegtem Protokoll inklusive Schmerz-, Stimmungs- und Lebensqualitätsfragebögen anamnestisch, klinisch und laborchemisch untersucht. Zusätzlich erfolgten eine Quantitativ Sensorische Testung (QST), ein Sudoscan sowie eine Atemluftanalyse. Um mögliche Veränderungen der Darmmotilität nicht-invasiv darzustellen, außen die Patient*innen

während der Visite zwei mit dunkelblauer Lebensmittelfarbe versehene Muffins (170g mit 1,5g Royal Blue). Mittels einer Smartphone-App wurden anschließend über 30 Tage die Stuhlkonsistenz -und Farbe, Schmerz -und Stimmungsniveau sowie Medikationseinnahme nachverfolgt.

Ergebnisse: 53 Patient*innen wurden eingeschlossen. Insgesamt konnten wir die Magen-Darm-Passage-Zeit von 47 Patient*innen ermitteln. Diese sowie die Bestimmung der Blutserspiegel der neuropathischen Analgetika befinden sich zurzeit in der Auswertung. In den Gruppen 1 (n=16) und 2 (n=20) berichteten 61% der Patient*innen von Diarrhoe, 58% von Obstipation und 50% von einem postprandialen Völlegefühl, Übelkeit und/oder Erbrechen. Daneben äußerten sie durchschnittlich 3,4 (Gruppe 1) bzw. ca. 3,5 (Gruppe 2) weitere möglich autonome Beschwerden, davon am häufigsten vermehrtes Blendungsempfinden, verändertes Schwitzen und orthostatischen Schwindel. In Gruppe 3 gaben die Teilnehmenden insgesamt ungefähr 3,0 mögliche autonome Beschwerden an. Die Erkrankungsdauer in Jahren zeigte keinen linearen Zusammenhang mit der Anzahl potenziell autonomer Symptome. Der Sudoscan wies in 55% bzw. 62,5% in Gruppen 1 und 2 Auffälligkeiten auf, in der dritten Gruppe hingegen in ungefähr 41% der Fälle. Das Beck's Depression Inventory II der Gruppen 1 und 2 zeigte ähnliche Ergebnisse mit durchschnittlich 13,5 bzw. 13,3 Punkten, während Gruppe 3 ca. 11,1 Punkte erreichte. Alle drei Gruppen machten gemittelt ähnliche Angaben auf der Numerischen Rating Skala mit einem Vier-Wochen-Durchschnittsschmerz von ca. 4,4.

Schlussfolgerungen: Diese Studie definiert einen ersten Anhaltspunkt zur Beteiligung von Dysmotilitäten des Magen-Darm-Traktes im Rahmen von idiopathischen Small Fiber Neuropathien mit einem Augenmerk auf die mögliche Beeinflussung der Aufnahme von oralen Schmerzmedikamenten. Darüber hinaus tragen die Ergebnisse dazu bei, den bisher noch unbekannten klinischen Verlauf sowie mögliche Subgruppen innerhalb der Erkrankung weiter aufzudecken.

W-441

Die systematische Muskel- und Nervensonographie: Ein vielversprechender diagnostischer Biomarker zur Früherkennung und Verlaufskontrolle bei hereditären Polyneuropathien

Kim L. Vockert¹, Natalie Winter², Maïke Dohrn¹

¹Uniklinik RWTH Aachen, Klinik für Neurologie, Aachen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Neurologie, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Hereditäre Polyneuropathien sind seltene, genetisch bedingte neurologische Erkrankungen. Die genaue Identifikation und Überwachung des Krankheitsverlaufs sind von kritischer Relevanz für die Diagnosestellung und Einschätzung von Therapieeffekten z. B. in klinischen Studien. Hochauflösender Ultraschall (HRUS) ist ein vielversprechendes, nicht-invasives Instrument zur Charakterisierung peripherer Nervenstrukturen und oberflächlicher Muskelgruppen.

Ziele und Fragestellung: In unserer Vorstudie (Winter et al., 2021) zeigten wir an insgesamt 150 Patient:innen mit hereditären Neuropathien, dass der Nervenultraschall ein hilfreicher Marker ist, um verschiedene Neuropathie-subtypen zu unterscheiden. Gleichzeitig korrelierte die Muskelechogenität invers mit der Erkrankungsschwere. In dieser longitudinalen, dreizentrischen Erweiterungsstudie wollen wir diese Ergebnisse validieren und herausfinden, ob HRUS als diagnostischer Biomarker im Verlauf genutzt werden kann.

Methoden: Am Zentrum Aachen wurden bisher 145 Patient:innen (69 männliche, 75 weibliche, 1 diverse) mit HRUS nach Ultrasound Pattern Sum Score (UPSS) untersucht. Parallel dazu erfolgte die Erfassung klinischer Daten, darunter Muskelkraft gemäß der Medical Research Council Skala, sudomotorische Funktionstestungen an Händen und Füßen sowie Elektroneurographien der Armnerven. Bei 75 Patient:innen, die bereits 2019 anhand des gleichen Protokolls untersucht wurden, erfolgte der longitudinale Vergleich. Die statistischen Analysen wurden mit Graphpad Prism 10 durchgeführt.

Ergebnisse: Unter den eingeschlossenen Patient:innen betrug das Durchschnittsalter 51,61±16,31 Jahre (min. 20; max. 85). Die genetischen Diagnosen setzten sich wie folgt zusammen: CMT1A (n=43; 29,66%), axonale CMT (n=24; 16,55%), andere demyelinisierende CMT (n=25; 17,24%), hereditäre Transthyretin-Amyloidose (ATTRv, n=16; 11,03%), HNPP (n=8;

5,52%), Morbus Fabry (n=5; 3,45%) und andere erbliche Polyneuropathien (n=2; 1,38%). Darüber hinaus wurden 12 Patient:innen mit der Diagnose Wildtyp Transthyretin-Amyloidose (ATTRwt; 8,28%) eingeschlossen. In der Gesamtkohorte betrug der UPSS im Durchschnitt 9,3 von 22 Punkten. Dabei fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen den UPSS-Werten der demyelinisierenden Polyneuropathien (CMT1A) gegenüber den axonalen Polyneuropathien (Mittelwert: $17,4 \pm 4,77$ vs. $2,92 \pm 2,26$; $p < 0,0001$). Sowohl die CMT1A-Kohorte als auch die Kohorte der anderen demyelinisierenden CMTs hatten einen signifikant höheren UPSS als alle anderen Subkohorten (siehe Abb. 1).

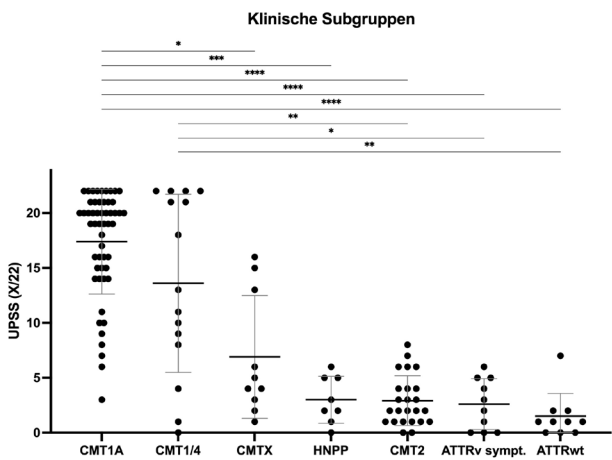


Abb. 1: Scatter Plot des UPSS der verschiedenen Subgruppen.

Es zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen der distalen Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus medianus und der Nervenquerschnittsfläche (Cross-sectional area, CSA), gemessen am Unterarm, innerhalb der gesamten Kohorte ($p < 0,0001$; $r^2 = 0,52$) (siehe Abb. 2).

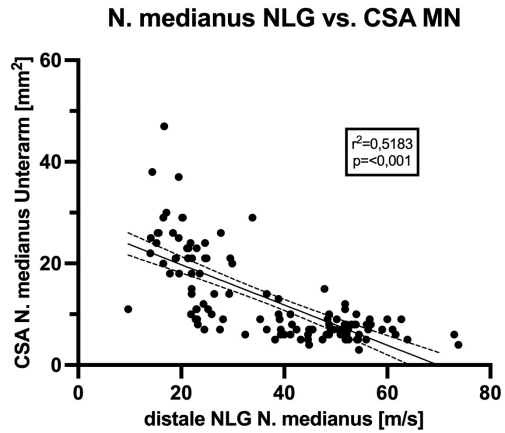


Abb. 2: Nervenleitgeschwindigkeit im Vergleich zur Nervenquerschnittsfläche (cross sectional area) des N. medianus.

UPSS Unterschied 2019 vs. 2023

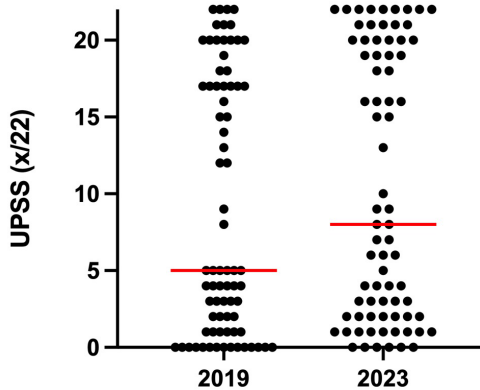


Abb. 3: Scatter Plot der UPSS-Werte von 2019 und 2023.

Beim Vergleich der UPSS-Werte der Gesamtkohorte im longitudinalen Verlauf zeigte sich ein signifikanter Anstieg des UPSS von $8,83 \pm 8,27$ auf $10,36 \pm 8,55$ ($p < 0,0001$) (siehe Abb. 3). Hierbei zeigte sich bei der Auswertung der Subgruppen bei den axonalen CMT kein signifikanter Anstieg. Noch ausstehend ist die Auswertung der Muskelechogenität in Korrelation zu den klinischen Markern (CMTES-2) sowie im longitudinalen Verlauf.

Schlussfolgerungen: Unsere Ergebnisse zeigen einen klaren Nutzen von HRUS und UPSS als diagnostische Entscheidungshilfe im Feld der hereditären Polyneuropathien. Unsere Hypothese ist, dass die Muskelechogenität als Marker für den Schweregrad der Erkrankung dient und, wenn sie im Laufe der Zeit reproduzierbar ist, in Zukunft auch ein Marker für das Fortschreiten der Erkrankung und das Ansprechen auf eine Behandlung sein könnte.

Zum Zeitpunkt des DGN-Kongresses werden wir aktuelle Studienergebnisse präsentieren können.

NPTX2 als potenzieller Biomarker für das Ansprechen auf eine Nusinersen-Therapie bei Erwachsenen mit Spinaler Muskelatrophie (SMA)

Svenja Neuhoﬀ¹, Linda-Isabell Schmitt¹, Markus Leo¹, Stefanie Hezel¹, Christoph Kleinschnitz¹, Tim Hagenacker¹

¹Universitätsklinik Essen, Zentrum für translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Die Therapielandschaft von Motoneuronerkrankungen wie der spinalen Muskelatrophie (SMA) hat sich in den letzten Jahren revolutionär verändert. Mit Nusinersen und Risdiplam sind bereits zwei genetisch-basierte Therapien für Erwachsene mit SMA zugelassen. Die Effektivität dieser Medikamente ist hoch, die Therapiekosten sind jedoch immens. Eine Individualisierung der Therapie mit Hilfe von prädiktiven Biomarkern zur Identifikation potenzieller Responder und die bessere Objektivierung des therapeutischen Erfolgs anhand von Biomarkern ist daher von großer Bedeutung.

Ziele: Identifikation von Biomarkern zur Prädiktion und Objektivierung des Ansprechens Erwachsener mit 5q-assoziierter SMA auf die Therapie mit Nusinersen.

Fragestellung: Können Biomarker im Serum oder Liquor Erwachsener mit SMA identifiziert werden, die mit dem Therapieansprechen auf Nusinersen assoziiert sind?

Methoden: Es wurde eine liquorbasierte Proteomanalyse von 14 Erwachsenen mit SMA vor Therapiebeginn mit Nusinersen sowie 6 Monate danach durchgeführt. 10 der Probanden sprachen auf die Behandlung mit Nusinersen an (Responder) und 4 nicht (Non-Responder). Responder wurden durch einen Anstieg ihres *Hammersmith Functional Motor Scale Expanded* (HFMSE) Scores um mindestens 3 Punkte nach 6 Monaten Therapie mit Nusinersen definiert, während Non-Responder keine Verbesserung in diesem Score zeigten. Die identifizierten und anhand ihrer Funktion ausgewählten Biomarker-Kandidaten, neuronales Pentraxin 2 (NPTX2), Contactin 5 (CNTN5) und Anthrax-Toxin-Rezeptor 1 (ANTXR1), wurden anschließend mittels ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) im Serum und Liquor an einer unabhängigen Kohorte Erwachsener mit SMA (N=14) vor Therapie mit Nusinersen, sowie 2 und 14 Monate danach quantifiziert. Die Ergebnisse wurden mit klinischen Verlaufsparemtern wie dem HFMSE Score und dem *Revised Upper Limb Module* (RULM) Score korreliert.

Ergebnisse: In der Gesamtkohorte zeigte sich ein signifikanter Rückgang von NPTX2 im Liquor 14 Monate nach Therapiebeginn mit Nusinersen. Ein signifikanter Zusammenhang mit dem klinischen Ansprechen zeigte sich nicht. Während sich bei Respondern bis Monat 14 ein signifikanter Rückgang der NPTX2 Konzentration im Serum zeigte, fand sich bei Non-Respondern ein Anstieg dessen. Der Rückgang der NPTX2 Konzentration im Serum über 14 Monate korrelierte positiv mit einer Verbesserung im HFMSE Score über diesen Zeitraum. Es ergaben sich keine Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen von CNTN5 und ANTXR1 im Liquor und Serum und klinischen Parametern. Ebenso ergaben sich für die beiden Proteine keine Veränderungen über die Zeit.

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse zeigen, dass NPTX2 ein potenzieller Biomarker zur Objektivierung des Therapieerfolgs von Erwachsenen mit SMA unter Nusinersen ist. Längere Beobachtungszeiträume könnten zeigen, ob das Veränderungsmuster von NPTX2 zu Beginn der Therapie auch prädiktive Aussagen zum längerfristigen klinischen Ansprechen zulässt. Vor dem Hintergrund, dass NPTX2 an der Glutamat-gesteuerten Modulierung exzitatorischer Synapsen im Gehirn und Rückenmark beteiligt ist, ist der Abfall der NPTX2 Konzentration im Liquor unter Therapie mit Nusinersen auch pathomechanistisch relevant und sollte weiter untersucht werden.

W-507

Molecular and clinical aspects of spinocerebellar ataxia 27B (SCA27B): insights from FGF14 repeat expansion analysis

Friedrich Erdlenbruch¹, Lars Mohren², Elsa Leitão², Fabian Kilpert², G. Sebastian Hönes³, Sabine Kaya², Christopher Schröder², Andreas Gustafsson Thieme¹, Marc Sturm⁴, Joohyun Park⁴, Agatha Schlüter^{5,6}, Montserrat Ruiz^{5,6}, Moisés Morales de la Prida⁷, Carlos Casasnovas^{5,6,7}, Kerstin Becker⁸, Ulla Roggenbuck⁹, Sonali Pechlivanis^{9,10}, Frank J. Kaiser^{2,11}, Matthias Synofzik^{12,13}, Thomas Wirth^{14,15,16}, Mathieu Anheim^{14,15,16}, Tobias Haack^{4,17}, Paul Lockhart¹⁸, Karl Heinz Jöckel⁹, Aurora Pujol^{15,6,19}, Stephan Klebe¹, Dagmar Timmann-Braun¹, Christel Depienne²

¹Department of Neurology, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Germany and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland; ²Institute of Human Genetics, University Hospital Essen, University Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ³Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ⁴Institute of Medical Genetics and Applied Genomics, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ⁵Neurometabolic Diseases Laboratory, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁶CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, Madrid, Spain; ⁷Neuromuscular Unit, Neurology Department, Bellvitge University Hospital, Barcelona, Spain; ⁸Cologne Center for Genomics (CCG), University of Cologne, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, Köln, Deutschland; ⁹Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Essen, Deutschland; ¹⁰Institute of Asthma and Allergy Prevention, Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, Neuherberg, Deutschland; ¹¹Essener Zentrum für Seltene Erkrankungen (EZSE), Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ¹²Division Translational Genomics of Neurodegenerative Diseases, Center for Neurology & Hertie Institute for Clinical Brain Research, Tübingen, Deutschland; ¹³German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Tübingen, Deutschland; ¹⁴Service de Neurologie, Département de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1, Avenue Molière, 67098, Strasbourg Cedex, France; ¹⁵Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM-U964/CNRS-UMR7104/Université de Strasbourg, Illkirch, France; ¹⁶Fédération de Médecine Translationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France; ¹⁷Centre for Rare Diseases, University of Tübingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁸Bruce Lefroy Centre, Murdoch Children's Research Institute; Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Parkville, VIC, Australia; ¹⁹Catalan Institution of Research and Advanced Studies (ICREA), Barcelona, Spain

A recently identified intronic repeat expansion in the *fibroblast growth factor 14* (*FGF14*) gene is the cause of one of the most common spinocerebellar ataxias (SCA27B) worldwide. Despite extensive screening for *FGF14* expansions in many cohorts with unsolved ataxias and the emergence of a consistent clinical and genetic picture, many molecular and clinical aspects remain unknown. This includes a clearly defined threshold for the pathogenicity of the repeat expansion, the complete sequences of pathogenic and non-pathogenic *FGF14* expansions, the influence of the 5'-flanking region on the stability of the repeat expansions and the comprehensive phenotypic spectrum of SCA27B.

In this study, we used long-range PCR and repeat-primed PCR to identify *FGF14* repeat expansions in 129 ataxia patients. Short-read genomic data was available for a subset of these patients (n=23), in which bioinformatic software (STRling and ExpansionHunter/STRipy) was prior used to detect short tandem repeat expansions indicating possible GAA-*FGF14* repeat expansions. Additionally, 802 control individuals were analyzed for the distribution of *FGF14* alleles. Long-range PCR amplicons from affected and healthy subjects with at least one extended allele (59 patients and 64 controls) were then further analyzed using nanopore sequencing. Overall, 23% of families with unsolved ataxia (38 individuals across 31 families) were found to have a pure GAA repeat expansion with ≥ 250 repeats. Eleven patients had pure GAA repeat expansion between 180-249 repeats and were considered negative for SCA27B as they did not exceed the current established threshold for pathogenicity (≥ 250 repeats). One patient with an expansion size of 224 repeats was the parent of an index case with 258 repeats, with neither showing any other variant aside the *FGF14* expansion in additional genome data. The distribution of *FGF14* alleles was significantly different between patients and controls. Patients showed an enrichment of

larger alleles composed of pure GAA >180 repeats compared to control subjects, who in contrast showed more frequent AAGGAG expansions or interrupted GAA expansions. Two control subjects, aged 46 and 70, had a pure GAA expansion >300 repeats. We identified seven 5'-flanking regions which were associated with expanded and non-expanded *FGF14* alleles and correlated with repeat stability. Patients with SCA27B had a recognizable phenotype, characterized by slowly progressive cerebellar signs accompanied by episodic symptoms of ataxia and/or downbeat nystagmus. Patients with SCA27B frequently reported worsening of symptoms in the morning. Downbeat nystagmus was the only symptom that was significantly more frequent in patients with SCA27B compared to the group of patients with unsolved ataxia, while dysarthria and impairment of stand were less frequent in the beginning of the disease.

In summary, the study emphasizes the importance of comprehensive sequencing of *FGF14* expansions beyond mere repeat number assessment. While revealing the complete sequence of pathogenic and non-pathogenic *FGF14* expansions, we showed that interrupted expansions and expansions composed of hexanucleotide repeat motifs are non-pathogenic. Our results also indicate that pure GAA expansions are pathogenic at a lower threshold (between 180-220 repeats), while full penetrance would be above 320-335 repeats.

W-509

Einzelkern-Transkriptomanalyse eines genetischen Modells für MYORG-PBC (M. Fahr) weist auf frühe Störung der astrozytären Kalzium-abhängigen Signaltransduktion hin

Ivan Valkadinov¹, Babak Loghmani², Rüstem Yilmaz², Jonathan Uhl², Lukas Eckrich², Ketrin Dimco², David Brenner³, Julian Conrad¹, Rosanna Parlato², Jochen H. Weishaupt¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Neurologie, Mannheim, Deutschland; ²Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland; ³Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Bei primärer Hirnverkalkung (primary brain calcification, PBC; früher M. Fahr) kommt es zu symmetrischen Verkalkungen in den Basalganglien (v. a. im Globus pallidus) und anderen Hirnregionen. Klinisch kann eine Vielzahl neurologischer und neuropsychiatrischer Symptome auftreten wie Bewegungsstörungen, kognitive Defizite, Psychosen oder affektive Erkrankungen. Mehrere Gene konnten in den letzten Jahren identifiziert werden, die überwiegend in Zellen der Blut-Hirn-Schranke exprimiert sind und zu PBC führen können, zum Beispiel *MYORG*. Der pathogenetische Mechanismus von Mutationen in *MYORG*, welches vorwiegend in Astrozyten exprimiert ist, ist unklar.

Ziele und Fragestellung: Das Ziel der aktuellen Studie ist frühe Veränderungen der Genexpression in Astrozyten und damit Hinweise auf die Pathogenese von MYORG-PBC zu finden.

Methoden: Die Punktmutation c.1964A>G/p.Ile655Thr wurde mittels CRISPR/Cas-vermittelter Mutagenese in das murine *Myorg*-Gen eingebracht. Mittels Alizarin Red, von Kossa und Pearls Färbungen wurde der Mineralisierungsgehalt im Gehirn der Mäuse in Thalamus und Kleinhirn untersucht. Zudem wurden Verhaltenstest (CatWalk, IntelliCage) durchgeführt. Im Alter von 18 Monaten wurde eine Einzelkern-RNA-Sequenzierung sowie Pathway-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse: Das neu generierte knock-in-Modell für MYORG-PBC zeigte bis zum Alter von 18 Monaten keine zerebralen Verkalkungen oder Verhaltensauffälligkeiten. Die Einzelkern-RNA-Sequenzierung von Astrozyten ergab jedoch eine subklinische Anreicherung von differentiell regulierten Genen in Pathways welche die Funktion der Blut-Hirn-Schranke (BBB) sowie die extrazelluläre Matrix betreffen. Die meisten signifikant differentiell regulierten Gene sind jedoch an der intrazellulären Kalzium-abhängigen Signaltransduktion beteiligt.

Schlussfolgerungen: Unsere Einzelkern-Transkriptom-Daten sind gut vereinbar mit der Hypothese einer veränderten BBB bzw. Extrazellulärmatrix als pathogenetische Faktoren der PBC. Darüber hinaus fanden sich jedoch auch Hinweise auf eine Störung der Kalzium-abhängigen Signaltransduktion spezifisch in Astrozyten, welche Verkalkungen und klinischen Symptomen vorangeht und therapeutisch zugänglich sein könnte.

W-513

Multizentrische Untersuchung der Neurofilamente leichte Kette als Biomarker bei Patienten mit 5q-assoziiierter spinaler Muskelatrophie unter Therapie mit Nusinersen

Isabell Cordts¹, Cornelia Fuetterer², Annika Wachinger¹, Ricarda von Heynitz¹, Tobias Kessler^{3,4}, Maren Freigang⁵, Anna Lisa Quinten⁶, Bogdan Bjelica⁷, Svenja Neuheff⁸, Elke Hobbiebrunken⁹, Tim Hagenacker⁸, Susanne Petri⁷, Jan Christoph Koch¹⁰, Andreas Hahn⁶, Paul Lingor¹, Marcus Deschauer¹, René Günther⁵, Markus Weiler³, Bernhard Haller², Emily Feneberg¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Klinikum recht der Isar, TUM School of Medicine and Health, Technische Universität München, München, Deutschland; ²Institut für Künstliche Intelligenz und Informatik in der Medizin, TUM School of Medicine and Health, Technische Universität München, München, Deutschland; ³Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁴Clinical Cooperation Unit Neurooncology, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg, Deutschland; ⁵Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Deutschland; ⁶Abteilung für Neuropädiatrie, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen, Deutschland; ⁷Klinik für Neurologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland; ⁸Klinik für Neurologie und Zentrum für Translationale Neuro- und Verhaltenswissenschaften (C-TNBS), Universitätsmedizin Essen, Essen, Deutschland; ⁹Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland; ¹⁰Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Hintergrund: Für die 5q-assoziierte spinale Muskelatrophie (SMA) stehen nun einige krankheitsmodifizierende Therapien zur Verfügung, jedoch fehlen geeignete Biomarker für ein objektives und sensitives Therapiemonitoring. Die Bedeutung der Neurofilamente leichte Kette (NFL), ein etablierter Marker bei der amyotrophen Lateralsklerose, ist bei erwachsenen Patienten mit SMA bislang unklar.

Ziele: Untersuchung der Dynamik von NFL im Liquor (cNFL) und Serum (sNFL) in einer großen, multizentrischen Kohorte erwachsener SMA-Patienten unter Betrachtung eines langen Behandlungszeitraums mit Nusinersen.

Fragestellung: Haben NFL bei erwachsenen und mit Nusinersen behandelten SMA-Patienten einen Nutzen als Biomarker?

Methoden: Konzentrationen der NFL im Liquor (cNFL) und im Serum (sNFL) wurden bei SMA-Patienten aus acht deutschen Zentren sowie bei neurologischen Kontrollpersonen unter Verwendung des Single-Molecule-Array (Simoa)-Assays gemessen. NFL-Konzentrationen und klinische Parameter wurden zu verschiedenen Zeitpunkten und Intervallen während der Behandlung analysiert. Lineare gemischte Modelle wurden verwendet, um die Veränderung der NFL-Konzentrationen während der Behandlung unter Berücksichtigung von Zeit und Kovariablen zu bewerten.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 113 erwachsene Patienten mit SMA und einer maximalen Behandlungsdauer von ~60 Monaten (T19) sowie 52 Kontrollpersonen eingeschlossen. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns waren die NFL-Konzentrationen bei Patienten mit SMA im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant höher (SMA: cNFL Median 585 (IQR 428-787) pg/ml, sNFL 11 (8-14) pg/ml; Kontrollen: cNFL 420 (323-662) pg/ml, sNFL 8 (6-12) pg/ml). Die Konzentrationen von cNFL und sNFL bei Patienten korrelierten bei Baseline ($p=0,6$) und während der Behandlung ($r=0,4$) miteinander, jedoch nicht mit den motorischen Scores zu Therapiebeginn. In der longitudinalen Analyse zeigte sich ein signifikanter Abfall der cNFL- und sNFL-Konzentrationen während der Behandlung im Vergleich zur Aufdosierungsphase, insbesondere in den Zeiträumen T5-T8 und T9-T12 (jeweils $p<0,001$). Auch bei Patienten ohne messbare klinische Verbesserung (Δ Hammer-smith Functional Motor Scale Expanded [HFMSE] ≤ 0) sanken die NFL-Konzentrationen in $\geq 69\%$ (T5-T8), $\geq 65\%$ (T9-T12) und $\geq 53\%$ (T13-T19) der Fälle.

Schlussfolgerungen: Die NFL-Konzentrationen fielen während der Therapie mit Nusinersen ab, was auf ihr Potenzial als pharmakodynamischer Biomarker bei erwachsenen Patienten mit SMA hinweist. Ob NFL-Konzentrationen zuverlässig mit klinischen Parametern korrelieren, kann anhand unserer Daten nicht abschließend beurteilt werden und bedarf weiterer Untersuchungen.

W-547

Protein profiling in brain tissues of a mouse model for intellectual disability caused by FTSJ1 mutations

Thomas Sura¹, on behalf of AG Molekulare Humangenetik, Universitätsmedizin Greifswald, Interfakultäres Institut für Genetik und funktionelle Genomforschung, Abteilung funktionelle Genomforschung, Greifswald, Deutschland, Nathalie Schürkötter¹, on behalf of AG Molekulare Humangenetik, Universitätsmedizin Greifswald, Interfakultäres Institut für Genetik und funktionelle Genomforschung, Abteilung funktionelle Genomforschung, Greifswald, Deutschland, Viola von Bohlen und Halbach², Monique Klausch², Oliver von Bohlen und Halbach², Andreas Walter Kuß¹, on behalf of AG Molekulare Humangenetik, Universitätsmedizin Greifswald, Interfakultäres Institut für Genetik und funktionelle Genomforschung, Abteilung funktionelle Genomforschung, Greifswald, Deutschland, [Lars Riff Jensen](#)¹, on behalf of AG Molekulare Humangenetik, Universitätsmedizin Greifswald, Interfakultäres Institut für Genetik und funktionelle Genomforschung, Abteilung funktionelle Genomforschung, Greifswald, Deutschland

¹Universitätsmedizin Greifswald, Interfakultäres Institut für Genetik und funktionelle Genomforschung, funktionelle Genomforschung, AG molekulare Humangenetik, Greifswald, Deutschland; ²Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Greifswald, Deutschland

Background: Congenital forms of moderate/severe (IQ<50) intellectual disability (ID) are genetically heterogeneous but affect up to 0.5% of the population. Pathogenic alterations in most known ID genes often only account for a comparatively small number of cases, as exemplified by mutations in the X-Chromosomal *FTSJ1* gene, which constitute a rare cause for non-syndromic ID in affected males. Ftsj1 is a 2'-O-methyltransferase targeting a subset of tRNAs in the anticodon loop, thereby stabilizing the tRNA structure and allowing for fast and efficient protein synthesis. It is expressed in all investigated tissues and cell lines. The *FTSJ1* gene is evolutionarily highly conserved with homologues in yeast and even *E. coli*. To investigate FTSJ1 deficiency in the context of intellectual disability we have previously generated and described a mouse C57BL/6 line from gene-trapped (KO) murine stem cells. Characterization of our murine model also involved investigating long term potentiation (LTP) in the hippocampal CA1 area of Ftsj1 KO and WT littermates, which could be induced in both mouse types where it also remained constant over time. However, the amplitude was significantly lower in the Ftsj1 KO mice compared to the wild type (WT) littermates.

Objective: In order to investigate this phenomenon further at the protein level, we isolated cerebella and hippocampi from mice of 3 male littermate pairs (6 months old), each consisting of one Ftsj1 KO and one WT animal.

Methods: Synaptosomes from the two brain tissues were isolated by homogenization in the presence of the Syn-PER synaptosome lysis buffer (Thermo Fisher). From the purified synaptosomes proteins were extracted and subjected to mass spectrometry for protein abundance analysis.

Results: In total we identified 4173 proteins in the hippocampi and 5104 in the cerebella. Among the proteins that showed significant abundance difference between Ftsj1 KO and WT we found 70 in the cerebellum samples with 50 showing higher and 20 showing lower abundance in the Ftsj1 KO samples. In hippocampal tissue we found 26 and 9 proteins showing higher and lower abundance in the Ftsj1 KO samples, respectively. A first analysis of the more abundant proteins in Ftsj1 KO samples showed enrichment for proteins involved in RNA splicing in the cerebellum and for cytoskeletal organization in the hippocampus.

Conclusions: These results indicate that Ftsj1 deficiency apparently has a varied impact on different brain structures in mouse even though the obvious main cellular function (tRNA methylation) is assumed to be the same. Further studies are needed to investigate these differences.

W-588

LeukoExpert - eine multizentrische Analyse adulter Leukodystrophien

Julia Lier¹, Lars Hempel², Wolfgang Köhler¹, Caroline Bergner³, Toralf Kirsten²

¹Universitätsklinikum Leipzig, Leukodystrophie Ambulanz, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Leipzig, Deutschland;

²Universitätsklinikum Leipzig, Medizininformatikzentrum, Abteilung Medical Data Science, Leipzig, Deutschland;

Hintergrund: Leukodystrophien sind seltene genetische Erkrankungen der weißen Substanz. Mittlerweile sind über 60 verschieden Gendefekte beschrieben, welche eine Leukodystrophie verursachen können. Obwohl die einzelnen Leukodystrophien sehr selten sind, wird die kumulative Inzidenz auf 1:7500 geschätzt. Eine möglichst frühe Diagnosestellung ist entscheidend, um vorhandene Therapien zu beginnen, frühzeitig prophylaktische Maßnahmen einzuleiten und klinische Studien zu ermöglichen. Verzögerungen der Diagnose oder initiale Fehldiagnosen als neuroimmunologische Erkrankungen wie Multiple Sklerose sind jedoch häufig. Diagnoseunterstützende Systeme können hier ansetzen, um Patienten zügig an Expertenzentren zu vermitteln.

Zielstellung: Insbesondere bei seltenen Erkrankungen wie Leukodystrophien ist die Vernetzung von Referenzzentren relevant. Durch den Aufbau föderierter Register können longitudinale Daten über den Erkrankungsverlauf bei Patienten erfasst und gemeinsam analysiert werden.

Methoden: Mithilfe eines konsentierten Registers, welches auf dem Datenerfassungstool REDCap¹ basiert, wurden klinische Daten von Leukodystrophie (LD) und Multiple Sklerose (MS) Patienten aus drei Standorten (Leipzig, Aachen und Tübingen) erfasst. Die Analyse erfolgt distributiv mittels Personal Health Train (PHT)², sodass die ursprünglichen Patientendaten die einzelnen Standorte nicht verlassen, sondern nur die Analyseergebnisse transferiert werden. Dieser Ansatz gewährleistet ein hohes Niveau der Datensicherheit von sensiblen Daten.

Ergebnisse: Insgesamt konnten 308 MS- und 647 LD-Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Es wurden 28 unterschiedliche Leukodystrophien erfasst und analysiert. Die häufigsten eingeschlossenen Leukodystrophien waren die x-chromosomale Adrenoleukodystrophie und die metachromatische Leukodystrophie. Unsere Daten belegen die deutlich längere Zeitspanne bis zur Diagnose bei Patienten mit Leukodystrophien. Auch in der klinischen Symptomatik zeigen sich trotz der Heterogenität der Leukodystrophien Unterschiede, welche eine differenzierte Abgrenzung zur Multiplen Sklerose möglich machen.

Zusammenfassung: Insbesondere bei seltenen Erkrankungen sind föderierte Register ein wichtiger Ansatz, um Daten aus Referenzzentren zu vernetzen und so den Erkenntnisgewinn zu steigern. Im LeukoExpert-Projekt werden diese Daten genutzt, um ein KI-basiertes diagnoseunterstützendes System zu trainieren. Dies soll in Zukunft die Verzögerung in der Diagnosestellung von adulten Leukodystrophien vermindern und so für mehr Patienten einen Zugang zu Therapien und klinischen Studien erreichen. Analysepipelines wie der PHT sind dabei Möglichkeiten, um Analyseergebnisse von Patientendaten sicher zu kombinieren und zwischen Zentren auszutauschen.

*geteilte Erstautorschaft

References:

1. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. J Biomed Inform. 2019;95:103208
2. Welten, S., et al. "A Privacy-Preserving Distributed Analytics Platform for Health Care Data." Methods Inf. Med. (2022)

CMAP-Amplitude als therapeutischer Biomarker bei erwachsenen Patienten mit spinaler Muskeltrophie (SMA) unter Nusinersen-Therapie: Eine multizentrische Beobachtungsstudie

Bogdan Bjelica¹, Alma Osmanovic², Olivia Schreiber-Katz¹, Sonja Körner¹, Katja Kollweh¹, Camilla Wohnrade¹, René Günther³, Maren Freigang³, Isabell Cordts⁴, Benedikt Becker⁴, Marcus Deschauer⁴, Jan Christoph Koch⁵, Mohamad Tareq Muhandes⁵, Martin Regensburg⁶, Matthias Türk⁶, Susanne Petri¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Essener Zentrum für seltene Erkrankungen, Essen, Deutschland; ³Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Klinik für Neurologie, Dresden, Deutschland; ⁴Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM), München, Deutschland, Klinik für Neurologie, München, Deutschland; ⁵Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Erlangen, Klinik für Neurologie, Erlangen, Deutschland

Hintergrund: In den letzten Jahren haben sich krankheitsmodifizierende Medikamente für die Behandlung der Spinalen Muskeltrophie (SMA) mit Mutationen im *survival of motor neuron (SMN)*- Gen auf Chromosom 5 (5qSMA) als wirksam in verschiedenen Altersgruppen erwiesen. Diese sich entwickelnde Palette therapeutischer Möglichkeiten bei 5qSMA betont den Bedarf an Biomarkern für das therapeutische Ansprechen. Die Bedeutung des *Compound Muscle Action Potential* (CMAP) als therapeutischer Biomarker bei erwachsenen Patienten mit 5qSMA unter Nusinersen-Therapie ist bislang unklar.

Ziele: Das Ziel dieser Studie war es, die Veränderung der CMAP-Amplitude bei mit Nusinersen behandelten erwachsenen Patienten mit SMA über einen längeren Beobachtungszeitraum in einer multizentrischen Kohorte nachzuverfolgen und ihren Zusammenhang mit der motorischen Funktion zu bewerten.

Methoden: Wir erfassten die CMAP-Amplituden des N. medianus, N. ulnaris, N. tibialis und N. peroneus während der Nusinersen-Behandlung bei erwachsenen SMA-Patienten in fünf neuromuskulären Zentren in Deutschland. Die CMAP-Amplituden wurden für einzelne Zeitpunkte und für Behandlungsintervalle (T1-T4 [Aufsättigungsphase]; T5-T8; T9-12; T13-T17 [Erhaltungsphase mit viermonatigen Behandlungsintervallen]) analysiert. Die motorische Funktion wurde anhand des Revised Upper Limb Module (RULM)-Scores und des Hammersmith Functional Motor Scale Expanded (HFMSE)-Scores bewertet. Des Weiteren wurden Korrelationen zwischen CMAP-Werten und motorischer Funktion untersucht.

Ergebnisse: 91 SMA-Patienten wurden eingeschlossen (56 mit SMA Typ 3, 32 mit SMA Typ 2, zwei mit SMA Typ 4 und einer mit SMA Typ 1; Mittelalter: 34,0 Jahre [Altersspanne: 16-65]). Bei Behandlungsbeginn zeigten die CMAP-Amplituden aller untersuchten Nerven eine signifikante Korrelation mit dem HFMSE-Score ($p < 0,001$) sowie mit dem RULM-Score ($p < 0,001$). Die CMAP-Amplituden des N. ulnaris waren im Intervall T5-T8 signifikant niedriger als im Intervall T13-T17 ($4,9 \pm 4,3$ vs. $5,1 \pm 4,0$, $p < 0,01$). Die CMAP-Amplituden des N. medianus waren sowohl bei Baseline im Vergleich zu Monat 36 höher ($8,6 \pm 3,1$ vs. $7,9 \pm 3,1$, $p < 0,05$), während der Aufsättigungsphase (T1-T4) im Vergleich zum Intervall T13-T17 ($8,6 \pm 3,0$ vs. $7,8 \pm 3,1$, $p < 0,05$), im Intervall T5-T8 im Vergleich zu den Intervallen T9-T12 ($8,1 \pm 3,4$ vs. $7,6 \pm 3,4$, $p < 0,001$) und T13-T17 ($8,3 \pm 3,1$ vs. $7,3 \pm 3,2$, $p < 0,001$), als auch im Intervall T9-T12 zum Intervall T13-T17 ($7,6 \pm 3,4$ vs. $7,2 \pm 3,4$, $p < 0,01$). Die CMAP-Amplituden des N. tibialis und N. peroneus wiesen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Zeitpunkten und Intervallen ($p > 0,05$) auf. Bei behandelten SMA-Patienten mit einer messbaren klinischen Verbesserung in RULM-Score ($\Delta RULM > 0$) im Intervall T5-T8 zeigte sich eine signifikante Verbesserung der CMAP-Amplitude des N. medianus im Vergleich zu den SMA-Patienten ohne messbare klinische Verbesserung/Verschlechterung ($\Delta RULM < 0$) ($1,0 \pm 1,5$ vs. $-0,1 \pm 1,8$, $p < 0,05$). Im Vergleich zu weniger betroffenen Patienten zu Behandlungsbeginn zeigten schwerer betroffene SMA-Patienten (HFMSE < 35 bei Baseline, nicht-gefähige Patienten) eine signifikante Verbesserung des N. medianus im Intervall T5-T8 ($p < 0,05$).

Schlussfolgerungen: Die CMAP-Amplitude des N. ulnaris stieg während der Nusinersen-Therapie, während die CMAP-Amplitude des N. medianus sank. Die CMAP-Amplitude könnte ein potenzieller Biomarker für die Beurteilung des Ansprechens auf die Nusinersen-Therapie bei erwachsenen SMA-Patienten sein. Patienten, die zu Beginn der Behandlung schwerer betroffen waren, zeigten im Gegensatz zu weniger betroffenen Patienten eine Verbesserung der CMAP-Amplituden des N. medianus.

W-640

Case Report: Spinobulbäre Muskelatrophie Typ Kennedy

Rebecca Jöbges¹, Kristina Schwindt¹, Annemarie Hübers¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, MNR Klinikum, Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Die spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) ist eine x-chromosomale rezessiv vererbte neurogenetische Erkrankung, welche zur Gruppe der Polyglutaminerkrankungen zählt. Genetisch zeigt sich eine Verlängerung der CAG Sequenz im Androgenrezeptor-Gen auf Exon 1 auf über 38 'Repeats'. Klinisch präsentiert sich die SBMA durch langsam progrediente Muskelkrämpfe und Schmerzen, Tremor, Myoklonien, Dysarthrie und eine sensible betonte Polyneuropathie. Klassisch sind die proximalen Extremitäten sowie Zungen- und Schlundmuskulatur betroffen. Durch die Dysfunktion des Androgenrezeptors kann es in männlichen Patienten zu Gynäkomastie und Hypogonadismus mit Sub- und Infertilität kommen. Frauen sind a- oder pauci-symptomatische Mutationsträgerinnen.

Fallvorstellung: Herr L. ein 66-jähriger Patient, litt seit Mai 2019 unter schmerzhaften Muskelkrämpfen beider Hände. Diese zeigten sich in der oberen Extremität progredient von distal nach proximal aufsteigend mit der Angabe von Kribbelparästhesien. Im Oktober 2022 erfolgte die Vorstellung in unserer Klinik. Es imponierten Faszikulationen aller Extremitäten, Fibrillationen der Zunge, einer leichten Paraparese der Arme, eine Dysarthrie und eine Hemihypästhesie der unteren Extremität sowie fazial. Bildmorphologisch (cMRT und MRT der Wirbelsäule) fand sich keine erklärende Pathologie. Elektrophysiologisch und nervenbiopsisch zeigte sich eine rein sensible axonale Neuropathie ohne Anhalt für Vorliegen einer paraneoplastischen Genese. Die Familienanamnese zeigte sich leer für neurologische Erkrankungen. Eine gezielte humangenetische Testung erbrachte den Nachweis von 41 CAG- Repeats im Androgenrezeptor und somit die Diagnose einer spinobulbären Muskelatrophie Typ Kennedy erbrachte.

Diskussion: Dieser Fallbericht zeigt die klinischen Herausforderungen, welche sich bei der Diagnosefindung und Befundkommunikation bei Patienten mit seltenen neuromuskulären Syndromen stellen. Die Zeit von Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung belief sich in dem hier geschilderten Fall auf über vier Jahre.

Im Anschluss an eine genetische Diagnostik sollten Patienten mit SBMA und deren Angehörige eine umfassende Beratung hinsichtlich der individuellen Prognose und des Vererbungsmodus erhalten. Diese sollte vor allem auf die Gutartigkeit der Erkrankung ohne Reduktion der Lebenserwartung hinweisen und in einem auf seltene neuromuskuläre Erkrankungen spezialisierten Zentrum erfolgen. Die weitere klinische Betreuung ist aktuell, bei Fehlen einer ursächlichen Therapie, rein symptomatisch.

Quellen:

1. Ogata A et al., Expression of androgen receptor in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994
2. Doyu M et al., Severity of X-linked recessive bulbospinal neuronopathy correlates with size of the tandem CAG repeat in androgen receptor gene. *Ann Neurol*. 1992
3. Breza M et al., Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy): a clinically oriented review of a rare disease. *J Neurol*. 2018
4. Chua JP et al., Pathogenic mechanisms and therapeutic strategies in spinobulbar muscular atrophy. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013
5. Antonini G et al., Sensory involvement in spinal-bulbar muscular atrophy (Kennedy's disease). *Muscle Nerve*. 2000
6. Greenland KJ et al., Polymorphic CAG repeat length in the androgen receptor gene and association with neurodegeneration in a heterozygous female carrier of Kennedy's disease. *J Neurology* 2004
7. Finsterer J et al., Manifestations of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy (Kennedy's Disease). *J. Mol Neurosc*. 2016

Nachweis heterogener Mineralablagerungen bei genetischen und sporadischen primären Hirnverkalkungen (primary familial brain calcifications - PFBC)

Sophie Hebestreit¹, Jeanine Schwahn¹, David Brenner², Olivia Kosche¹, Isabel Winzer¹, Anne Ebert¹, Vesile Sandikci¹, Ivan Valkadinov¹, Jasper Hesebeck-Brinckmann¹, Rüstem Yilmaz¹, Rosanna Parlato¹, Maté Maros², Holger Wenz², Jochen H. Weishaupt¹, Julian Conrad¹

¹Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Neurologie - Sektion Neurodegeneration, Mannheim, Deutschland;

²Universitätsmedizin Mannheim, Institut für Neuroradiologie, Mannheim, Deutschland; ³Universitätsklinikum Ulm, Neurologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Primäre (familiäre) Hirnverkalkungen sind durch den bildgebenden Befund symmetrischer Verkalkungen des Hirnparenchyms, bevorzugt des *globus pallidus* gekennzeichnet. Diese Verkalkungen können vordergründig asymptomatisch bleiben, aber auch zu einem bunten Bild klinischer Symptome, wie bspw. Bewegungsstörungen, kognitiven Defiziten, Psychose, Depression oder epileptischen Anfällen führen. Neuropathologische Daten haben gezeigt, dass neben Calciumablagerungen auch andere Mineralisationen in Fahr-Läsionen nachgewiesen werden können und dass häufig eine Matrixstruktur schon vor der Ablagerung von Ca²⁺ entsteht. Innovative strukturelle MRT-Bildgebung mit *quantitative susceptibility mapping* (QSM) ermöglicht die Detektion unterschiedlicher Mineralien innerhalb von PFBC-Läsionen *in vivo* anhand ihrer magnetischen Eigenschaften innerhalb des Scanner-Magnetfeldes.

Ziele: Darstellung der Mineralisationskomposition der PFBC-Läsionen zur Unterscheidung genetischer PFBC-Mutationen und von symptomatischen und asymptomatischen Fällen.

Fragestellung: Können Ca²⁺-Ablagerungen *in vivo* mit QSM abgebildet werden? Zeigen sich Unterschiede zwischen genetisch bedingter PFBC und sporadischen Fällen anhand des Verhaltens der Läsionen innerhalb des Magnetfeldes des MRT-Scanners?

Methoden: Probanden des Fahr-NET Registers wurden mit klinischer Phänotypisierung, *whole exome sequencing* und hochauflösender struktureller Bildgebung zur Detektion von Eisen- und Calcium-Ablagerungen untersucht. Das QSM *post-processing* beinhaltete *brain extraction* durch das *brain extraction tool* (BET) der FSL-toolbox, *Laplacian phase unwrapping* mit *MEDI (morphology enabled dipole inversion) non-linear fit, background field removal* mit *variable kernel sophisticated harmonic artifact reduction for phase data* (V-SHARP), die Berechnung der QSM-Karten erfolgte mit *total k-space division* (tkd). Eine alternative *post-processing* pipeline wurde zur Validierung der Ergebnisse eingesetzt (MEDI region growing - iHARPERELLA - MEDI-QSM). Das Ausmaß der Ca-Ablagerungen wurden zwischen unterschiedlichen genetischen Mutationen und symptomatischen / asymptotischen PFBC-Probanden verglichen.

Ergebnisse: In allen Patienten fanden sich neben diamagnetischen (Ca²⁺-Läsionen) ausgedehnte paramagnetische (wahrscheinlich Eisen-) Ablagerungen. Einzelne auf den GPi beschränkte Läsionen zeigten nur Eisenablagerungen ohne Ca²⁺-Signal. Calciumablagerungen ohne Eisenablagerungen fanden sich in keinem Fall.

Unterschiedliche Muster der Verkalkungen zeigten sich bei genetischen und symptomatischen PFBC-Probanden. Pat. mit SLC20A2 und MYORG-Mutationen zeigen eine höhere Ca²⁺-Läsionslast im Vergleich zu PDGFB, PDGFRB, XPR-1 und JAM-2-Mutationen. Pat. mit symptomatischen Läsionen zeigten höhere Calcium-Läsionsvolumina im Vergleich zu asymptomatischen Probanden. Bei diesen zeigten sich immer Eisenablagerungen, jedoch nur in geringem Maße oder gar keine Ca²⁺-Ablagerungen. Diese scheinen in dieser Gruppe eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Schlussfolgerungen: QSM ermöglicht die Darstellung der Mineralzusammensetzung von PFBC-Läsionen *in vivo* und erlaubt die Unterscheidung von PFBC-Fällen mit wahrscheinlich genetischer Ursache von sporadischen, asymptomatischen Fällen. Der Nachweis von isolierten Eisenablagerungen mit nur geringen oder keinen Ca²⁺-Ablagerungen lassen vermuten, dass zunächst eine paramagnetische Matrix entsteht, in die Ca²⁺ eingelagert wird. Die Ergebnisse liefern den Startpunkt für die Testung neuer Hypothesen zur Entstehung der Läsionen bei PFBC.

Neuropsychologie & Rehabilitation

W-27

KANT: Hören, Sehen, Motorik, Sprachverständnis und Motivation – Eine kurze Überprüfung der Voraussetzungen für neuropsychologische Tests

Emily Schramm¹, Isabell Ballasch¹, Josef Kessler², Stefanie T. Jost³, Elke Kalbe⁴, Ann-Kristin Folkerts⁴

¹Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie, Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland; ²Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln & Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland; ³Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ⁴Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Medizinische Psychologie, Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland

Hintergrund: Neuropsychologische Tests zur Beurteilung kognitiver Defizite setzen meistens ausreichende sensorische, motorische, sprachliche und motivationale Fähigkeiten voraus. Sind diese Voraussetzungen jedoch nicht immer gegeben, besteht die Gefahr einer falschen Zuordnung und/oder einer falschen Pathologisierung [1-3]. Daher ist es wichtig, im Vorfeld zu prüfen, ob diese Voraussetzungen erfüllt sind und dass bei Einschränkungen andere Testverfahren in Betracht gezogen werden. Hierfür wurden die Kölner Ausgangsvoraussetzungen für neuropsychologische Testungen (KANT) entwickelt.

Ziele: Ziel der vorliegenden Studie ist die Validierung, Normierung und Nennung von Cut-off-Werten für die KANT.

Fragestellung: Kann die KANT in ihren fünf Subtests zuverlässig zwischen Kontrollpersonen, Personen mit korrigiertem Hörverlust und Patient*innen mit kognitiven Defiziten unterscheiden und können finale Cut-off-Werte für die KANT Subtests genannt werden?

Methoden: Zwischen Mai und Oktober 2022 wurde die KANT in verschiedenen wissenschaftlichen Projekten an der Uniklinik Köln eingesetzt. Insgesamt wurden $N=539$ Personen getestet, aufgeteilt in 225 Personen in der Kontrollgruppe (KG; Alter: $M=60.92$ Jahre ($SD=18.61$), Frauen: $n=127$ (56.4%)), 147 Personen mit korrigiertem Hörverlust (HV-Gruppe; Alter: $M=72.43$ Jahren ($SD=8.9$), Frauen: $n=69$ (46.9%)) und 167 Patient*innen mit kognitiven Defiziten (Alter: $M=65.92$ Jahre ($SD=14.57$), Frauen: $n=75$ (44.9%)).

Die KANT besteht aus fünf Subtests (verbaler Sehtest, nonverbaler Sehtest, Testung des Hörvermögens, der Graphomotorik und des Sprachverständnisses) und einer fünfstufigen Likert-Skala zur Bewertung der Motivation, Kooperation und Deutschkenntnissen der Testperson durch die Testleitung. Die Anwendungsdauer der KANT beträgt fünf bis zehn Minuten. Neben der KANT wurde ein Anamnesebogen, auch mit Fragen zur Sensorik, und weitere kognitive Tests durchgeführt.

Ergebnisse: Die einfaktorielle MANOVA zeigte einen signifikanten Gruppenunterschied für die kombinierten abhängigen Variablen (KANT Subtests), $F(10, 1026)=11.724$, $p<.001$, partielles $\eta^2=.103$, Wilk's $\Lambda=.805$. Die deskriptive Statistik und die Ergebnisse der post-hoc Tests sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Die Cut-off-Werte wurden auf der Grundlage der Ergebnisse der KG festgelegt und lauten wie folgt: jeweils 26 Punkte für den verbalen und nonverbalen Sehtest, 11 Punkte für den Subtest Hörvermögen, 5 Punkte für den Subtest Graphomotorik und 13 Punkte für den Subtest Sprachverständnis.

KANT Subtest	KG (A; n=225)	HV-Gruppe (B; n=147)	Patient*innen mit kognitiven Defiziten (C; n=167)	p-Wert
Verbaler Sehtest (max. 30 Punkte)	29.04 (2.48)	29.80 (.53)	27.99 (5.57)	<.001 ^{1,3}
Nonverbaler Sehtest (max. 30 Punkte)	28.95 (2.90)	29.88 (.55)	28.22 (5.94)	<.001 ^{1,3}
Hörvermögen (max. 12 Punkte)	11.81 (.54)	11.32 (.90)	11.65 (1.07)	<.001 ^{1,3}
Graphomotorik (max. 6 Punkte)	5.84 (.36)	5.82 (.46)	5.90 (.62)	.350
Sprachverständnis (max. 14 Punkte)	13.65 (.70)	13.33 (.95)	12.36 (2.83)	<.001 ⁴

Tabelle 1. Deskriptive Statistik (Mittelwert (Standardabweichung)) und Ergebnisse der post-hoc Tests

¹A vs. B, ²A vs. C, ³B vs. C, ⁴A vs. B vs. C

Schlussfolgerungen: Zusammenfassend ist festzustellen, dass zwischen den Gruppen zwar signifikante Unterschiede bestehen (sehr großes N), welche jedoch allenfalls minimal sind. Mithilfe der KANT-Subtests können niedrige Testleistungen aufgrund von Einschränkungen des Sensoriums, der Motorik oder Sprache rasch ausgeschlossen und es kann überprüft werden, ob die Voraussetzungen für die Durchführung neuropsychologischer Testungen gegeben sind.

Literatur:

Dupuis et al. (2015). *Aging, Neuropsychol Cogn*, 22(4), 413–437.

Hillbriggs et al. (2007). *Arch Clin Neuropsychol*, 22(3), 389–404.

Dovern et al. (2012). *J Neurol*, 259(7), 1269–1283.

W-136

Finale Daten des DiCoDi: Eine tabletbasierte neuropsychologische Testbatterie für Menschen mit Schwerhörigkeit und ältere Menschen ab 50 Jahren

Marietta Meka¹, Isabell Ballasch¹, Jan-Patric Schmid², Elke Kalbe¹, Christian Vorstius³, Josef Kessler^{1,4}

¹Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ²KOJ Hearing Research Center, Zug, Schweiz; ³Institut für Psychologie, Bergische Universität Wuppertal, Wuppertal, Deutschland; ⁴Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: Häufig genutzte Kognitionstests sind meistens auditiv basiert (z. B. MMST, DemTect, MoCA) und setzen ein intaktes Sensorium voraus, wodurch die kognitiven Leistungen von schwerhörigen Menschen nur unzureichend erfasst werden und es zu einer falschen Pathologisierung kommen kann [1]. Folglich soll der DiCoDi vorgestellt werden, eine tabletbasierte kognitive Testbatterie für Menschen mit Schwerhörigkeit und Menschen ab 50 Jahren.

Ziele: Studienziele waren die Normierung und Validierung des DiCoDi sowie die Nennung von Cut-Offs und die Bestimmung der Test-Retest-Reliabilität.

Fragestellung: Korrelieren die DiCoDi-Subtests mit assoziierten Paper-&-Pencil-Tests (Validierung) und können nachfolgend Cut-Offs und die Test-Retest-Reliabilität bestimmt werden?

Methoden: 377 Personen nahmen an der Studie teil, 204 Kontrollpersonen (Frauen n=118 (57,8%), Alter M=67,67 Jahre (SD=12,2); Bildung M=13,53 Jahre (SD=3,1)) und 173 schwerhörige Personen (Frauen n=81 (46,8%), Alter M=72,86 Jahre (SD=8,7); Bildung M=14,10 Jahre (SD=2,4)). Der DiCoDi umfasst sieben Subtests und eine kognitiv-affektive Selbsteinschätzung. Alle Items werden visuell und in ausreichender Größe präsentiert. Die Durchführung dauert ca. 30 Minuten und erfolgt auf einem 10-Zoll-Tablet. Neben dem DiCoDi wurde eine umfassende neuropsychologische Testbatterie zur Validierung durchgeführt. Es erfolgte eine wiederholte Testung des DiCoDi im Mittel nach 6 Wochen.

Ergebnisse: Tabelle 1 zeigt die deskriptive Statistik und die Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests zum Gruppenvergleich. Hinsichtlich der konvergenten Validität waren die DiCoDi-Subtests mit den assoziierten Paper-&-Pencil-Tests signifikant positiv korreliert (Range: ,176-.604; $p < .001$). Bezüglich der divergenten Validität waren die DiCoDi-Subtests nicht signifikant mit Verfahren assoziiert, die andere Konstrukte erfassen ($p > .05$).

Basierend auf der deskriptiven Statistik der Kontrollgruppe und unter Berücksichtigung von Augenscheinvalidität wurden Cut-Off-Werte für die DiCoDi-Subtests formuliert (s. Tabelle 1).

DiCoDi-Subtests	Mittelwert und Median		p-Wert	Cut-Offs
	Kontrollgruppe	Personen mit Schwerhörigkeit		
Wortpaare merken (max. 30 Punkte)	21,44 (7,1) [23,00 (10,0)]	22,17 (5,8) [23,00 (8,0)]	,690	16 Punkte
Wortpaare merken verzögerter Abruf (max. 10 Punkte)	7,45 (2,8) [8,00 (4,0)]	7,90 (2,4) [9,00 (4,0)]	,307	6 Punkte
Zahlen und Buchstaben sortieren (max. 15 Punkte)	11,11 (4,6) [13,00 (8,0)]	9,45 (5,6) [11,50 (13,0)]	,072	7 Punkte
Kreishüpfen (max. 27 Punkte)	10,81 (6,4) [11,50 (9,0)]	10,91 (6,8) [14,00 (7,0)]	,913	9 Punkte
Farb-Figuren Test (max. 10 Punkte)	5,09 (2,2) [5,00 (4,0)]	4,54 (2,1) [5,0 (3,0)]	< ,019*	4 Punkte
TMT-A (≤ 300 Sek.)	40,78 (28,8) [32,46 (18,5)]	33,87 (15,9) [30,00 (15,0)]	,037*	50 Sek.
TMT- B (≤ 300 Sek.)	70,81 (49,1) [56,36 (37,0)]	66,95 (43,2) [53,00 (32,0)]	,349	95 Sek.
Aufmerksamkeit (max. 20 Punkte)	15,27 (5,1) [17,00 (6,0)]	15,47 (5,1) [17,00 (6,0)]	,732	11 Punkte
Zeitgefühl (≤ 150 Sek.)	54,73 (17,4) [55,50 (19,6)]	60,62 (20,2) [61,00 (22,5)]	,002*	35-70 Sek.

Tabelle 1. Deskriptive Statistik, Ergebnisse der Mann-Whitney-U-Tests und Cut-Off-Werte

Anmerkung: Mittelwert (Standardabweichung) [Median (Interquartilsabstand)]

*Signifikante p-Werte des Mann-Whitney-U-Tests

Hinsichtlich der Test-Retest-Reliabilität korrelierten alle DiCoDi-Subtests hochsignifikant (Range: ,343-.857, $p \leq .01$) zwischen erster und zweiter Testung, mit Ausnahme des DiCoDi-Subtests Aufmerksamkeit, der vermutlich von circadianen Rhythmen abhängig ist.

Schlussfolgerungen: Anhand von Streuung, Häufigkeitsverteilungen und Kriterien der Augenscheinvalidität wurden Cut-Offs definiert. Als Nächstes soll ein Summenwert anhand der Gewichtung der Untertests bestimmt werden. Die konvergente und divergente Validität sowie die Test-Retest-Reliabilität sind gut bis sehr gut.

Literatur:

1. Völter et al. (2020) *HNO* 68(3)

Entwicklung und Erprobung des Kölner Instruments zur Nonverbalen Erfassung Neuropsychiatrischer Syndrome (KINO-NPS): Ein grafisch basiertes Screeninginstrument für Patient:innen mit Morbus Parkinson

Sophie Simon¹, Juan Carlos Baldermann^{1,2}, Kathrin Böttcher¹, Sonja Meissner¹, 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, 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 treten häufig bei Patient:innen mit Morbus Parkinson auf und beeinflussen das Leben Betroffener bedeutsam [1]. Um diese Syndrome in ein spezifisches Behandlungskonzept einbinden zu können, müssen sie hinreichend erfasst werden. Das Screening der neuropsychiatrischen Syndrome ist weiterhin wichtig bei der Indikationsstellung und Verlaufsbeurteilung bei der Behandlung mittels einer Tiefen Hirnstimulation [2]. Dafür werden im klinischen Alltag meist sprachbasierte, teils missverständlich formulierte Fragebögen verwendet. Die Durchführung dieser ist oft zeitintensiv und kann für Patient:innen eine große Mehrbelastung darstellen. Ebenso ist das Ausfüllen der Fragebögen bei sprachlichen Barrieren oder kognitiven Einschränkungen häufig nicht oder nur mit Hilfe zu gewährleisten. Der Einfluss Dritter kann zudem zu Missverständnissen oder Antwortverzerrung führen.

Ziele: Das neu entwickelte 'Kölner Instrument zur Nonverbalen Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome' (KINO) wurde entwickelt zum Screening neuropsychiatrischer Syndrome bei Patient:innen mit Morbus Parkinson.

Fragestellung: Kann der neu entwickelte, grafisch basierte KINO-Fragebogen neuropsychiatrische Syndrome bei Patient:innen mit Morbus Parkinson ähnlich gut erfassen wie klinisch etablierte Fragebögen?

Methoden: Auf Grundlage einer ausführlichen Literaturrecherche und Berücksichtigung klinischer Erfahrung wurde der grafisch basierte KINO-Fragebogen mit insgesamt 31 Items entwickelt. Der Fragebogen umfasst die 7 Subskalen Depression, Angst, Apathie, Fatigue, Manie, Impulskontrollstörungen und Psychose. Abbildung 1 zeigt ein Beispielimitem. Die Items wurden mittels einer Itemanalyse charakterisiert. Reliabilitätsanalysen wurden mithilfe Cronbachs-Alpha durchgeführt. Zusätzlich wurde mittels einer Messwiederholung bei einer Subkohorte die Retest-Reliabilität überprüft. Spearman-Rangkorrelationen zwischen dem KINO-Fragebogen und klinisch etablierten Fragebögen wurden berechnet, um die konvergente Validität zu überprüfen. Folgende sprachlich basierte Fragebögen wurden abgefragt: Becks-Depression-Inventar (BDI-II), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders (QUIP-RS), Apathy Evaluation Scale (AES), Manie Selbstbeurteilungsskala (MSS), Fatigue Scale for Motor and Cognitive Function (FSMC) und das Prodromal Questionnaire 16 (PQ16).

Ergebnisse: Die Studie umfasste 65 Parkinsonpatient:innen (Frauen: n=23 (35,4%), Alter: $\bar{x}$ = 67,74 Jahre (8,38)) und 230 Kontrollen (Frauen: n = 152 (66,1%), Alter: $\bar{x}$ = 46,98 Jahre (21,08)). Die Itemanalyse zeigte, dass die meisten Items die Standardanforderungen an die Itemschwierigkeit und Trennschärfe erfüllten.

In der Parkinson- und Kontrollkohorte zeigte Cronbachs Alpha in den meisten Subskalen akzeptable bis exzellente interne Konsistenzen (alle $\alpha > .73$). In der Kontrollgruppe wies die Subskala Impulskontrollstörung ($\alpha = .69$) und in der Parkinsonkohorte die Subskalen Manie und Psychose (Manie $\alpha = .61$, Psychose $\alpha = .55$) niedrigere Werte auf.

Die konvergente Validität zwischen dem KINO-Fragebogen und den sprachbasierten Fragebögen zeigte in Gesamtkohorte starke signifikante Korrelationen in den Subskalen Angst, Depression, Fatigue (alle $|p| > .57$, $p < .01$) und moderate bis starke Korrelationen in den Subskalen Apathie, Impulskontrollstörung und Psychose (alle $|p| > .32$, $p < .01$). Die Subskala Manie zeigte eine schwache Korrelation zum zugehörigen sprachbasierten Fragebogen ($|p| = .21$, $p < .01$).

Körperliche Stress-Symptome



0

1

2

3

4



Befürchtungen



0

1

2

3

4



Rückzug



0

1

2

3

4



Vermeidung



0

1

2

3

4



Abbildung 1: Beispielitem der Subskala Angst.

Schlussfolgerungen: In dieser ersten Erprobungsstudie des KINO-NPS konnte gezeigt werden, dass der KINO-NPS als zeiteffizientes, valides Screening-Instrument die Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome bei Patient:innen mit Morbus Parkinson ermöglicht und somit eine Alternative zu den aktuell klinisch verwendeten, zeitkonsumierenden sprachbasierten Fragebögen darstellen könnte.

Literatur:

1. Bucur et al.(2023) Neuropsychology Review, 33(2), 307-346.
2. Martinez Martin et al (2011) Movement Disorders, 26 (3), 399 406

W-201

Impact of an online guided physical activity training on cognition and gut-brain axis interactions in older adults

Simon Schrenk¹, Stefan Brodoehl², Stefano Flor³, Christiane Frahm¹, Christian Gaser^{1,4}, Rami Abou Hamdan⁵, Marco Herbsleb^{5,6}, Christoph Kaleta³, Fabian Kattlun¹, Hans-Josef Müller⁵, Christian Puta^{5,7,8}, Monique Radscheidt¹, Adriana L. Ruiz-Rizzo¹, Tannaz Saraei¹, Thomas Steidten⁵, Otto Witte¹, Kathrin Finke^{1,7}

¹Jena University Hospital, Department of Neurology, Jena, Deutschland; ²Jena University Hospital, Jena, Deutschland;

³Christian-Albrechts-University zu Kiel, Institute of Experimental Medicine, Kiel, Deutschland; ⁴Jena University Hospital,

Department of Psychiatry and Psychotherapy, Jena, Deutschland; ⁵Friedrich-Schiller-University Jena, Department of Sports

Medicine and Health Promotion, Jena, Deutschland; ⁶Jena University Hospital, Department of Psychosomatic Medicine and

Psychotherapy, Jena, Deutschland; ⁷Jena University Hospital, Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena, Deutschland;

⁸Friedrich-Schiller-University Jena, Center for Interdisciplinary Prevention of Diseases Related to Professional Activities, Jena, Deutschland

Background: Physical exercise is suggested to enhance cognition in older individuals, however, evidence from randomized controlled trials (RCTs) is scarce.

Objectives: We thus carried out an RCT on 92 healthy older participants to evaluate the impact of an 8-week online-based physical activity intervention on cognitive functions as well as concomitant changes in brain structure and function, as well as gut microbiome composition.

Question: Does physical activity improve cognition, brain structure and function, and gut microbiome composition in healthy, older adults?

Methods: Participants were randomly assigned to 8 weeks of online interventions of either multicomponent physical activity focusing on aerobic but including coordination and balance exercises, or active control comprising relaxation and podcasts on aging topics. The primary outcome was the change in parameter visual processing speed C , derived from a psychophysical TVA-based whole report task. $VO_2\max$, various neuropsychological test scores, brain connectivity, and gut-microbiome composition were additionally assessed.

Results: Only the physical activity group improved their $VO_2\max$ following the intervention. However, when controlling for baseline scores and sex, no significant group differences were found for the $VO_2\max$ after the intervention. Similarly, although only the physical activity group showed enhanced visual processing speed C , there were no group differences after the intervention.

Controlling for baseline scores and sex, the two groups differed significantly in inhibition ability as well as visual memory after the intervention, favoring the physical activity group. Visual memory gain was furthermore related to $VO_2\max$ gain in the physical activity group.

Conclusions: We assume that the lack of $VO_2\max$ gain differences between groups was due to already above-average scores at baseline, limiting "room for improvement". Nevertheless, the study results imply that an increase in physical fitness leads to the enhancement of attentional, memory, and executive functions in the elderly. In the next step, these exercise-induced changes in cognition are to be linked to changes in brain structure and function as well as changes in gut microbiome composition.

W-203

Neuropsychologische Auffälligkeiten bei Patienten mit Multipler Sklerose in frühen Erkrankungsstadien

Franz Felix Konen¹, Sophie Kirchhoff¹, Konstantin F. Jendretzky¹, Philipp Schwenkenbecher¹, Kurt-Wolfram Sühs, Mike P. Wattjes², Bruno Kopp³, Thomas Skripuletz¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Deutschland; ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Hannover, Deutschland; ³Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Klinische Neuropsychologie, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die hauptsächlich junge Erwachsene betrifft und im Verlauf der Erkrankung zu bleibender Behinderung führen kann. Durch das Auftreten disseminierter Entzündungsherde ist prinzipiell jede fokalneurologische Symptomatik denkbar. Hierzu zählen auch neuropsychiatrische Auffälligkeiten und neuropsychologische Defizite. Während neuropsychiatrische Symptome eher zur Diagnosestellung komorbider affektiver oder psychotischer Erkrankungen führen, umfassen die neuropsychologischen Defizite von MS Patienten Störungen von Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis.

Ziele: Untersuchung der Prävalenz und der Ausprägung neuropsychologischer Defizite bei Patienten mit MS in frühen Erkrankungsstadien.

Fragestellung: Liegen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung neuropsychologische Defizite bei Patienten mit MS vor? Wie hoch ist der Prävalenz, wie stark deren Ausprägung und welche Domänen sind betroffen?

Methoden: In einer monozentrischen, prospektiven Studie werden Patienten mit MS mit dem ersten klinisch apparenten Schubereignis zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eingeschlossen. Neben den routinemäßig durchgeführten Untersuchungen im Rahmen der Diagnosestellung erfolgt auch eine neuropsychologische Testung. Hier werden der VLMT (Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest), WMS-R (Wechsler Memory Scale Revised), M-WCST (Modified Wisconsin Card Sorting Test) und TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung) mit den Patienten durchgeführt. Zur Abgrenzung von möglichen Symptomen einer depressiven Störung erfolgt weiterhin die Durchführung des BDI (Beck's Depressions Inventar) Fast Screens.

Ergebnisse: Im Rahmen der prospektiven Studie wird fortlaufend weiter rekrutiert. Es erfolgte eine Zwischenauswertung der bislang eingeschlossenen Patienten. Zum aktuellen Zeitpunkt wurden 40 Patienten mit MS zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eingeschlossen. Hiervon waren 55% Frauen, das mittlere Alter bei Untersuchung lag bei 33 Jahren. Die Datenanalyse hat begonnen und wir freuen uns, die Ergebnisse auf dem Kongress präsentieren zu können.

Schlussfolgerungen: Die Datenanalyse hat begonnen und wir freuen uns, die Ergebnisse auf dem Kongress präsentieren zu können.

Psychosoziale Anpassung bei Multipler Sklerose: Die Rolle von Fatigue, Depressivität, Ängstlichkeit und Lebensqualität

Luisa Balz¹, Dorothee Lulé¹, Ingo Uttner¹, Daniela Taranu¹, Ioannis Vardakas¹, Tanja Fangerau¹, Deborah Katharina Erhart¹, Makkule Senel¹, Hayrettin Tumani¹

¹Universität Ulm, Klinik für Neurologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Die Diagnose der Multiplen Sklerose stellt eine starke psychosoziale Belastung für daran Erkrankte und ihre Familien dar. Neben zunehmenden körperlichen und kognitiven Einschränkungen sowie der häufig auftretenden Fatigue entwickeln viele Patienten auch Depressionen und Angststörungen, die die Lebensqualität zusätzlich reduzieren können. Die psychosoziale Anpassung (PSA) beschreibt die Fähigkeit, sich auf die verschiedenen Veränderungen im Verlauf der Erkrankung einzustellen, jedoch ist bisher wenig über die Interaktion der verschiedenen Faktoren bekannt, die die PSA bei der MS bestimmen.

Ziele: Das Ziel der Studie bestand darin, signifikante Faktoren und Prädiktoren zu identifizieren, die die PSA bei Patienten mit MS beschreiben. Dafür wurden Depressivität, Ängstlichkeit und subjektive Lebensqualität sowie kognitive und motorische Fatigue als Faktoren und der körperliche Status als möglicher Prädiktor der PSA untersucht.

Methoden: N = 52 MS-Patienten (n = 29 weiblich; Alter $M = 45.98 \pm 12.85$; EDSS $M = 2.97 \pm 1.81$; Zeit seit Diagnose in Jahren $M = 10.36 \pm 9.69$) der Klinik für Neurologie am Universitätsklinikum Ulm wurden untersucht. Als mögliche Faktoren der PSA wurden kognitive und motorische Fatigue (FSMC), Depressivität und Ängstlichkeit (HADS) und subjektive Lebensqualität (ACSA) sowie als möglicher Prädiktor der körperliche Status (EDSS) gemessen.

Es wurde eine konfirmatorische Faktorenanalyse (CFA) durchgeführt, um signifikante Faktoren zur Beschreibung der PSA zu identifizieren. Multiple Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um die körperliche Funktion als möglichen Prädiktor der PSA zu ermitteln.

Ergebnisse: Motorische ($\lambda = -.92, p < .001$) und kognitive ($\lambda = -.85, p < .001$) Fatigue, Depressivität ($\lambda = -.65, p < .001$), subjektive Lebensqualität ($\lambda = .52, p < .001$) und Ängstlichkeit ($\lambda = -.43, p = .008$) konnten als signifikante Faktoren zur Beschreibung der PSA bei Patienten mit MS ermittelt werden. Motorische und kognitive Fatigue waren dabei die Indikatoren, die die PSA am stärksten beschrieben. Eine bessere PSA bei MS war mit geringerer kognitiver und motorischer Fatigue, weniger Ängstlichkeit und Depressivität sowie höherer subjektiver Lebensqualität verbunden.

Der körperliche Status war ein signifikanter Prädiktor für Depression ($p = .001$) und erklärte 21.4% der Varianz sowie für motorische Fatigue ($p = .024$) mit 9.6% erklärter Varianz, jedoch nicht für subjektive Lebensqualität, Ängstlichkeit und kognitive Fatigue ($p > .05$).

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie gibt Hinweise darauf, dass die Fatigue als stärkster Faktor zur Beschreibung der PSA maßgeblich bestimmt, wie gut sich die Betroffenen auf psychosozialer Ebene an die Erkrankung anpassen. Motorische Fatigue war dabei ebenso wie die Depressivität eng mit dem körperlichen Status der Patienten assoziiert, wohingegen sich Ängstlichkeit, subjektive Lebensqualität und kognitive Fatigue weitgehend unabhängig von diesem in ihrer Ausprägung zeigten, was unbedingt im Rahmen von therapeutischen Ansätzen zur Krankheitsbewältigung bei der MS bedacht werden muss.

W-385

Erhöhung der Sensitivität und Spezifität des ROCFT durch eine Erweiterung des Scoring Systems?

Helene Wöckinger¹, Josef Kessler^{2,3}, Stefanie T. Jost², Ronja Faßbender², Isabell Ballasch^{2,4}

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ²Klinik und Poliklinik für Neurologie, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ³Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Köln, Deutschland; ⁴Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: Gegenwärtig stehen unterschiedliche Auswertverfahren für den ROCFT, einem Paper&Pencil-Verfahren zur Erfassung der visuokonstruktiven Leistungen und des figuralen Langzeitgedächtnisses, zur Verfügung [1]. Standardmäßig werden bei vollständig korrekter Reproduktion 36 Punkte vergeben. Trotz weitreichender Akzeptanz und Nutzung dieses Scoring-Systems, wird die in den Reproduktionen enthaltene Information längst nicht ausgeschöpft [2]. Eine Erweiterung des gängigen 18-Item Scoring-Systems durch wiederkehrende Fehlertypen und qualitative Mängel, könnte die neuropsychologische Diagnostik in der Domäne 'Visuokonstruktion' erweitern bzw. ergänzen.

Ziele: Die vorliegende Studie hat sich zum Ziel gesetzt, eine ergänzende Klassifikation zum bestehenden Bewertungssystem des ROCFT zu erarbeiten, um zu versuchen dessen Sensitivität und Spezifität zu erhöhen.

Fragestellung: Gibt es zusätzliche Items, die die Kontrollpersonen und Patient*innen mit kognitiven Defiziten unterscheiden können?

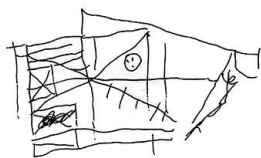
Methoden: Retrospektiv wurden Testprotokolle, die im Rahmen der neuropsychologischen Diagnostik am Universitätsklinikum Köln durchgeführt wurden, analysiert. N=202 Fälle wurden einbezogen (Alter: x=64.98 (15.52)). Die Stichprobe teilt sich in n=95 Kontrollpersonen (KG; Alter: x=61.08 (13.21)), n=60 Personen mit „mild cognitive impairments“ (MCI; Alter: x=69.52 (13.65)), sowie n=47 Patient*innen mit Demenzverdacht (DV; Alter: x=67.07 (19.87)). Strukturelle, grafische und räumliche Defizite (Position, Größe, Kontinuität, Erkennbarkeit der Grundelemente; (Abb.1 a-c), die beim Kopieren der ROC-Figur (Abb.2) auftraten, wurden dokumentiert, mit den Ergebnissen des Standard-Screeningverfahren DemTect verglichen und ins Scoring-System aufgenommen. Die Kategorien wurden mit '0' und '1' bewertet, mit Ausnahme von „Größe“, für das eine Bewertungsspanne von 0-2 verwendet wurde. Anschließend wurde geprüft, ob durch die Erweiterung ein Gewinn an Spezifität und Sensitivität erreicht wurde.

Ergebnisse: Der Kruskal-Wallis-Test ergab signifikante Gruppenunterschiede in den Standard ROCFT-Scores ($\chi^2(2) = 53.423$, $p < .001$), wobei post-hoc Tests lediglich Unterschiede zwischen KG und DV ($z = -6.638$, $p < .001$), sowie KG und MCI ($z = -5.230$, $p < .001$) zeigten. Eine Chi-Quadrat-Analyse ergab signifikante Gruppenunterschiede zwischen KG und DV in Position ($\chi^2(2) = 17.162$, $p < .001$), Kontinuität ($\chi^2(2) = 14.609$, $p < .001$) und Erkennbarkeit der Grundelemente ($\chi^2(2) = 29.939$, $p < .001$), der Welch Test ergab Größenunterschiede zwischen KG und DV ($F(2, 97.732) = 4.341$, $p = .016$; Games-Howell: $p = .025$). Die Ergebnisse zeigen, dass Patient*innen mit DV die ROC-Figur tendenziell kleiner und dezentraler kopieren, die Figuren weisen zudem stärkere Fragmentierungen bei weniger erkennbaren Grundelementen auf. Das ursprüngliche Scoring-System des Copy-Durchganges erreichte eine Sensitivität von 61.7% und eine Spezifität von 72.3%. Das erweiterte System wies eine Sensitivität von 56.5% bei einer Spezifität von 79.9% auf.

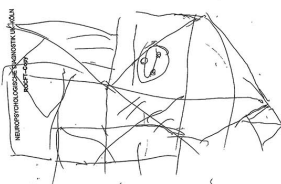
Schlussfolgerungen: Trotz Erweiterung des Auswertschemas, ergeben sich nur minimale Änderungen in Sensitivität und Spezifität. Damit dient die vorliegende Studie als Replikation des bewährten 18-Item Scoring-Systems. Die ROCF-Analyse gibt allerdings Hinweise auf Abweichungen, die ergänzend als Informationsquelle herangezogen werden können: So scheinen die analysierten Fehlerarten geeignet, um visuokonstruktive Defizite genauer beschreiben zu können.

Literatur:

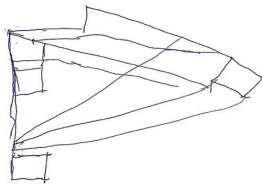
1. Zhang et al. (2021), Front Neurol, 31(12).
2. Salvadori et al. (2019), Arch Clin Neuropsychol, 34(1).



a.
Abb. 1 a-c: Fehlertypen.



b.



c.

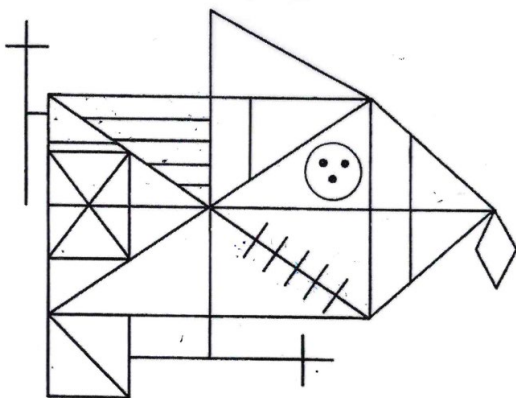


Abb. 2: Vorlage.

W-393

SAM - Ein computergestütztes Verfahren zur Validierung von Simulation im Kontext von Begutachtung

Jasmin Zoll¹, on behalf of Neuropsychologie, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, Isabell Ballasch², on behalf of Neuropsychologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland, Anja Ophey³, Stefanie T. Jost⁴, Elke Kalbe², Josef Kessler⁵, on behalf of Neuropsychologie, Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland
¹Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Medizinische Psychologie, Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Köln, Deutschland; ²Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Deutschland, Köln, Deutschland; ³Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ⁴Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland; ⁵Medizinische Psychologie | Neuropsychologie und Gender Studies & Centrum für Neuropsychologische Diagnostik und Intervention (CeNDI), Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Universität zu Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie der Uniklinik Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: Um persönliche Vorteile zu erhalten, manipulieren manche Proband*innen Einschränkungen und Testergebnisse zu ihren Gunsten. Im deutschsprachigen Raum zeigen 27,5- 34,3% der Gutachten auffällige Testergebnisse^[1]. Viele diesbezügliche Testverfahren sind zu transparent und die Richtung der Ergebnisse kann gelenkt werden. Darum wurde der SAM, Akronym für Simulation, Aggravation und Malingering, auf der Basis von Reaktionszeiten und Priming als zentrale Antwortvariablen entwickelt.

Ziele: Die vorliegende Studie präsentiert die SAM-Daten.

Fragestellung: Sind Testleistung, Antwortverhalten sowie die Reaktionszeit im SAM als Indikatoren für die Detektion invalider Leistung geeignet?

Methoden: Der SAM (Hogrefe, in Vorbereitung) ist ein computergestützter Test zur Erfassung von Simulation, Aggravation und Malingering. Er ist ein Force-Choice Test, der auf zwei Prinzipien basiert: dem Priming-Effekt und der Reaktionszeitmessung. Der Test besteht aus zwei Phasen. In der Darbietungsphase werden 60 schwarz-weiße Zeichnungen von Gegenständen auf einem Monitor präsentiert. In der Wiedererkennungsphase werden 60 Bilder fragmentiert gezeigt, wovon 30 bekannt und 30 neu sind (s. Abbildung 1).

Die Testperson muss entscheiden, ob sie eine vollständige Version des Bilds bereits gesehen hat oder nicht. Antwortmuster und Reaktionszeiten werden erfasst.

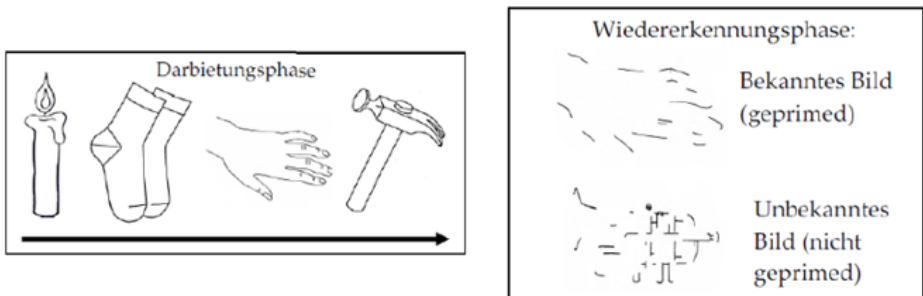


Abbildung 1: Items
Abstracts

Aus einem Pool von 638 Personen wurden nach Matching von Alter und Bildung 170 Datensätze ausgewertet. Davon waren 39 neurologische Patient*innen mit kognitiven Einschränkungen (Alter: $\bar{x}$ =64,21 (SD =15,35); n (Frauen)=18(46,2%)) und 131 gesund. Davon wurden 86 (Alter: $\bar{x}$ =63,81 (SD =9,53); n (Frauen)=54(62,8%), n (divers)=2(2,3%)) instruiert, ihr Bestes zu geben, 45 (Alter: $\bar{x}$ =64,22 (SD =7,70); n (Frauen)=19(42,2%), n (divers)=2(4,4%)) sollten nach vorgegebener Instruktion simulieren. Die finale Auswertung steht noch aus.

Neben dem SAM wurde eine umfassende neuropsychologische Testbatterie durchgeführt, die weitere Simulationsdetektionstests beinhaltet. Proband*innen aus der Gruppe der Simulant*innen wurden angewiesen, in allen Tests zu simulieren außer denen, die die Vergleichbarkeit zwischen Kontroll- und Simulationsgruppe überprüften.

Ergebnisse: Tabelle 1 bietet eine Übersicht über deskriptive Gruppenvergleiche.

	Kontrollgruppe (A; n =86)	Simulant*innen (B; n =45)	Patient*innen (C; n =39)	Asymptotische Sig. (Kruskal-Wallis-Test)
DemTect [≤ 18]	15,24 (2,63)	15,13 (2,9)	12,64 (3,82)	$p<,001$ $C<A^{***}$
TMT-A [s]	32,72 (16,08)	31,8 (30,34)	50 (42,58)	$p=,001$ $A<C^{**}, B<C^*$
SAM				
Korrekte_Antworten [≤ 30]	34,63 (7,57)	33,58 (5,23)	31,41 (6,64)	$p=,046$ $C<A^*$
Reaktionszeit [s]	2,6 (0,64)	2,4 (0,73)	2,99 (0,64)	$p<,001$ $A<C^{**}, B<C^{***}$
Reaktionszeit_SD [s]	1,08 (0,35)	0,96 (0,35)	1,06 (0,29)	$p=,144$
Reaktionszeit bekannte_Items_[s]	2,4 (0,6)	2,27 (0,71)	2,87 (0,6)	$p<,001$ $A<C^{***}, B<C^{***}$
Reaktionszeit neue_Items_[s]	2,8 (0,72)	2,55 (0,8)	3,12 (0,71)	$p=,002$ $A<C^*, B<C^{***}$
Antworttendenz	0,046 (0,42)	0,21 (0,40)	0,37 (0,60)	$p=,002$ $A<B^*, A<C^{***}$
Gesamtbearbeitungszeit [s]	466,3 (81,04)	431,65 (86,66)	526,98 (88,84)	$p<,001$ $A<C^{***}, B<A^*, B<C^{***}$

Tabelle 1: Deskriptive Werte

Schlussfolgerungen: Unterschiede in der Reaktionszeit sind nicht zwischen allen Gruppen signifikant, aber als zusätzlicher Indikator geeignet. Die Anzahl korrekter Antworten, Antwortverhalten und die Gesamtbearbeitungszeit stellen gute Indikatoren für die Bestimmung invalider Leistung dar.

Literatur:

1. Plohmman et al. (2017) Zeitschrift für Neuropsychologie 2

W-401

Mechanisms of Neuromuscular Fatigue in Long COVID Patients: A Multidimensional Analysis

Christof Peter Zijaja¹, Susanne Young^{2,3}, Jan Sedlacik⁴, Thomas Lindner⁵, Michael Stark⁶

¹Institut Prof. Stark, UKE, Diagnostik und Intervention, Hamburg, Deutschland; ²Stellenbosch University, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine and Health Sciences, South African PTSD Research Program of Excellence, Stellenbosch, South Africa; ³Neurocare Consultancy, Santpoort Zuid, Netherlands; ⁴King's College London, School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, Biomedical Engineering Department and Centre for the Developing Brain, London, United Kingdom; ⁵UKE, Department of Neuroradiology, Hamburg, Deutschland; ⁶Prof Stark Institute of Stress and Fatigue Diagnostic, Research, and Intervention, Hamburg, Deutschland

Background: The exploration of neuromuscular fatigue mechanisms in Long COVID (LC) patients and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) is imperative due to potential virus- or immune-mediated disruptions leading to complex multisystemic post-viral syndromes. These syndromes manifest with a diverse array of symptoms, necessitating a comprehensive investigation.

Methods: In this explorative research, we probed the relationships between the autonomic nervous system, blood pressure and peripheral muscle functioning. Utilizing advanced techniques such as Fractional Anisotropy (FA) brain scans, heart rate variability (HRV) assessments, skeletal muscle micro vibration (MV) measurements, and electromyographic (EMG) recordings, we enrolled thirty participants.

The cohort comprised 20 ME/CFS patients, 10 LC patients, and 10 healthy controls. Diagnostic criteria included clinical assessments, self-report measures, Canadian Consensus Criteria for CFS, and ICD-10 coding, ensuring a robust participant classification.

Results: The patient group exhibited distinct physiological markers, including low skeletal muscle resting tremors, elevated heart rates, diminished HRV, and heightened blood pressure. Notably, a significant increase in axial diffusivity across 14 brain network areas was observed in the patient group compared to controls. Specifically, the right cerebellum showed a remarkable 38% increase in axial diffusivity.

Furthermore, a low intracellular ATP value was identified in the patient group.

Conclusions: Interpreting the findings, we attribute the observed symptoms to an overload of feedback mechanisms in the brain. This may elucidate the muscular, autonomic nervous system (ANS), and cardiovascular symptoms observed in ME/CFS and LC patients.

The identification of these mechanisms opens avenues for potential solutions and therapeutic interventions.

Further research and clinical exploration are warranted to validate and expand upon these preliminary findings.

Post-COVID-Syndrom mit Beeinträchtigung des verbalen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses assoziiert

Jeyanthan Charles James¹, Hannah Schulze¹, Nadine Siems¹, Christian Pohn¹, Daniel Quast², Nadine Trampe¹, Ralf Gold¹, Simon Faissner¹

¹Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum: St. Josef-Hospital Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland;

²Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum: St. Josef-Hospital Bochum, Medizinische Klinik 1- Innere Medizin, Bochum, Deutschland

Hintergrund und Zielsetzung: In Folge einer COVID-Infektion entwickelt ein erheblicher Teil der Betroffenen ein Post-COVID-Syndrom (PCS) mit Fatigue, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen als führende Symptome. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgte eine ausführliche neuropsychologische Testung von PCS-PatientInnen im Vergleich zu PatientInnen ohne Folgeerscheinungen nach COVID-19 (Non-PCS) und gesunden Kontrollpersonen (HC), um die häufigsten kognitiven Defizite zu entschlüsseln.

Methoden: Es wurden n=60 PCS- PatientInnen, n=15 Non-PCS- PatientInnen und n=15 gesunde Kontrollpersonen eingeschlossen. Zunächst wurden grundlegende sozioökonomische Daten und subjektive Beschwerden erfasst. Anschließend wurde eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie durchgeführt, die u. a. Bewertungen der allgemeinen Orientierung, der motorischen und kognitiven Erschöpfung (Fatigue), Screening von depressiven und Angstsymptomen, der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit, der Konzentration, der visuomotorischen Verarbeitungsgeschwindigkeit, der Aufmerksamkeit, des verbalen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses, der kognitiven Flexibilität, der semantischen und phonematischen Wortflüssigkeit sowie der verbalen und visuellen Gedächtnisfunktionen umfasste.

Ergebnisse: PCS-PatientInnen wiesen im Vergleich zu Non-PCS- und HC-PatientInnen mehr Beschwerden mit signifikant höheren Werten im Fatigue-Fragebogen sowie im Screening für depressive und Angstsymptome auf. Zudem detektierte ein vorangehendes kognitives Screening eine allgemein geringere kognitive Leistungsfähigkeit der PCS-Patienten im Vergleich zu HC. Eine tiefergehende neuropsychologische Testung zeigte Beeinträchtigungen der kognitiven Flexibilität als exekutive Unterfunktion (PCS vs. HC $p=0,0250$), des verbalen Kurzzeitgedächtnisses, des Arbeitsgedächtnisses (PCS vs. Non-PCS $p=0,0025$) und der allgemeinen Reaktivität (verlängerte Reaktionszeit) (PCS vs. HC $p=0,0044$).

Schlussfolgerung: Das subjektive Beschwerdebild von PCS-PatientInnen einschließlich Fatigue, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen spiegelt sich in der beeinträchtigten Leistung der kognitiven Bereiche Konzentration und Arbeitsgedächtnis wider. Die vorliegenden Ergebnisse sollten bei der Optimierung von Diagnose- und Behandlungsalgorithmen sowie für PCS-Therapie- und Rehabilitationsprogramme berücksichtigt werden.

W-491

Kognitive Kommunikationsstörungen (Cognitive Communication Disorders) im Verlauf - eine Herausforderung für die interdisziplinäre Zusammenarbeit

Ilona Rubi-Fessen^{1,2}, Prisca Stenneken¹, Kathrin Gerbershagen²

¹Universität zu Köln, Humanwissenschaftliche Fakultät, Lehrstuhl für Pädagogik und Therapie bei Sprach- und Sprechstörungen, Köln, Deutschland; ²Neurologische Rehabilitationsklinik RehaNova Köln gGmbH, Köln, Deutschland

Hintergrund: Kognitive Kommunikationsstörungen (Cognitive Communication Disorders, CCDs) sind Störungen pragmatisch-kommunikativer Fähigkeiten aufgrund nichtsprachlicher kognitiver Beeinträchtigungen, wie z. B. der Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen oder der sozialen Kognition. CCDs entwickeln sich häufig im Rehabilitationsverlauf aus schweren Bewusstseinsstörungen z. B. nach Schädel-Hirntrauma. Obwohl unabhängig vom Schweregrad eine interdisziplinäre Behandlung - mit unterschiedlichen Schwerpunkten der Behandler Teams im Verlauf - zielführend ist (Thoma et al., 2023), werden schwere CCDs in der Frührehabilitation aufgrund vorherrschender motorisch-funktioneller Einschränkungen und weiterer kognitiver Einbußen häufig nicht erkannt.

Auch die internationale INCOG-Guideline (Togher et al., 2023) fokussiert auf die Diagnostik und Therapie mittelgradiger bis leichter Störungen. Deutschsprachige Leitlinien zur Behandlung von CCDs existieren bisher nicht.

Ziele: Durch den Beitrag soll das Bewusstsein für die Notwendigkeit und Variabilität der interdisziplinären Behandlung von CCDs im gesamten Rehabilitationsverlauf sowie für das Fehlen expliziter Handlungsempfehlungen geweckt werden.

Methoden: In unserer Fallstudie berichten wir – mit Fokus auf pragmatisch-kommunikativen Maßnahmen - über die durchweg interdisziplinäre Behandlung einer Patientin mit initial schwerer Bewusstseinsstörung, den Verlauf der Diagnostik und Behandlung der CCD vom frührehabilitativen Setting bis zum teilstationären Kontext.

Patientin: 25-jährige Patientin nach Sturzereignis mit schwerem Schädelhirntrauma (CGS 5), rechtsseitigem Subduralhämatom, Kalottenfraktur sowie Kontusionsblutung. Zum Aufnahmezeitpunkt war die Patientin tracheotomiert und vigilanzgemindert. Es bestand eine Dysphagie sowie eine Tetraplegie ohne Willküraktivität oder Befolgen von Aufträgen.

Rehabilitationsverlauf/Ergebnisse:

Intensivstation: Die Behandlung erfolgte durch das interdisziplinäre Team der neurologischen Frührehabilitation aus Arzt- und Pflegepersonal, Physiotherapie, Ergotherapie, Neuropsychologie und Sprachtherapie. Der Schwerpunkt der Sprachtherapie lag auf der Dysphagie mit Dekanülierung sowie auf der Etablierung eines Kommunikationscodes. Die Einbindung anderer Fachdisziplinen in das Kommunikationskonzept erfolgte im Rahmen täglicher Visiten und wöchentlicher Patientenkonferenzen.

(Früh-)rehabilitation: In der weiterführenden sprachtherapeutischen Behandlung gelang die Oralisierung sowie Evozierung erster verbaler Äußerungen und das Befolgen einfacher Aufträge in Alltagssituationen. Als erste spezifische Anzeichen einer CCD zeigte sich unangemessenes Weinen oder Lachen bei Ansprache. Die Therapie erfolgte in verstärkter Einbindung der Neuropsychologie aufgrund massiver Einschränkungen bezüglich Impulskontrolle, Aufmerksamkeit und Störungsbewusstsein. Als interdisziplinäres Stationsziel wurde die Reduktion des pathologischen Weinens, Verbesserung der verbalen Selbstwirksamkeit und eine Verbalisierung mit angemessenem Bedürfnisaufschub formuliert.

Im weiteren Rehabilitationsverlauf erfolgte bei sprachsystematisch unauffälliger Spontansprache eine sprachtherapeutische Testung mit Ausschluss einer Aphasie und Diagnosestellung einer CCD u. a. durch das Testverfahren MAKRO (Büttner, 2018) mit Einschränkungen in der kohärenten Gestaltung von Gesprächsbeiträgen, sprachlichem Perspektivwechsel und sozialem Gesprächsverhalten. Die Therapieplanung erfolgte weiterhin in Kooperation mit der Neuropsychologie. Neben Aspekten der Krankheitsverarbeitung, des Störungsbewusstseins sowie der Beratung der Familie rückte die Erarbeitung einer strukturierten Arbeitsweise mit selbstständiger Fehlerkorrektur im Rahmen einfacher (verbaler) Planungsaufgaben in den Fokus.

Teilstationäre Rehabilitation: Nach Entlassung ins häusliche Umfeld Fortführung der Inhalte auf komplexer Ebene vorwiegend in der Neuropsychologie: Verbesserung der Analyse von Problemsituationen, Entwicklung und Priorisierung

von Lösungsmöglichkeiten im Alltag sowie Einbindung berufsbezogener Inhalte. Derzeit lebt die Patientin in einer eigenen Wohnung im Elternhaus und bewältigt den Alltag mit wenig Hilfe. In der verbalen und schriftlichen Alltagskommunikation zeigen sich keine Auffälligkeiten. Eine berufliche Reintegration wird angestrebt.

Schlussfolgerungen: Wir konnten zeigen, dass die Patientin bezüglich ihrer pragmatisch-kommunikativen Fähigkeiten von einem dem Verlauf angepassten interdisziplinären Therapiekonzept profitieren konnte. Solche Konzepte sind aufgrund des Fehlens deutschsprachiger Leitlinien für CCDs nur exemplarisch beschrieben.

W-496

Kölner Instrument zur Nonverbalen Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome (KINO): Anwendung und Validierung eines nonverbalen Screeningsfragebogens zur Erfassung neuropsychiatrischer Syndrome bei einer türkischsprachigen Kohorte

Esra Kara¹, Gülsüm Acikgöz¹, Ümran Sema Seven², Dilber Nalbant¹, Ronja Faßbender¹, Stefanie T. Jost¹, Josef Kessler^{1,2}, Özgür A. Onur¹

¹Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Köln, Deutschland; ²Uniklinik Köln, Medizinische Psychologie - Neuropsychologie & Gender Studies, Köln, Deutschland

Hintergrund: Neuropsychiatrische Syndrome wie z. B. Depression, Angst und Apathie treten sehr häufig im Rahmen neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen auf und haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität. Die Erfassung dieser Symptomenkomplexe erfolgt vorrangig mittels sprachbasierter, zeitaufwändiger Fragebögen und ist damit bei Personen mit erworbenen Sprachstörungen, kognitiven Einschränkungen sowie bei unzureichenden Deutschkenntnissen nur erschwert durchführbar. Zur zuverlässigen Erhebung der Symptome u. a. bei Menschen mit Migrationsgeschichte sind neue Testverfahren notwendig.

Ziele: Anwendung und Validierung eines neu entwickelten Screening-Fragebogens zur möglichst sprachfreien Erfassung von neuropsychiatrischen Syndromen in einer nicht-deutschsprachigen Kohorte

Fragestellung: Kann das bildbasierte Screeninginstrument KINO neuropsychiatrische Symptome in einer gesunden türkischsprachigen Kontrollgruppe ähnlich gut erfassen wie türkische sprachbasierte Fragebögen?

Methoden: Der bildbasierte Fragebogen wurde in Zusammenarbeit von Neuropsycholog:innen, Psychiater:innen, Neurolinguist:innen und einer Grafikerin entwickelt und beinhaltet 31 Items zu den Symptomenkomplexen Depression, Angst, Apathie, Fatigue, Manie, Impulskontrollstörungen und Psychose.

102 gesunde, türkischsprachige Kontrollpersonen absolvierten nach Ausschluss von kognitiven Defiziten das KINO sowie die türkischsprachigen validierten Versionen des Beck-Depressions-Inventar, der Subskala Angst aus der Hospital Anxiety and Depression Scale, der Self-Regulatory Fatigue Scale, des Barrat-Impulsiveness Scale 11, des Apathy Evaluation Scale, der DSM 5 Mania Scale sowie dem Brief Clinical Assessment Scale für Schizophrenia.

Nachfolgend wurde die Durchführ- und Realisierbarkeit des KINO anhand eines Feasibility-Fragebogen bewertet. Zur Überprüfung der Reliabilität wurden die internen Konsistenzen (Cronbach's Alpha) für die verschiedenen Subskalen sowie zur Beurteilung der Validität die Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman berechnet.

Ergebnisse: Es erfolgte die erstmalige erfolgreiche Anwendung und Validierung der türkischen Version des KINO in einer in Deutschland ansässigen türkischsprachigen Probandengruppe. In der Reliabilitätsanalyse erwies sich das KINO im Hinblick auf die Subskalen Depression, Angst, Fatigue, Manie, Psychose und Apathie als ein zuverlässiges Messinstrument mit akzeptablen bis sehr guten Werten ($\alpha = .65$; $\alpha = .67$; $\alpha = .65$; $\alpha = .62$, $\alpha = .77$; $\alpha = .88$), alleinig die Subskala Impulskontrollstörungen sollte überarbeitet werden ($\alpha = .54$).

Zudem zeigten sich signifikante Korrelationen mit den entsprechenden türkischen sprachbasierten Validierungsinstrumenten.

Depresyon

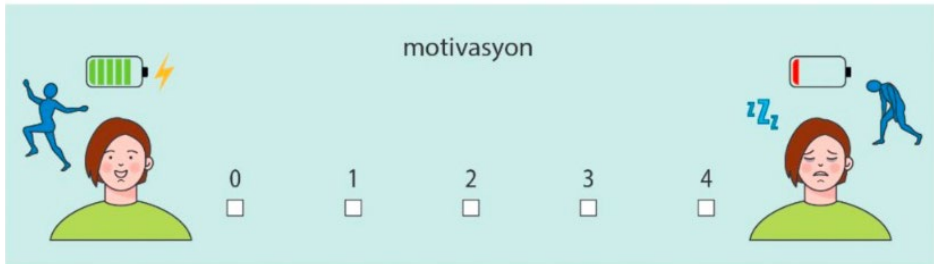


Abb. 1: Beispiel-Item Motivation zur Erfassung des neuropsychiatrischen Syndroms Depression

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse legen nahe, dass das KINO als zeiteffizientes, reliables, valides und kulturfares Screening-Instrument für neuropsychiatrische Syndrome bei Personen mit einer anderen Muttersprache als Deutsch genutzt werden kann. Aktuell erfolgt die weitere Anwendung und Weiterentwicklung des KINO an einer Kohorte türkischsprachiger Patient:innen mit neurologischen sowie psychiatrischen Erkrankungen.

W-581

Langfristige Persistenz neurokognitiver Beeinträchtigungen bei Patient:innen mit Post-COVID-19-Syndrom

Valeska Kozik¹, Philipp Reuken², Katrin Katzer², Zoe Stallmach², Isabelle Utech¹, Nele Demeyere³, Florian Rakers¹, Matthias Schwab¹, Andreas Stallmach^{2,4}, Kathrin Finke^{1,5}

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ²Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektionskrankheiten), Jena, Deutschland; ³University of Oxford, Department of Clinical Neurosciences, Oxford, United Kingdom; ⁴Universitätsklinikum Jena, Center for Sepsis Control and Care (CSCC), Jena, Deutschland; ⁵Ludwig-Maximilians-Universität München, Fakultät für Psychologie, München, Deutschland

Hintergrund: Querschnittstudien zu kognitiven Symptomen beim Post-COVID-19-Syndrom (PCS) deuten auf Defizite vor allem im Bereich Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen hin. Erste Erkenntnisse legen nahe, dass diese Defizite über die Zeit bestehen bleiben könnten. Längsschnittuntersuchungen sind wichtig, um diese Beeinträchtigungen zu überwachen und Einblicke in ihren Verlauf zu gewinnen, was für die Entwicklung wirksamer klinischer Behandlungsstrategien unerlässlich ist.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, den Verlauf neurokognitiver Beeinträchtigungen bei Patient:innen mit PCS zu untersuchen, um Veränderungen im Profil der Defizite zu identifizieren und die Erholung oder den potentiellen Abbau kognitiver Leistungsfähigkeit zu bewerten.

Fragestellung: Wie gestaltet sich der Verlauf neurokognitiver Beeinträchtigungen bei Patient:innen mit Post-COVID-19-Syndrom über die Zeit?

Methoden: Die kognitive Leistungsfähigkeit von 81 Patient:innen mit PCS, welche sich in der Post-COVID-19-Klinik am Universitätsklinikum Jena vorstellten, wurde nach einem medianen Intervall von 5,4 Monaten (Q1 = 4,3; Q3 = 6,6) mit einem tablet-basierten Testverfahren erneut untersucht. Die statistische Analyse der Veränderung über die Zeit schließt Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests und gepaarte Yuen-t-Tests ein.

Ergebnisse: In allen untersuchten kognitiven Domänen blieben die kognitiven Defizite über die Zeit stabil. Wir beobachteten einen nicht signifikanten positiven Trend im Bereich des verzögerten Gedächtnisabrufs ($p > .05$). Selbstberichtete Depression ($p < .01$) und Fatigue ($p = .041$) zeigten Verbesserungen.

Schlussfolgerungen: Diese Ergebnisse demonstrieren ein stabiles Profil neurokognitiver Defizite bei Patient:innen mit PCS, mit anhaltenden Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses und der Exekutivfunktionen. Im Selbstbericht geben die Patient:innen allerdings niedrigere Symptombelastung durch depressive und Fatiguesymptome an, was darauf hindeutet, dass kein direkter Zusammenhang zwischen diesen Maßen und der kognitiven Dysfunktion bei PCS besteht. Diese Ergebnisse unterstreichen den chronischen Charakter der kognitiven Beeinträchtigung bei PCS und die Notwendigkeit einer langfristigen Überwachung und gezielter Interventionen. Weitere Studien sind erforderlich, um die langfristige Genesung und die zugrunde liegenden Mechanismen zu untersuchen.

W-582

Improvement of narcolepsy symptoms in an in-patient rehabilitation setting

Sabine Krause¹, Katrin Pahlke¹, Charlotte Young¹, [Peter Young](#)¹

¹Medical Park Bad Feilnbach Reithofpark, Bad Feilnbach, Deutschland

Background: Narcolepsy is a syndromal disorder of central hypersomnolence characterized by excessive daytime sleepiness, impaired nocturnal sleep, REM sleep symptoms such as sleep paralysis and hypnagogic hallucinations and - depending on the subtype - cataplexies. Comorbid depression and anxiety are frequently observed. In total, the burden of disease has a relevant impact on an individual's independence and quality of life. Pharmacological therapeutic options are numerous but patients are often reluctant to change their medication, anticipating a relevant worsening of daytime symptoms.

Objectives: To overcome the shortcomings of ambulatory therapy even in mildly affected patients an in-patient program was developed over a time period of at least 21 days.

Question: Which narcolepsy symptoms will improve in an inpatient rehabilitation facility?

Methods: A rehabilitation program called NARKO-REHAB was scheduled for at least 21 days and was designed to optimise symptomatic therapy and coping. 131 patients with narcolepsy type 1 ($n=88$) and narcolepsy type 2 ($n=43$) participated in the program. NARKO-REHAB included sports therapy, elements of cognitive behavioral therapy (CBI), instructions for regular napping during the day and pharmacological interventions. Monitoring narcoleptic symptoms was done at baseline and at the end of the program using German versions of the Narcolepsy-Severity-Scale (NSS), the Epworth-Sleepiness-Scale (ESS) and the Insomnia-Severity-Scale (ISI). Comorbid depression was monitored using Beck's Depression-Index (BDI) and Hospital-Anxiety-and-Depression Scale (HADS). Quality of life was measured with EQ-5D VAS and SF36.

Results: In total, 63 complete datasets at baseline and at the end of the program were available for analysis from 43 narcolepsy type 1 and 20 narcolepsy type 2 patients. Mean age was 40,6 years (18-68 years). While the scales indicating changes in narcolepsy symptoms showed improvement without statistical significance, depression and quality of life were significantly improved. Further it turned out that composition of pharmacological intervention was highly individual in terms of the dosage and the combination of various substances.

Conclusions: NARKO-REHAB is a specific rehabilitation program for narcolepsy. It is beneficial for patients suffering from narcolepsy type 1 and type 2. Especially non specific aspects as depressive and anxious symptoms showed clinically meaningful changes while narcolepsy specific symptoms showed minor alterations using NSS and ESS. Finally, the necessity to intervene pharmacologically in a highly personalised manner became evident.

W-603

Retropulsion and backward falling is common in Neurorehabilitation

Jeannine Bergmann¹, Lisa-Marie Huber¹, Carmen Krewer^{1,2}, Friedemann Müller¹, Klaus Jahn^{1,3}

¹Schön Klinik Bad Aibling, Neurologie, Bad Aibling, Deutschland; ²TU München, Lehrstuhl für Sport- und Bewegungswissenschaften, München, Deutschland; ³LMU München, Klinikum der Universität, Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum (DSGZ), München, Deutschland

Background: Patients with retropulsion show a posterior shift of their center of mass with a tendency to fall backwards. They have problems actively shifting their center of mass forward and show resistance to passive correction. Similar to lateropulsion (pusher behavior), patients with retropulsion seem to orient their body towards an impaired inner reference of verticality. Retropulsion can be caused by different neurological disorders such as vascular lesions, Parkinsonian syndromes, normal pressure hydrocephalus, as well as geriatric conditions.

Objectives: Although retropulsion is common and appears to be important for neurorehabilitation, studies on retropulsion are very limited. One problem is that there was no validated clinical assessment available to quantify this postural behavior.

Question: Can the new Scale for Retropulsion (SRP) detect the condition in a large number of subsequent patients?

Methods: The SRP was developed via an international and multidisciplinary expert panel (Delphi). The scale includes four subtests: A) static postural control, B) reactive postural control, C) resistance, and D) dynamic postural control which are tested in a sitting and standing (initial) position. The score ranges from 0 (no signs of retropulsion) to 24 (very severe retropulsion). The SRP is a bedside test which can be easily implemented into the clinical routine (application time is 5–10 minutes). The clinimetric properties of the SRP were determined in 70 patients with different neurological disorders. The scale showed excellent internal consistency and good to excellent test-retest and interrater reliability.

Results: Physiotherapists assessed the SRP in all patients admitted to neurorehabilitation. Data from 05/2021 to 02/2022 revealed that retropulsion is very frequent in neurorehabilitation: 65,6% (122 of 186) patients showed signs of retropulsion (SRP score ≥ 1). The median SRP score in these patients was 12 (Q1, Q3 5, 19) and covered the whole range of the scale (min–max 1–24). Retropulsion occurred most frequently in patients with a brain or spinal tumor and patients with Parkinson's Disease.

In a group of 17 patients (14 stroke, 3 CIP/ CIM), the SRP was assessed on admission and on discharge from rehabilitation to investigate retropulsion during the course of rehabilitation. 77% (13/17) of patients showed signs of retropulsion at the beginning of rehabilitation (median SRP score 3 (1, 10) and 60% (6/10, median 2 (0, 3)) at discharge.

The severity of retropulsion at admission moderately correlated with the time of rehabilitation ($r_{Sp}=0.665$): the more severe the retropulsion, the longer the rehabilitation time. Further, patients with retropulsion showed a higher fear of falling (Falls Efficacy Scale-International) compared to patients without retropulsion and there was a positive correlation between the severity of retropulsion and the level of concern about falling ($r_{Sp}=0.719$).

Conclusions: Retropulsion is a frequent postural disorder in neurorehabilitation that occurs in various neurological diseases. The SRP is a valid and reliable clinical bedside test for the diagnosis of retropulsion. Our data give preliminary evidence that retropulsion is associated with a longer rehabilitation stay and an increased fear and risk of falling. Large systematic studies on predictors and the pathophysiology of retropulsion are needed to design targeted treatment approaches.

Screening für Autismus-Spektrum-Störungen in der Praxis

Carolin Zimmermann-König¹

¹Neurologisch-nervenärztliche Praxis, München, Deutschland

Hintergrund: In den letzten Jahren ist erkannt worden, dass Autismus-Spektrum-Störungen (ASS) mit einer Prävalenz von mindestens 0,5% in der Bevölkerung deutlich häufiger sind als bisher gedacht. Immer wieder stellen sich Patienten mit dieser Fragestellung auch bei niedergelassenen Neurologen vor. Eine solche Störung zu erkennen stellt im ambulanten Bereich eine große Herausforderung dar und die wenigen universitären Spezialambulanzen sind mit unspezifischen Anfragen bzgl. Diagnostik von ASS völlig überlastet. Bisher existieren keine verlässlichen Screening-Instrumente für den niedergelassenen Bereich, wenn eine ASS vermutet wird.

Ziel und Fragestellung: Aus dieser Erkenntnis heraus wurde in einer auf ADHS und ASS spezialisierten neurologischen Praxis ein Fragebogen entwickelt, um möglichst zeitrationale und mit akzeptabler Sensitivität und Spezifität Patienten mit ASS herauszufiltern, damit diese dann ggf. an spezialisierte Zentren zur weiteren Diagnostik und Beratung überwiesen werden können. Insbesondere die Abgrenzung zwischen ASS und ADHS aufgrund der komorbiden Überlappung erscheint bei dieser Fragestellung schwierig und gleichzeitig wichtig.

Methoden: ASS Patienten, ADHS Patienten und nicht betroffene Kontrollen wurden nach positivem Ethikvotum pseudonymisiert in drei Gruppen eingeteilt und zwischen 8/23 und 3/24 in die Studie eingeschlossen. Ihnen wurde jeweils ein neu ausgearbeiteter Fragebogen (MAQ) sowie ein neu entwickelter Mustererkennungstest und Bilder zur Überprüfung der zentralen Kohärenz vorgelegt. Der Fragebogen MAQ beinhaltete 20 Fragen zu typischen Verhaltensmustern von Patienten mit ASS in der Kindheit sowie der sozialen und reziproken Interaktion. Der neu entwickelte Mustererkennungstest sollte Unterschiede in Wahrnehmung, zentraler Kohärenz und Semiotik in den drei verschiedenen Gruppen überprüfen. Unabhängig davon füllten alle Patienten Fragebögen für ADHS (WHO-SB) und ASS (AQ-10) aus. ADHS und ASS Diagnosen in den beiden erstgenannten Gruppen waren zu einem früheren Zeitpunkt bereits durch ausführliche Diagnostik, z.T. auch extern bzw. von Spezialambulanzen gestellt worden. In der Kontrollgruppe befanden sich Patienten mit neurologischen bzw. psychiatrischen Diagnosen (Migräne, Epilepsie, MS, Angststörung, Depression etc.)

Ergebnisse: In die Studie konnten 87 Patienten eingeschlossen werden (28 Pat. mit ASS, 31 Pat. mit ADHS ohne ASS, 29 Kontrollen). In Bezug auf Geschlechterverteilung, Alter etc. gab es keine signifikanten Unterschiede. Patienten mit ASS beantworteten $16,3 \pm 2,7$ der 20 für ASS typischen Fragen positiv, Patienten mit ADHS nur $9,0 \pm 3,3$, Patienten der Kontrollgruppe nur $6,9 \pm 3,7$. Der von allen ausgefüllte AQ-10 unterschied sich zwischen der ASS und der ADHS Gruppe bzw. den Kontrollen ebenfalls (ASS $7,8 \pm 1,4$, ADHS $4,9 \pm 2,4$, Kontrollen $3,0 \pm 1,8$), auch wenn ein Teil der ADHS Patienten über dem eigentlich für ASS typischen Cut off von ≥ 6 lag. In den durchgeführten Mustererkennungstests zeigten sich ASS typische Ergebnisse bei 54% der ASS Patienten, 6% der ADHS Patienten und 7% der Kontrollpatienten.

Schlussfolgerungen: Dieser neu entwickelte zeitrationale Fragebogen als Paper and Pencil Screeningtest für ASS in Ergänzung zum AQ-10 zeigt signifikante Unterschiede bei der Beantwortung der Fragen bei Patienten mit ASS. Insbesondere gelang damit eine Abgrenzung zu ADHS. Unterschiede zwischen den drei Gruppen konnten gezeigt werden, so dass der MAQ und der Mustererkennungstest als hilfreiche Tools zum Screening für ASS bei Erwachsenen verwendet werden und möglicherweise in Zukunft für niedergelassene Praxen hilfreich sein können.

W-624

Botulinumtoxininjektion in den oberen Ösophagusshinker bei tracheotomiertem Patienten mit neurogener Dysphagie: Ein EinzelfallberichtInga Schallner¹, Kathrin Gerbershagen¹¹RehaNova Köln, Köln, Deutschland

Hintergrund: Hirnschädigungen im Bereich der Medulla oblongata führen sehr häufig zu schweren neurogenen Dysphagien mit u. a. einer Dysfunktion des oberen Ösophagusphinkters (Jang & Kim, 2021) und sind einer der Faktoren, die zum Scheitern einer Dekanülierung führen können (Bishnoi et al., 2020). Studien zeigen, dass eine unterstützende medikamentöse Behandlung der cricopharyngealen Muskulatur mit Botulinumtoxin effektiv sein kann (Wei, 2022). Eine zielführende Versorgung solcher komplexen Krankheitsbilder stellt die Teams neurologischer Frührehabilitationen vor inter- und multidisziplinäre Herausforderungen.

Ziele: Es wird die Dekanülierung und Oralisierung bei einem Patienten mit Hirnschädigung im Bereich der Medulla oblongata und schwerster Dysphagie im Rahmen der neurologischen Frührehabilitation angestrebt, um mit einer gesteigerten Teilhabe die Lebensqualität zu verbessern.

Fragestellung: Erhält der Patient mit Hirnschädigung im Bereich der Medulla oblongata und schwerster Dysphagie im Rahmen der neurologischen Frührehabilitation die Möglichkeit dekanüliert und oralisiert zu werden, um mit einer gesteigerten Teilhabe die Lebensqualität zu verbessern?

Methoden: Berichtet wird über den Rehabilitationsverlauf eines 20-jährigen Patienten mit eingeblutetem Kavernom der Medulla oblongata links paramedian und nachfolgender Resektion des Kavernoms via suboccipitaler Kraniotomie und Duraplastik sowie nachfolgender VP-Shuntanlage. Zum Aufnahmezeitpunkt in die neurologisch-neurochirurgische Frührehabilitations-Komplexbehandlung war er mit einer blockbaren Trachealkanüle versorgt und vollständig geweant. Die Ernährung erfolgte über eine PEG-Sonde.

Ergebnisse: Zum Aufnahmezeitpunkt zeigte sich ein insuffizientes Speichel- und Sekretmanagement und eine schwerste neurogene Dysphagie gemessen am MUCSS-S Score 8 sowie MUCSS-N Score 8 (Bartolome et al. 2021).

Neben der hochfrequenten funktionellen Dysphagietherapie wurden zur Speichelreduktion medikamentöse speichelreduzierende Maßnahmen eingeleitet (Scopoderm-Pflaster und Robinul) sowie im Verlauf eine Botulinumtoxininjektion in die Speicheldrüsen. Bei anhaltender schwerer Dysphagie mit Expektoration von Speichel und Nahrung (MUCSS-N Score: 7; MUCSS-S Score: 5), erhartete sich anhand weiterführender apparativer Diagnostik (FEES, Videofluoroskopie) der Verdacht einer Öffnungsstörung des oberen Ösophagusphinkters, sodass dieser durch eine Botulinumtoxininjektion relaxiert wurde. Eine Reevaluation des Schluckens mittels Videofluoroskopie und FEES bestätigten eine verbesserte Öffnungsfunktion des oberen Ösophagusphinkters und somit Passagefähigkeit von Speichel und Nahrung in den Ösophagus. Im Verlauf wurde der Patient dekanüliert und nahm kleine Portionen breiig-homogene Kost (IDDSI 4 nach Kraemer et al, 2019) zu sich. Bis zur Entlassung steigerte sich die orale Nahrungsmengen und -viskosität (weiche Konsistenz = IDDSI 6) kontinuierlich. Bei Flüssigkeiten kam es weiterhin zur Aspiration mit spontaner, aber ineffektiver Bereinigung. Zum Entlassungszeitpunkt bestand weiterhin eine mittelschwere neurogene Dysphagie (MUCSS-S Score: 2, MUCSS-N Score: 6).

Schlussfolgerungen: Es zeigte sich, dass die Botulinumtoxinbehandlung des oberen Ösophagusphinkters maßgebend für die Behandlung der neurogenen Dysphagie war. Hierdurch konnte eine Verbesserung von einer schweren auf eine mittelschwere Dysphagie erreicht werden. Durch die engmaschige interdisziplinäre Zusammenarbeit konnte der Patienten dekanüliert und in sein häusliches Umfeld entlassen werden. Dies und die Teiloralisierung führten zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch eine gesteigerte Teilhabe.

I-17

Long-term evaluation of a personalized low-glycemic nutrition for migraine prophylaxis using the DiGA sinCephalea

Jenny Voggel¹, Johanna Gosten², Kristian Ewald¹, Franziska Schulz¹, Nils Thieme¹, Astrid Gendolla³, Stefan Evers^{4,5}, Charly Gaul⁶, Christian Sina², Torsten Schröder^{1,2}

¹Perfood GmbH, Lübeck, Deutschland; ²Institut für Ernährungsmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck & Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland; ³Praxis für Neurologie und Schmerztherapie Essen, Essen, Deutschland; ⁴Medizinische Fakultät der Universität Münster, Münster, Deutschland; ⁵Krankenhaus Lindenberg, Abteilung für Neurologie, Coppenbrügge, Deutschland; ⁶Kopfschmerzszentrum Frankfurt, Frankfurt, Deutschland

Background: Migraine is a common headache disorder. The Digital Health Application (DiGA) sinCephalea provides personalized low-glycemic nutrition recommendations for migraine prophylaxis. It has been shown to be effective in treating episodic migraine (EM) over a 12-week period.

Objectives: This study aims to evaluate the long-term effectiveness of sinCephalea in preventing EM and chronic migraine (CM).

Methods: The data was collected from a prospective study where patients used the DiGA for 16 weeks, followed by evaluation at 12 months (12FU) involving 56 EM and 37 CM patients. The study participants recorded their monthly migraine days (MMD) and migraine-related disability using validated assessment tools, such as the Migraine Disability Assessment Scale (MIDAS), for pre- and post-comparisons (baseline (BL) vs. 12FU). Statistical analysis was conducted using the Wilcoxon test for discrete variables and the two-sided t-test for continuous variables.

Results: After 12FU, EM patients experienced a decrease in MMD by -2.64 (95% CI [-3.76; -1.53]; $p < 0.001$) and an improvement in MIDAS by -15.24 points (95% CI [26.60; 3.88]; $p = 0.004$). Similarly, CM patients exhibited a reduction in MMD by 5.67 (95% CI [-7.95; -3.39]; $p < 0.001$); however, the decrease in MIDAS was not statistically significant (-10.63 points; 95% CI [-25.33; 4.08]; $p = 0.150$) compared to BL after 12FU.

Conclusions: The observed reductions in MMD and improvements in the MIDAS after 12 months not only demonstrate statistical significance but also hold clinical relevance, suggesting a meaningful impact on the overall quality of life in EM. Additionally, these findings reveal promising potential for expanding the treatment options available for patients with CM.

W-72

Application of optimized communication strategies during the informed consent procedure to reduce impairment by headache after lumbar puncture

Livia Asan¹, Johanna Gronen¹, Sven Benson², Dagny Holle-Lee¹, Christoph Kleinschnitz¹, Ulrike Bingel¹

¹University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Center for Translational and Behavioral Neurosciences, Department of Neurology, Essen, Deutschland; ²University Hospital Essen, University of Duisburg-Essen, Center for Translational and Behavioral Neurosciences, Institute of Medical Psychology and Behavioral Immunobiology, Essen, Deutschland

Background: Post-dural-puncture headache (PDPH) occurs in approximately 10% of patients following lumbar punctures (LP). Typically, physicians inform patients about the risk of side effects (including PDPH) before obtaining consent for the procedure. Previous research has suggested that omitting mention of the risk of PDPH in advance could significantly decrease headache occurrence after LP, indicating a substantial impact of negative expectations, which are the basis of nocebo effects. However, withholding such information violates the principle of patient autonomy. Recent recommendations propose communication techniques, including positive framing, recency and primacy effects, emphasizing coping strategies, providing information about nocebo effects, and employing empathetic nonverbal language, as effective ways to mitigate nocebo effects without altering the content of risk disclosure.

Objectives: This study aims to investigate whether an optimized risk disclosure protocol, incorporating these techniques, can reduce post-LP headache compared to a standard disclosure.

Question: Is a reduction of impairment by headache achievable by optimizing communication during the informed consent procedure for LP?

Methods: This prospective, randomized, controlled clinical trial is being carried out at the department of Neurology at the University Hospital Essen and will include a total of $n = 80$ patients requiring a first-time diagnostic LP. They are randomly assigned to either the experimental group (EXP) or the treatment-as-usual group (TAU). In these groups, two distinct verbal instruction protocols are used for oral disclosure. Adherence to these protocols will be verified through audio recordings during the informed consent procedure. The same physician is performing the LP while other clinical personnel is restricting their delivery of any kind of information concerning the LP beforehand to the patients to mitigate bias. Data are collected through online surveys and interviews are conducted by study personnel blinded to group allocation. The primary outcome is the level of headache impairment following LP, assessed on a numeric rating scale from 0-10 at 3h, 24h and 72h as well as 3 months after the procedure.

Secondary outcomes include anxiety before the procedure and ratings for warmth and competence of the physician, amongst others.

Results: Data collection started in December 2023 and is anticipated to be completed in May 2024. The results of this study in progress are going to be presented at the conference.

Conclusions: The objective of this study is to examine the combined effects of diverse communication strategies intended to decrease impairment by headache following LP as a proof-of-concept. Drawing from insights gained from preclinical research on expectation effects and their modifiers and utilising and testing their efficacy in our present study, we aspire to develop techniques that mitigate headache through nocebo effects after LP and are easily applicable in clinical routine.

Real-world effectiveness of fremanezumab in patients with migraine who switched from another mAb targeting the CGRP pathway: subgroup analysis of the FINESSE full analysis

Andreas Straube¹, Gregor Brössner², Charly Gaul³, Xenia Hamann⁴, Torsten Kraya⁵, Lars Neeb⁶

¹Uniklinik München (LMU), Neurologie, München, Deutschland; ²Medizinische Universität Innsbruck, Neurologie, Innsbruck, Österreich; ³Kopfschmerzzentrum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴Teva GmbH, Ulm, Deutschland; ⁵Klinikum St. Georg, Neurologie, Leipzig, Deutschland; ⁶Charité Universitätsmedizin Berlin, Neurologie, Berlin, Deutschland

Background: Efficacy and safety of fremanezumab, a humanized monoclonal antibody that selectively binds and inhibits calcitonin gene-related peptide (CGRP), have been demonstrated in randomized controlled trials in both episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM). Real-world data on fremanezumab effectiveness after switching from another mAb targeting the CGRP pathway are scarce. Aim of this subgroup analysis of the non-interventional FINESSE study was to evaluate fremanezumab effectiveness in adult migraine patients (EM or CM) who had switched from a previous anti-CGRP pathway monoclonal antibody (mAb) as part of routine disease management.

Methods: FINESSE, a multicentre (Germany, Austria), prospective observational study in adults with EM or CM, analyzed the effectiveness of fremanezumab during a 24-month observation period. This subgroup analysis of the FINESSE full analysis presents real-world data in patients who had switched to fremanezumab from another mAb targeting the CGRP pathway. Results up to month 12 are presented here.

Results: The two most common reasons for switching to fremanezumab were insufficient response and intolerability to prior therapy with another anti-CGRP pathway mAb. Of 166 patients, 37.3% (62 patients) achieved $\geq 50\%$ reduction in the monthly average number of migraine days (MMD) during the 6-month treatment period after the first dose of fremanezumab (EM: 43.0%, CM: 31.3%). Table 1 depicts effectiveness data up to month 12.

$\geq 50\%$ MMD-reduction over 6 months	(N=166)	62 (37.3%)
	EM (N=86)	37 (43.0%)
	CM (N=80)	25 (31.3%)
Mean change from baseline		
MMD	Baseline (N=168)	13.0 $\pm$ 6.3
	Month 6 (N=128)	-6.0 $\pm$ 5.9
	Month 12 (N=93)	-6.0 $\pm$ 5.0
MIDAS	Baseline (N=86)	73.9 $\pm$ 57.3
	Month 6 (N=53)	-26.2 $\pm$ 39.2
	Month 12 (N=30)	-34.3 $\pm$ 48.4
HIT-6	Baseline (N=98)	66.0 $\pm$ 4.8
	Month 6 (N=59)	-6.7 $\pm$ 7.2
	Month 12 (N=30)	-5.0 $\pm$ 7.7
Days with acute medication use	Baseline (N=168)	9.5 $\pm$ 5.2
	Month 6 (N=128)	-4.2 $\pm$ 4.9
	Month 12 (N=93)	-4.4 $\pm$ 4.5

Table 1: Effectiveness, missing data omitted.

Conclusions: 37.3% of patients in this subgroup analysis achieved an MMD reduction of $\geq 50\%$ within 6 months post-fremanezumab initiation. A clinically meaningful reduction in MMD, migraine and headache-related disability (MIDAS, HIT-6) and acute medication use was demonstrated over the entire 12-month treatment period. For patients experiencing inadequate effectiveness or poor tolerability with other anti-CGRP pathway mAbs, switching to Fremanezumab may be a sustained effective treatment option.

I-141

Effectiveness and tolerability of fremanezumab in real-world clinical practice: Results of the 24-month prospective observational study FINESSE

Andreas Straube¹, Gregor Brössner², Charly Gaul³, Xenia Hamann⁴, Torsten Kraya⁵, Lars Neeb⁶

¹Uniklinik München (LMU), Neurologie, München, Deutschland; ²Medizinische Universität Innsbruck, Neurologie, Innsbruck, Österreich; ³Kopfschmerzszentrum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland; ⁴Teva GmbH, Ulm, Deutschland; ⁵Klinikum St. Georg, Neurologie, Leipzig, Deutschland; ⁶Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

Background: Efficacy and safety of fremanezumab, a humanized monoclonal antibody that selectively binds and inhibits calcitonin gene-related peptide (CGRP), have been demonstrated in randomized controlled trials in both episodic migraine (EM) and chronic migraine (CM). Long-term data from a larger cohort on the use, effectiveness, and tolerability of fremanezumab in a real-world setting are still scarce.

Objective: Aim of the non-interventional FINESSE study was to evaluate fremanezumab effectiveness and tolerability in adult migraine patients (EM or CM) in routine clinical practice covering a 24-month observation period.

Methods: FINESSE, a multicentre (Germany, Austria), prospective observational study in adults with EM or CM analyzed the effectiveness of fremanezumab during a 24-month observation period.

Primary endpoint: proportion of patients reaching $\geq 50\%$ reduction in the monthly average number of migraine days (MMD) during the 6-month treatment period after the first dose of fremanezumab.

Further secondary endpoints: change in the number of MMD, migraine- and headache-related impairment scores (MIDAS, Migraine Disability Assessment; HIT-6, Six-Item Headache Impact Test) and use of concomitant acute medication. Data on tolerability are based on real-world documentation of adverse events. Results of the final analysis (cut-off 7th June 2024) are presented.

Results: 1016 patients were included in the full analysis set (FAS) (88.7% female; 45.7 ± 12.4 years old; EM: 55.0%, CM: 45.0%). Of 987 patients (PES, Primary Endpoint Set), 52.8% achieved an MMD reduction of $\geq 50\%$ during the 6 months post-fremanezumab initiation (EM: 57.0%, CM: 47.8%; Table 1). Table 2 depicts effectiveness data up to month 24.

$\geq 50\%$ MMD reduction over 6 months	(N=987)	521 (52.8%)
	EM (N=539)	307 (57.0%)
	CM (N=448)	214 (47.8%)

Table 1: Effectiveness (PES)

Of 1083 patients included in the safety analysis set (received at least one dose of fremanezumab), 570 patients (52.6%) reported a total of 1511 adverse events throughout the 24-month observation period. COVID-19-related terms represented the most commonly reported events (N=201, 13.3%), followed by injection site reactions (N=191, 12.6%), drug ineffective (N=146, 9.7%), migraine-related events (N=38, 2.5%) and constipation (N=31, 2.1%).

MMD	Baseline (N=1016)	12.2 ± 6.1
	Month 6 (N=830)	-6.8 ± 6.1
	Month 12 (N=675)	-6.8 ± 5.7
	Month 24 (N=460)	-7.5 ± 5.4
MIDAS	Baseline (N=608)	76.2 ± 64.5
	Month 6 (N=379)	-41.2 ± 51.7
	Month 12 (N=240)	-42.9 ± 53.4
	Month 24 (N=175)	-46.9 ± 58.9
HIT-6	Baseline (N=644)	65.9 ± 4.6
	Month 6 (N=398)	-8.8 ± 8.1
	Month 12 (N=246)	-8.8 ± 8.2
	Month 24 (N=184)	-10.1 ± 8.6
Days with acute medication use	Baseline (N=1015)	9.1 ± 5.2
	Month 6 (N=829)	-5.4 ± 5.4
	Month 12 (N=675)	-5.3 ± 5.2
	Month 24 (N=460)	-6.0 ± 5.0

Table 2: Effectiveness (FAS), mean change from baseline, missing data omitted.

Conclusions: 52.8% of patients achieved the primary endpoint ($\geq 50\%$ reduction in MMD). The final results of the FINESSE study demonstrate a sustained, clinically meaningful reduction in MMD, migraine and headache-related disability and acute medication use over the entire 24-month observation period. No new safety findings were identified and the tolerability profile of fremanezumab remains favorable.

I-161

Preventive migraine treatment optimization and shifts in headache frequency with eptinezumab: DELIVER post hoc analysis

Cristina Tassorelli¹, Amaal J. Starling², Antje Arnold³, Susanne F. Awad⁴, Xin Ying Lee⁵, Line Pickering Boserup⁴, Divya Asher⁵, Bjørn Sperling⁴, Peter J. Goadsby^{6,7}

¹University of Pavia, Pavia, Italy; ²Mayo Clinic Arizona, Scottsdale, United States; ³Lundbeck GmbH, Hamburg, Deutschland, Hamburg, Deutschland; ⁴H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark; ⁵Lundbeck LLC, Deerfield, United States; ⁶UCLA Goldberg Migraine Program, Department of Neurology, David Geffen School of Medicine at University of California, Los Angeles, United States; ⁷NIHR King's Clinical Research Facility and Headache Group, King's College London, London, United Kingdom

Background: Preventive migraine treatment can be considered optimized when patients experience <4 monthly headache days (MHDs), potentially representing a clinically important treatment target for patients. This analysis evaluated the shift in headache frequency categories among patients in the DELIVER study (NCT04418765).

Objectives: To evaluate the shifts in MHD frequency categories among patients with migraine in the DELIVER study.

Methods: Patients with migraine and 2-4 prior preventive treatment failures were randomized to eptinezumab 100mg ($n=299$), 300mg ($n=293$), or placebo ($n=298$) for a 24-week, placebo-controlled period. During the 48-week, dose-blinded extension period, patients initially given placebo were randomized to eptinezumab 100mg ($n=145$) or 300mg ($n=148$).

This post hoc analysis categorized patients at baseline by number of MHDs and calculated the percentage of patients within categories 0, 1- <4 , 4- <8 , 8-14, and >14 MHDs over each 12-week dosing interval.

Results: Of patients treated with eptinezumab in the placebo-controlled period, 23% experienced <4 MHDs after the first dose (Weeks 1–12) and 47% over Weeks 61–72. Of patients initially given placebo, 5% experienced <4 MHDs after the first placebo infusion (Weeks 1–12), 31% experienced <4 MHDs after their first eptinezumab dose (Weeks 25–36), and 47% experienced <4 MHDs over Weeks 61–72. The percentage of eptinezumab-initiated patients experiencing ≥ 8 MHDs decreased from 90% at baseline to 47% after the first dose and to 27% after the last dose. Of eptinezumab-initiated patients with chronic migraine (>14 MHDs) at baseline ($n=271$), 32% experienced <4 MHDs over Weeks 61–72.

Conclusions: This study shows that eptinezumab can lead to an effective treatment response (<4 MHDs) in a large percentage of patients with migraine. Of note, most patients with chronic migraine at baseline no longer met the diagnostic criteria by study conclusion.

I-162

Impact of psychiatric conditions on the real-world effectiveness of eptinezumab treatment in patients with chronic migraine

Charles Argoff¹, Steven Paul Herzog², Ryan M. Smith³, Lasse Bräcker⁴, Seema Soni-Brahmbhatt⁵, Susanne F. Awad⁶, Divya Asher⁵, Fawad Khan⁷

¹Albany Medical Center, Albany, United States; ²Texas Neurology, Dallas, United States; ³St. Luke's Clinic, Meridian, United States; ⁴Lundbeck GmbH, Hamburg, Deutschland; ⁵Lundbeck LLC, Deerfield, United States; ⁶H. Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark; ⁷The McCasland Family Comprehensive Headache Center, Ochsner Neurosciences Institute, New Orleans, United States

Background: Migraine is associated with many types of comorbidities, including psychiatric-related disorders (e.g., depression and anxiety), which increases the need for a more holistic approach to migraine care.

Objectives: To evaluate whether the presence of psychiatric conditions impacts the real-world effectiveness of eptinezumab in patients with chronic migraine (CM).

Methods: REVIEW was an observational, multi-site ($n=4$), US-based study to evaluate the real-world experiences of patients with CM treated with eptinezumab. Patients were ≥ 18 years of age, had a diagnosis of CM, and completed ≥ 2 consecutive eptinezumab infusion cycles. The overall study included a retrospective chart review, a patient survey, and a semi-structured physician interview; data reported here are from the patient survey.

Results: Of the 94 patients enrolled, most (83%, 78/94) were female, with a mean age of 49 years and mean migraine diagnosis of 15.4 years. A total of 65% (61/94) self-reported psychiatric conditions, which included anxiety (50%, 47/94), depression (48%, 45/94), bipolar disorder (3%, 3/94), and "other" (4%, 4/94).

In the total patient sample, patients reported a mean of 8 "good" days/month before eptinezumab treatment, which increased to 18 following treatment. Perception of efficacy was similar regardless of the presence or absence of psychiatric conditions (i.e., increasing from 8 to 18 mean "good" days/month in both subgroups).

In the total population, more than 60% of patients reported higher or much higher satisfaction with various elements of daily living after starting eptinezumab treatment, and $>50\%$ of patients reported higher or much higher confidence in their overall well-being after starting eptinezumab treatment.

Conclusions: This real-world, patient survey showed that the patient-reported presence of psychiatric conditions, such as depression, anxiety, and bipolar disorder, did not impact the real-world effectiveness of eptinezumab.

W-175

Pain perception and pain modulation in patients with cerebellar degenerative diseases: a pilot study

Frederik Schlitt¹, Andreas Gustafsson Thieme¹, Friedrich Erdlenbruch¹, Angelika Kunkel¹, Ulrike Bingel¹, Dagmar Timman¹

¹Essen University Hospital, University of Duisburg-Essen, Department of Neurology and Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Essen, Deutschland

Background: Besides its well-known role in movement control, cognitive processing, and associative learning, there is initial evidence suggesting that the cerebellum has a crucial role in pain modulation as well (especially placebo analgesia and nocebo hyperalgesia). Particularly, the cerebellum has bi-directional connections to the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) via the thalamus and direct connections to the periaqueductal grey (PAG). Both, the DLPFC and PAG are key components within the descending pain modulatory system and endogenous pain modulation. Therefore, the cerebellum is predestined to be significantly involved in these processes.

Objectives: This pilot study aims to unravel the role of the cerebellum in the process of pain modulation, particularly in placebo analgesia and nocebo hyperalgesia.

Question: Will patients with cerebellar degenerative diseases exhibit altered placebo analgesia and nocebo hyperalgesia as compared to healthy volunteers?

Methods: In order to examine placebo analgesia and nocebo hyperalgesia, 19 patients with cerebellar degenerative diseases and 19 healthy control participants underwent a placebo hypoalgesia and nocebo hyperalgesia conditioning paradigm. During a conditioning session, participants were told that different electrical stimulation frequencies (low, middle, and high) manipulate (diminish = less pain, no change = moderate pain, and increase = more pain) their pain perception for heat stimuli of identical temperature.

However, participants were actually presented with three different temperature levels (low, middle, high) and there was no change in electrical frequencies.

Afterwards, participants performed a test session, where identical temperatures were presented for each condition ("low", "middle", and "high electrical frequency" – again, there is no change in the electrical frequency). Pain intensity ratings were assessed on a 0–100 visual analogue scale (VAS) following each heat stimulus serving as the main outcome parameter of the study. Furthermore, heat pain thresholds, conditioned pain modulation (CPM) and offset analgesia (OA) were acquired.

Results: Preliminary analysis suggests diminished placebo analgesia and increased nocebo hyperalgesia in patients with degenerative cerebellar diseases. Moreover, patients showed lower heat pain thresholds, increased pain sensitivity and smaller CPM effects.

Conclusions: The descending pain modulatory pathways and endogenous pain modulation seem to be affected in patients with degenerative cerebellar diseases further suggesting that the cerebellum plays an important role in pain modulation processes.

W-195

Differences in multimodal brain connectivity strength between low back pain patients and healthy controls

Lionel Butry¹, Elena Enax-Krumova¹, Lara Schlaffke¹

¹BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Neurologische Klinik und Poliklinik, Bochum, Deutschland

Background: Non-specific low back pain (nsLBP) remains a major problem, necessitating further investigations of its underlying mechanisms which are still poorly understood and include both biological and psychosocial aspects. Investigating resting-state functional connectivity (rsFC) and structural connectivity (SC) within a graph theoretical approach can contribute to the understanding of the central mechanisms of nsLBP.

Objectives: The study analyses (1) the differences of between- and within-network nodal strength between nsLBP patients and healthy controls and (2) the neural correlates of the lumbar two-point-discrimination threshold.

Methods: Preliminary data from 34 nsLBP patients and 36 healthy controls were included as part of the ongoing cross-sectional PREDICT-LBP (Predictive Evidence Driven Intelligent Classification Tool for Low Back Pain) study. MRI scans were acquired with a 3T Philips Achieva. Resting-state functional MRI (voxel size: 3mm isotropic; TE: 30; TR: 2500; acquisition time: 8:12min) and diffusion-weighted MRI (voxel size: 2mm isotropic, TE: 90; TR: 10000; 105 directions in 3 shells, b: 1000/1800/2500) were utilized to obtain atlas-based rsFC and SC, respectively. The deterministic tractography algorithm 'SD_Stream' from MRtrix3 was used for SC. The AAL-90 and Schaefer atlas were utilized for the parcellation of SC and rsFC, respectively. The lumbar two-point discrimination threshold (TPD) was measured at level L4 with a digital caliper applying 8 rounds of ascending stimuli with an increment of 5mm, following an established protocol. Between and within-network nodal strength, a local graph-based network property was analysed using FDR-corrected univariate testing. The correlation between nodal strength and the TPD was investigated.

Results: Preliminary analysis suggests an increase in within-network rsFC strength in nsLBP patients compared to controls in a specific region of the somatomotor network (SMN) ($Z_A=1.296$, $x=41$, $y=-22$, $z=61$, $p_{FDR}=0.003$). An increased between-network rsFC strength was observed in 11 regions between the dorsal attention network (DAN) and the SMN ($p_{FDR}=0.02-0.03$), and in 3 regions between the DAN and the salience network (SN) ($p_{FDR}=0.02-0.04$). The SC strength was increased in the right middle frontal gyrus, left fusiform gyrus and right anterior cingulum (rACC) in patients with nsLBP ($p_{FDR}=0.03-0.04$). The TPD showed statistically significant correlations with the between-network (SMN-DAN) rsFC strength in 4 regions ($r=0.26-0.33$, $p=0.006-0.03$).

The increased rsFC within the SMN and between the SMN and the DMN suggests maladaptive alterations in the processing of somatosensory information, especially with higher coactivation of attentional regions. The increase in rsFC between the DAN and SN may be mediated by the increased SC of the right middle frontal gyrus which functions as a convergence site of both networks. The prominent affective component in chronic pain may be mediated by the increased SC in the rACC as the ACC is involved in the emotional reaction to pain.

Conclusions: The results suggest a widespread increase in rsFC and SC nodal strength in patients with nsLBP, especially in emotional, attentional, and pain related regions. The ongoing enrollment of subjects in the study may potentially influence the outcome of this preliminary analysis as more participants are included.

Erhöhtes visuelles Unbehagen bei PatientInnen mit Kopfschmerzen und Migräne – Validierung der deutschen Versionen des „Visual Discomfort Scale“ und „Leiden Visual Sensitivity Scale“

Armin Scheffler¹, Hanna Meissner¹, Lara Youssef¹, Simon Hartig¹, Christoph Kleinschnitz¹, Dagny Holle-Lee¹

¹Universitätsmedizin Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland

Hintergrund: Bei der Migräne wird Photophobie als eines der störendsten Begleiterscheinungen angegeben. Damit kann aber neben der klassischen Lichtscheu in der Attacke auch ein dauerhaftes visuelles Unbehagen (VU) gemeint sein, welches sich z. B. bei dem Anblick von Mustern oder beim Lesen äußert. Obwohl bereits erhöhtes VU bei der Migräne bekannt ist, existieren bisher keine adäquaten Fragebögen in deutscher Sprache, die das Ausmaß des VU messen können.

Ziele: Erhalt validierter Versionen des „Visual Discomfort Scale“ (VDS) von Conlon et al. (1999) mit 23 Fragen und „Leiden Visual Sensitivity Scale“ (LVSS) von Perenboom et al. (2018) mit 9 Fragen zur Objektivierung des VU bei der Migräne und anderen Kopfschmerzkrankungen.

Fragestellung: Zeigen sich bei der Migräne und bei anderen Kopfschmerzkrankungen unterschiedliche Ergebnisse der deutschen Versionen der Fragebögen?

Methoden: Die Fragebögen wurden von zwei MuttersprachlerInnen ins Deutsche übersetzt, ins Englische zurückübersetzt und anschließend eine finale Version erstellt. ProbandInnen füllten anonymisiert die Bögen zusammen mit dem ID Migraine™ und mit Fragen zur Kopfschmerzhäufigkeit aus. Für die Analyse wurden die ProbandInnen in fünf Gruppen eingeteilt (Migräne (ID Migraine™ ≥ 2 von 3 Punkten) mit niedriger Frequenz (MigNF) < 8 Kopfschmerztagen/Monat; mit hoher Frequenz (MigHF) ≥ 8 Kopfschmerztagen/Monat; anderer Kopfschmerz (ID Migraine™ < 2 Punkte) mit niedriger Frequenz < 8 Kopfschmerztagen/Monat (KsNF) und hoher Frequenz (KsHF) ≥ 8 Kopfschmerztagen/Monate; sowie nie Kopfschmerzen (KeinKS).

Unterschiede der Ergebnisse der jeweiligen Fragebögen zwischen den jeweiligen Gruppen wurden mit dem Kruskal-Wallis-Test und post-hoc mit dem Dunn-Test analysiert. Der Zusammenhang zwischen dem LVSS und dem VDS wurde durch eine Spearman Korrelation ermittelt.

Ergebnisse: Insgesamt füllten 507 ProbandInnen den Bogen aus (männlich: 154, weiblich: 353, durchschnittliches Alter: 27,7 Jahre). 178 wurden der Gruppe MigNF, 37 der Gruppe MigHF, 284 der Gruppe KsNF, 6 der Gruppe KsHF und 2 der Gruppe KeinKS. Es zeigten sich signifikante Unterschiede des VDS zwischen ProbandInnen der KsNF, der MigNF als auch der MigHF. VDS (Median (Q1-Q3)): KsNF: 7 (3-12), MigNF: 12 (6,25-19), MigHF 18 (12-25); jeweils $p < 0,05$ für alle Gruppenvergleiche.

Die Ergebnisse des LVSS zeigten signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen KsNF und MigNF sowie KsNF und MigHF ($p < 0,001$), jedoch zeigte sich kein Unterschied zwischen MigNF und MigHF ($p = 0,59$). LVSS: KsNF: 13 (8-18), MigNF: 16,5 (11-23,75), MigHF 19 (15-26). Beide Scores korrelierten teilweise miteinander ($\rho = 0,38$; $p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Die deutschen Versionen des VDS als auch des LVSS sind mit der Migräne assoziiert, der VDS auch mit der Kopfschmerzfrequenz und ergeben somit valide Ergebnisse auch im Vergleich zu den Originalfragebögen. Die Erhebung des VDS und LVSS im klinischen Umfeld kann zur besseren Objektivierung des VU führen und möglicherweise auch als klinischer Verlaufsparemeter des Therapieerfolgs genutzt werden.

W-283

Schmerzen und Zöliakie – eine Analyse der Dichte und Funktion intraepidermaler Nervenfasern

Livia Steenken¹, Panoraia Baka¹, Hüseyin Uysal¹, Nikola Hauke², Frank Birklein¹, Violeta Dimova¹

¹Klinik und Poliklinik für Neurologie der Johannes-Gutenberg Universität, Mainz, Deutschland; ²Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Mainz, Deutschland

Hintergrund: Die Zöliakie (glutensensitive Enteropathie) ist eine immunvermittelte Systemerkrankung, die in erster Linie den Darm betrifft und deren Prävalenz weltweit auf etwa 1 % geschätzt wird. Eine bereits veröffentlichte retrospektive Studie zeigte, dass Patienten mit Zöliakie ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für die Diagnose einer somato-sensorischen Polyneuropathie hatten.

Ziele: Ziel der vorliegenden Studie ist es festzustellen, ob bei Zöliakie-Patienten/innen mit distal symmetrischen Schmerzen (ZS) eine Small Fiber Neuropathie (SFN) vorliegt und inwiefern diese sich von Zöliakie-Patienten/innen ohne neuropathische Schmerzen (ZOS) unterscheiden.

Methoden: 312 Patienten/innen meldeten sich auf einen Aufruf der Deutschen Zöliakie-Gesellschaft. Davon erfüllten 18 ZS (Alter: $49,3 \pm 12,4$ Jahre, 10 Frauen) die Ein- und Ausschlusskriterien und waren bereit an der Studie teilzunehmen. Zusätzlich wurden 18 ZOS (Alter: $46,5$ Jahre $\pm 10,8$ Jahre, 12 Frauen) eingeschlossen. Zur Erfassung der Schmerzen wurde der DN4 (Douleur Neuropathique 4), painDETECT® und the neuropathic symptom score (NSS) verwendet.

Wir führten bei allen Patienten/innen eine Nervenleitgeschwindigkeitsbestimmung (NLG), eine quantitativ sensorische Testung (QST), eine Hautbiopsie zur Bestimmung der intraepidermalen Nervenfaserdichte (IENFD) und eine autonome Testung durch.

Ergebnisse: ZS bewerteten die Schmerzen im Mittel auf der Numerischen Rating Skala (=10) mit 2,5. Am häufigsten wurden die Schmerzen als 'kribbelnd' beschrieben. Anhand von QST und IENFD konnte die Diagnose einer SFN leitliniengerecht bei 94,4 Prozent der ZS gestellt werden.

Allerdings zeigte sich auch bei ZOS eine deutlich reduzierte IENFD, sodass sich die Gruppen diesbezüglich nicht unterschieden ($ZS = 6 \pm 2,8$ Fasern/mm; $ZOS = 4,2 \pm 2,8$ Fasern/mm; T-Test n.s.). In der QST zeigten die ZS eine deutlicher reduzierte Wahrnehmungsschwelle für Kälte und Wärme als ZOS (T-Test der Z-Werte, $p < 0,05$).

Keine Gruppenunterschiede und Auffälligkeiten konnten im NLG, der autonomen Testung und bezüglich Alter und Erkrankungsdauer gezeigt werden (alle n.s.).

Schlussfolgerungen: Bei ZS ist die Diagnose einer SFN wahrscheinlich, Hinweise auf somato-sensorische Neuropathien zeigten sich in dieser Studie nicht. Zöliakie-Patienten/innen sollten deshalb neben gastrointestinalen Beschwerden auch gezielt nach neuropathischen Schmerzen befragt werden, um eine geeignete Diagnostik und Therapie einleiten zu können. Allerdings hatten alle Zöliakie-Patienten/innen eine deutlich reduzierte IENFD.

Diese Reduktion deutet daraufhin, dass die Zöliakie als Systemerkrankung bei vielen Patienten/innen die dermale Innervation beeinträchtigt. Um herauszufinden, wie häufig Patienten/innen eine manifeste SFN (mit Schmerzen) entwickeln, wäre ein longitudinales Studiendesign notwendig.

Prävalenz von craniomandibulärer Dysfunktion bei Patienten mit chronischer Migräne

Mandana Mirshakkeh¹, Vera Bertsch¹, Vanessa Buckmayer¹, Franziska Feige, Ina von der Gracht¹, Thomas Gasser¹, Ebba Lohmann¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Neurologie, Tübingen, Deutschland

Hintergrund: Der Begriff Craniomandibuläre Dysfunktion (CMD) ist die bevorzugte Bezeichnung für Erkrankungen des Bewegungs- und Kauapparates. Symptomatisch äußert sich die CMD unter anderem durch eine dysfunktionale Muskulatur, chronische Schmerzen und Migräne. Der Begriff der CMD ist nach wie vor nicht eindeutig definiert.

Ziele: Das übergreifende Ziel dieser Studie ist, eine Kohorte von 30 Probanden diagnostiziert mit chronischer Migräne hinsichtlich einer gleichzeitigen CMD-Beschwerdesymptomatik zu untersuchen. Die Erkennung einer CMD-Problematik durch den behandelnden Arzt kann eine fachübergreifende zusätzliche Diagnostik-/Behandlungsoption für Patienten mit chronischer Migräne bieten.

Fragestellung:

- Geben Patienten mit chronischer Migräne ebenfalls CMD-typische Beschwerden an?
- Ist das Stressempfinden bei Patienten mit chronischer Migräne erhöht?
- Liegen CMD-typische Befunde bei Patienten mit chronischer Migräne vor?

Methoden: 30 Probanden diagnostiziert mit einer chronischen Migräne wurden gebeten, einen CMD Kurzfragebogen, welcher nach CMD assoziierten Symptomen fragt, auszufüllen.

Im Rahmen der klinisch- neurologischen Untersuchung wurden die Probanden zudem durch die PSS-10 Skala bezüglich ihres Stressempfindens evaluiert. Die zahnärztliche Diagnostik beinhaltete eine ausführliche Funktionsdiagnostik der Kieferstrukturen. Im Anschluss haben 16 Probanden einen sog. BruxChecker erhalten, welchen sie eine Nacht getragen haben. Diese farbig beschichtete Tiefziehfolie, die dazu dient das Knirschmuster der Probanden zu visualisieren, stellt durch den Abrieb der Farbschicht auf der Folie okklusale Interferenzen dar.

Ergebnisse: In die Studie wurden 30 Probanden (davon 27 Frauen) diagnostiziert mit chronischer Migräne eingeschlossen. Das Erkrankungsalter lag bei $46 \pm 13,1$ Jahren.

Die Auswertung des CMD Kurzfragebogens ergab folgende Ergebnisse:

Zähneknirschen /-pressen	26/30 Probanden
Kieferknacken	17/30 Probanden
Schmerzen im Nacken-/ Lumbalbereich	27/30 Probanden
Tinnitus/allgemeine Geräuschempfindlichkeit	22/30 Probanden
Schmerzen im Gesichts-, Kiefer-, Schläfenbereich	26/30 Probanden
Stimmungsschwankungen/Depressive Grundverstimmung	16/30 Probanden
Schwindel	13/30 Probanden
Konzentrationsschwierigkeiten	18/30 Probanden

Das Ergebnis der PSS-10-Skala ergab mit einem Mittelwert von $31,5 \pm 9,2$ (17-48) von dem maximal zu erreichenden Höchstwert von 50 (=maximales Stressempfinden) einen durchweg erhöhten Level des Stressempfindens bei allen Probanden. Die Auswertung der Ergebnisse der zahnärztlichen Diagnostik sowie der Untersuchung mit dem Brux-Checker sind in den folgenden Tabellen präsentiert:

Palpitation	druckdolent rechts (n)	druckdolent links (n)	druckdolent beidseits (n)
M. temporalis	24	24	24
M masseter	24	25	24
Mm. pterygoidei	18	19	18
Statik	normal (n)	distal (n)	mesial (n)
Rechts	16	11	3
Links	14	10	6
Schmelzverlust	Grad 1 (n)	Grad 2 (n)	Grad 3 (n)
	8	18	3
Mundöffnung	normal (n)	<49mm (n)	
	7	23	

Tabelle 1: Zahnärztliche Funktionsdiagnostik (n=30)

Gemessene Gesamtfläche (mm ²)	1178 ± 207 (722-1542)		
Abriebfläche	rechts	links	gesamt
(mm ²)	22,9	23	45,9
(%)	1,94	1,95	3,9
Anzahl der Abriebpunkte	9	11	20

Tabelle 2: Brux-Checker-Untersuchung (n=16)

Schlussfolgerungen: Als zentrale Schlussfolgerung der Studie ist festzuhalten, dass alle Probanden Pathologien in der dentalen CMD-Diagnostik aufweisen. Eine entsprechende zahnärztliche Diagnostik bei Patienten mit chronischer Migräne erscheint insofern eine sinnvolle Ergänzung in der Diagnostik bei Patienten mit chronischer Migräne. In einer weiterführenden Evaluation wird festzustellen sein, ob diesbezüglich auch die zahnärztlichen Therapiemaßnahmen, einen positiven Einfluss auf die Migränesymptomatik haben können. Bezüglich der hier präsentierten Daten ist allerdings kritisch anzumerken, dass nur eine kleine Kohorte mit fast ausschließlich weiblichen Probanden in der Studie betrachtet wurde und keine Daten einer Kontrollgruppe zum jetzigen Zeitpunkt vorliegen.

W-465

Additional effect of erenumab for patients with chronic migraine treated with Onabotulinumtoxin A – real-world data from a cohort study

Tristan Kölsche¹, Petyo Nikolov¹, Valeria Koska², Jens Ingwersen¹, Robin Jansen¹, Ercan Arat¹, Sven G. Meuth¹, Philipp Albrecht², John-Ih Lee¹

¹Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Kliniken Maria Hilf Mönchengladbach, Klinik für Neurologie, Mönchengladbach, Deutschland

Background: This retrospective cohort study investigates the potential additive prophylactic effect of erenumab, a fully human monoclonal antibody that blocks the calcitonin gene-related peptide receptor, in combination with ongoing onabotulinumtoxin A treatment in patients suffering from chronic migraine.

Objectives: We aim to add further knowledge regarding the potential additive effect of erenumab in patients receiving onaBoNT-A treatment in patients with CM.

Question: We hypothesize that this combination therapy may lead to a significant improvement in the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Score and the EQ-5D-5L, validated tools used to measure migraine-related disability and quality of life.

Methods: The study included 35 patients and investigated the effects of adding erenumab to the existing treatment regimen.

The primary outcome was the MIDAS (Migraine Disability Assessment) score assessed three months after the introduction of erenumab. Also, we assessed monthly migraine days (MMD), monthly headache days (MHD), monthly analgesic drug use days (MDD) and mean headache intensity on the visual analog scale (VAS) during the last three months.

Furthermore, we included the EQ-5D-5L Self-Complete Questionnaire to assess for quality-of-life changes.

Results: The results indicated a significant improvement in the MIDAS score, suggesting a reduction in migraine-related disability following the addition of erenumab to onabotulinum toxin A treatment.

It is hypothesized that the observed additive effects are due to the independent modes of action of erenumab and onabotulinum toxin A.

Conclusions: This study suggests that the combination of erenumab with onabotulinumtoxin A may offer an improved approach for the treatment of chronic migraine.

However, the results highlight the need for prospective, controlled studies to validate these findings and determine the optimal combination of treatments tailored to the individual patient.

W-485

Retinale Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie bei Migräne

Michelle Dauti¹, Tristan Kölsche¹, Petyo Nikolov¹, Jens Ingwersen², Ala Khamees³, Sema Kaya³, Robin Jansen¹, Ercan Arat¹, Ahmet Aykut Aytulun⁴, Pia Jouvenal⁵, Rainer Guthoff³, Sven G. Meuth¹, Philipp Albrecht⁶, John-Ih Lee¹

¹Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Marienhospital Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ³Universitätsklinik Düsseldorf, Klinik für Augenheilkunde, Düsseldorf, Deutschland; ⁴LVR-Klinik Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁵Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Klinik für Neurologie, Wuppertal, Deutschland; ⁶Kliniken Maria Hilf Mönchengladbach, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland

Hintergrund: Patient:innen mit Migräne (PwM) zeigten in bisherigen Studien signifikante retinale und choroidale Veränderungen in der optischen Kohärenztomographie (OCT). Retinale Nervenfasern sind verdünnt, die choroidale Dicke reduziert und OCT-angiographische (OCT-A) Untersuchungen konnten während Migräneanfällen eine reduzierte Kapillardichte sowie Vasokonstriktion nachweisen¹. Bei Migränapatient:innen, insbesondere mit Aura, finden sich Veränderungen der Makula mit weniger durchbluteten Arealen und einer vergrößerten avaskulären Zone der Fovea im Vergleich zu Gesunden und Patient:innen ohne Aura. Longitudinale Untersuchungen von Patient:innen mit chronischer Migräne sind jedoch bislang wenig vorhanden².

Ziele: Ziel dieses Forschungsvorhabens ist es, mittels OCT sowie OCT-A bei chronischer sowie episodischer Migräne mögliche Veränderungen im Querschnitt und im longitudinalen Verlauf zu untersuchen.

Fragestellungen: Diese Untersuchung formuliert zwei Hauptfragen:

- Können messbare Veränderungen in den Netzhautschichten, retinalen und choroidalen Gefäßen bei PwM identifiziert werden?
- Gibt es erkennbare Unterschiede in der Retina und ihren Gefäßen zwischen Personen mit und ohne Migräne und, spezifischer, zwischen PwM mit und ohne Aura?

Methoden: Diese Studie strebt an, chronische PwM und gesunde Kontrollpersonen (HC), basierend auf zwei Gruppen hinsichtlich verschiedener OCT und OCT-A Parameter zu vergleichen. Durch Matching nach Geschlecht und Alter sollen Störfaktoren minimiert und Vergleichbarkeit optimiert werden. Folgeuntersuchungen werden nach sechs und zwölf Monaten durchgeführt. Gruppenvergleiche der bisherigen Ergebnisse wurden mit dem Mann-Whitney U Test durchgeführt und bei einem p-Wert < 0,05 als signifikant erachtet. Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPadPrism Version 10.1.0.

Ergebnisse: Die vorläufige Querschnitts-Analyse der OCT von 15 Patient:innen mit chronischer Migräne und 15 Kontrollen ergab einen Trend zu global niedrigeren Schichtdicken bei PwM im Vergleich mit HCs, allerdings ohne bei der bisher geringen Fallzahl statistische Signifikanz zu erreichen. Insbesondere für die retinale Nervenfaserschicht sowie die Ganglionzellschicht (GCL) im Bereich der Makula sowie die RNFL im Bereich der Fovea ergaben sich visuell auffällige Unterschiede.

Schlussfolgerung: In den bisherigen Ergebnissen zeigt sich ein statistisch bisher nicht signifikanter Trend zu niedrigerer Schichtdicke aller in der OCT gemessener retinalen Schichten bei PwM im Vergleich zu HCs. Dies bestätigt bisher vorliegende Untersuchungen aus der Literatur¹. Zum Zeitpunkt der Präsentation werden weitere Daten, insbesondere auch zu OCT-A Messungen und longitudinalem Verlauf vorliegen.

Literaturverzeichnis:

1. Liu, Z. *et al.* Retina and microvascular alterations in migraine: a systemic review and meta-analysis. *Front Neurol* **14**, 1241778 (2023).
2. Oba, T., Gulec, Z. E. K., Cicek, F., Uygunoglu, U. & Onder, F. Retinal and peripapillary vascular density in episodic and chronic migraine cases without aura. *Photodiagnosis Photodyn Ther* **44**, 103809 (2023).

Refractory Trigeminal Neuralgia: Real-life Data from a tertiary Headache Center

Rachel-Maria Zwergal^{1,2}, Philipp Lüke¹, Shahnaz Christina Azad², Andreas Straube¹, Ruth Ruscheweyh¹

¹LMU University Hospital, LMU Munich, Department of Neurology, München, Deutschland; ²LMU University Hospital, LMU Munich, Department of Anaesthesiology, Interdisciplinary Pain Center, München, Deutschland

Background: Trigeminal Neuralgia (TGN) is a severe headache disorder, which strongly affects daily life of patients concerned. Medical treatments are often unsatisfying due to poor tolerance, severe side effects and insufficient analgesia.

Objectives: In this retrospective cohort study, we aimed to describe the reality of health care in patients affected by refractory TGN who were admitted to the tertiary headache center at LMU University Hospital Munich from 2018-2023.

Question: Analysis focused on the following points: firstly, to characterize the group of patients, who needed inpatient hospital admission, as they appeared most severely affected, suffered from strong medication induced side effects and seemed highly refractory to any therapy. Secondly, to evaluate the effect of botulinum toxin type A (BTX) as a therapeutic approach to offer a non-systemic therapy.

Methods: Medical records were analyzed and screened for frequency and intensity of pain attacks, pre-treatments, side effects of medication, former therapeutic interventions, acute treatment, adjustment of medication, effectiveness of medical intervention and time until relapse.

Results: Of 145 patients, 76 (35 f) required hospital admission. In this group, 48.7% reported attacks in more than one trigeminal branch. Classical TGN was predominant (46.1%), followed by secondary TGN (32.9%). 44.7% had a history of former treatments with more than 4 substances, mainly carbamazepine, pregabalin, oxcarbazepine and gabapentin. There was also a noticeable use in opioids (57.9%) and cannabinoids (11.8%). Only 9.2% had been treated with BTX, modern sodium channel blockers such as lacosamide were underrepresented (1.3%). 27.6% had received antidepressants (e.g., amitriptyline, duloxetine, mirtazapine). Polypharmacy was present (38.2% were treated with more than 3 analgesic drugs). Pharmacological treatment had relevant side effects, most frequently hyponatremia, dizziness, gait disorders, falls, and increase of hepatic enzymes. In 27.6% these side effects had caused hospitalization. Acute emergency treatment for TGN consisted of mainly of i.v. phenytoin (24.1%) and opioids (48.2%), followed by adjustment or change of current medication. 39.5% were admitted to a neurosurgical ward and received mostly thermocoagulation. Treatment response was good, but - equal to any intervention - 90% of patients suffered a relapse within 2 years.

A subgroup of 18 outpatients (13 f) was analyzed, who received BTX (50-98 IE) for treatment of refractory TGN. As in the hospitalized group above, former therapies contained carbamazepine, pregabalin, oxcarbazepine, gabapentin and opioids. After 3 months, 61% reported significant pain reduction upon BTX injection, which dropped to 22% after 36 months. Injections were well tolerated and there was no reporting of any severe side effects.

Conclusions: Real-life data show a need for new therapeutic approaches, as conventional medication is often unsatisfying and has severe side effects, which may cause hospitalization. Modern therapeutic options may be lacosamide or BTX, which in our small sample showed a promising outcome. Therefore, it should be considered at an earlier stage of treatment particularly with regard to its few side effects.

W-614

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eptinezumab bei der Behandlung von Migränapatienten, die gegen herkömmliche präventive Medikamente und CGRP-(Rezeptor)-Antikörper resistent sind - Eine multizentrische retrospektive Real-World-Analyse.

Armin Scheffler¹, Steffen Nägel^{2,3}, Pauline Wenzel¹, Merle Bending⁴, Michael Nsaka⁵, Christoph Kleinschnitz⁶, Diana Lindner¹, Jale Basten⁷, Astrid Gendolla⁸, Philipp Burow¹, Robert Fleischmann⁴, Dagny Holle-Lee¹

¹Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ²Universitätsklinikum Halle, Klinik für Neurologie, Halle, Deutschland; ³Alfried Krupp Krankenhaus Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ⁴Universitätsklinikum Greifswald, Klinik für Neurologie, Greifswald, Deutschland; ⁵Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ⁶Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurologie, Essen, Deutschland; ⁷Ruhr Universität Bochum, Abteilung für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Bochum, Deutschland; ⁸Praxis Gendolla, Essen, Deutschland

Hintergrund: Eptinezumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Calcitonin-Gen-Related Peptid, der zur präventiven Behandlung von Migräne eingesetzt wird. Die Wirksamkeitsdaten stammen hauptsächlich aus klinischen Studien. Daten aus der Praxis sind bisher kaum verfügbar. Die Erstattungspolitik in Deutschland führt dazu, dass Eptinezumab hauptsächlich bei Patienten eingesetzt wird, bei denen eine Vorbehandlung mit einem anderen CGRP-(Rezeptor)-Antikörper (ptCGRP) versagt hat.

Ziele: Evaluation Real-World Wirksamkeit von Eptinezumab

Fragestellung: Wirksam und verträglich bei ptCGRP und Unterschiede zu CGRP-mAb-naiven Patienten.

Methoden: Wir analysierten klinische Routinedaten von 79 Patienten (episodische Migräne (EM): n=19; chronische Migräne (CM): n=60) aus vier verschiedenen Zentren in Deutschland. Alle Patienten wurden drei Monate lang mit Eptinezumab (100 mg) behandelt. Die Unterschiede zwischen den monatlichen Kopfschmerztagen (MHD), den monatlichen Migränetagen (MMD) und den monatlichen Tagen der akuten Medikamenteneinnahme (AMD) wurden analysiert. Die Responderaten wurden berechnet und die Korrelation des Ansprechens in Abhängigkeit von der Anzahl der fehlgeschlagenen CGRP-MABs ausgewertet.

Ergebnisse: Nach drei Monaten waren MHD, MMD und AMD signifikant reduziert. Bei EM betrug die mediane Reduktion für MHD -4 Tage (IQR: -6,5 bis -1,0; p=0,001), für MMD -3 Tage (IQR: -5,5 bis -1,5; p<0,001) und für AMD -2 Tage (IQR: -5,0 bis -0,5; p=0,006). Bei CM betrug die mediane Reduktion der MHD -4 Tage (IQR: -8,0 bis 0,0; p<0,001), -3 Tage (IQR: -6,0 bis -1,0; p<0,001) für MMD und -1 Tag (IQR: -5,0 bis 0,01; p<0,001) für AMD.

Alle Patienten hatten auf herkömmliche präventive Therapien nicht angesprochen, die meisten auf CGRP-mAbs. Vierzehn Patienten hatten noch nie einen CGRP-mAb erhalten und 65 Patienten hatten mindestens einen Antikörper ohne ausreichende Wirksamkeit und/oder Unverträglichkeit erhalten (eins: n=20, zwei: n=28, drei: n=17).

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der vorangegangenen MABs-Therapien und der 30%igen MHD-Ansprechrates (keine: 78,6%, eine: 45,0%, zwei: 32,1%, drei: 17,6%, p=0,004). Was die Verträglichkeit betrifft, so berichteten 12 % (8/77) über leichte Nebenwirkungen.

Schlussfolgerungen: Die Wirksamkeit von Eptinezumab ist bei Patienten, die zuvor nicht auf andere CGRP-MABs angesprochen haben, deutlich reduziert.

I-36

Effect of daridorexant on sleep micro-architecture in adult patients with insomnia disorder – An analysis of two pooled Phase 3 studies

Tobias Di Marco¹, Elzbieta Hammel²

¹Idorsia Pharmaceuticals, Allschwil, Schweiz; ²Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH, Medical Affairs, München, Deutschland

Background: Insomnia disorder, which is associated with hyperarousal state, impairs sleep micro-architecture (spectral components of the electroencephalogram [EEG] and sleep spindles) and sleep continuity. The orexin system may play a role in this hyperarousal state.

Objectives: This research explores the hypothesis that aspects of sleep micro-architecture pertaining to the hyperarousal state in insomnia may be improved by treatment with the dual orexin receptor antagonist daridorexant.

Methods: Data from patients randomized to placebo (n=615), daridorexant 25 mg (n=618) and daridorexant 50 mg (n=308) were extracted from two 3-month trials (trial 1: NCT03545191; trial 2: NCT03575104) designed to assess the efficacy and safety of daridorexant in insomnia patients (according to DSM-5 criteria) at three dose levels (10 mg [trial 2], 25 mg [both trials], 50 mg [trial 1]). The 10 mg (ineffective dose) data were not used. Baseline and 3-month data were calculated from two consecutive polysomnography nights.

Sleep-stage transition probabilities were assessed using a first-order Markov model. Micro-architecture was evaluated using spectral analysis of the EEG. Spectral power density was estimated using multi-taper spectral density estimation. The following EEG spectral bands were analyzed: delta (1–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), and beta (12–30 Hz).

Relative power was computed for each band relative to the sum of all four band powers. The relative and band power ratios were calculated for each annotated 30s epoch and aggregated by sleep-wake stage (N1, N2, N3, rapid eye movement [REM], Awake). Spindle density (11–15 Hz) was calculated in N2 sleep using the open-source Luna package.

A linear mixed-effects regression model was used to determine whether changes in spectra or spindle incidence or morphology at month 3 were statistically different between daridorexant and placebo or baseline. A hurdle model was used to evaluate the effect on sleep-stage transitions to account for zero count transitions.

Results: Daridorexant 50 mg significantly ($p<0.05$) decreased transitions from sleep to Awake (6.9%) and significantly increased transitions from Awake to N1 (4.5%), Awake to N2 (1.1%), Awake to REM (0.8%), and N1 to N2 (2%), from baseline to month 3 relative to placebo.

At month 3, compared to placebo, daridorexant 50 mg significantly ($p<0.001$) reduced relative alpha (-1.7 %) and increased relative delta power (+2.9%) in Awake and decreased relative beta in both Awake and N1 (-1.1% and -0.4%, respectively). A dose-dependent effect was observed, with quantitatively larger effects with daridorexant 50 mg than 25 mg. Relative spectral power in N2, N3 and REM at month 3 did not differ between daridorexant and placebo.

No significant treatment effect was observed on sleep spindles.

Conclusions: Treatment with daridorexant for 3 months specifically reduced transitions from sleep to Awake, promoted transitions from Awake and N1 to N2, and reduced relative power in spectral bands associated with vigilance and wakefulness (alpha and beta).

These findings are consistent with a decrease of the hyperarousal state associated with insomnia and support the effect of daridorexant on the pathophysiological features of insomnia.

W-49

Beeinflusst phasische transkutane Vagusnervstimulation kognitive Kontrolle? Auswirkung phasischer tVNS auf inhibitorische Prozesse während Ereignis-Kodierung

Sophie Hetzel¹, Eva Rosolowsky¹, Leonie Becker¹, Gesine Sallandt¹, Moritz Mückschel², Alexander Münchau¹, Christian Beste²

¹Uniklinik Schleswig-Holstein, Lübeck, Deutschland; ²Universität Dresden, Dresden, Deutschland

Hintergrund: Die transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation (tVNS) ist eine Therapieoption bei therapieresistenter Epilepsie und wird auch als Behandlung bei anderen Erkrankungen diskutiert. Es gibt Hinweise, dass tVNS das noradrenerge System beeinflusst. Die phasische Aktivität dieses System scheint wiederum für die Bildung und Aktualisierung von Reiz-Reaktionsassoziationen, sog. „event files“, im Sinne der „Theory of event coding“ wichtig zu sein. **Ziel/e:** Ziel dieser Studie ist es, die Auswirkung phasischer tVNS auf die Kodierung von „event files“ zu untersuchen.

Fragestellung: Verändert phasische tVNS, die während eines behavioralen Tasks appliziert wird, Inhibitionsprozesse im Rahmen der Kodierung von „event files“ sowie Marker der Aktivität des noradrenergen Systems (Pupillendurchmesser und ereignis-korrelierte EEG-Aktivität)?

Methoden: Wir analysierten die Daten von 40 gesunden Teilnehmer*innen (30 für Pupillometrie), welche eine Go/Nogo-Aufgabe unter Verum- und Shamstimulation mit Ableitung eines EEGs und Aufnahme der Pupillendaten absolvierten. Die Aufgabe besteht aus Bedingungen mit und ohne Merkmalsüberlappung zwischen Go- und NoGo-Bedingungen (s. Abb. 1), sodass teilweise Rekonfigurationsprozesse der Reiz-Reaktionsassoziationen erforderlich waren.

Während der Aufgabe wurde mittels tVNS mit individuell bestimmter Intensität kurz unter der Schmerzschwelle bei jedem vierten Trial phasisch über drei Sekunden stimuliert. Die Verum-Messung (Stimulation Cymba Conchae) und die Sham-Messung (Stimulation Ohr läppchen) fand an verschiedenen Tagen mit einem Mindest-Intervall von einer Woche statt. Die Verhaltens- und Pupillometriedaten wurden mithilfe von Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, t-Test und ANOVA mit Messwiederholung ausgewertet, während eine Multivariate Pattern Analysis (MVPA) auf die EEG-Daten angewandt wurde. Die Auswertung erfolgte getrennt für die verschiedenen Trialtypen und stimulierte sowie nicht-stimulierte Trials.

	nicht überlappend	überlappend	
Go			
Nogo			

Abbildung 1: 6 möglichen Trialtypen der Go/Nogo-Aufgabe nach Chmielewski et al. Go-Trials erforderten das Drücken der Leertaste, bei NoGo-Trials sollte abgewartet werden. Überlappenden Trials überschneiden sich in Farbe und Inhalt.

Ergebnisse: Beim Vergleich der Leistung in Bezug auf überlappende und nicht-überlappende Trials zeigte sich, dass der Anteil der richtigen Antworten bei nicht-überlappenden Go-Trials signifikant höher und die Reaktionszeit signifikant schneller war. Bei den überlappenden Nogo-Trials war der Anteil der Fehler signifikant größer. Ein Einfluss der Stimulation auf den Verhaltensdaten zeigte sich nicht.

Bezüglich der Pupillometriedaten zeigte eine ANOVA mit Messwiederholung mit den Faktoren „Session“ (Verum/Sham) und „Stimulation“ (stimulierter/ dritter nicht-stimulierter Trial) eine signifikante Interaktion ($F(1,30)=4,398$, $p=0,045$, partielles $\eta^2=0,112$), welche jedoch einer Korrektur für multiples Testen nach Bonferroni-Holm nicht standhalten konnte.

In einer auf die EEG-Daten angewandten MVPA zeigte sich, dass bei allen Trialtypen sowie stimulierten und nicht-stimulierten Trials eine Klassifikationsleistung zwischen Verum und Sham Stimulation von bis zu 0,9 zwischen 100 und 200 ms nach Trialbeginn bestand. In der Verum-Stimulation konnten keine Unterschiede zwischen stimulierten und nicht-stimulierten Trials festgestellt werden.

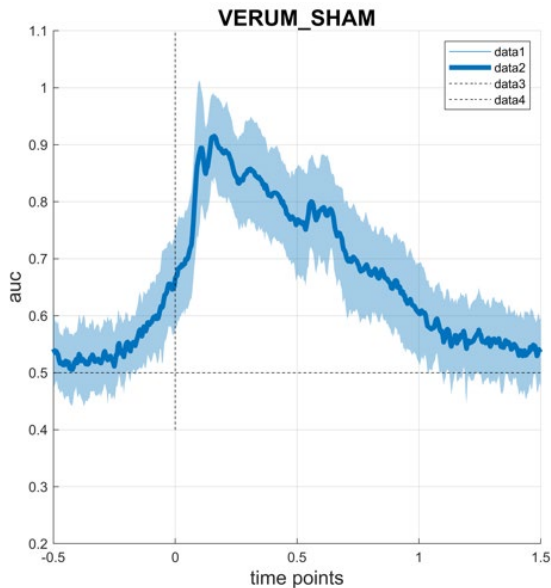


Abbildung 2: AUC-Kurve der MVPA für stimulierte überlappenden Go Trials. Fettgedruckte Bereiche des Graphen zeigen signifikante Unterschiede zu 0.5.

Schlussfolgerung: Mittels des verwendeten Stimulationsprotokolls konnten keine Effekte auf behaviorale Marker der Rekonfiguration von 'event files' oder auf die Pupillenweite als indirekten Marker für die Aktivität des noradrenergen Systems nachgewiesen werden. Die MVPA-Analyse zeigte in Bezug auf die EEG-Daten, dass eine Unterscheidung von Verum und Shamstimulation erfolgen kann, mit einem Klassifizierungsmaximum in einem Zeitintervall, welches in vorherigen Studien auf die Aktivierung und Rekonfiguration von Ereignisdateien hindeutet.

I-116

Nighttime Safety of Daridorexant: Response to Noise Stimuli, and effects on Postural Stability, Walking and MemoryClemens Muehlan¹, Björn Rabe²¹Idorsia Pharmaceuticals Ltd., Alschwill, Schweiz; ²Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH, München, Deutschland

Background: Daridorexant is a dual orexin receptor antagonist approved for the treatment of adult patients with insomnia disorder.

Objectives: Following single-dose administration at bedtime to healthy non-elderly and elderly subjects, pharmacodynamics (PD) and safety were investigated in the middle of the night (MOTN) after forced awakening to a noise stimulus.

Methods: Double-blind, placebo-controlled, randomized, 3-way crossover study (placebo, 25, and 50 mg daridorexant in the evening) in 36 male and female non-elderly and elderly subjects (1:1 sex/age ratio).

Four h after bedtime administration, the auditory awakening threshold (AAT) was determined (increasing noise signal up to 100 dB). Next, the main PD endpoint postural stability (body sway) as well as basic functional mobility (Timed Up and Go (TUG) test), and cognitive function/memory using the Visual Verbal Learning Test (VVLTL) were assessed. Thereafter, subjects returned to bed.

Results: All 36 subjects completed the study. The average AAT was approximately 60 dB across treatments with no differences between daridorexant and placebo. Body sway showed a small, dose-dependent increase vs placebo with differences in least square means (LSM) 95% confidence interval (CI) of 36.7 (2, 71) and 65.9 (31, 100) mm, for daridorexant 25 and 50 mg, respectively.

The overall increased body sway was driven by non-elderly subjects, as effects in elderly were similar to placebo. Subjects completed the TUG test in 6–8 s across treatments, with a small, dose-dependent increase vs placebo with a difference in LSM (95% CI) of 0.14 (0.02, 0.27) and 0.47 (0.34, 0.59) s for daridorexant 25 and 50 mg, respectively.

The VVLTL (immediate and delayed number of correctly recalled words) showed minimal differences in LSM (95% CI) to placebo of up to -1.0 (-1.5, -0.5) and -0.7 (-1.2, -0.2) words for daridorexant 25 and 50 mg, respectively. During delayed word recognition, subjects correctly recognized 77–79% true positive and true negative words across treatments with no difference to placebo for either daridorexant dose.

Conclusions: Following bedtime administration, daridorexant preserved the ability to respond to external noise stimuli and subjects were able to operate safely during the night.

I-117

Dose-response of daridorexant in insomnia disorder: a meta-analysis of Phase 2 and 3 studiesWilliam V. McCall¹, Henry Memczak²¹Agusta University, Medical College of Georgia, Department of Psychiatry and Health Behavior, Augusta, United States;²Idorsia Pharmaceuticals Germany GmbH, München, Deutschland

Background: Daridorexant is a dual orexin receptor antagonist approved for the treatment of insomnia disorder at two dose levels (25 and 50 mg).

Objectives: Dose-efficacy and -safety response relationships were evaluated using data from Phase 2 and 3 studies.

Methods: Data from one Phase 2 study evaluating daridorexant 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg and placebo for 1 month, and two Phase 3 studies investigating daridorexant 10 mg and 25 mg or 25 mg and 50 mg vs placebo for 3 months were used. Dose-response analyses at 1 month of double-blind treatment were performed using two statistical approaches: a linear

regression approach based on individual patient data and a two-stage meta-analysis approach based on aggregated data. Efficacy endpoints were polysomnography-determined wake after sleep onset (WASO) and latency to persistent sleep (LPS), self-reported total sleep time and the Insomnia Daytime Symptoms and Impacts Questionnaire (IDSIQ) total score (Phase 3 only for the latter endpoint). Safety endpoints were the percentage of patients with at least one adverse event (AE) and at least one AE corresponding to somnolence/fatigue during the first month of the double-blind study periods.

Results: Pooled efficacy analyses included 2153 patients randomized to placebo (n=678), daridorexant 5 mg (n=60), 10 mg (n=365), 25 mg (n=679) and 50 mg (n=371). The dose-response was significant for both statistical approaches in the observed range of 0 to 50 mg at Month 1 for all four efficacy endpoints ($p < 0.01$). All dose-response relationships were linear except for LPS (two-stage meta-analysis) which showed a change in slope after daridorexant 10 mg, without reaching a plateau. No significant dose-response relationship was observed for any AEs during the first month; results were consistent across methods ($p > 0.05$). AEs corresponding to somnolence/fatigue were low at all doses and relaxing the linear assumption (two-stage meta-analysis) showed no evidence of dose-dependency ($p = 0.369$).

Conclusions: The data support a favorable benefit-risk balance for daridorexant 25 mg and 50 mg at 1 month of treatment. The greater efficacy and similar safety at 50 vs. 25 mg support the use of daridorexant 50 mg as a starting dose in patients with insomnia disorder.

W-119

Effekte der transkutanen aurikulären Vagusnervstimulation auf Marker der Locus Coeruleus Aktivität: Hat die Stimulationsdauer einen Einfluss?

Luisa Maria Schmidt^{1,2}, Milan Till Chuck Bömmers^{1,2}, Katharina Meier¹, 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: Die transkutane aurikuläre Vagusnervstimulation (taVNS) ist eine nicht-invasive Neuromodulationstechnik, die die noradrenerge Aktivität des Locus coeruleus (LC) moduliert. Es besteht jedoch Unklarheit über die Effekte der Stimulation in Abhängigkeit der Stimulationsparameter.

Ziele: Untersuchung der Effekte der taVNS auf verschiedene indirekte Marker der noradrenergen Aktivität mit dem Fokus auf dem Vergleich zweier Stimulationsdauern.

Fragestellung: Unterscheiden sich die Effekte der taVNS auf die indirekten Marker der noradrenergen Aktivität beim Vergleich zweier Stimulationsdauern?

Methoden: In einer randomisierten cross-over Studie verglichen wir eine kürzere (3,4s) und eine längere (30s) Stimulationsdauer an einer Gruppe gesunder junger Personen (N = 29). Untersucht wurden die Auswirkungen der taVNS (verum vs. sham) auf Alpha-Amylase- und Cortisol-Konzentration im Speichel, Pupillen-Lichtreflex und Pupillengröße in Ruhe und die EEG-Alpha- und Thetaaktivität in Ruhe und bei kognitiven Aufgaben (Go/No-Go und Stop-Signal-Aufgaben).

Ergebnisse: In der 30s Stimulationsbedingung zeigte sich eine signifikant höhere Alpha-Amylase Konzentration im Vergleich zur Sham-Bedingung. In der 3,4s Bedingung zeigten sich unerwartet erhöhte Reaktionszeiten und Fehlalarmraten in der Go/No-Go-Aufgabe und eine erhöhte maximale Beschleunigung der Pupille im Pupillenlichtreflex im Vergleich zur Sham-Bedingung. Bei den weiteren Endpunkten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerungen: Unter den kurzen und langen Stimulationsbedingungen zeigten sich unterschiedliche Effekte. Wir schließen auf mögliche unterschiedliche Dosis-Wirkungs-Kurven auf die gewählten Outcomeparameter. Dieses könnte die Heterogenität der Ergebnisse der taVNS in der Literatur mit erklären.

W-186

Neurological hospital admissions during the COVID-19 pandemic: A retrospective analysis of 123,778 cases in Germany

Nils Diogo Nellesen^{1,2,3}, Mohamad Samehni^{2,3}, Sven Hohenstein⁴, Juraj Kukolja^{2,3}

¹Klinik für Psychiatrie & Neurologie, Ev. Stiftung Tannenhof, Remscheid, Wuppertal, Deutschland; ²Klinik für Neurologie und klinische Neuropsychologie, HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal, Wuppertal, Wuppertal, Deutschland; ³Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Witten, Witten, Deutschland; ⁴Helios Health Institute GmbH, Berlin, Deutschland

Background: During the onset of the COVID-19 pandemic there were significant restrictions on public life, social interactions, and stringent healthcare hygiene measures. In other medical specialties (e.g., cardiology, psychiatry, oncology, and visceral surgery) the shifts in outpatient and inpatient case numbers have already been quantified. Various patterns emerged depending on the medical field. Oncological patients increasingly received outpatient care, while cardiology experienced a reduction in inpatient cases without compensation from increased outpatient visits. Furthermore, it has been demonstrated that hospitalised patients had a significantly higher morbidity, and their hospital stays were prolonged due to hygiene measures and patients with multiple comorbidities. These aspects have been systematically examined for stroke cases but not yet for other or all neurological conditions.

Objectives: The objectives were as follows:

1. Was there a deficit in the admission of patients with neurological diseases to inpatient care, and was this compensated for by an increased utilization of day care hospital services?
2. Were patients sicker during the COVID-19 waves (mortality, morbidity, total complications, total comorbidities, case mix index) compared to the years before the pandemic?
3. Has the length of stay for hospitalized patients increased during the COVID-19 waves?

Question: How did the COVID-19 pandemic affect care in hospitalized patients in neurology in terms of hospital admissions, morbidity and healthcare utilization patterns?

Methods: We analysed anonymised retrospective §21 controlling data from 86 hospitals of the Helios group. Included were 123,778 cases with a main neurological discharge diagnosis. Primary outcomes were 1) deficit of inpatient case numbers with neurological diseases, 2) increased outpatient cases, 3) increased morbidity and complications and 4) length of stay.

Results: During the pandemic, there was a notable reduction in hospital admissions, with up to a 20% decrease depending on the SARS-CoV-2 variant. Patients admitted were more severely ill compared to the pre-pandemic period, evidenced by increased mortality, a greater need for intensive care, a higher case-mix index, and more secondary diagnoses. Complications such as pneumonia, dehydration, delirium, and thrombosis occurred more frequently, particularly with the Wild-Type and Omicron variants. There was a discernible trend of patients with specific serious underlying conditions, including heart failure, complicated hypertension, complicated diabetes, obesity, and peripheral vascular diseases, avoiding hospitalization. Emergency admissions constituted a higher percentage of hospital intakes, while elective treatments saw a decrease in inpatient management.

Conclusions: These findings suggest a significant shift in hospital utilization patterns during the pandemic, with a decrease in overall admissions but an increase in the severity of cases presenting for care. The rise in emergency admissions and complications underscores the strain on healthcare systems and the indirect impact of the pandemic on non-COVID conditions. The avoidance of hospital care by patients with severe comorbidities points to a potential increase in unmet healthcare needs. These observations underline the necessity for healthcare systems to adapt resource allocation and patient management strategies in response to the challenges posed by pandemic conditions, ensuring the continuity and quality of care for all patient populations.

W-225

CD8+ targeting immunosuppression is a curative therapy option in narcolepsy - a case series

Maria Dengler¹, Erika Künstler¹, Solveig Menrad¹, Matthias Schwab², Christian Geis², Sven Rupprecht¹

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Interdisziplinäres Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Jena, Deutschland; ²Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland

Introduction: With its autoimmune pathogenesis, immunosuppression seems a promising option in narcolepsy. However, immunosuppressive/modulatory attempts focusing on B-/CD4+T-lymphocyte suppression proved mainly ineffective, possibly due to diagnostic delay, and/or inappropriate immunosuppressive targeting strategy. Since autoreactive CD8+T-lymphocytes primarily drive hypocretinergic/orexin neuronal loss, immunosuppression should target cytotoxic cellular immune response in early disease stages.

Methods: Ten narcolepsy patients (types 1&2, disease duration <2 years) were given an intravenous high-dose methylprednisolone pulse (MP, 1g/day over 3 days). Daytime sleepiness was reevaluated 4 weeks later. If sleepiness improved (Epworth Sleepiness Scale (ESS) <11 points), oral immunosuppression with Azathioprine (AZA, 1.5-3mg/kg) was maintained for 2 years.

Follow-up was performed 6-12 months after cessation of immunosuppression. Pre-/post-treatment evaluation included measurements of sleepiness (ESS, multiple sleep latency-test (MSLT)), tonic alertness (maintenance of wakefulness test (MWT), pupillography (pupillary unrest index (PUI)), assessment of tonic/phasic alertness, and vigilance (Test of Attentional Performance (TAP)).

Results: Following MP pulse, ESS normalized in five patients. One responder showed stable remission after MP, refraining from further therapy. Four patients proceeded with AZA. Post-treatment follow-up revealed normalization of sleepiness (ESS: 12.2 ± 2.2 vs. 6.0 ± 2.2 , $p=.04$), improved wakefulness (PUI: 13.0 ± 1.4 mm/s vs. 8.7 ± 2.1 mm/s, $p=.04$; MWT: 24.6 ± 15.0 min vs. 33.2 ± 8.4 min, $p=.07$), tonic alertness (TAP C-value: 3.2 ± 1.3 vs. 5.0 ± 1.7 , $p=.04$) and vigilance (C-value: 1.3 ± 1.2 vs. 3.9 ± 0.9 , $p=.07$).

Phasic alertness also improved, although not significantly. MSLT did not change.

Non-responders showed lower hypocretin/orexin (97.4 ± 129.2 pg/ml vs. 274.2 ± 171.7 pg/ml, $p=.09$) and longer disease duration (22.0 ± 8.3 months vs. 12.2 ± 5.5 months, $p=.05$).

Conclusions: Immunosuppressive therapy targeting CD8+T-lymphocytes could be a curative treatment option in early narcolepsy with preserved hypocretin/orexin levels.

W-310

Daytime sleepiness in Post-COVID - Necessity of an objective screening procedure

Solveig Menrad^{1,2}, Eva Maria Martin^{1,3}, Erika Künstler^{1,2}, Monique Radscheidt^{1,3}, Matthias Schwab¹, Kathrin Finke^{1,3}, Sven Rupprecht^{1,2}

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Neurologie, Jena, Deutschland; ²Universitätsklinikum Jena, Interdisziplinäres Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin, Jena, Deutschland; ³Universitätsklinikum Jena, Gedächtniszentrum, Jena, Deutschland

Background: Individuals with post-COVID syndrome often report excessive daytime sleepiness in addition to fatigue, the most common symptom in post-COVID syndrome. Against the backdrop of known post-viral hypersomnias (such as those following the H5N1 influenza virus), the high prevalence of post-COVID syndrome, and the substantial effort involved in diagnosing central hypersomnias, implementing diagnostic pathways for the differential diagnosis of daytime sleepiness is crucial.

Objective: To evaluate a two-step screening process in which daytime sleepiness is subjectively assessed and objectively measured at the neurophysiological level.

Methods: We examined 173 patients meeting the NICE criteria for post-COVID syndrome. The subjective severity of fatigue was measured using the Fatigue Assessment Scale (FAS, mild to moderate: 22 - 34 points, severe: 35-50 points). The Epworth Sleepiness Scale (ESS, excessive daytime sleepiness: 11 - 24 points) was employed to assess subjective daytime sleepiness.

Subsequently, the extent of daytime sleepiness in all patients was objectively measured using a pupillographic sleepiness test (Pupillary unrest index, PUI: pathological ≥ 9.8 mm/min).

Results: 91.91% of patients reported symptoms of fatigue (mild to moderate fatigue: 32.37%, severe fatigue: 59.54%, $M = 35.88$, $SD = 8.54$). Excessive daytime sleepiness was reported by 53.76% of patients ($M = 11.01$, $SD = 5.27$).

However, only 2.31% of patients exhibited excessive daytime sleepiness as objectively measured by the pupillometric sleepiness test ($M = 4.92$, $SD = 2.13$).

Conclusions: While a significant proportion of patients with post-COVID syndrome report excessive daytime sleepiness, the frequency of objectively measurable daytime sleepiness is low. Thus, the symptom of daytime sleepiness is primarily attributable to the fatigue symptom complex.

The discrepancy between subjective and objective daytime sleepiness may be attributed to the wording of the questionnaire (ESS), which asks about the likelihood of falling asleep in everyday situations. Individuals affected by fatigue may overestimate this likelihood due to perceived exhaustion. This underscores the use of an objective screening test for daytime sleepiness to identify Post-COVID patients with excessive daytime sleepiness, warranting thorough evaluation for central hypersomnias.

Curriculum Trachealkanülenmanagement in der Dysphagitherapie

Ulrike Frank^{1,2}, Christian Ledl^{1,3}, Simone Graf^{1,4}, Rainer Dziewas^{1,5}

¹Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Dysphagie (DGD), München, Deutschland; ²Universität Potsdam, Department Linguistik, Swallowing Research Lab, Potsdam, Deutschland; ³Schön Klinik Bad Aibling, Neurologische Klinik, Bad Aibling, Deutschland; ⁴Medizinische Universität Innsbruck, Universitätsklinik für Hör-, Stimm- und Sprachstörungen (HSS), Innsbruck, Österreich; ⁵Klinikum Osnabrück, Klinik für Neurologie und neurologische Frührehabilitation, Osnabrück, Deutschland

Hintergrund: Angesichts steigender Zahlen tracheotomierter dysphagischer Patienten müssen LogopädInnen und akademische SprachtherapeutInnen (LogaS) im therapeutischen Umgang mit Trachealkanülen qualifiziert und Behandlungsstandards gesichert werden. Aufgrund der Neufassung der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von außerklinischer Intensivpflege (AKI) muss die medizinische Notwendigkeit des Trachealkanülenbedarfs regelmäßig re-evaluiert werden. Eine besondere Rolle nimmt dabei die Dysphagitherapie ein, da TK-Bedarf häufig mit chronischen Dysphagien assoziiert ist und ohne Besserung bestehender Dysphagien kaum Fortschritte bei Dekanülierung und Weaning zu erwarten sind. Aktuell finden sich Inhalte zum Trachealkanülenmanagement (TKM) nicht in den Ausbildungs-Curricula der LogaS, es besteht Weiterbildungsbedarf. Zudem erfordert die juristisch korrekte Delegation von Leistungen im TKM den Nachweis der formalen Qualifikation, der bisher nur mit hohem Aufwand in Einzelfallprüfungen erbracht werden kann.

Ziele: Ziele sind die Entwicklung und breite Konsentierung eines TKM-Curriculums, die Definition von theoretischen und praktischen Weiterbildungsanforderungen, die Befähigung der Anwender zur Durchführung des TKM nach aktuellen Standards sowie die Qualitätssicherung und -kontrolle. Darüberhinaus soll ein rechtlicher Rahmen für die Delegation von Leistungen im TKM geschaffen werden, um neben der Versorgungsqualität auch den Zugang der PatientInnen zu den Leistungen zu erleichtern.

Methode: Das Curriculum wurde von der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Dysphagie e.V. (DGD) entworfen und in einem Abstimmungsprozess mit medizinischen Fachgesellschaften konsentiert.

Ergebnis und Schlussfolgerungen: Das TKM-Curriculum definiert theoretische und praktische Ausbildungsanforderungen im TKM, zwei Qualifikationsstufen (Anwender und Ausbilder), Eingangsvoraussetzungen, curriculare Inhalte, Prüfungs- und Qualifikationskriterien, rechtliche Grundlagen sowie Übergangsregelungen für bereits im TKM tätige TherapeutInnen.

Es wurde von 13 therapeutischen und medizinischen Fachgesellschaften konsentiert und stellt damit eine breite Basis für das inhaltliche Vorgehen im TKM dar, dient als Qualifikationsnachweis der TherapeutInnen und bildet im juristischen und im medizinischen Sinne den Rahmen für die Delegation ärztlicher Leistungen im TKM.

Bedarf und Akzeptanz des Curriculums erweisen sich als hoch: bis Ende März 2024 haben sich auf der Webseite der DGD mehr als 900 InteressentInnen für den Erwerb der Zertifikate registriert. Damit schafft das TKM-Curriculum die Voraussetzungen, um die Praxis der Delegation und die Versorgungsqualität tracheotomierter PatientInnen zu verbessern.

W-354

Impfhindernisse bei Multiple Sklerose – eine qualitative und quantitative Analyse im Rahmen des Forschungsprojektes VAC-MAC

Thomas Grüter^{1,2}, Heike van de Sand³, Romy Lauer⁴, Marianne Tokic⁵, Jale Basten⁵, Robin Denz⁵, Anastasia Suslow⁴, Maria Zacharopoulou⁶, Uta Kiltz⁶, Andreas Stallmach⁷, Ina Otte⁴, Ingo Meyer³, Horst Christian Vollmar⁴, Nina Timmesfeld³, Kerstin Hellwig¹

¹St. Josef Hospital Bochum, Klinik für Neurologie, Bochum, Deutschland; ²Evangelisches Krankenhaus Lippstadt, Klinik für Neurologie und Schlaganfallzentrum, Lippstadt, Deutschland; ³PMV Forschungsgruppe an der Medizinischen Fakultät und Universitätsklinikum Köln (AÖR), Köln, Deutschland; ⁴Ruhr-Universität Bochum, Medizinische Fakultät, Abteilung für Allgemeinmedizin, Bochum, Deutschland; ⁵Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Bochum, Deutschland; ⁶Rheumazentrum Ruhrgebiet am Marien Hospital, Herne, Deutschland; ⁷Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin IV (Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie), Jena, Deutschland

Hintergrund: Für Multiple Sklerose (MS)-Patient:innen ist ein ausreichender Impfschutz wichtig. Die meisten Immuntherapien erhöhen das Risiko für eine Infektion und einen schweren Verlauf impfpräventabler Erkrankungen. Gleichzeitig erhöht eine Infektion das Risiko für einen MS-Schub. Die behandelnden Ärzt:innen sind verpflichtet ihre Patient:innen über entsprechende Impfungen aufzuklären, dennoch sprechen viele Daten für eine zu geringe Impfquote in dieser vulnerablen Gruppe.

Ziele: Identifizierung von Impfhindernissen und Erstellung von evidenzgeleiteten Handlungsempfehlungen zur Steigerung der Impfraten bei Patient:innen mit MS.

Methoden: Die vorliegende Untersuchung ist eine Teilauswertung des Projekts „VAC-MAC - VACCinierung von MS/Arthritis/Colitis-Patient:innen, das vom Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss gefördert wird. Es erfolgt eine qualitative Auswertung von Interviews und Workshops mit MS-Patient:innen und Neurolog:innen sowie eine quantitative Analyse von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV, BARMER-Versicherung) von etwa 9 Mio. Versicherten im Zeitraum von 2013 bis 2021.

Im Rahmen der qualitativen Datenerhebung wurden 15 MS-Patient:innen und fünf Neurolog:innen in 60-minütigen leitfadengestützten Interviews befragt. Die Auswertung erfolgte mithilfe der Software MAXQDA und in Anlehnung an die qualitative Inhaltsanalyse nach Kuckartz. Zusätzlich wurden Workshops mit fünf MS-Patient:innen, zwei Neurolog:innen und einem Allgemeinmediziner durchgeführt. In den Interviews und Workshops lag der Fokus auf der Ermittlung von Barrieren und Förderfaktoren bezüglich der Durchführung von Impfungen, der Beschreibung individueller Impfstrategien sowie der Analyse der Gründe für niedrige Impfraten.

Im Rahmen der quantitativen Auswertung der GKV-Routinedaten wurde eine multivariable logistische Regressionsanalyse bezüglich der Influenza-Impfung aus dem Jahr 2019 durchgeführt, um die Charakteristika von geimpften MS-Patient:innen zu identifizieren.

Ergebnisse:

Bei der qualitativen Erhebung wurden folgende Impfhindernisse identifiziert:

1. Sorge vor Nebenwirkungen und der Auslösung eines MS-Schubes,
2. Negative Impferfahrungen,
3. Unzureichende Aufklärung und proaktives Ansprechen der Notwendigkeit einer Impfung,
4. Zu wenig oder komplizierte Informationsmaterialien,
5. Wissenslücken bezüglich der verschiedenen Immuntherapien und der erweiterten STIKO-Empfehlungen für Patient:innen mit Autoimmunerkrankungen,
6. unklare Aufgabenteilung und zu geringer Austausch zwischen den behandelnden Neurolog:innen und Hausärzt:innen und
7. schlechte Abrechnungsmöglichkeiten bei zeitintensiver Planung und Beratung von Impfungen im Zusammenhang mit den Therapieplänen der Immuntherapien.

In der Querschnittsanalyse der Routinedaten wurden über 40.000 MS-Patient:innen (76% weiblich, mittleres Alter 54 ± 14 Jahre) aus dem Versicherungsjahr 2019 identifiziert. Die Impfquote bezüglich der Influenza betrug 22%. Einen signifikanten positiven Einfluss auf die Durchführung einer Impfung hatten folgende Eigenschaften: Wohnort in den neuen Bundesländern, höheres Lebensalter (signifikant ab der 7. Lebensdekade), höherer Pflegegrad und der Erhalt von Inkontinenzhilfen, Einlagen und Hilfen zur Kompressionstherapie. Weitere Ergebnisse zur Analyse der GKV-Routinedaten bezüglich Einflussfaktoren auf das Impfverhalten werden bis zum DGN-Kongress vorliegen.

Zur Steigerung des Impfverhaltens wurden eine informative Website (www.vac-mac.de), ein Arztbrief mit strukturierter Auflistung notwendiger Impfungen für MS-Patient:innen sowie Podcasts und Webinare im Rahmen der DMSG erstellt und durchgeführt.

Schlussfolgerungen: Obwohl allen MS-Patient:innen eine Influenza-Impfung empfohlen wird, zeigt ein deutschlandweiter GKV-Datensatz nur eine Impfquote von 22 % aller MS-Patient:innen im Jahr 2019 und die Versorgungslücke ist bei den unter 60-Jährigen noch wesentlich größer. Die geringe Impfbereitschaft ist auf Wissenslücken und damit verbundene Ängste auf Seiten der Patient:innen und Ärzt:innen sowie auf strukturelle/gesundheitspolitische Faktoren zurückzuführen. Eine Erhöhung der Impfquote könnte durch Aufklärung und die Bereitstellung von Informationsmaterialien erreicht werden.

W-365

Die Inzidenz der Multiplen Sklerose: eine populationsbasierte Studie, Deutschland (2015-2022)

Jonas Graf¹, Manas K. Akmatov², Sven G. Meuth¹, Jakob Holstiege²

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland, Berlin, Deutschland

Hintergrund: Die Nutzung von Abrechnungsdaten des Gesundheitswesens für populationsbasierte Studien ist ein wertvolles Instrument zur Abschätzung von Erkrankungshäufigkeiten. Zwar legen internationale Auswertungen nahe, dass die Prävalenz der Multiplen Sklerose (MS) steigt. Es gibt jedoch einen Mangel an Informationen über die MS-Inzidenz. Die Wahrscheinlichkeit, an MS zu erkranken, ist bei Frauen doppelt so hoch wie bei Männern; in einigen Ländern hat sich das Verhältnis zwischen Frauen und Männern jedoch verdoppelt.

Ziele: Ziel dieser Studie ist es, die MS-Inzidenzzahlen innerhalb eines universellen Gesundheitssystems (Bundesrepublik Deutschland [BRD]) zu aktualisieren, um die Patientenversorgung zu unterstützen. Ferner charakterisieren wir regionale Unterschiede und das Geschlechterverhältnis der MS-Neuerkrankten.

Fragestellungen: Steigt die kumulative jährliche MS-Inzidenz in der BRD zwischen 2015 und 2022? Gibt es regionale Unterschiede? Verändert sich das Geschlechterverhältnis der MS-Neuerkrankten?

Methoden: Grundlage für die Studie waren bundesweite pseudonymisierte, vertragsärztliche Abrechnungsdaten gemäß §295 SGB V (2013–2023). Dieser Datenkörper umfasst soziodemografische Basisinformation (z.B. Alter/Geschlecht/Wohnregion), ambulante Diagnosen, medizinische Leistungen und vertragsärztliche Merkmale (z.B. Fachrichtung/Praxisinformationen). Diagnosen wurden gemäß der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) codiert.

Die Studienpopulation für die Erfassung der diagnostizierten Neuerkrankungen bildeten vertragsärztliche Patient:innen (d.h., Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung [GKV]), die sowohl im Berichtsjahr als auch zumindest im Kalenderjahr drei Jahre vorher vertragsärztlich vorstellig wurden. Ein Vorbeobachtungszeitraum von ≥ 3 Jahren wurde daher für Individuen mit vertragsärztlicher Versorgung im Berichtsjahr angenommen, wenn sie zumindest im Kalenderjahr drei Jahre zuvor die vertragsärztliche Versorgung in Anspruch genommen hatten. Das Neuauftreten einer MS in einem Berichtsjahr (2015–2022) in der Population unter Risiko ohne MS-Diagnosen (ICD-10-GM-Code=G35) oder Diagnose einer

demyelinisierenden Erkrankung (z.B. Optikusneuritis) in drei Vorjahren wurde angenommen, wenn eine „gesicherte“ MS-Diagnose in einem Quartal des Berichtsjahres und in zumindest zwei der individuellen drei Folgequartale verschlüsselt wurde.

Ergebnisse: Die Größe der Studienpopulation ohne MS-Diagnose in den drei Vorjahren stieg von 59.686.090 (2015) auf 63.282.052 GKV-Versicherte (2022). Zwischen 2015–2022 blieben die MS-Inzidenztrends innerhalb der BRD stabil (niedrigste/höchste standardisierte Inzidenz 15,6 [2019]/17,4 [2016] pro 100.000 GKV-Versicherte). Die höchsten MS-Inzidenzen wurden im Alter von 25–34 Jahren beobachtet. Die Gesamtzahl der MS-Neuerkrankungen variierte zwischen 9.507 (2019) und 10.633 (2021). Frauen waren häufiger von einer MS betroffen, ihr Anteil an der Gesamtzahl (d.h., das Geschlechterverhältnis) blieb jedoch stabil (68% [2020] bis 71% [2016]). Regional zeigte sich im Jahr 2022 ein alters- und geschlechts-standardisiertes relatives Risiko (RR) für West- (16,4 pro 100.000) im Vergleich zu Ostdeutschland (13,8 pro 100.000) von 1,18 (95%-Konfidenzintervall [KI]=1,12–1,24) und ein Rückgang des RR im Zeitverlauf (RR-2015=1,30 [95%-KI=1,22–1,38]).

Schlussfolgerungen: In dieser populationsbasierten Studie wurde auf Basis von Abrechnungsdaten der vertragsärztlichen Versorgung von ~60 Millionen Personen die jährliche kumulative Inzidenz einer MS-Diagnose bestimmt. Die MS-Inzidenz sowie das Geschlechterverhältnis blieb in der BRD zuletzt stabil – trotz aktualisierter Diagnosekriterien mit höherer Sensitivität. Unsere Auswertung legt nahe, dass sich die MS-Inzidenz in Ost- und Westdeutschland weiter annähert. Die beobachtete regional variierende MS-Inzidenz innerhalb der östlichen und westlichen Bundesländer ermöglicht epidemiologische Primärstudien von MS-Risikofaktoren. Ferner sollten diese MS-Inzidenztrends bei der Planung der Gesundheitsversorgung berücksichtigt werden.

W-370

Real-life Erfahrungen mit Daridorexant, dem ersten dualen Orexin-Antagonisten, bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen

Christina Lang¹

¹Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm RKU, Neurologie, Ulm, Deutschland

Hintergrund: Daridorexant ist der erste verfügbare duale Orexin-Antagonist zur Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen, welcher seit November 2022 verfügbar ist. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse aus den klinischen Zulassungsstudien sind Real-Life-Erfahrungen und Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit dieses Medikaments notwendig.

Ziele: Wir haben prospektiv bei Patienten mit Insomnie Verlaufsdaten dokumentiert, um erste Erfahrungen mit Daridorexant in einer neurologisch-schlafmedizinischen Hochschulambulanz zu sammeln.

Fragestellung: Wie stellen sich Wirksamkeit und Verträglichkeit von Daridorexant dar bei Patienten mit neurologischen Komorbiditäten?

Methoden: Etwa 50 Patienten mit Schlafstörungen wurden in die Studie aufgenommen. Jeder Patient wurde mit standardisierten Assessments wie der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), der Insomnia Severity Scale (ISI) und der Epworth Sleepiness Scale (ESS) vor und während der Behandlung bewertet. Die Dauer der Einnahme sowie etwaige Nebenwirkungen wurden dokumentiert.

Ergebnisse: Die Analyse der Ergebnisse zeigte eine signifikante Verbesserung der subjektiven Schlafqualität bei den behandelten Patienten. Der ISI deutete auf eine Verringerung der Insomniesymptome hin, während der PSQI eine Verbesserung der Schlafqualität, die auch im Verlauf anhaltend war, anzeigte. Die Dauer der Einnahme von Daridorexant variierte zwischen den Patienten, wobei die meisten eine langfristige Behandlung bevorzugten. Es gibt auch eine Gruppe mit Non-Respondern, die keine deutliche Verbesserung der Insomnie-Symptome berichtete und die Substanz wieder abgesetzt wurde. Nebenwirkungen waren selten und meist mild (endgültige Auswertung und Statistik noch ausstehend).

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie liefert erste Real-Life-Erfahrungen mit Daridorexant aus einer neurologisch-schlafmedizinischen Hochschulambulanz. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Daridorexant eine wirksame und gut verträgliche Option zur Behandlung von Schlafstörungen auch bei neurologischen Erkrankungen und eine sinnvolle Alternative zu bisher verfügbaren Substanzen sein kann.

W-453

Doppelbilder nach Urlaub in Lateinamerika - ein Fallbericht über „Krähenfüße“ und die Bedeutung der Anamnese

Ronja Katharina Lerch¹, Annette Spreer¹, Inga Werner¹

¹Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig, Deutschland

Anamnese und klinische Präsentation bei Aufnahme: Die Aufnahme einer 83-jährigen Patientin erfolgte als dringliche Zuweisung mit der Verdachtsdiagnose einer cerebralen Ischämie zur weiteren Diagnostik. Als Symptomatik wurden seit ca. 4 Wochen bestehende Doppelbilder beklagt. Vor 4 Wochen sei die Patientin zudem während eines Urlaubs in Lateinamerika aufgrund einer neu aufgetretenen Gangunsicherheit gestürzt und habe sich eine Unterarmfraktur zugezogen. Die Gangunsicherheit sei recht plötzlich zusammen mit den Doppelbildern aufgetreten. Zu Doppelbildern käme es beim Blick nach rechts, zudem würden diese sich beim Blick nach unten verstärken. Eigenanamnestisch neige die ältere Dame zu Unfällen und Knochenbrüchen, fühle sich ansonsten jedoch gesund. Keine Vorerkrankungen, kein Diabetes mellitus, keine Dauermedikation.

Klinisch-neurologischer Befund: Angabe von Doppelbildern beim Blick nach unten und rechts, in der Prüfung der Okulomotorik deutlich verlangsamte, jedoch vollständig möglich Abduktion des rechten Auges. Sonstiger Hirnnervenstatus regelrecht. Keine Paresen, leichte afferente Ataxie in den Stand- und Gangprüfungen.

Zusatzdiagnostik:

Labor: Unauffällig

Vitalzeichen: Unauffällig

Lumbalpunktion: Trotz Aufklärung auf Wunsch der Familie abgelehnt

cMRT mit Feinschichtung Orbita: unauffällig

Lösung: Im Rahmen eines Angehörigengesprächs wurde im Verlauf berichtet, dass die Patientin sich während des Urlaubs einer kosmetischen Botox-Injektion unterzogen habe. Die Patientin berichtet auf Nachfragen, dass Botox im Bereich der Stirn und im Bereich der „Krähenfüße“ injiziert worden sei. Eine Injektion am rechten Auge sei im Vergleich zu den anderen Stellen besonders schmerzhaft gewesen. In der Folge der Injektion seien die Doppelbilder neu beim Blick nach rechts aufgetreten. Retrospektiv kann die Patientin die Gangunsicherheit ebenfalls auf die Doppelbilder zurückführen, zudem wurde mutmaßlich hierdurch eine alters-assoziierte afferente Ataxie klinisch manifest.

Schlussfolgerungen: Die Ursache der zur Aufnahme führenden Symptomatik war kein Schlaganfall, sondern entstand in der Folge einer iatrogenen Parese des M. rectus lateralis. Das Neurotoxin Botulinumtoxin wurde im Rahmen einer kosmetischen Indikation zur Reduktion von Falten („Krähenfüße“) lateral des Auges injiziert und erreichte durch Diffusion den M. rectus lateralis. Die partielle Parese dieses Augenmuskels führte zur Okulomotorikstörung mit Diplopie, in der Folge Dekompensation einer afferenten Ataxie mit resultierender Gangunsicherheit.

Die Verwendung in der kosmetischen Medizin zur vorübergehenden Abschwächung von Falten (Wirkungsdauer 3–6 Monate) ist auch in Deutschland zugelassen, beinhaltet jedoch stets das Risiko einer übermäßigen Entspannung der Zielmuskulatur oder einer unerwünschten Parese benachbarter Muskeln. Auch Doppelbilder gehören zum Nebenwirkungsspektrum, sind aber selten. So wurde in einem Review 2021 über 49 Fälle berichtet, ca. 25% davon nach Behandlung von „Krähenfüßen“. Symptomatische Behandlungsmöglichkeiten umfassen unter anderem die temporäre Versorgung mit Prismenbrillen, experimentell wurde auch Botox-Injektionen in den M. rectus medialis des betroffenen Auges verabreicht.

W-472

TANNE – Telemedizinische Antworten auf neurologische Nachfragen in EchtzeitChristiane Weck^{1,2}, Stefan Lorenz^{1,2}¹Krankenhaus Agatharied, Neurologie / Palliativmedizin, Hausham, Deutschland; ²Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Salzburg, Österreich

Hintergrund: Die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit einer (neuro)palliativen Versorgung von neurologischen Patienten in einer palliativen Phase wird zunehmend wahrgenommen. Häufig führen spezifische neurologische Symptome (Delir, Spastik, Siallorrhoe usw.) in diesen Patientengruppen zu einer enormen Belastung des Patienten, des pflegenden Angehörigen, oder im Fall von Hospizbewohnern zu einer Belastung des Pflegepersonals. Das Projekt TANNE ist ein durch den Innovationsfonds gefördertes Projekt und schafft eine neue Versorgungsform, die eine neuropalliative telemedizinische Betreuung von Menschen mit neurologischen Erkrankungen in einer palliativen Phase erlaubt. Mit der Generierung eines neuropalliativen Telemedizinizentrums kann, die in Form von SAPV Teams und Hospizen bestehende flächendeckende palliativmedizinische Expertise, mit einer neurologischen/neuropalliativen Fachexpertise verknüpft werden. Dies ermöglicht eine zielgerichtetere Therapie spezieller neurologischer Symptome.

Ziele: SAPV Teams oder Hospize, die Patienten mit komplexen neurologischen Symptomen oder neurologischen Erkrankungen betreuen, erhalten über ein Videosystem Anbindung an ein Telemedizin - Zentrum mit neuropalliativer Expertise. Beim Auftreten neurologischer Probleme (Events) kann diese Expertise hinzugezogen werden. Durch ergänzende Strukturarbeit (Schulungen, Fortbildungsveranstaltungen) soll die Qualität der medizinischen und pflegerischen Versorgung neurologischer Patienten in der Palliative Care gesteigert werden.

Fragestellung: Kann durch neuropalliative Telekonsile eine Verbesserung der Versorgung von Menschen mit neurologischen Erkrankungen in SAPV- oder hospizlicher Betreuung erreicht werden?

Methoden: Von Mai 2021 bis Juni 2023 wurde eine prospektive, randomisierte, zweiarmlige Interventions-Studie mit einem delayed start Design durchgeführt. Die Interventionsgruppe erhält neuropalliative Videokonsile beim Auftreten neurologischer Probleme/Events. Die Kontrollgruppe behandelt die Patienten wie bisher. Nach 12 Monaten erhält auch die Kontrollgruppe Zugang zur telemedizinischen neuropalliativen Versorgung (delayed start). Im primären Endpunkt wird die intraindividuelle Veränderung der Symptomlast mittels iPOS gemessen. Dieser wird vor und nach einem Telekonsil bzw. in der Kontrollgruppe vor und nach einem neurologischen Event erhoben. Die Analyse entspricht dem Vergleich der Veränderung der Symptomlast zwischen Telekonsil- und Kontrollgruppe. Das Evaluationskonzept beinhaltet darüber hinaus eine gesundheitsökonomische Dimension und eine Prozessevaluation mit besonderem Blick auf die Zufriedenheit mit der neuen Versorgungsform.

Ergebnisse: 32 Teams (SAPV Teams und Hospize) nahmen an der Studie teil. Durch diese Teams konnten 114 Patienten rekrutiert werden. Bei diesen Patienten konnten 77 Events registriert werden. Die Datenbank ist geschlossen. Die Auswertung wird derzeit abgeschlossen. Die Berichterstattung an den Förderer erfolgt Ende Mai, sodass zum DNG Kongress die Ergebnisse des Projektes präsentiert werden können.

Schlussfolgerungen: Es handelt sich bei dieser neuen Versorgungsform um eine sinnvolle Ergänzung zur bestehenden spezialisierten ambulanten Palliative Care, die sich auf andere Fachdisziplinen übertragen lässt.

Projekt durch den Innovationsfonds des gemeinsamen Bundesausschusses gefördert. Konsortialprojekt.

Erfahrungen zum Einsatz von Cannabinoiden zur Behandlung neurologischer Patienten im ambulanten Setting

Noah Werner¹, Tristan Kölsche¹, Angelika Derksen², Lars Masanneck¹, Sven G. Meuth¹, Marc Pawlitzki^{1,3}

¹Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Klinik für Neurologie, Düsseldorf, Deutschland; ²Praxis für Neurologie und Psychiatrie Dr. Angelika Derksen, Düsseldorf, Deutschland; ³Praxis für Neurologie PD Dr. Marc Pawlitzki, Magdeburg, Deutschland

Hintergrund: Die Integration von medizinischen Cannabisprodukten hat in den vergangenen Jahren auch Einzug in die Behandlung von Spastik und Kopfschmerzen gefunden. Insbesondere neuartige Darreichungsformen werden zunehmend auch pharmazeutisch beworben, wobei ein therapeutischer Algorithmus hinsichtlich der Anwendung im Bereich der Neurologie noch nicht etabliert ist. Insbesondere das Therapiemonitoring gestaltet sich im klinischen Alltag schwierig.

Ziele: Das Ziel dieser Studie besteht darin, unter Einbezug retrospektiver und telefonisch erhobener Daten zu evaluieren, inwiefern die Therapie mit medizinischen Cannabisprodukten im ambulanten Setting erfolgt und inwieweit Therapieadhärenz und letztlich das Therapieansprechen dokumentiert wird.

Methoden: Durch eine retrospektive Datenanalyse wurden entsprechende Patienten unter Cannabinoidtherapie identifiziert und die vorliegenden Daten aus der medizinischen Patientenakte ausgewertet (u. a. demographische Daten, Erkrankungsform, Vortherapien, aktuelle Therapie, dokumentierte Verträglichkeit und Nebenwirkungen, genutzte klinische Scores). Im Anschluss wurden die Patienten zwecks weiterer Analysen mittels Fragebögen (SF-8, PCGI) kontaktiert.

Ergebnisse: Bis zur Einreichung des Abstracts wurden 50 Patienten identifiziert, davon 25 Patienten prospektiv untersucht. Das durchschnittliche Patientenalter betrug zu Studieneinschluss 52 Jahre, bei einem relativ ausgeglichenen Geschlechterverhältnis (45% männlich, 55% weiblich). 55% werden mit Nabiximols (Sativex®) therapiert, 40% werden mit Cannabisblüten (Bedrocan®, Tilray®, Avaay®, Aurora®, Canify®) und 10% mit Delta-9-Tetrahydrocannabinol (Dronabinol) therapiert. Teilweise werden die o. g. Cannabis-Präparate als Monotherapie, teilweise als Kombinationstherapie angewendet. 80% der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten leiden unter einer Multiplen Sklerose (MS). Bis auf den EDSS für MS Betroffene werden im klinischen Alltag nur selten klinische Scores etabliert erhoben.

Schlussfolgerungen: Cannabinode werden weiterhin sehr selten verordnet, wobei die Indikation jedoch zunehmend über die Behandlung der Spastik hinausgehen. Bisher wird weiterhin zunehmend Sativex® als zugelassene Therapie bei der MS bedingten Spastik verwendet.

W-577

Effekt von Solriamfetol auf kognitive Parameter bei Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit im Rahmen der Narkolepsie

Yaroslav Winter¹, David Apel¹, Geert Mayer², Heike Benes³, Lothar Burghaus⁴, Graham Eglit⁵, Samantha Floam⁵, Gregory Parks⁵, Ulf Kallweit⁶

¹Universitätsmedizin Mainz, Klinik für Neurologie, Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin, Mainz, Deutschland; ²Hephata Klinik, Philipps Universität Marburg, Schwalmstadt, Deutschland; ³Somni bene GmbH, Institut für Medizinische Forschung und Schlafmedizin Schwerin GmbH, Schwerin, Deutschland; ⁴Klinik für Neurologie, Heilig Geist-Krankenhaus, Köln, Deutschland; ⁵Axsome Therapeutics, New York, United States; ⁶Universität Witten/Herdecke, Zentrum für Narkolepsie/ Hypersomnien, Witten, Deutschland

Hintergrund: Frühere Studien haben gezeigt, dass Narkolepsie-Patienten an neuropsychologischen Leistungsstörungen leiden. Vor allem kognitive Bereiche wie Wachsamkeit, Aufmerksamkeit, Exekutivfunktionen und Entscheidungsfindung sind beeinträchtigt. Solriamfetol (Sunosi®) ist ein Dopamin/Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer und TAAR1/5HT1a-Agonist, welcher zur Behandlung von exzessiver Tagesschläfrigkeit in Verbindung mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe (OSA) zugelassen ist. In einer klinischen Studie mit OSA-Patienten und kognitiven Beeinträchtigungen hat sich gezeigt, dass Solriamfetol die kognitiven Leistungen verbessern kann.

Ziele: Effekt von Solriamfetol auf kognitive Leistung bei Narkolepsie zu untersuchen.

Fragestellung: Kann Solriamfetol unabhängig von der Verbesserung der Tagesschläfrigkeit die kognitive Leistung bei Patienten mit Narkolepsie verbessern.

Methoden: Die neuropsychologischen Daten wurden bei einer Subgruppe erwachsener Narkolepsie-Patienten im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie (SURVEY) erhoben. Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Untertest „Aufmerksamkeit“), der Regensburger Wortflüssigkeitstest (RWT), die Wechsler-Gedächtnisskala (WSM-IV, Untertest „visuelle Reproduktion“), die Wechsler-Intelligenzskala für Erwachsene (WAIS-IV, Untertest „Kodierung“) und das British Columbia Cognitive Complaints Inventory (BC-CCI) wurden vor und drei Monate nach Beginn der Solriamfetol-Therapie angewandt. Die Tagesschläfrigkeit wurde mit Epworth Sleepiness Scale (ESS) gemessen. Die Daten wurden mit einer Varianzanalyse (ANOVA) mit wiederholten Messungen analysiert. Lineare Regressionsanalyse wurde durchgeführt, um die Zusammenhänge zwischen kognitiven Parametern und Veränderungen der Tagesschläfrigkeit gegenüber dem Ausgangswert zu untersuchen.

Ergebnisse: Vor Beginn der Behandlung mit Solriamfetol zeigten die Patienten (N=52) kognitive Defizite im BC-CCI (9,1±5,6), beeinträchtigte Aufmerksamkeit in der TAP (263,8±26,0 ms mit Warnsignal und 265,5±26,0 ms ohne Warnsignal) sowie Reduktion der psychomotorischen und visuellen Geschwindigkeit in im Subtest „Kodierung“ des WAIS-IV (6,8±1,6). Nach dreimonatiger Solriamfetol-Behandlung wurden die Ergebnisse mit den Ausgangswerten verglichen. Der BC-CCI verbesserte sich um 39,4 % (5,6±2,9), die Aufmerksamkeit nahm um 10,5 % zu (TAP: 236,0±17,7 ms mit Warnsignal und 237,6±17,7 ms ohne), und der Subtest Kodierung verbesserte sich um 34,3 % (9,2±1,8). Vor und 3 Monate nach Beginn der Behandlung mit Solriamfetol wurden keine Beeinträchtigungen der Wortflüssigkeit oder des Gedächtnisses festgestellt. Die ESS-Werte verbesserten sich um 3,8±2,1. Die kognitive Verbesserung war unabhängig von der Verringerung der Tagesschläfrigkeit.

Schlussfolgerungen: Die Daten dieser Beobachtungsstudie zeigen, dass Solriamfetol das Potenzial hat, die kognitive Funktion bei Patienten mit Narkolepsie-assoziierten kognitiven Beeinträchtigungen zu verbessern. Diese Verbesserung war unabhängig von seiner Wirkung auf die Tagesschläfrigkeit.

Auditory cortex engagement during silent reading

Julia Gelenar Marae¹, Valentina Nicolai¹, Alfons Schnitzler¹, Katja Biermann-Ruben¹

¹Institute for Clinical Neuroscience and Medical Psychology, Medical Faculty, Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany, Düsseldorf, Deutschland

Background: The theory of embodied cognition suggests that language and concepts are not solely processed by semantic brain circuits but also by neural sensory and motor systems. Evidence indicates the engagement of the auditory system during visual processing of words referring to sounds or acoustic features, particularly in the posterior temporal gyrus (pSTG) and middle temporal gyrus (MTG).

Objectives: The present study measures the activation of the auditory cortex in response to loud and quiet tones by detecting the N100 event-related component of the magnetic field (1). In a second step the study aims to investigate how prior exposure to action verbs describing loud (e.g., to shout) or quiet sounds (e.g., to whisper) modulates auditory cortex responsiveness to a same acoustic stimulus (2) and whether processing of visually presented words characterized by different levels of associated loudness differentially activates the auditory cortex itself (3).

Question: As loud tones evoke greater activation of the auditory cortex compared to quiet tones, and repetitive auditory stimulation results in habituation, we expect (2) a lower activation of the auditory cortex in response to a tone stimulus following a "loud" compared to a "quiet" action verb. Further, we expect (3) to observe a stronger activation of the auditory cortex when processing "loud" compared to "quiet" verbs.

Methods: Twenty healthy participants were measured with magnetoencephalography (MEG) while listening to loud and quiet 440-Hz tones serving as a functional localizer task for the auditory cortex. In the word paradigm, participants were presented with visually displayed German verbs describing human actions that typically generate either loud or quiet sounds followed by a brief 440 Hz tone of consistent sound pressure level. Verbs were inflected in either the first or third singular person, present tense and were matched across conditions (loud vs. quiet) based on word length, frequency, bi-/trigram frequency, and the ratio of facial to limb/whole body actions. Following the tone, participants were prompted with a visual cue to indicate either the perspective (1st or 3rd person) or the body part involved in the action through manual button press. We conducted dipole source modeling of the N100 event-related component in the localizer task (1), serving as a proxy for auditory activation across the remaining conditions under investigation: (2) tones following word presentation and (3) purported auditory activation during silent reading of verbs associated with varying levels of loudness.

Results: The localizer task revealed significantly larger peak amplitudes of the auditory N100-sources induced by loud compared to quiet tones bilaterally (1). Following "loud" actions, the left-hemispheric N100-peak to an identical tone demonstrated a statistically significant decrease compared to following "quiet" actions (2). During visual word processing, the area-under-the-curve related to the N100-source in the time window of 100-215 ms after visual word onset showed a significantly stronger auditory involvement when reading "loud" compared to "quiet" verbs in the left hemisphere (3).

Conclusions: The findings suggest a specific and left-lateralized contribution of the auditory cortex to the processing of sound-related action words, providing support for the theory of embodied cognition.

W-639

Circulating Blood Irisin Level in the elderly after Exercise

Marwa Al-Dubai¹, Patrick Müller^{2,3,4}, Marvin Stiebler², Philipp Ulbrich², Solveig Henneicke^{1,3}, Rüdiger Braun-Dullaeus², Volkmar Leßmann⁵, Alexander Dityatev³, Sven G. Meuth⁶, Stefanie Schreiber^{1,3}

¹Department of Neurology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany; ²Department of Cardiology and Angiology, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Germany; ³German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Magdeburg, Germany; ⁴Center for Intervention and Research on Adaptive and Maladaptive Brain Circuits Underlying Mental Health (C-I-R-C), Magdeburg, Germany; ⁵Institut für Physiologie (IPHY), Magdeburg, Germany; ⁶Department für Neurologie, Uniklinik Düsseldorf

Background: Irisin, a hormone induced by physical activity, mediates numerous health-promoting effects of exercise by stimulating the conversion of white to brown fat tissue. Existing data on post-exercise irisin levels are mixed, showing both significant changes and no detectable differences. This study investigates the acute effects of exercise on circulating irisin levels in the elderly, examining gender differences and the interaction between irisin and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain microvasculature architecture.

Objective: To explore the effects of a standardized acute exercise session on circulating irisin levels in the elderly, assessing potential gender differences and the impact of exercise intensity.

Methods: Thirty-one elderly participants underwent a standardized exercise regimen. Irisin levels were measured at baseline, 30 minutes, and 24 hours post-exercise using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analyses included Friedman tests, Mann-Whitney U tests for gender differences, Spearman's correlation for intensity analysis, and repeated measures ANOVA.

Results: Significant changes in irisin levels were observed across the three time points ($p=0.00077$), indicating an impact of acute exercise. No gender differences were detected at any time point ($p>0.9$). Furthermore, exercise intensity showed a non-significant correlation with irisin levels at 24 hours post-exercise for both genders (male: $\rho=-0.374$, $p=0.104$; female: $\rho=0.188$, $p=0.579$).

Conclusion: Acute exercise induces significant alterations in circulating irisin levels in the elderly, irrespective of gender. The relationship between exercise intensity and irisin levels suggests a potential differential impact by gender, warranting further investigation. This study contributes to understanding how acute physical activity influences irisin levels, with implications for designing exercise programs for the elderly.

Future Directions: This study lays the groundwork for future longitudinal investigations into the chronic effects of exercise on irisin levels and their potential role in mediating neuroprotective benefits. Further research should also consider the dose-response relationship between exercise intensity and irisin release, as well as the interplay between irisin and other neurotrophic factors beyond BDNF.

Limitations: The study's cross-sectional design and small sample size may limit the generalizability of the findings. Future studies should incorporate larger, more diverse cohorts and longitudinal designs.

W-59

Umgang mit Menschen im Wachkoma: Erfahrungen von Angehörigen mit professionellen Akteur:innen im Gesundheitswesen und sich daraus ableitende Erwartungen

Jürgen Drebes¹

¹Universität Witten/Herdecke, Department für Pflegewissenschaft, Witten, Deutschland

Einleitung: Menschen mit einer schweren und schwersten traumatischen oder atraumatischen Hirnschädigung werden immer effektiver auf den Intensivstationen versorgt. Ist nach der intensivmedizinischen und rehabilitativen Behandlung kein Zugewinn mehr zu verzeichnen, stellt sich die ambulante oder stationäre Langzeitbetreuung als Herausforderung für die Angehörigen dar. In der stationären Langzeitrehabilitation gibt es wenig Einrichtungen, die eine angemessene pflegerische und therapeutische Betreuung gewährleisten können und im ambulanten Bereich sind die meisten Pflegedienste bei der vorliegenden komplexen Bedarfslage überfordert. Bei dem Aufbau eines Netzwerkes von formellen und informellen Helfern sind die Angehörigen häufig auf sich selbst gestellt.

Materialien & Methoden: Im Rahmen einer qualitativen Untersuchung wurden in Familien der Betroffenen narrative Interviews geführt, dabei wurden die Interviews mit den Angehörigen im Rahmen einer Longitudinalstudie zweimal in etwa halbjährlichen Abständen wiederholt. Es wurden ausschließlich narrative Interviews durchgeführt, weil ich über ein umfangreiches Vorwissen im Umgang mit Menschen im Wachkoma verfüge und die Interviews durch Leitfaden oder Struktur nicht beeinflussen wollte. Insgesamt waren neun Familien in Deutschland und in Österreich in die Untersuchung einbezogen, in einer Familie wurden zwei Angehörige interviewt. Die Interviews wurden transkribiert und methodisch nach der Qualitativen Inhaltsanalyse ausgewertet. Bei der Aufbereitung der Daten habe ich einen deduktiv/induktiven Ansatz verfolgt, der sowohl in meinem Vorwissen begründet ist als auch die Bildung von Kategorien aus dem Material heraus ermöglicht hat. Bei der Bildung der Kategorien habe ich mich methodologisch sowohl an der Hermeneutik orientiert, denn Hermeneutik bedeutet das Verstehen von Sinnzusammenhängen in menschlichen Lebensäußerungen aller Art (Lamnek 2010:54), als auch die Ansätze der Phänomenologie und der lebensweltorientierten Ethnographie berücksichtigt. Denn in diesen Ansätzen lassen sich zum einen die Bereiche Erleben und Umgang mit Krankheit und Behinderung, Interaktion und Kommunikation im pflegerischen Handlungsfeld sowie Einstellung Pflegenden gegenüber Patienten und Angehörigen abbilden (Brandenburg, Dorschner 2008:80) und zum anderen eine aufspürende, erkundende und deutende Beschreibung von Arten und Weisen menschlichen Miteinanders deutlich werden (Hitzler, Eisewicht 2016:9).

Ergebnisse und Diskussion: Im Rahmen der Tagung in Berlin möchte ich die Ergebnisse der Untersuchung vorstellen und neben der theoretischen insbesondere die praktische Relevanz mit den Auswirkungen auf die Rahmenbedingungen und die Versorgungspraxis diskutieren. Müssen beispielsweise Ansätze zur Veränderung in den Sozialgesetzbüchern geschaffen oder die Versorgung der betroffenen Menschen aus den finanziellen Strukturen herausgelöst werden? Muss bei der Begleitung mehr Gewicht auf die Bildung von multiprofessionellen Teams geachtet werden oder müssen eventuell Lotsen für die Betroffenen und ihren Familien zur Verfügung gestellt werden?

Literatur:

Brandenburg H, Dorschner S (2008) Pflegewissenschaft 1. Lehr- und Arbeitsbuch zur Einführung in das wissenschaftliche Denken in der Pflege. 2. Auflage, Bern: Hogrefe Verlag.

Hitzler R, Eisewicht P (2016) Lebensweltanalytische Ethnographie – im Anschluss an Anne Honer. Weinheim: Beltz Juventa.

Lamnek S (2010) Qualitative Sozialforschung. 5. Auflage. Weinheim und Basel: Beltz Verlag.

W-469

A survey of workload practice of nurses caring for people with MS in Europe: Preliminary results

Piet Eelen¹, Wolfgang Köhler², Miguel Angel Robles³, Amy Perrin Ross⁴, Shana Pezaro⁵, Megan Roberts⁶, Zoe Wahl⁷, Anne Rahn⁸, Roberta Motta⁹, Victoria Matthews¹⁰, Zeliha Tulek¹¹, Giampaolo Brichetto¹², Lousin Moundjian¹³, Stefaan De Corte¹⁴, Elena Kelly¹⁴

¹National MS Center, Melsbroek, Belgium; ²University Hospital Leipzig, Leipzig, Deutschland; ³Multiple Sclerosis Centre of Catalonia (Cemcat), Vall d'Hebron, Spain; ⁴Loyola University Medical Center, Chicago, United States; ⁵Patient Advocate, Brighton, United Kingdom; ⁶Independent MS Nurse Consultant, Letchworth, United Kingdom; ⁷Haute Ecole De Sante Vaud, Lausanne, Schweiz; ⁸Universitat zu Lubeck, Lubeck, Deutschland; ⁹Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM), Rome, Italy; ¹⁰Retired from the MS Trust, Letchworth, United Kingdom; ¹¹Istanbul University, Istanbul, Turkey; ¹²Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS), Genoa, Italy; ¹³Hasselt University, Hasselt, Belgium; ¹⁴EMSP, Brussels, Belgium

Background: MS Nurse PROfessional is an online and offline, multidisciplinary educational programme providing a free training curriculum that supports the evolving role of European MS Nurses, delivering the benchmark for consistency and constancy of quality of care. MS Nurse PROfessional currently has a community of over 8,000 nurses from across Europe providing a virtual faculty for nurses to share knowledge, skills, challenges and to find solutions together. As part of advocating for improved working conditions for nurses caring for Persons with Multiple Sclerosis (PwMS), MS Nurse PROfessional wanted to gain an understanding of the current workload practice of nurses in Europe caring for PwMS by surveying community members.

Objectives: The overall objectives of the survey were to gain an insight into the current workload of nurses caring for PwMS, with a focus on understanding specific tasks undertaken as part of their day-to-day clinical practice, along with any unfinished work that is not possible to complete due to time constraints. The survey also sought to ascertain nurses' opinions on different solutions that could be implemented to address the work that is left unfinished.

Methods: The online survey was developed by members of the Steering and Syllabus Committee of MS Nurse PROfessional and was composed of baseline information about demographic characteristics, professional background, and questions about standard practice and workload management when caring for PwMS. The questions were reviewed and validated by board members of RIMS and piloted by 6 nurses; the survey was made available in 7 languages. A newflash was sent to all members of the MS Nurse PROfessional nurse community inviting them to complete the survey and MS Nurse PROfessional partners were invited to disseminate the survey. The deadline for completion is 30th June 2024. Preliminary findings from the survey are reported here.

Results: As of 31st March 2024, 95 nurses from 21 countries have completed the survey, which takes on average 11 minutes to complete. 62% (n=59) of respondents have a caseload of over 300 PwMS per year, who they see at least 2 times per year, spending between 30 minutes and 3 hours with consultation time and related follow-up tasks. Nurses dedicate most of their time to treatment and symptom management including monitoring/follow-up and managing side-effects. Work that is left unfinished due to time constraints includes clinical trials and research, diagnostic procedures and social interventions. Over half of nurses surveyed have no or limited administrative support.

Conclusions: Preliminary findings from this survey of European nurses caring for PwMS indicate the need to increase the number of nurses and to invest in (increased) access to psychological support for the PwMS and improved access to effective databases and software to support patient care and interventions.

Advanced Practice Nurse in der Neuroonkologie der Medizinischen Hochschule Hannover

Lea Kauffmann¹, Regina Schmeer¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Pflegewissenschaft, Hannover, Deutschland

Hintergrund: Patient:innen mit neuroonkologischen Erkrankungen sind während der Diagnosestellung mit vielen Herausforderungen konfrontiert. Sie leiden neben physischen Beschwerden auch unter einer enormen psychischen Belastung (Van Oorschot et al. 2023). Eine Untersuchung von Herschbach et al. 2019 zeigt, dass neuroonkologische Patient:innen die höchste Stressbelastung durch die Krebsdiagnose haben im Vergleich zur Krebserkrankungen in anderen Organsystemen. Dies zeigt die Notwendigkeit einer ganzheitlichen Behandlung die neben der chirurgischen Prozedur sowie anschließender adjuvanter Therapieangebote auch frühzeitig Maßnahmen der Unterstützung der Patient:innen sowie ihrer An- und Zugehörigen etabliert.

Ziele: Durch die Implementierung einer Advanced Practice Nurse (APN) in den stationären Behandlungspfad der Patient:innen und ihrer An- und Zugehörigen sollen diese frühestmöglich bedarfsgerechte Unterstützungsangebote erhalten.

Fragestellung: Welche Unterstützungsangebote benötigen neuroonkologische Patient:innen sowie ihre An- und Zugehörige? Wie kann eine APN die Zufriedenheit der Patient:innen im stationären Behandlungsverlauf beeinflussen?

Methoden: In den Behandlungspfad der neuroonkologischen Patient:innen wurde unter Verwendung von Maßnahmen der empirischen Sozialforschung eine APN integriert. Die APN Rolle wurde nach den Aufgabenfelder nach Hamric (Tracy et al. 2023) individuell an den Versorgungsbedürfnissen der Patient:innen sowie ihrer An- und Zugehörigen ausgerichtet. Um die Versorgungsbedürfnisse zu erheben wurden zunächst leitfadengestützte Interviews mit Patient:innen und Angehörigen durchgeführt. Anschließend erhielten diese Fragebögen zur Patientenzufriedenheit. Nach Etablierung der Unterstützungsangebote in 2018, 2020 und 2021 erfolgte dann eine Evaluation mithilfe derselben Fragebögen wie in 2017.

Ergebnisse: In den Interviews wurde deutlich, dass die Patient:innen aufgrund der neuen Situation viel Beratung und Anleitung zur Krankheitsbewältigung benötigen. Insbesondere wenn es sich um einen malignen Tumor mit einer weit-erführenden Therapie handelt und eine neu aufgetretene Pflegebedürftigkeit hinzukommt. „(...) zum einen das Zusammenspiel zwischen der Chemo Behandlung, die danach kommt und der chirurgischen OP da fehlt so, eine Position oder eine Stelle (), die einen da unterstützt(.). Pat3_130317. In der Ist-Stand Erhebung in 2017 wurden Versorgungsdefizite in Bezug auf pflegerische Beratung und Anleitung (38% zufrieden bis sehr zufrieden) sowie im Einbezug der An- und Zugehörigen (33,3% zufrieden bis sehr zufrieden) deutlich. Auch der Entlassungsprozess wurde als Verbesserungswürdig betrachtet (64% zufrieden bis sehr zufrieden). Daher wurden eine aufsuchende Pflegeberatung, eine strukturierte Entlassungsplanung und das Führen einer interdisziplinären Fallbesprechung als Tätigkeiten der APN implementiert. Zudem wurde Assessments zur psychosozialen Unterstützung und zur Einschätzung von Palliativsymptomen etabliert. Eine Checkliste zur Überwachung des stationären Behandlungsverlaufs wurde ebenso implementiert. In den nachfolgenden drei Evaluationen konnte eine kontinuierliche Zufriedenheit mit dem Unterstützungsangebot abgebildet werden. Die aufsuchende Pflegeberatung wurden nun von deutlich verbessert erlebt (2017: 38%; 2018-2021:86%; 88%;85%), ebenso das Thema Entlassungsplanung (2017; 64%; 2018-2021; 100%;94%;100%). Auch der Einbezug der Angehörigen in den Behandlungsablauf nehmen die Patient:innen positiv wahr (2017: 33%; 2018:75%;57,2%,66%). Allerdings steigt dieser Wert nicht so stark wie die anderen Werte an, was auch mit dem Besuchsverbot im Rahmen der Covid-19 Pandemie zusammenhängt.

Schlussfolgerungen: Die Integration einer APN die speziell auf die Versorgungsbedürfnisse der neuroonkologischen Patient:innen und An- und Zugehörige ausgerichtet kann die Patientenzufriedenheit in Bezug auf Information, Beratung und Anleitung, Entlassungsplanung und Integration von Angehörigen positiv beeinflussen. Damit einhergehend ist ein größeren Empowerment der Patient:innen sowie deren An- und Zugehörige im Umgang mit der Erkrankung zu erwarten.

W-534

Advanced Practice Nurse (APN) Stroke – Personenzentrierte und Holistische Ansätze einer Clinical Nurse Specialist (CNS) in der klinischen Schlaganfallnachsorge anhand von ungedeckten Bedarfen

Selina Mooswald¹¹Kantonsspital Aarau, Neurologie, Aarau, Schweiz

Hintergrund: Schlaganfälle sind weltweit unter den häufigsten Ursachen von Tod oder Behinderungen und nehmen stetig zu. Rund 90% der Schlaganfälle und Re-Infarkte wären vermeidbar. Auswirkungen zeigen sich auf sozioökonomischer, gesellschaftlicher, innerfamiliärer, individueller, gesundheitspolitischer sowie struktureller Ebene. Für viele Schlaganfallüberlebende und ihre Angehörigen ist der akute Schlaganfall der Beginn der Adaptierung in dieser neuen Lebensrealität und geht mit vielen ungedeckten Bedarfen im klinischen Setting einher.

Ziele: Ziel der Forschungsarbeit war es, ungestillte Bedürfnisse zu eruieren und mögliche Handlungsfelder abzuleiten.

Fragestellung:

1. Welche Bedürfnisse und Versorgungslücken identifizieren Patient:innen nach einem Schlaganfall bezüglich des pflegerischen Betreuungsangebots während des stationären Aufenthaltes und inwiefern könnte eine CNS dort unterstützen?
2. Welche Bedürfnisse und Versorgungslücken identifizieren Angehörige nach einem Schlaganfall bezüglich des pflegerischen Betreuungsangebots während des stationären Aufenthaltes und inwiefern könnte eine CNS dort unterstützen?
3. Welche Bedürfnisse und Herausforderungen bezüglich der pflegerischen Versorgung von Menschen nach einem Schlaganfall identifizieren Pflegefachpersonen und wo sehen diese einen möglichen Unterstützungsbedarf durch eine CNS?
4. Welche Aufgaben einer APN in der Rolle der CNS lassen sich aus den identifizierten Herausforderungen und Bedürfnissen sowie dem Hamric Modell ableiten?

Methoden: Explorative qualitative Forschungsdesigns können, durch das subjektive Darlegen von sozialen Lebenswelten von innen heraus, Bedürfnisse beschreiben. Pflegefachpersonen der Neurologie und Stroke Unit KSA (n=4), Schlaganfallpatienten/innen mit > 2 neurologischen Ausfällen (n=4) sowie Angehörigen (n=4) nahmen an problemzentrierten, leitfadengestützten Interviews teil. Diese wurden verschriftlicht und anhand von fünf Themen strukturiert: Problematiken, Bedürfnisse, Informationsbedarf, Schulungsbedarf sowie psychosoziale Bedürfnisse. Kodiert wurde mit MAXQDA (computergestützte qualitative Daten- und Textanalyse). Die qualitative Inhaltsanalyse erfolgte nach Kuckartz. Mittels Subkategorien wurde die vorhandene Komplexität des Untersuchungsmaterials reduziert. Die Gütekriterien der Verfahrensdokumentation, der Regelgeleitetheit, der Nähe zum Gegenstand und der Kommunikativen Validierung wurden eingehalten.

Ergebnisse: Als Problemfelder der verschiedenen Akteuren/innen standen Aspekte bezüglich der Kommunikation, den strukturellen Ressourcen sowie dem Mangel an Personenzentrierung im Vordergrund. Die Interviews zeigten die Komplexität des Schlaganfalls auf, welcher mit seinen multidimensionalen Implikationen das gesamte private sowie professionelle Umfeld beeinflusst. Das interdisziplinäre Team sah sich ebenfalls mit diversen Herausforderungen im Behandlungsprozess konfrontiert. Für die klinische Betreuung bedeutet dies eine stetige Verbesserung der Zusammenarbeit sowie das bewusste Gegensteuern bei ungedeckten Bedarfen. „Ich würde es jetzt mal so moralischen Stress nennen, weil du ja [] siehst das Bedürfnis des Patienten wäre ein anderes [] und du kannst es nicht erfüllen.“ (PP3, Pos. 27). Sichtbar wurde zudem, dass ein psychosoziales Wirken in der Akutphase sowie darüber hinaus sinnstiftend ist. Aufgrund der gesammelten Erkenntnisse konnten diverse Aufgaben einer CNS abgeleitet werden.

Schlussfolgerungen: Patienten/innen und deren Angehörige brauchen flexiblere Unterstützung während des gesamten Pflege- und Rehabilitationsprozesses. Hierfür bedarf es neuer Modelle, welche diesen dynamischen Prozess berücksichtigen. Eine APN in der Rolle der CNS kann auf die individuelle Veränderlichkeit der Anforderungen personenzentriert eingehen. Dies bestätigt auch die Literatur.